

29^e CPLF

CONGRÈS DE PNEUMOLOGIE
DE LANGUE FRANÇAISE

**Tolérance et efficacité des thérapies ciblées post
immunothérapie dans les cancers bronchiques non à
petites cellules métastatiques avec altération
oncogénique
Etude TOXIMAD GFPC 04-2022**

Pierret T, Auliac JB, Ricordel C, Daniel C, Nguyen J, Guisier F, Swalduz A,
Curcio H, Desage AL, Bigay Game L, Huchot E, Falchero L, Doubre H, Bylicki O, Chouaid C,
Greillier L



29^e CPLF

CONGRÈS DE PNEUMOLOGIE
DE LANGUE FRANÇAISE

**PATHOLOGIES RESPIRATOIRES,
ENVIRONNEMENT ET CHANGEMENT CLIMATIQUE**

.....
ven. **24** → dim. **26 janvier 2025**
.....

Marseille — Parc Chanot

Déclaration des liens d'intérêts
J'ai actuellement, ou j'ai eu au
cours des trois dernières années,
une affiliation ou des intérêts
financiers ou intérêts de tout ordre
avec les sociétés commerciales
suivantes en lien avec la santé.

- Liens d'intérêt : Janssen, MSD, BMS, Takeda, Pfizer, Astra
Zeneca, Regeneron, Sanofi

- Liens d'intérêt en relation avec la présentation : Roche



29^e CPLF

CONGRÈS DE PNEUMOLOGIE
DE LANGUE FRANÇAISE

Introduction

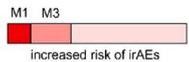
- L'utilisation concomitante ou séquentielle d'une immunothérapie (IO) anti PD-(L)1 puis d'une thérapie ciblée (TC) dans les CBNPC métastatique semble associée à une augmentation d'évènements indésirables [1-3].
- L'utilisation de l'IO est aujourd'hui possible aux différents stades de la maladie et la séquence avec une TC est fréquente.

[1] Désage AL et al. Toxicities associated with sequential or combined use of immune checkpoint inhibitors and small targeted therapies in non-small cell lung cancer: A critical review of the literature. *Cancer Treat Rev.* 2024 Sep

[2] Schoenfeld AJ et al. Severe immune-related adverse events are common with sequential PD-(L)1 blockade and osimertinib. *Ann Oncol.* 2019 May.

[3] Chour A, et al. Brief Report: Severe Sotorasib-Related Hepatotoxicity and Non-Liver Adverse Events Associated With Sequential Anti-Programmed Cell Death (Ligand)1 and Sotorasib Therapy in KRAS^{G12C}-Mutant Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2023 Oct

Hypothèse

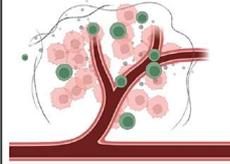


▲ last ICI infusion

● CD8+ T-cell

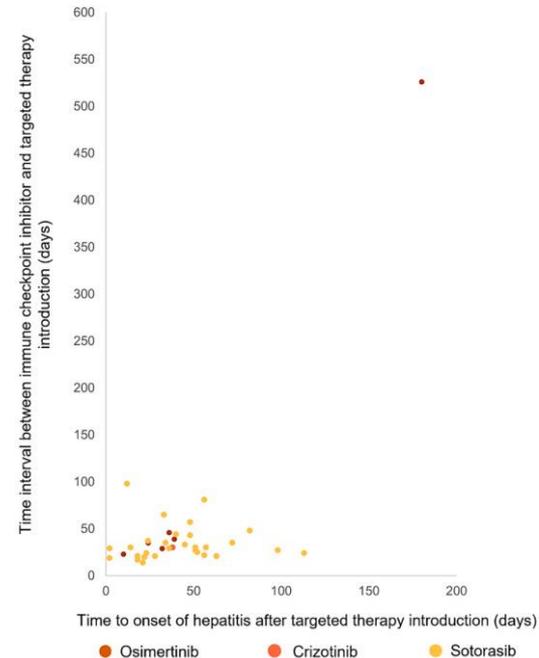
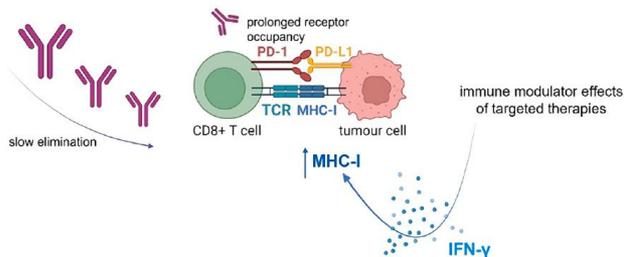
Y ICI

CD3+ CD8+ T-cell infiltration



ICIs

targeted therapies



29^e CPLF

CONGRÈS DE PNEUMOLOGIE
DE LANGUE FRANÇAISE

Méthodes

- Etude rétrospective multicentrique des patients inclus dans les études du GFPC: IMAD, IMAD-2, IMAD-3, IMMUNOADDICT qui évaluaient l'IO (+/- chimiothérapie) chez les patients avec addictions oncogéniques et ESCKEYP qui évaluaient le pembrolizumab chez les patients avec un statut PD-L1 > 50% (période inclusion 2015 à 2021)
- Inclusion des patients en cas de séquence thérapeutique IO puis TC.
- Données cliniques, biologiques, thérapeutiques issues des dossiers médicaux des patients.

29^e CPLF

CONGRÈS DE PNEUMOLOGIE
DE LANGUE FRANÇAISE

Méthodes

- Les critères d'évaluation principaux sont l'existence d'un effet indésirable de grade III-IV ou V sous TC (selon CTCAE) et d'un arrêt de traitement.
- Les critères secondaires sont la survie sans progression (SSP), survie globale (SG), l'efficacité évaluée selon RECIST (taux de réponse objective (ORR), taux de contrôle de la maladie (DCR)).

29^e CPLF

CONGRÈS DE PNEUMOLOGIE
DE LANGUE FRANÇAISE

Caractéristiques des patients

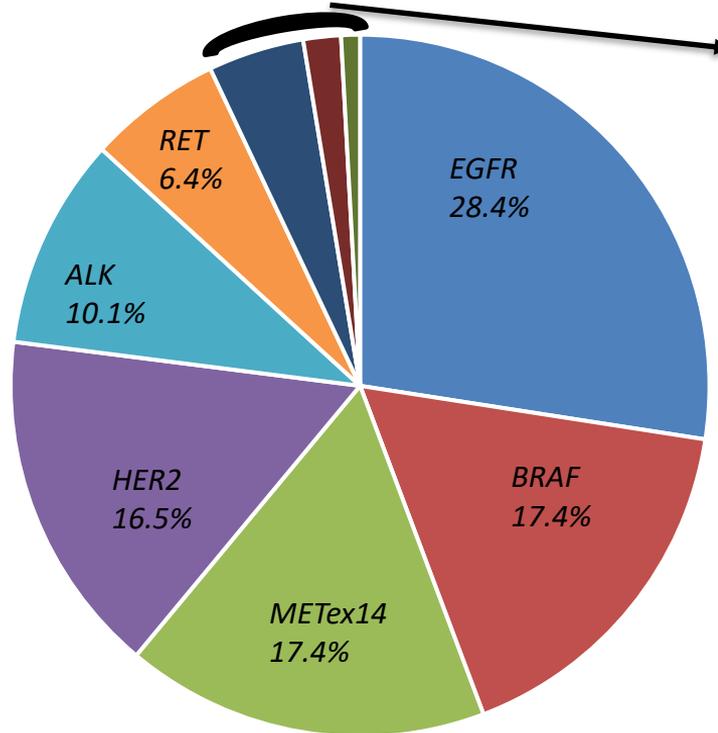
Caractéristiques à l'inclusion	N=109
Age médian au démarrage TC, médiane, années	67 (39-91)
Sexe féminin, n (%)	59 (54.1%)
Tabagisme, n (%)	
- Fumeur sévère	48 (44%)
- non fumeur	45 (41%)
Anatomo-pathologie, n (%)	
Adénocarcinome	101 (93%)
Statut PD-L1, n (%)	DM=27
<1%	20 (18%)
1-49%	17 (15.6%)
≥ 50%	45 (41.3%)

Caractéristiques des patients

29^e CPLF

CONGRÈS DE PNEUMOLOGIE
DE LANGUE FRANÇAISE

Test de biologie
moléculaire au
diagnostic
66%



KRAS, n=3 (4.6%)
NTRK, n=2 (1.8%)
ROS1, n=1 (0.9%)

■ EGFR ■ BRAF ■ METexon14 ■ HER2 ■ ALK ■ RET ■ KRAS ■ NTRK ■ ROS1

Caractéristiques des patients

29^e CPLF

CONGRÈS DE PNEUMOLOGIE
DE LANGUE FRANÇAISE

Au démarrage TC	n=109
Nombre de ligne antérieure, médiane	1 (1-7)
Tests moléculaires pré IO, n(%)	100%
- Tissu	91 (83%)
- Biopsie liquide	14 (12%)
- Les deux	4 (4%)
Délai entre IO et TC, médiane, jours	
Médiane	39 (1-1187)
délai < 30 jr	43 (39.4%)
délai < 90 jr	86 (79%)
PS à l'instauration de la TC, n(%)	DM = 8 (7.3%)
PS 0-1	71 (65.1%)
PS 2	25 (22.9%)
PS 3-4	6 (5.5%)

Au démarrage TC	N=109
Principales toxicités à l'immunothérapie (>5%), n(%)	
- insuffisance rénale	9 (8.3%)
- hépatite	6 (5.5%)
- dermatologique	16 (14.7%)
- dysthyroïdie	10 (9.2%)
Données biologiques introduction TC, n (%)	
- Anémie	31 (28.4%)
- Lymphopénie	21 (19.3%)
- cytolysé hépatique	9 (8.3%)
- insuffisance rénale	13 (11.9%)
- Hypothyroïdie	7 (6.4%)
Corticothérapie à l'initiation de la TC, n(%)	
oui	25 (23%)
dose médiane (mg/jour)	60 [40-60]

29^e CPLF

CONGRÈS DE PNEUMOLOGIE
DE LANGUE FRANÇAISE

Indications des TC

Anti-EGFR	33 (30.3%)	Anti-ALK	10 (9.2%)
osimertinib	25	lorlatinib	5
gefitinib	3	crizotinib	4
erlotinib	2	ceritinib	1
afatinib	1	Anti-RET	7 (6.4%)
amivantamab	2	pralsetinib	5
Anti-MET	19 (17.4%)	selpercatinib	1
crizotinib	11	vandetanib	1
capmatinib	8	anti-KRAS	3 (2.8%)
Anti-BRAF	18 (16.5%)	sotorasib	3
dabrafenib +trametinib	16	Anti-ROS1	1 (0.9%)
dabrafenib	2	lorlatinib	1
Anti-HER2	16 (14.7%)	Anti-NTRK	1 (0.9%)
trastuzumab	7	larotrectinib	1
trastuzumab deruxtecan	6		
trastuzumab pertuzumab	1		
pyrotinib	2		



	Atteinte cutanée	Troubles Hépato Biliaires	Troubles digestifs	Atteinte respiratoire	Réaction à la perfusion	Rénale	Troubles endocriniens	Œdèmes	Fièvre	Atteinte neurologique	Cardio-vasculaire	hémato toxicité
Nombre évènements / Grade CTCAE	n=20	n=16	n=28	n=7	n=1	n=10	n=2	n=11	n=13	n=6	n=11	n=9
Grade I-II	17	13	24	4	1	8	2	11	13	2	3	5
Grade III-IV	3	3	3	1		2				4	7	4
Grade V			1	2							1	
Délai médian d'apparition de la toxicité; en jours	n=18	n=16	n=25	n=5	n=1	n=8	n=1	n=11	n=12	n=3	n=10	n=9
	65	35,5	29	55	0	60,5	8	39	16,5	111	97,5	22
Conséquences	2	6	10	5		3		3	6	3	7	5
Arrêt définitif de traitement		1	3	3		1			2		3	3
Diminution de dose		5	5			1		2	3			
Hospitalisation		1	1	2					2	2	4	1
Décès			1	2							1	



29^e CPLF

CONGRÈS DE PNEUMOLOGIE
DE LANGUE FRANÇAISE

Comparaison des données d'efficacité

Type molécule	ORR Toximad/ littérature		DCR Toximad/ littérature		PFS médiane Toximad/ littérature		OS médiane Toximad / littérature	
Osimertinib (n=25)	16% (4/25)	-	44%	-	2.1 mois	-	7.3 mois	-
dabrafenib+ trametinib (n=16)	75% (12/16)	63% (BRF113928)	87.5%	75%	9 mois	8.6 mois	19 mois	25 mois
crizotinib (MET) (n=11)	36% (4/11)	32% (Profile1001)	73%	78%	5.7 mois	7.3 mois	14.7 mois	20.5 mois
Capmatinib (n=8)	75% (6/8)	44-68% (GEOMETRY)	100%	70-80%	7.7 mois	5.5 mois	14 mois	12-14 mois
Pralsetinib/ Selpercatinib (n=6)	71% (5/7)	59% (Arrow) 61% (Libretto001)	86%	90% et 94%	13.1 mois	16.5 mois (Arrow) 24.9 mois (Libretto001)	26 mois	?
lorlatinib (ALK) (n=5)	20% (1/5)	38.7% (phase II PF-06463922)	80%	68-88%	5 mois	7.3 mois	9.7 mois	20.7 mois

29^e CPLF

CONGRÈS DE PNEUMOLOGIE
DE LANGUE FRANÇAISE

Comparaison des données de toxicité

Effets indésirables (CTCAE)	osimertinib (n=25)	dabrafenib-trametinib (n=16)	crizotinib (n=15)	pralsetinib/ selpercatinib (n=8)	lorlatinib (n=6)	capmatinib (n=8)
toxicité grade III-IV-V	4 (16%) dont 1 grade V	10 (62.5%) dont 2 de grade V (respiratoire, digestif)	7 (46.6%) dont 1 Grade V (respiratoire)	1 (12.6%)	0 (0%)	4 (50%)
Arrêt de traitement	1 (4%)	3 (18.7%)	5 (30%) (digestifs et respiratoires)	1 (12.6%)	2 (33%)	2 (25%)
Littérature toxicité grade III-IV-V / arrêt traitement	23%/7%	49%/12%	25%/7%	56%/7%	50% / 5%	44% / 12%

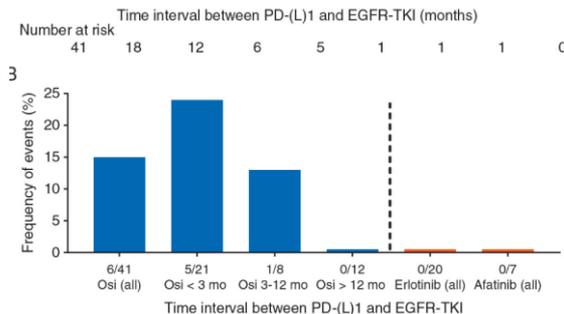
Cohorte globale avec 22% de grade III ou plus et 4.5% de décès après initiation de la séquence

29^e CPLF

CONGRÈS DE PNEUMOLOGIE
DE LANGUE FRANÇAISE

Comparaison des données de toxicités avec anti *EGFR* 1 et 2G

Inhibiteur de 1/2G anti <i>EGFR</i>	Grade I/II Adverse events cutanée	Grade I/II Adverse events digestif	Grade III-IV et V
Erlotinib Gefitinib Afatinib N=6	N=3 (50%) 100% résolution symptômes	N=2 (33%) 100% résolution symptômes	Aucun



Pas de signe de surcroît de toxicité des molécules ITK de 1ère et 2G anti *EGFR* en séquence

29^e CPLF

CONGRÈS DE PNEUMOLOGIE
DE LANGUE FRANÇAISE

Délai médian de la
séquence:
39 jours

Séquence immunothérapie-anticorps

Molécules	Effet indésirable tout grade de nature respiratoire	Grade III-IV
trastuzumab trastuzumab pertuzumab trastuzumab deruxtecan amivantamab N=16	Aucun	1 (7%)

Pas de signal de toxicité pulmonaire en cas d'utilisation séquentielle d'anticorps (bi-spécifique, conjugué ou monoclonal)

29^e CDIE

CONGRÈS
DE LA

Facteurs associés à la survenue de la toxicité

		Délai entre dernière dose IO et début thérapie ciblée		p
		<30 jours n=43	>/=30 jours n=66	
Toxicité globale				
	oui	24 (55,8)	32 (48,5)	ns
	non	19 (44,2)	34 (51,5)	
Toxicité de grade 3-4-5				
	oui	8 (18,6)	15 (22,7)	ns
	non	35 (81,4)	51 (77,3)	

		Délai entre dernière dose IO et début thérapie ciblée		p
		<90jours n=86	>/=90 jours n=23	
Toxicité globale				
	oui	56 (65,1)	16 (69,6)	ns
	non	30 (34,9)	7 (30,4)	
Toxicité de grade 3-4-5				
	oui	19 (22,1)	4 (17,4)	ns
	non	67 (77,9)	19 (82,6)	

29^e CPLF

CONGRÈS DE PNEUMOLOGIE
DE LANGUE FRANÇAISE

Facteurs associés à la survenue de la toxicité

Type mutation avant le début de la thérapie ciblée	n	(%)	Présence toxicité	(%)	Absence toxicité	(%)	p
EGFR	31	28,4	13	18,1	18	48,6	<0,001
ALK	11	10,1	6	8,3	4	10,8	ns
ROS1	1	0,9	0	0,0	1	2,7	ns
BRAF	19	17,4	14	19,4	4	10,8	ns
RET	7	6,4	5	6,9	2	5,4	ns
MET	19	17,4	17	23,6	2	5,4	0,02
HER2	16	14,7	11	15,3	5	13,5	ns
KRAS	3	2,8	3	4,2	0	0	ns

29^e CPLF

CONGRÈS DE PNEUMOLOGIE
DE LANGUE FRANÇAISE

Discussion

- La séquence IO puis TC semble associée à un surcroît de toxicité avec le crizotinib et l'association dabrafenib-trametinib.
- L'efficacité des TC semble identique pour les molécules comme le capmatinib, les anti *RET*, le dabrafenib-trametinib, crizotinib.
- Pas de facteur clinique ou délai associés à un surcroît de toxicité.
- Dans notre cohorte, les TC anti *EGFR* semblent moins associées à une toxicité de la séquence par rapport aux TC anti *MET*.

29^e CPLF

CONGRÈS DE PNEUMOLOGIE
DE LANGUE FRANÇAISE

Limites de l'étude

- Etude rétrospective multicentrique sur des patients multi traités avec des algorithmes thérapeutiques qui se sont modifiés (exemple *EGFR*)
- Faibles effectifs pour des effets indésirables peu fréquents
- Recueil des événements indésirables difficile
- Nombreux biais non pris en compte sur l'efficacité

29^e CPLF

CONGRÈS DE PNEUMOLOGIE
DE LANGUE FRANÇAISE

En pratique?

Patients traités par immunothérapie en situation localisée, localement avancée ou lors d'un contexte métastatique

Progression de la maladie avec indication d'une thérapie ciblée

Immunothérapie en cours ou arrêtée depuis moins de 3 mois

selpercatinib,
lorlatinib,
anti EGFR 1-2G,
mAb

dabrafenib-trametinib, capmatinib,
Osimertinib?
crizotinib, sotorasib

Intérêt d'une Corticothérapie?
Chimiothérapie d'attente?

Surveillance rapprochée

Immunothérapie arrêtée depuis plus
de 3 mois

Prescription thérapie ciblée

29^e CPLF

CONGRÈS DE PNEUMOLOGIE
DE LANGUE FRANÇAISE

Conclusion

- Dans notre cohorte, l'utilisation séquentielle d'une IO puis TC dans un contexte de CBNPC semble associée à une augmentation d'évènements indésirables.
- Plusieurs cohortes de patients ne semblent pas avoir de modifications de taux de réponse et PFS par rapport aux données de littérature (*MET, RET, BRAF*).
- Un testing moléculaire est nécessaire à tout stade de la maladie afin d'éviter une séquence potentiellement inutile et délétère lors des lignes ultérieures.

29^e CPLF

CONGRÈS DE PNEUMOLOGIE
DE LANGUE FRANÇAISE

Remerciements

- Association ARISTOT/ de l'AIR, Roche
- À l'ensemble des investigateurs du GFPC
- Pr Chouaid, Pr Stephane Dalle, Pr Duruisseaux et toute l'équipe Pneumologie GHE des HCL pour l'aide et la relecture