



Carcinomes bronchiques non à petites cellules: Quelle chimiothérapie de rattrapage?



Dr Michaël Duruisseaux

Unité d'Oncologie Thoracique
Clinique de Pneumologie
Hôpital Michallon, CHU de Grenoble



Conflits d'intérêt

→ **Liés aux activités de recherche clinique:**

Roche, Lilly, Astra Zeneca, Pfizer, Abbott, Boehringer, Novartis, Clovis Oncology, Actelion,

→ **Financement de congrès/réunions**

Roche, Lilly, Astra Zeneca

→ **INTRODUCTION**

Traitement personnalisé... pour une minorité de patients

→ **DEFINITION**

→ **MOLECULES DISPONIBLES**

Docetaxel

Pemetrexed

Erlotinib

→ **CHOIX DU TRAITEMENT DE DEUXIEME LIGNE**

Rôle de l'histologie

Chimiothérapie vs Erlotinib

Rôle des biomarqueurs

Quels patients traiter?

Proposition d'algorithme

→ **STRATEGIE D'AMELIORATION**

→ **CONCLUSION**

→ **INTRODUCTION**

Traitement personnalisé... pour une minorité de patients

→ **DEFINITION**

→ **MOLECULES DISPONIBLES**

Docetaxel

Pemetrexed

Erlotinib

→ **CHOIX DU TRAITEMENT DE DEUXIEME LIGNE**

Rôle de l'histologie

Chimiothérapie vs Erlotinib

Rôle des biomarqueurs

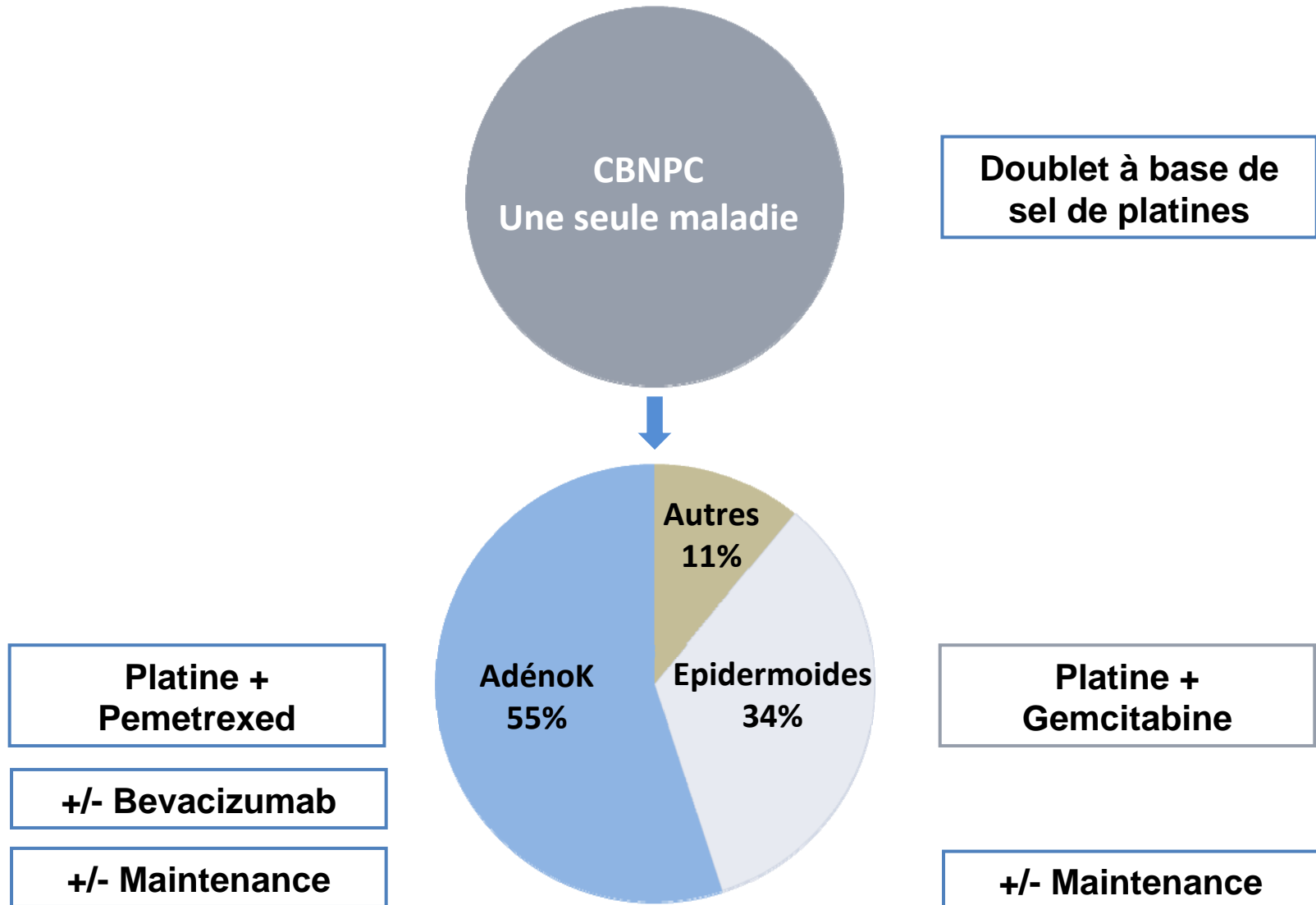
Quels patients traiter?

Proposition d'algorithme

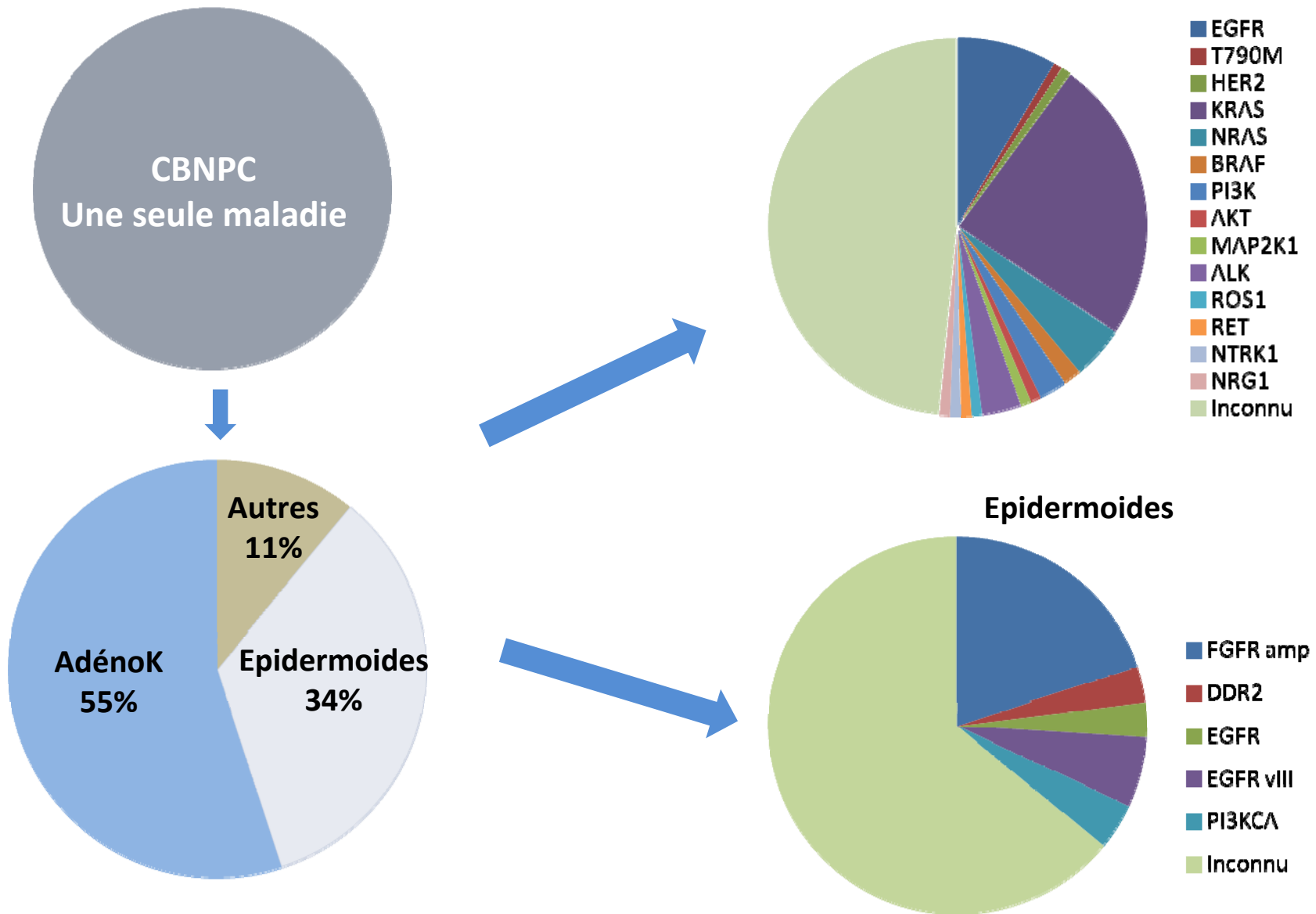
→ **STRATEGIE D'AMELIORATION**

→ **CONCLUSION**

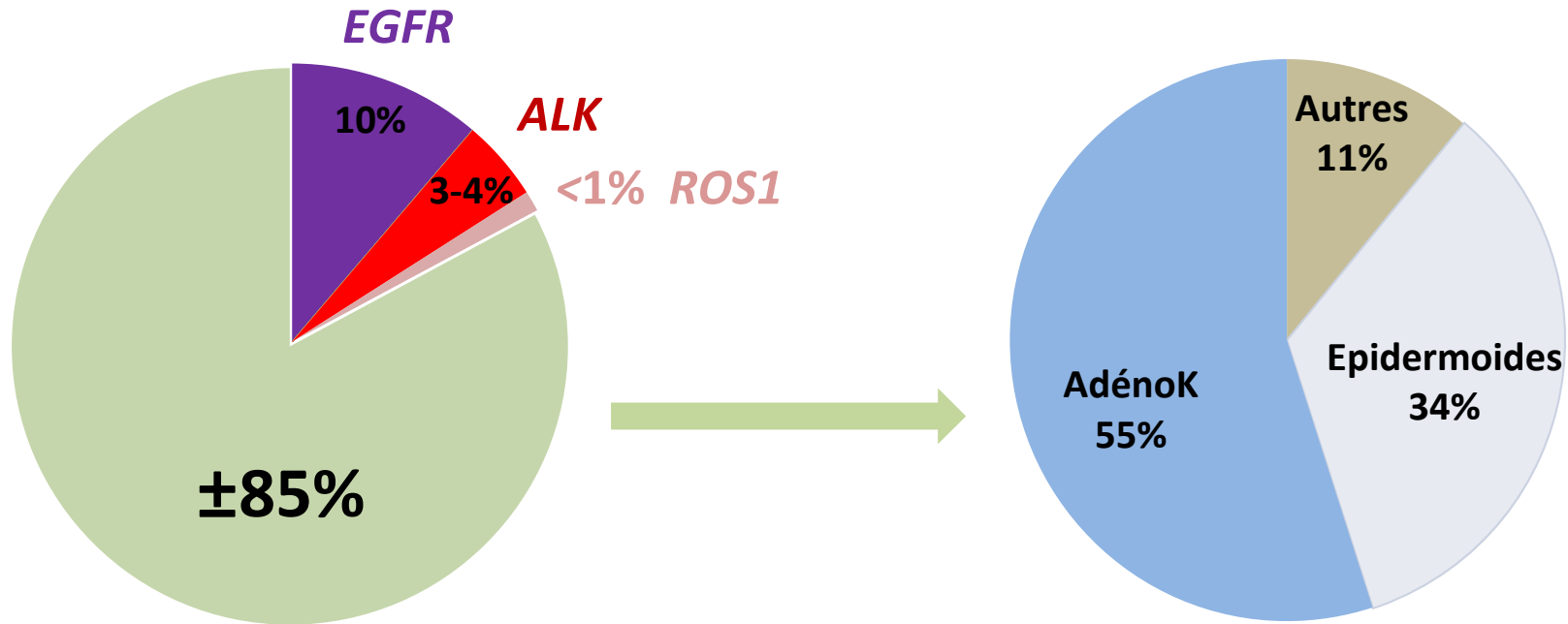
Traitement personnalisé



Traitement personnalisé



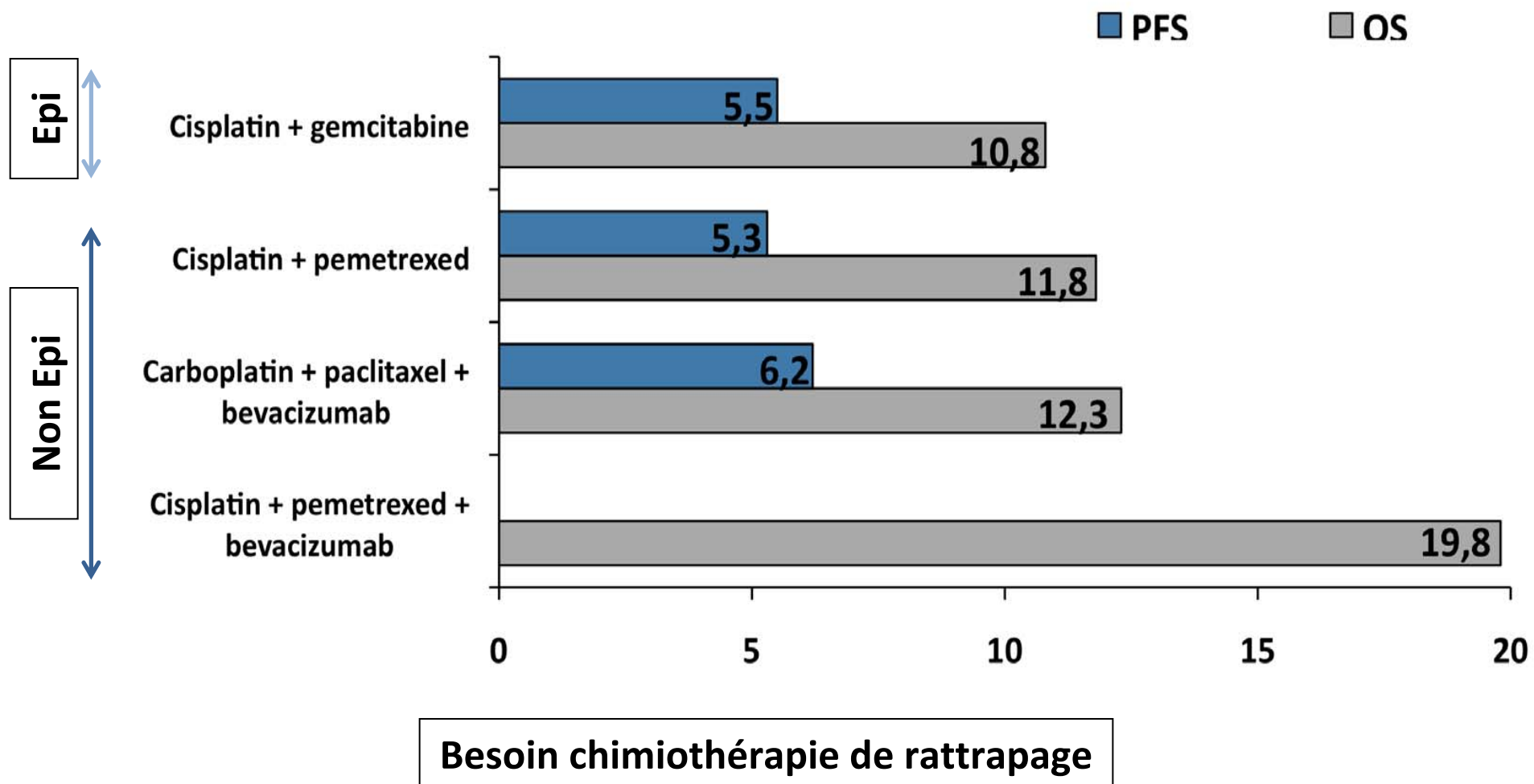
Traitement personnalisé... pour une minorité



Pas de mutation
« ciblables » en routine

Doublet sel de platine
(Pemetrexed/Gemcitabine)
+/- Bevacizumab
+/- maintenance

Traitement personnalisé... pour une minorité



→ **INTRODUCTION**

Traitement personnalisé... pour une minorité de patients

→ **DEFINITION**

→ **MOLECULES DISPONIBLES**

Docetaxel

Pemetrexed

Erlotinib

→ **CHOIX DU TRAITEMENT DE DEUXIEME LIGNE**

Rôle de l'histologie

Chimiothérapie vs Erlotinib

Rôle des biomarqueurs

Quels patients traiter?

Proposition d'algorithme

→ **STRATEGIE D'AMELIORATION**

→ **CONCLUSION**

Définition

PRESCRIPTION 2nd LIGNE = PROGRESSION

→ **RECIST**

→ **Evaluation bénéfice clinique**

→ **Définition non consensuelle: ex BR21**

→ **Progresseurs lents en cours de maintenance**

→ **Cas des traitements péri-opératoires**

→ **Cas des radio-chimiothérapies**

→ **INTRODUCTION**

Traitement personnalisé... pour une minorité de patients

→ **DEFINITION**

→ **MOLECULES DISPONIBLES**

Docetaxel

Pemetrexed

Erlotinib

→ **CHOIX DU TRAITEMENT DE DEUXIEME LIGNE**

Rôle de l'histologie

Chimiothérapie vs Erlotinib

Rôle des biomarqueurs

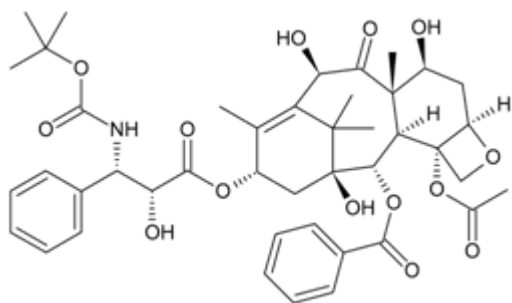
Quels patients traiter?

Proposition d'algorithme

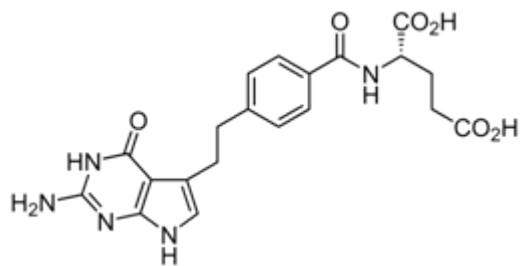
→ **STRATEGIE D'AMELIORATION**

→ **CONCLUSION**

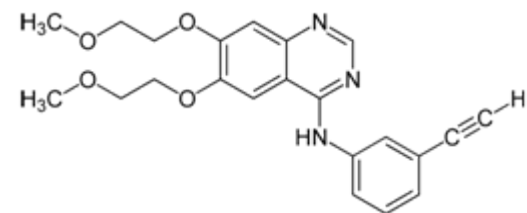
Molécules disponibles



Docetaxel



Pemetrexed



Erlotinib

→ **INTRODUCTION**

Traitement personnalisé... pour une minorité de patients

→ **DEFINITION**

→ **MOLECULES DISPONIBLES**

Docetaxel

Pemetrexed

Erlotinib

→ **CHOIX DU TRAITEMENT DE DEUXIEME LIGNE**

Rôle de l'histologie

Chimiothérapie vs Erlotinib

Rôle des biomarqueurs

Quels patients traiter?

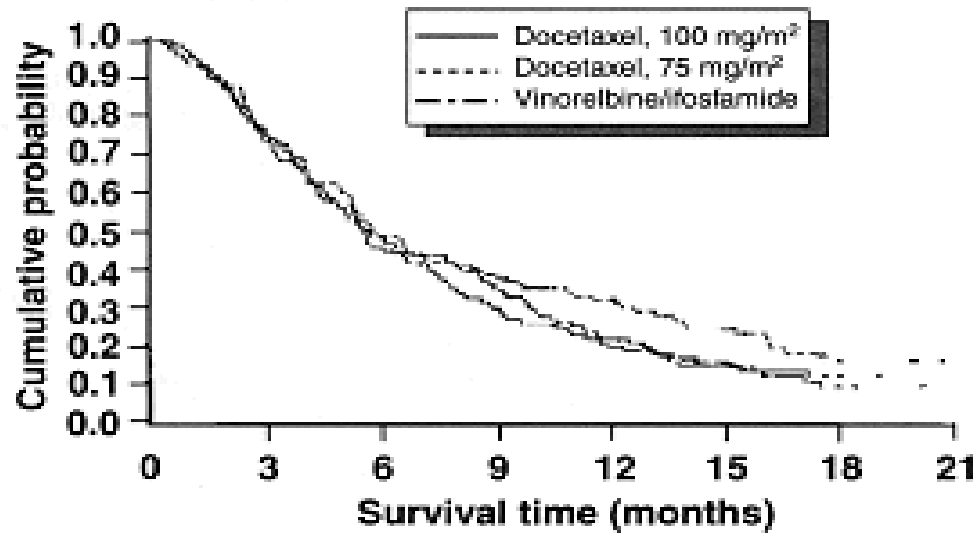
Proposition d'algorithme

→ **STRATEGIE D'AMELIORATION**

→ **CONCLUSION**

Docetaxel

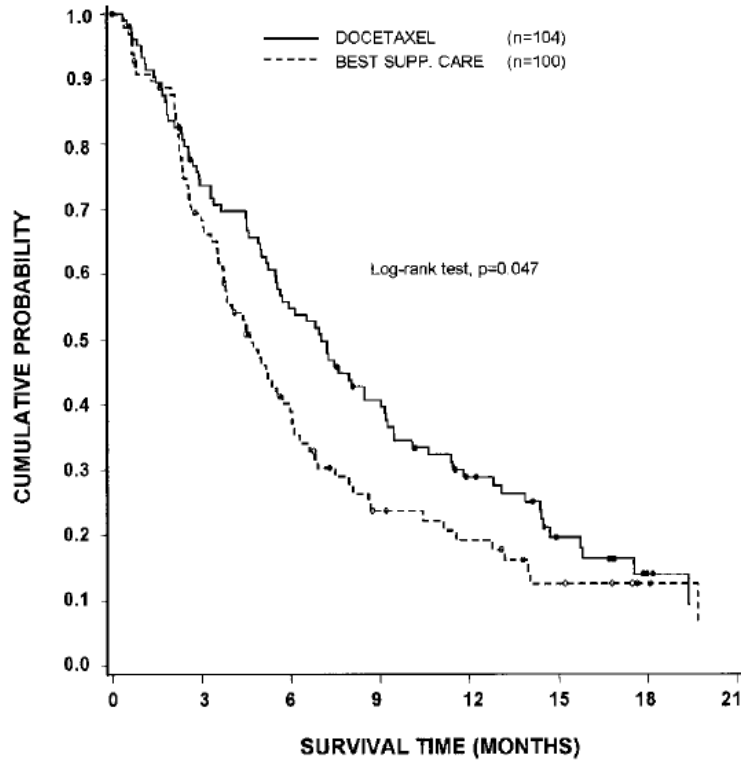
TAX 320: Docetaxel 75/100 vs Ifosfamide/Vinorelbine



Docetaxel 75: → Survie à un an 31% vs 19%
→ Taux de réponse 6,7% vs 0,8%

Docetaxel

TAX 317: Docetaxel 75/100 vs Meilleurs soins de support



Docetaxel : ➔ **Survie à un an 37% vs 19%**
 ➔ **Taux de réponse 7,1%**

Efficacité 2nd ligne

Etude	Traitement	RR (%)	Médiane survie (mois)	Survie à 1 an (%)
TAX 320	Docetaxel 75	6,7	-	31
	Docetaxel 100	10,8	-	21
	Ifosfamide/vino	0,8	-	19
TAX 317	Docetaxel	7,1	7,0	37
	MSS	-	4,6	12

Efficacité 2nd ligne

Etude	Traitement	RR (%)	Médiane survie (mois)	Survie à 1 an (%)
TAX 320	Docetaxel 75	6,7	-	31
	Docetaxel 100	10,8	-	21
	Ifosfamide/vino	0,8	-	19
TAX 317	Docetaxel	7,1	7,0	37
	MSS	-	4,6	12

→ INTRODUCTION

Traitement personnalisé... pour une minorité de patients

→ DEFINITION

→ MOLECULES DISPONIBLES

Docetaxel

Pemetrexed

Erlotinib

→ CHOIX DU TRAITEMENT DE DEUXIEME LIGNE

Rôle de l'histologie

Chimiothérapie vs Erlotinib

Rôle des biomarqueurs

Quels patients traiter?

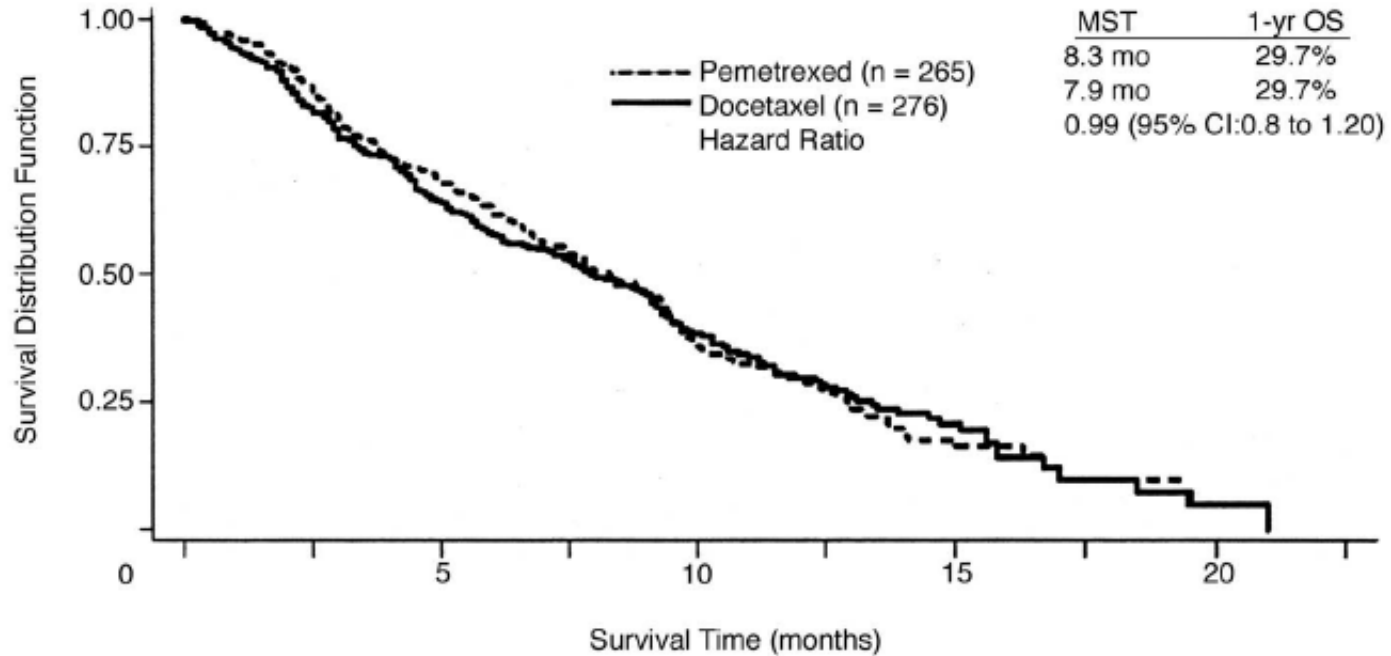
Proposition d'algorithme

→ STRATEGIE D'AMELIORATION

→ CONCLUSION

Pemetrexed

Pemetrexed vs Docetaxel 75

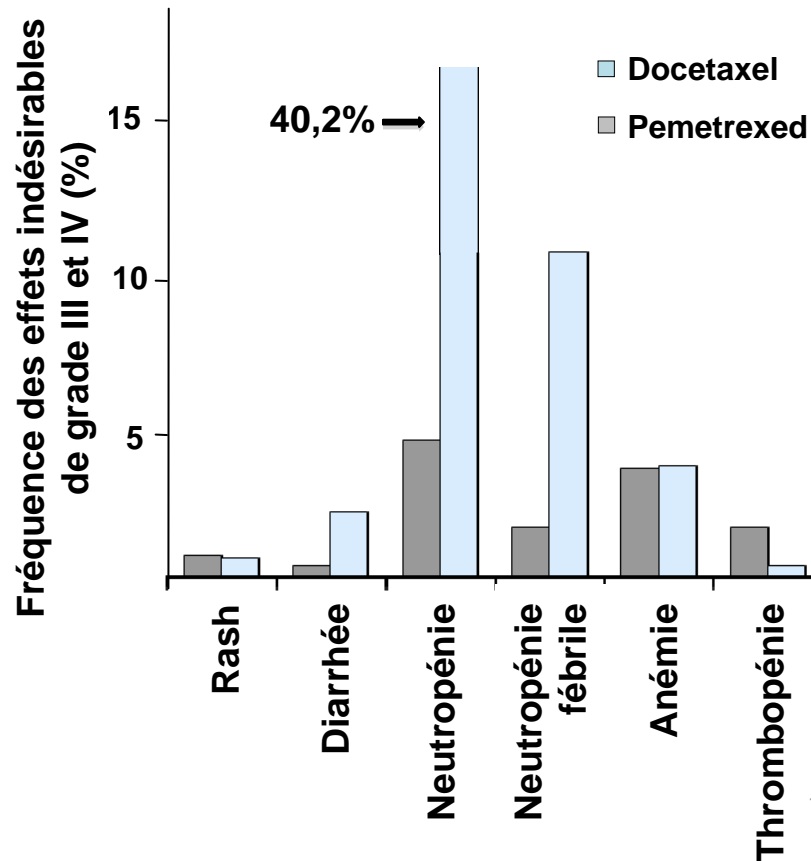


Pts At Risk					
Pemetrexed	283	189	78	16	0
Docetaxel	288	177	78	19	1

Survie: PEMETREXED = DOCETAXEL

Pemetrexed

Pemetrexed vs Docetaxel 75



Profil tolérance: PEMETREXED > DOCETAXEL

Efficacité 2nd ligne

Etude	Traitement	RR (%)	Médiane survie (mois)	Survie à 1 an (%)
TAX 320	Docetaxel 75	6,7	-	31
	Docetaxel 100	10,8	-	21
	Ifosfamide/vino	0,8	-	19
TAX 317	Docetaxel	7,1	7,0	37
	MSS	-	4,6	12
Hanna	Pemetrexed	9,1	8,3	29,7
	Docetaxel 75	8,8	7,9	29,7

Efficacité 2nd ligne

Etude	Traitement	RR (%)	Médiane survie (mois)	Survie à 1 an (%)
TAX 320	Docetaxel 75	6,7	-	31
	Docetaxel 100	10,8	-	21
	Ifosfamide/vino	0,8	-	19
TAX 317	Docetaxel	7,1	7,0	37
	MSS	-	4,6	12
Hanna	Pemetrexed	9,1	8,3	29,7
	Docetaxel 75	8,8	7,9	29,7

→ **INTRODUCTION**

Traitement personnalisé... pour une minorité de patients

→ **DEFINITION**

→ **MOLECULES DISPONIBLES**

Docetaxel

Pemetrexed

Erlotinib

→ **CHOIX DU TRAITEMENT DE DEUXIEME LIGNE**

Rôle de l'histologie

Chimiothérapie vs Erlotinib

Rôle des biomarqueurs

Quels patients traiter?

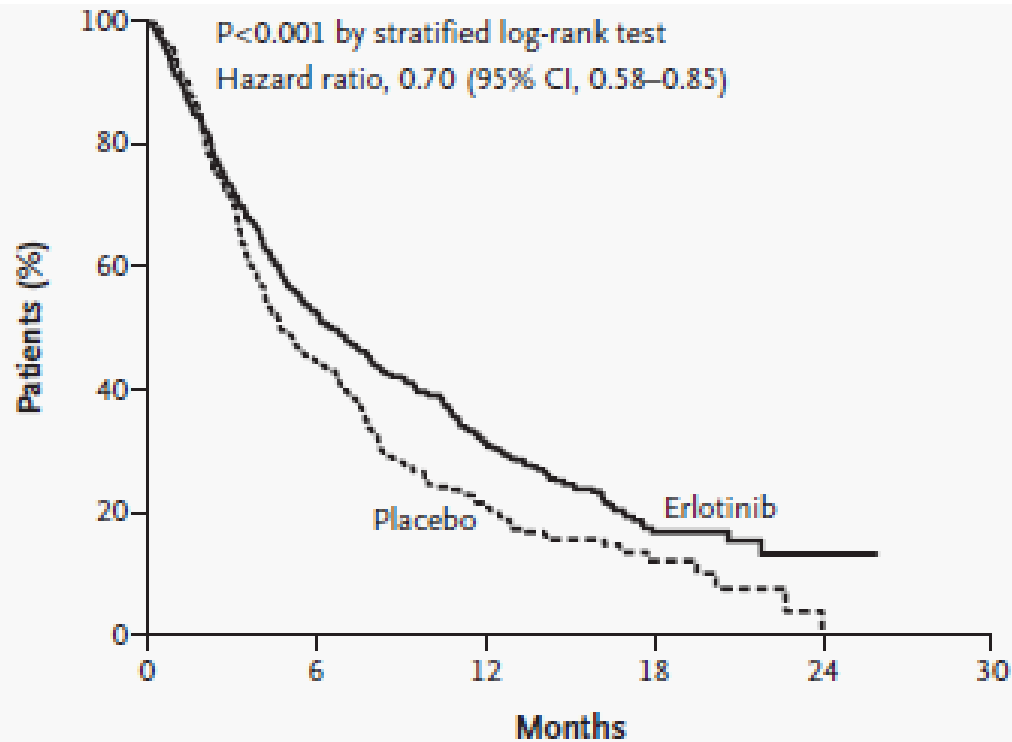
Proposition d'algorithme

→ **STRATEGIE D'AMELIORATION**

→ **CONCLUSION**

Erlotinib

BR21: Erlotinib vs Placebo



Erlotinib: → Médiane de survie 6,7 mois vs 4,7
→ Taux de réponse 8,9%

Efficacité 2nd ligne

Etude	Traitement	RR (%)	Médiane survie (mois)	Survie à 1 an (%)
TAX 320	Docetaxel 75	6,7	-	31
	Docetaxel 100	10,8	-	21
	Ifosfamide/vino	0,8	-	19
TAX 317	Docetaxel	7,1	7,0	37
	MSS	-	4,6	12
Hanna	Pemetrexed	9,1	8,3	29,7
	Docetaxel 75	8,8	7,9	29,7
BR21	Erlotinib	8,9	6,7	-
	Placebo	<1	4,7	-

MSS: meilleurs soins de confort

Fossella JCO 2000, Shepherd JCO 2000, Hanna JCO 2004, Shepherd NEJM 2005

Efficacité 2nd ligne

Etude	Traitement	RR (%)	Médiane survie (mois)	Survie à 1 an (%)
TAX 320	Docetaxel 75	6,7	-	31
	Docetaxel 100	10,8	-	21
	Ifosfamide/vino	0,8	-	19
TAX 317	Docetaxel	7,1	7,0	37
	MSS	-	4,6	12
Hanna	Pemetrexed	9,1	8,3	29,7
	Docetaxel 75	8,8	7,9	29,7
BR21	Erlotinib	8,9	6,7	-
	Placebo	<1	4,7	-

MSS: meilleurs soins de confort

Fossella JCO 2000, Shepherd JCO 2000, Hanna JCO 2004, Shepherd NEJM 2005

→ **INTRODUCTION**

Traitement personnalisé... pour une minorité de patients

→ **DEFINITION**

→ **MOLECULES DISPONIBLES**

Docetaxel

Pemetrexed

Erlotinib

→ **CHOIX DU TRAITEMENT DE DEUXIEME LIGNE**

Rôle de l'histologie

Chimiothérapie vs Erlotinib

Rôle des biomarqueurs

Quels patients traiter?

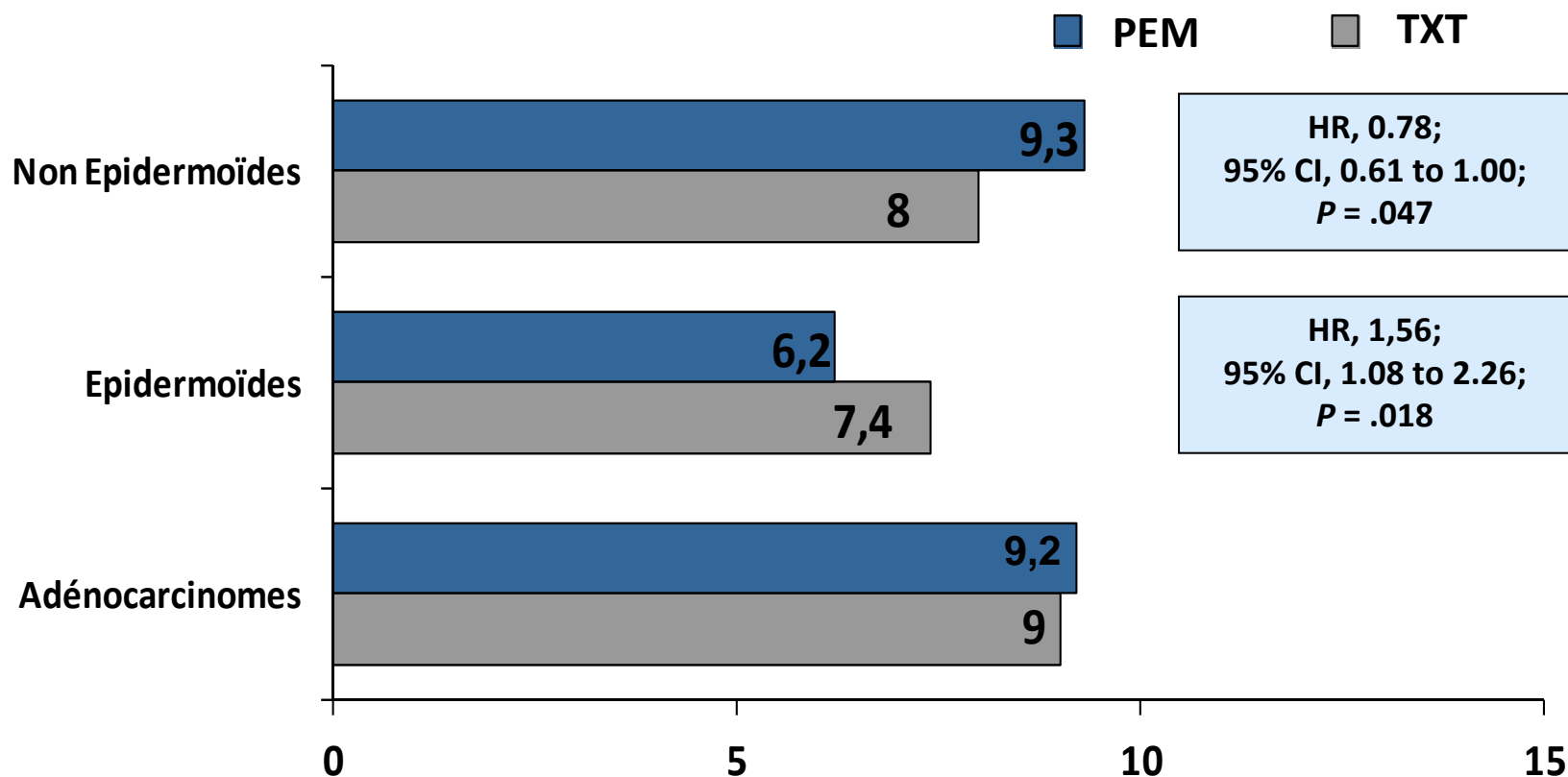
Proposition d'algorithme

→ **STRATEGIE D'AMELIORATION**

→ **CONCLUSION**

Choix du traitement de deuxième ligne

ROLE PREPONDERANT DE L'HISTOLOGIE



Pemetrexed prescrit uniquement dans les non épidermoïdes

→ INTRODUCTION

Traitement personnalisé... pour une minorité de patients

→ DEFINITION

→ MOLECULES DISPONIBLES

Docetaxel

Pemetrexed

Erlotinib

→ CHOIX DU TRAITEMENT DE DEUXIEME LIGNE

Rôle de l'histologie

Chimiothérapie vs Erlotinib

Rôle des biomarqueurs

Quels patients traiter?

Proposition d'algorithme

→ STRATEGIE D'AMELIORATION

→ CONCLUSION

Choix du traitement de deuxième ligne

CHIMIOThERAPIE vs ERLOTINIB

Etude	Traitement	Traitement	SSP (mois)	p	SG (mois)	p
TITAN	Non sélectionnés sur <i>EGFR</i> Progresseurs sous 1ere ligne	Erlotinib	2,0	0,09	14,8	0,53
		Docetaxel/P emetrexed	3,2		12,2	
TAILOR	<i>EGFR</i> sauvage	Erlotinib	2,4	0,02	5,4	0,10
		Docetaxel	2,9		8,2	
Karampezis	Non sélectionnés sur <i>EGFR</i>	Erlotinib	3,6	0,36	8,2	0,986
		Pemetrexed	2,9		10,1	
DELTA	Non sélectionnés sur <i>EGFR</i>	Erlotinib	2,0	0,09	14,8	0,53
		Docetaxel	3,2		12,2	

Choix du traitement de deuxième ligne

CHIMIOThERAPIE vs ERLOTINIB

Etude	Traitement	Traitement	SSP (mois)	p	SG (mois)	p
TITAN	Non sélectionnés sur <i>EGFR</i> Progresseurs sous 1ere ligne	Erlotinib	2,0	0,09	14,8	0,53
		Docetaxel/P emetrexed	3,2		12,2	
TAILOR	<i>EGFR</i> sauvage	Erlotinib	2,4	0,02	5,4	0,10
		Docetaxel	2,9		8,2	
Karampeazis	Non sélectionnés sur <i>EGFR</i>	Erlotinib	3,6	0,36	8,2	0,986
		Pemetrexed	2,9		10,1	
DELTA	Non sélectionnés sur <i>EGFR</i>	Erlotinib	2,0	0,09	14,8	0,53
		Docetaxel	3,2		12,2	

Choix du traitement de deuxième ligne

CHIMIOThERAPIE vs ERLOTINIB

Etude	Traitement	Traitement	SSP (mois)	p	SG (mois)	p
TITAN	Non sélectionnés sur <i>EGFR</i> Progresseurs sous 1ere ligne	Erlotinib	2,0	0,09	14,8	0,53
		Docetaxel/P emetrexed	3,2		12,2	
TAILOR	<i>EGFR</i> sauvage	Erlotinib	2,4	0,02	5,4	0,10
		Docetaxel	2,9		8,2	
Karampeazis	Non sélectionnés sur <i>EGFR</i>	Erlotinib	3,6	0,36	8,2	0,986
		Pemetrexed	2,9		10,1	
DELTA	Non sélectionnés sur <i>EGFR</i>	Erlotinib	2,0	0,09	14,8	0,53
		Docetaxel	3,2		12,2	

Choix du traitement de deuxième ligne

CHIMIOThERAPIE vs ERLOTINIB

Etude	Traitement	Traitement	SSP (mois)	p	SG (mois)	p
TITAN	Non sélectionnés sur <i>EGFR</i> Progresseurs sous 1ere ligne	Erlotinib	2,0	0,09	14,8	0,53
		Docetaxel/P emetrexed	3,2		12,2	
TAILOR	<i>EGFR</i> sauvage	Erlotinib	2,4	0,02	5,4	0,10
		Docetaxel	2,9		8,2	
Karampeazis	Non sélectionnés sur <i>EGFR</i>	Erlotinib	3,6	0,36	8,2	0,986
		Pemetrexed	2,9		10,1	
DELTA	Non sélectionnés sur <i>EGFR</i>	Erlotinib	2,0	0,09	14,8	0,53
		Docetaxel	3,2		12,2	

Choix du traitement de deuxième ligne

CHIMIOThERAPIE vs ERLOTINIB

Etude	Traitement	Traitement	SSP (mois)	p	SG (mois)	p
TITAN	Non sélectionnés sur <i>EGFR</i> Progresseurs sous 1ere ligne	Erlotinib	2,0	0,09	14,8	0,53
		Docetaxel/P emetrexed	3,2		12,2	
TAILOR	<i>EGFR</i> sauvage	Erlotinib	2,4	0,02	5,4	0,10
		Docetaxel	2,9		8,2	
Karampeazis	Non sélectionnés sur <i>EGFR</i>	Erlotinib	3,6	0,36	8,2	0,986
		Pemetrexed	2,9		10,1	
DELTA	Non sélectionnés sur <i>EGFR</i>	Erlotinib	2,0	0,09	14,8	0,53
		Docetaxel	3,2		12,2	

Choix du traitement de deuxième ligne

CHIMIOThERAPIE vs ERLOTINIB

Etude	Traitement	Traitement	SSP (mois)	p	SG (mois)	p
TITAN	Non sélectionnés sur <i>EGFR</i> Progresseurs sous 1ere ligne	Erlotinib	2,0	0,09	14,8	0,53
		Docetaxel/P emetrexed	3,2		12,2	
TAILOR	<i>EGFR</i> sauvage	Erlotinib	2,4	0,02	5,4	0,10
		Docetaxel	2,9		8,2	
Karampeazis	Non sélectionnés sur <i>EGFR</i>	Erlotinib	3,6	0,36	8,2	0,986
		Pemetrexed	2,9		10,1	
DELTA	Non sélectionnés sur <i>EGFR</i>	Erlotinib	2,0	0,09	14,8	0,53
		Docetaxel	3,2		12,2	

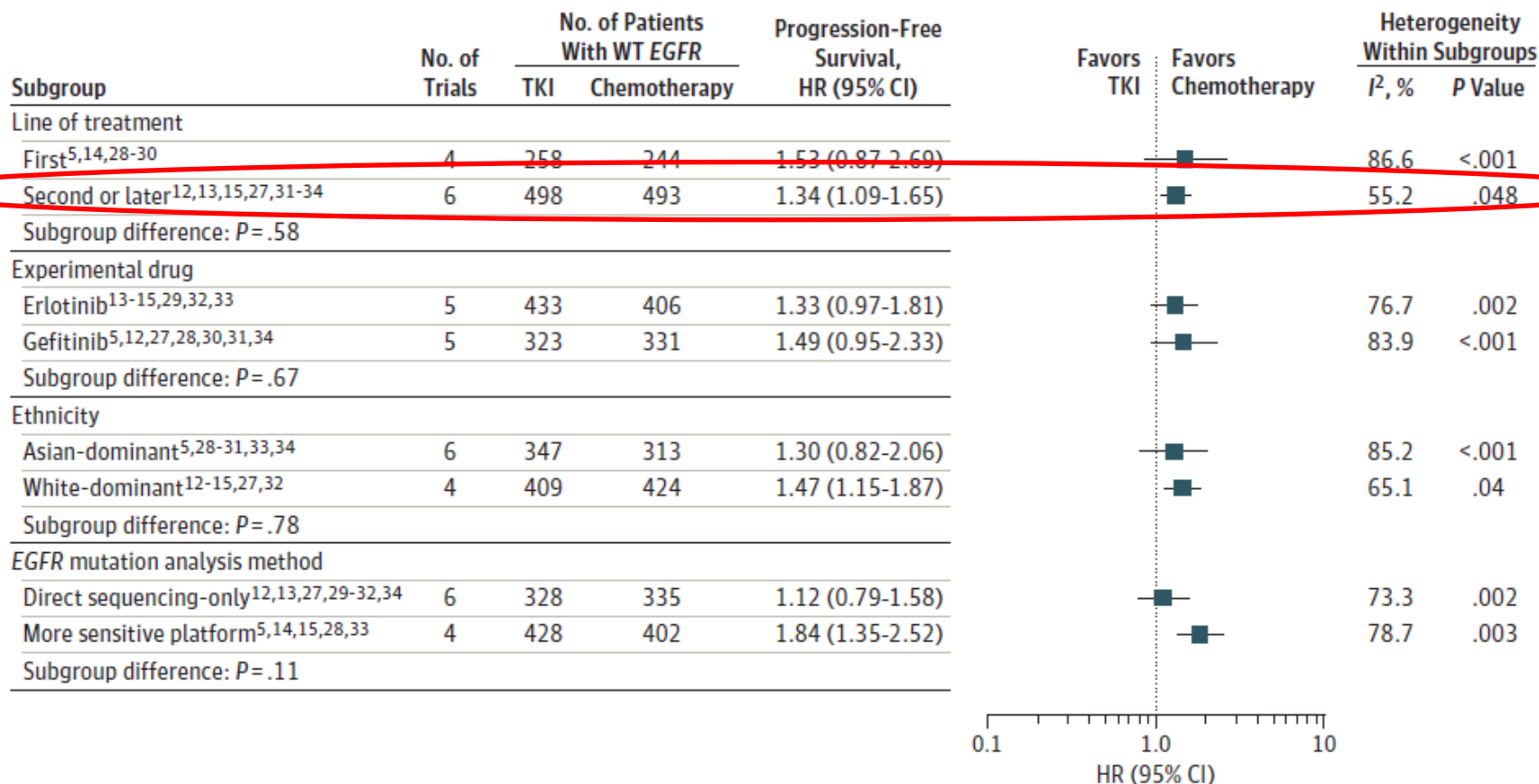
Choix du traitement de deuxième ligne

CHIMIOThERAPIE vs ERLOTINIB

Etude	Traitement	Traitement	SSP (mois)	p	SG (mois)	p
TITAN	Non sélectionnés sur <i>EGFR</i> Progresseurs sous 1ere ligne	Erlotinib	2,0	0,09	14,8	0,53
		Docetaxel/P emetrexed	3,2		12,2	
TAILOR	<i>EGFR</i> sauvage	Erlotinib	2,4	0,02	5,4	0,10
		Docetaxel	2,9		8,2	
Karampeazis	Non sélectionnés sur <i>EGFR</i>	Erlotinib	3,6	0,36	8,2	0,986
		Pemetrexed	2,9		10,1	
DELTA	Non sélectionnés sur <i>EGFR</i>	Erlotinib	2,0	0,09	14,8	0,53
		Docetaxel	3,2		12,2	

Choix du traitement de deuxième ligne

CHIMIOThERAPIE vs ERLOTINIB

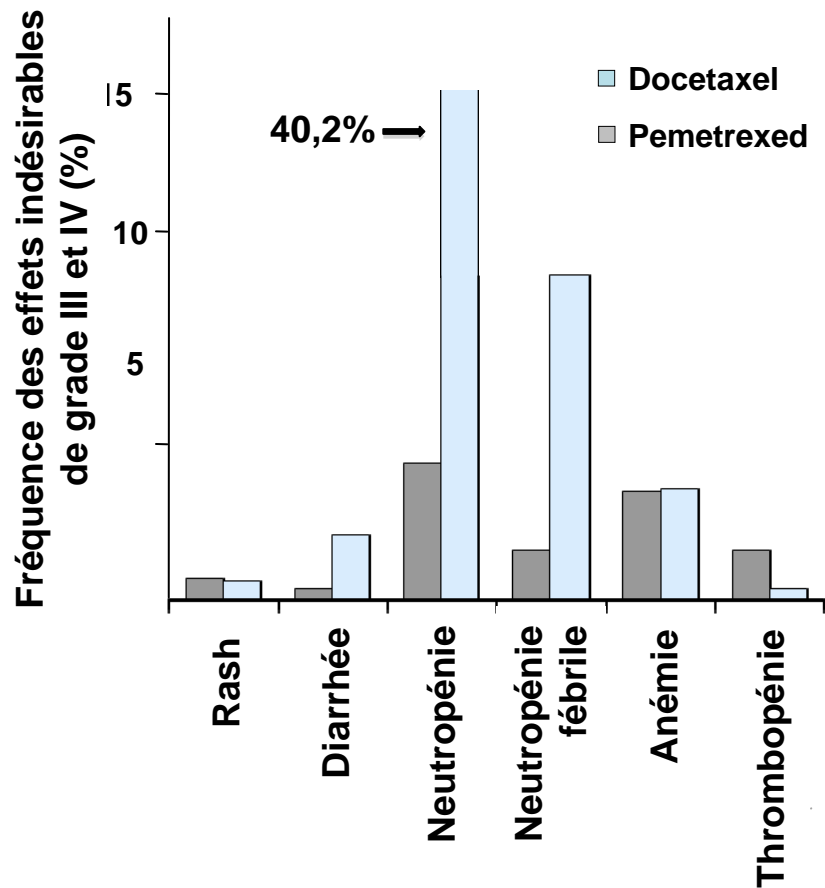
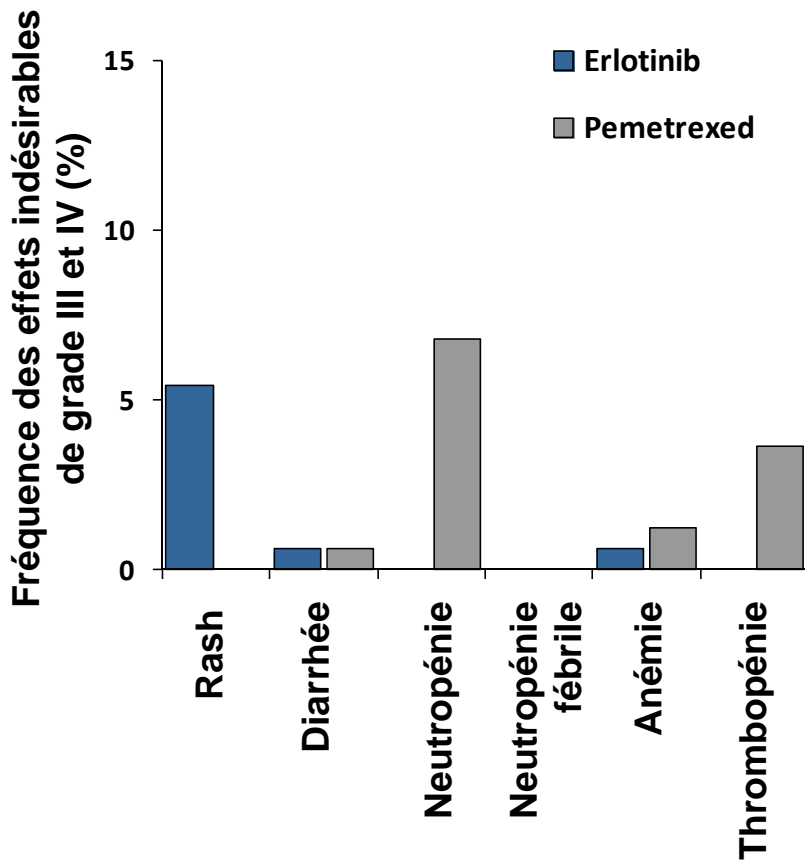


Taux de réponse/PFS: Chimiothérapie > Erlotinib ...

Survie Globale : Chimiothérapie = Erlotinib

Choix du traitement de deuxième ligne

CHIMIOOTHERAPIE vs ERLOTINIB



Profil tolérance: **ERLOTINIB > PEMETREXED > DOCETAXEL**

→ INTRODUCTION

Traitement personnalisé... pour une minorité de patients

→ DEFINITION

→ MOLECULES DISPONIBLES

Docetaxel

Pemetrexed

Erlotinib

→ CHOIX DU TRAITEMENT DE DEUXIEME LIGNE

Rôle de l'histologie

Chimiothérapie vs Erlotinib

Rôle des biomarqueurs

Quels patients traiter?

Proposition d'algorithme

→ STRATEGIE D'AMELIORATION

→ CONCLUSION

Choix du traitement de deuxième ligne

ROLE DES BIOMARQUEURS

AUCUN

→ **INTRODUCTION**

Traitement personnalisé... pour une minorité de patients

→ **DEFINITION**

→ **MOLECULES DISPONIBLES**

Docetaxel

Pemetrexed

Erlotinib

→ **CHOIX DU TRAITEMENT DE DEUXIEME LIGNE**

Rôle de l'histologie

Chimiothérapie vs Erlotinib

Rôle des biomarqueurs

Quels patients traiter?

Proposition d'algorithme

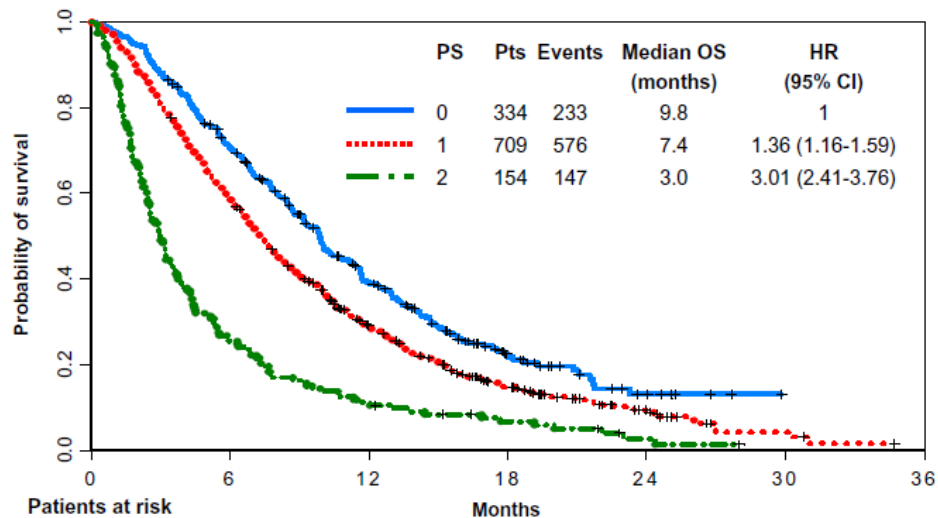
→ **STRATEGIE D'AMELIORATION**

→ **CONCLUSION**

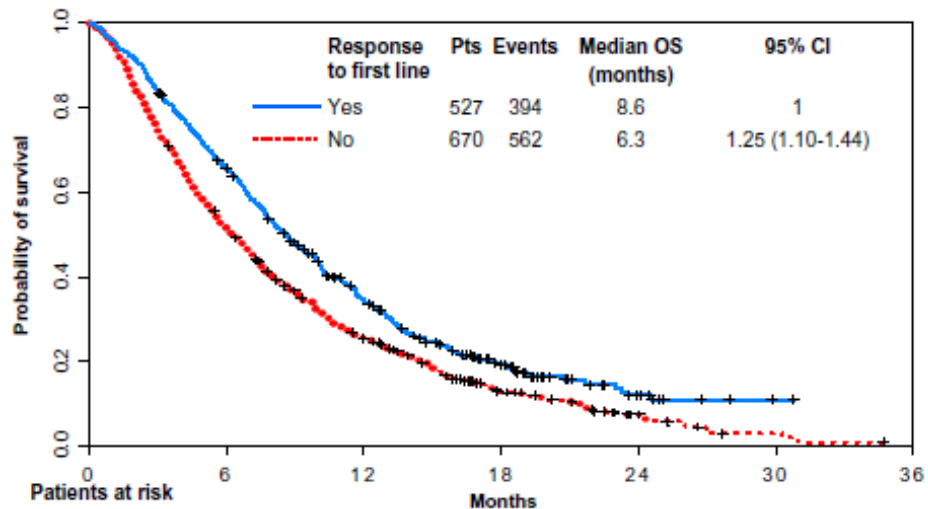
Choix du traitement de deuxième ligne

QUELS PATIENTS TRAITER?

PS 0 vs PS 1 vs PS 2

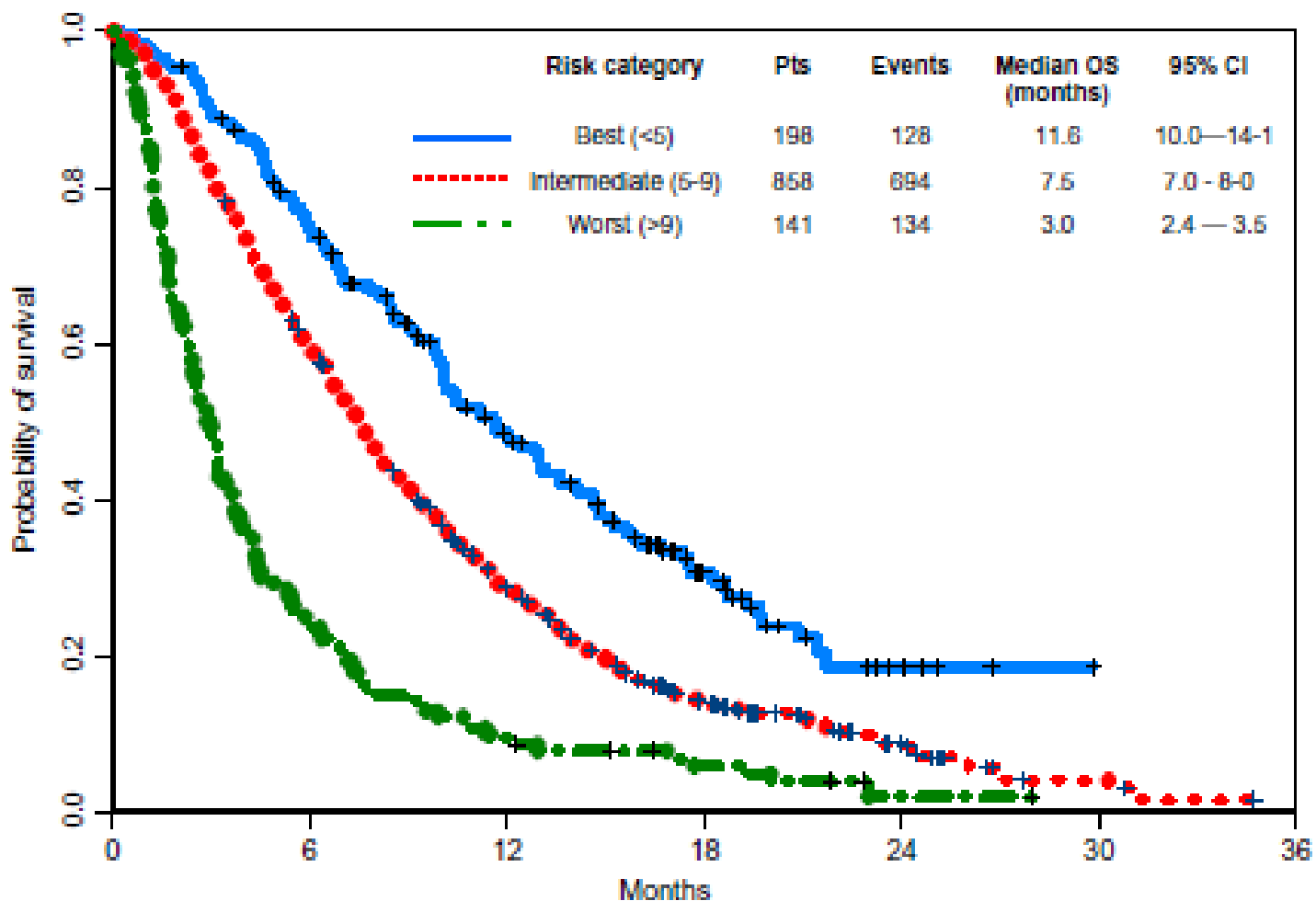


Réponse à la 1^{ère} ligne



Choix du traitement de deuxième ligne

QUELS PATIENTS TRAITER?



→ INTRODUCTION

Traitement personnalisé... pour une minorité de patients

→ DEFINITION

→ MOLECULES DISPONIBLES

Docetaxel

Pemetrexed

Erlotinib

→ CHOIX DU TRAITEMENT DE DEUXIEME LIGNE

Rôle de l'histologie

Chimiothérapie vs Erlotinib

Rôle des biomarqueurs

Quels patients traiter?

Proposition d'algorithme

→ STRATEGIE D'AMELIORATION

→ CONCLUSION

Choix du traitement de deuxième ligne

- **Performance Status:** PS4: pas de traitement
PS3: Erlotinib
PS0-2: chimiothérapie ou erlotinib
- **Réponse au traitement de 1^{ère} ligne**
- **Traitement reçu en 1^{ère} ligne et maintenance**
- **Histologie**
- **Souhait du patient: erlotinib traitement ambulatoire/bien toléré**

Carcinome épidermoïde de stade IV

Chimiothérapie à base de sels de platines

Pas de maintenance
ou
maintenance gemcitabine

Maintenance erlotinib
(maladie stable)

Docetaxel
ou
Erlotinib
(souhait du patient)

Docetaxel

Erlotinib
ou
Docetaxel

Pas de traitement validé

Première ligne

2^e ligne

3^e ligne

Carcinome non-épidermoïde de stade IV

Doublet par platine-pemetrexed +/- bevacizumab

Doublet par platine sans pemetrexed +/- bevacizumab

Maintenance pemetrexed et/ou bevacizumab

Maintenance pemetrexed

Maintenance erlotinib (maladie stable)

Maintenance bevacizumab ou absence de maintenance

Docetaxel ou Erlotinib (souhait du patient)

Docetaxel ou Erlotinib (souhait du patient)

Pemetrexed

Pemetrexed

Erlotinib ou Docetaxel

Erlotinib ou Docetaxel

Docetaxel

Docetaxel ou Erlotinib

Première ligne

2^e ligne

3^e ligne

→ **INTRODUCTION**

Traitement personnalisé... pour une minorité de patients

→ **DEFINITION**

→ **MOLECULES DISPONIBLES**

Docetaxel

Pemetrexed

Erlotinib

→ **CHOIX DU TRAITEMENT DE DEUXIEME LIGNE**

Rôle de l'histologie

Chimiothérapie vs Erlotinib

Rôle des biomarqueurs

Quels patients traiter?

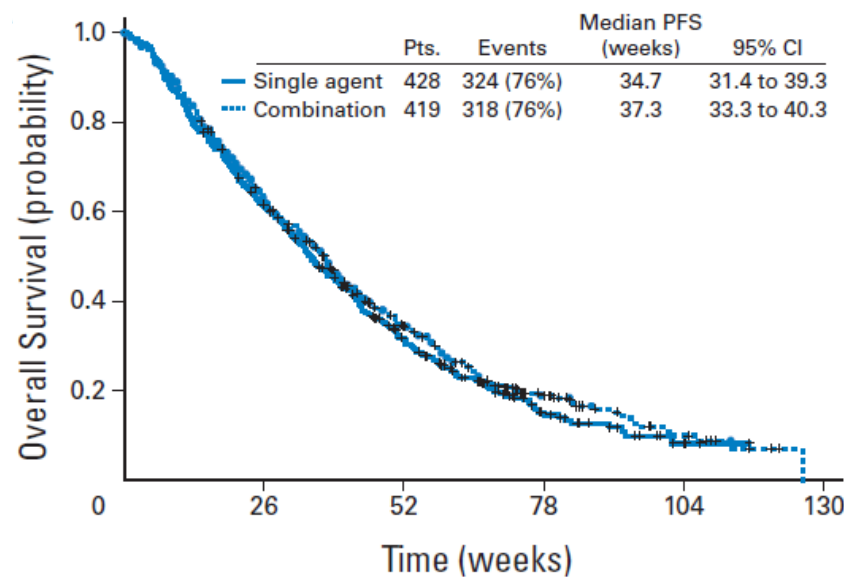
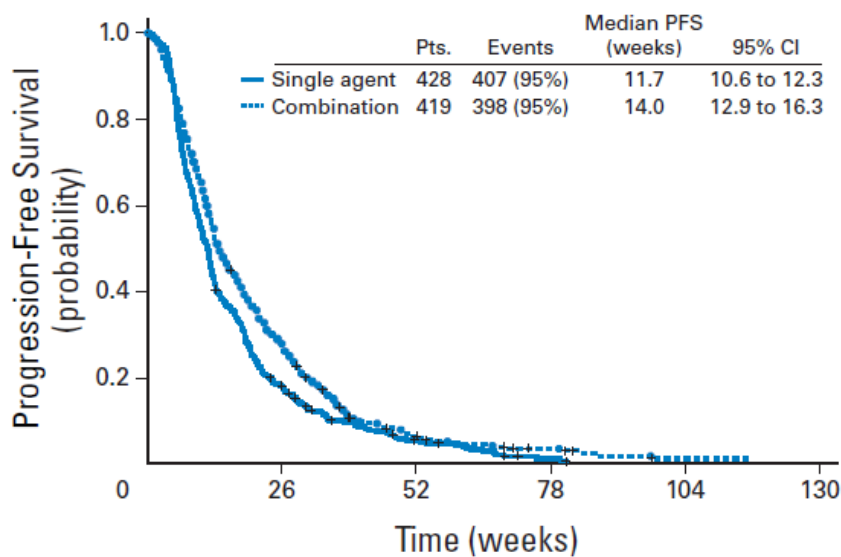
Proposition d'algorithme

→ **STRATEGIE D'AMELIORATION**

→ **CONCLUSION**

Stratégies d'amélioration

BITHERAPIE

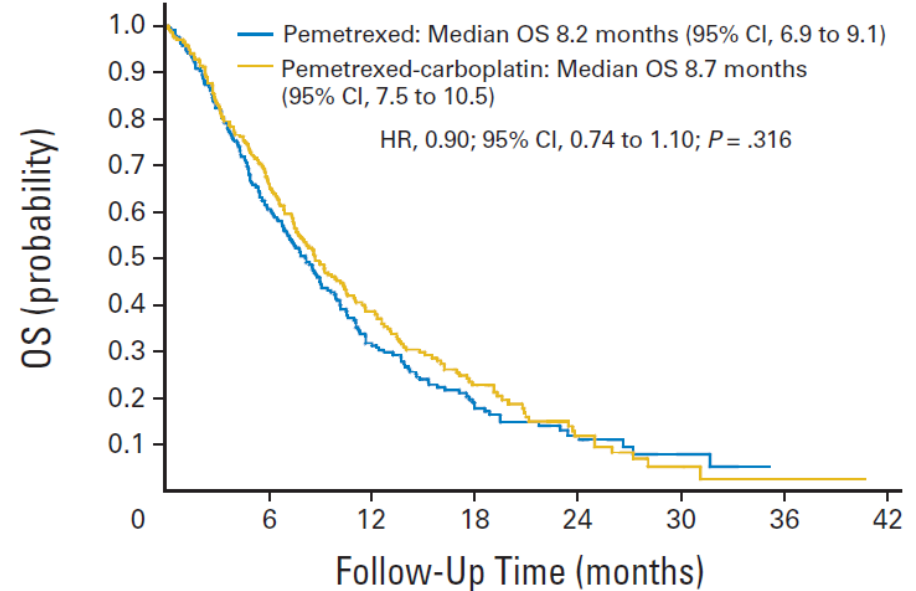
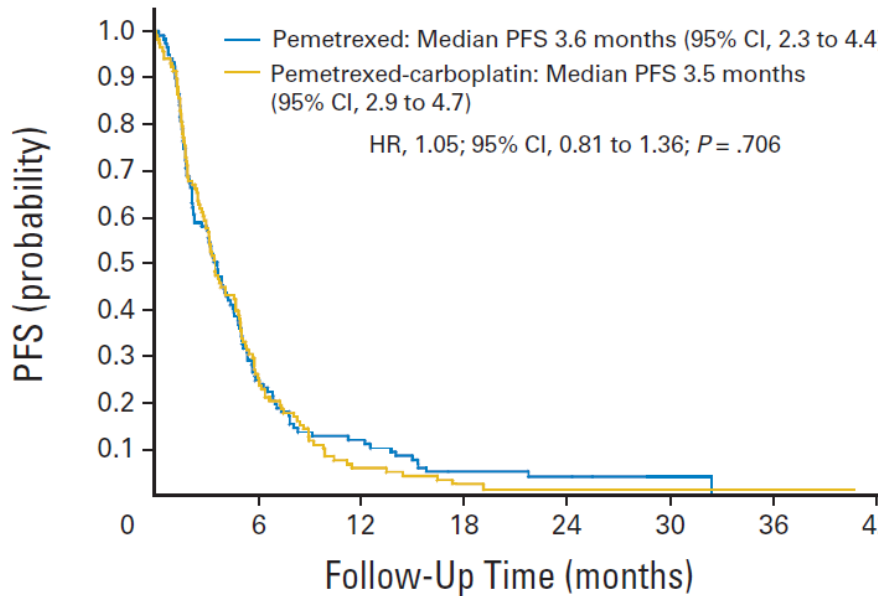


Pas d'amélioration de la survie globale/Sur toxicité

Stratégies d'amélioration

REINTRODUCTION DES SEL DE PLATINE

Pemetrexed vs Carboplatin/Pemetrexed

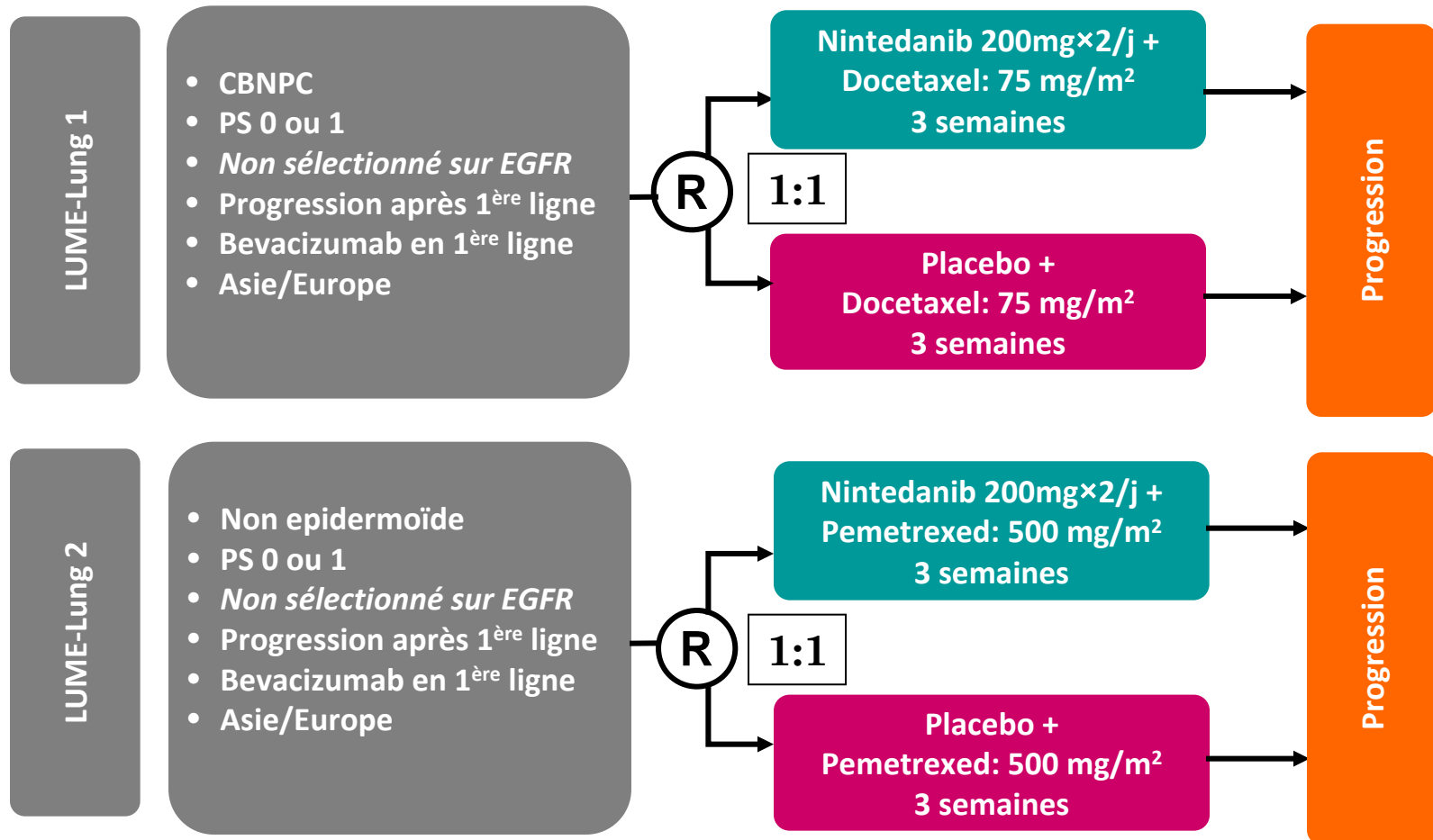


Pas d'amélioration de la survie / Sur toxicité

Stratégies d'amélioration

ANTI-ANGIOGENIQUE

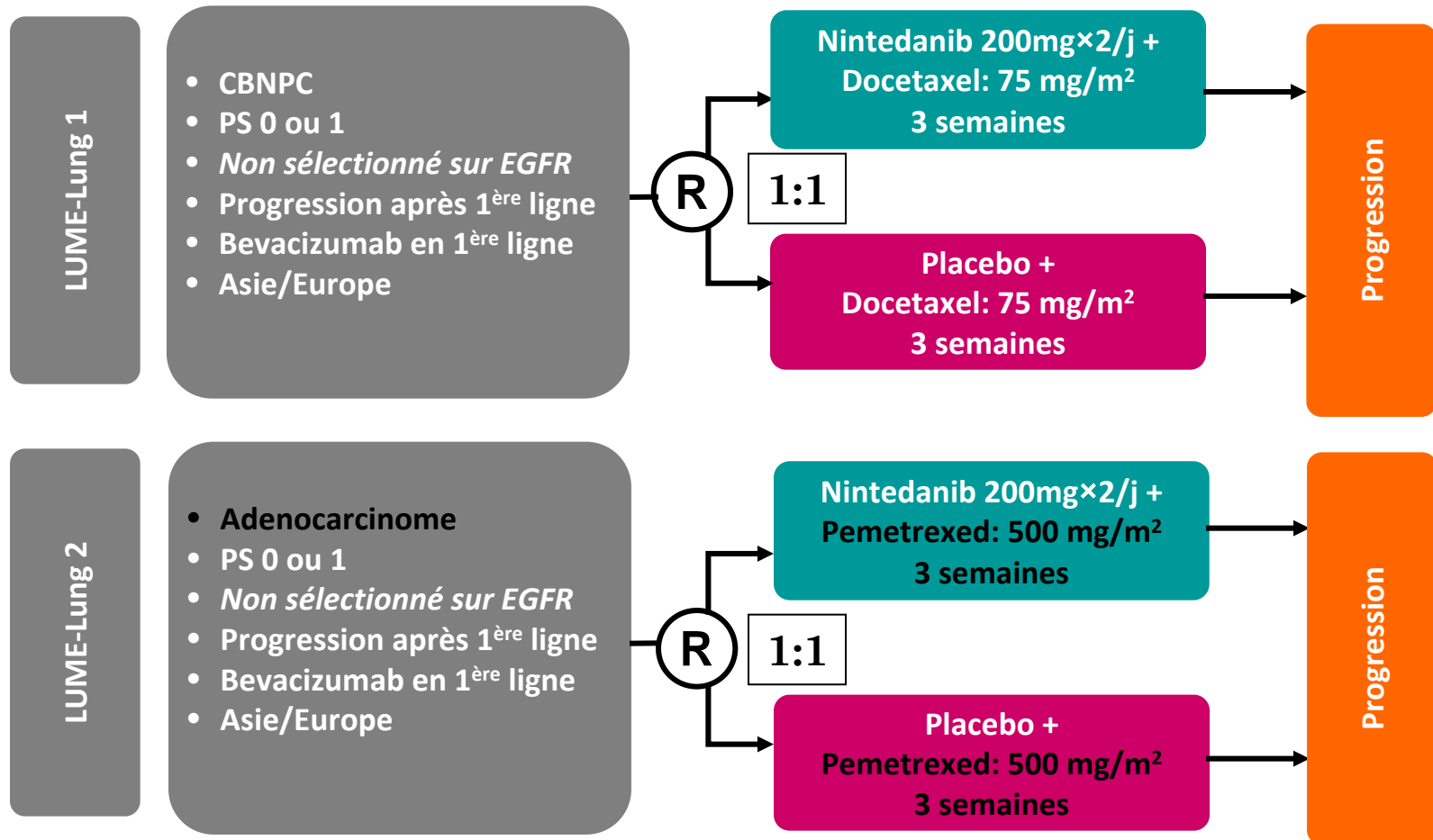
Nintedanib: Essais Lume Lung 1/2



Stratégies d'amélioration

ANTI-ANGIOGENIQUE

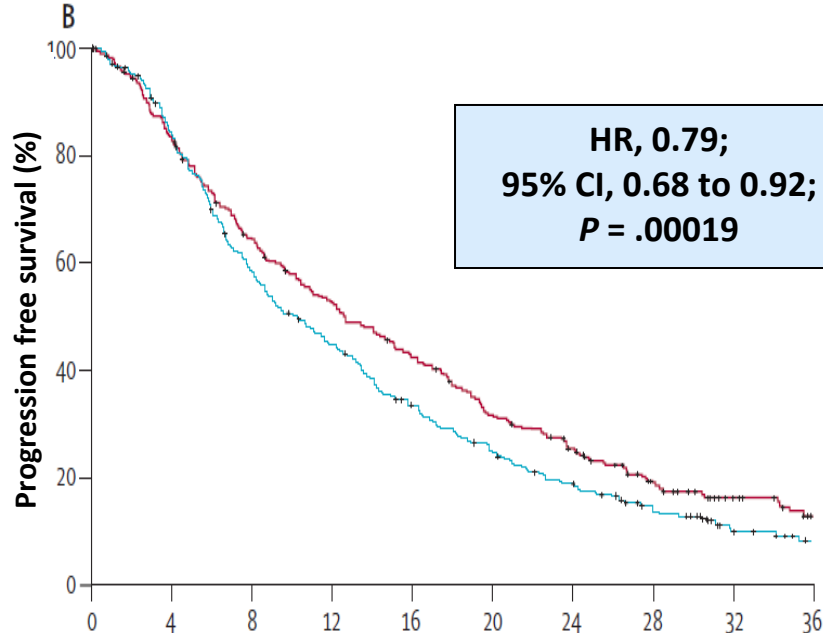
Nintedanib: Essais Lume Lung 1/2



Stratégies d'amélioration

ANTI-ANGIOGENIQUE

Nintedanib: Essais LUME Lung 1



Objectif principal SSP:
Nintedanib 3,4 mois
Placebo 2,7 mois

Différence de 0,7 mois

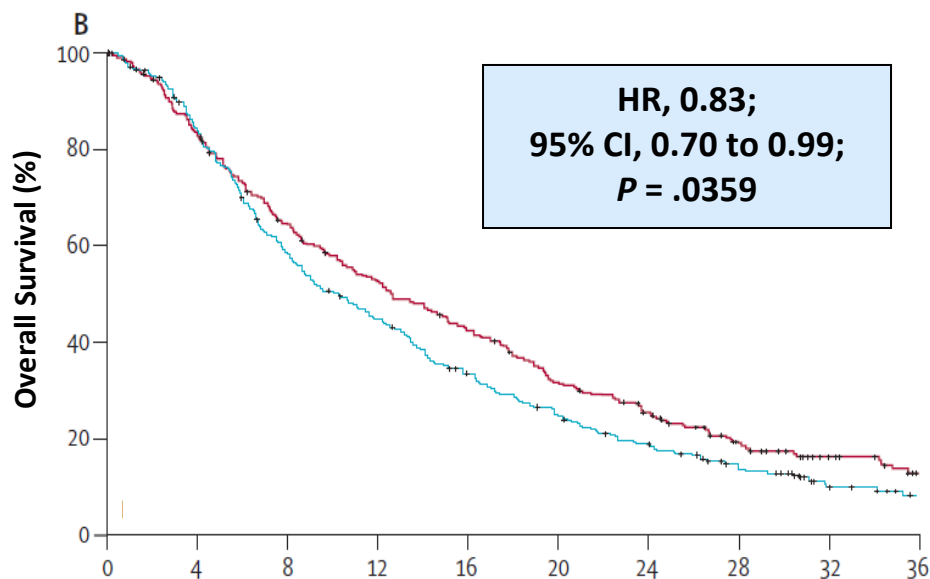
Taux de réponse:
Nintedanib 4,4%
Placebo 3,3%

Population totale

Stratégies d'amélioration

ANTI-ANGIOGENIQUE

Nintedanib: Essais LUME Lung 1



Survie globale
Nintedanib 12,6 mois
Placebo 10,3 mois

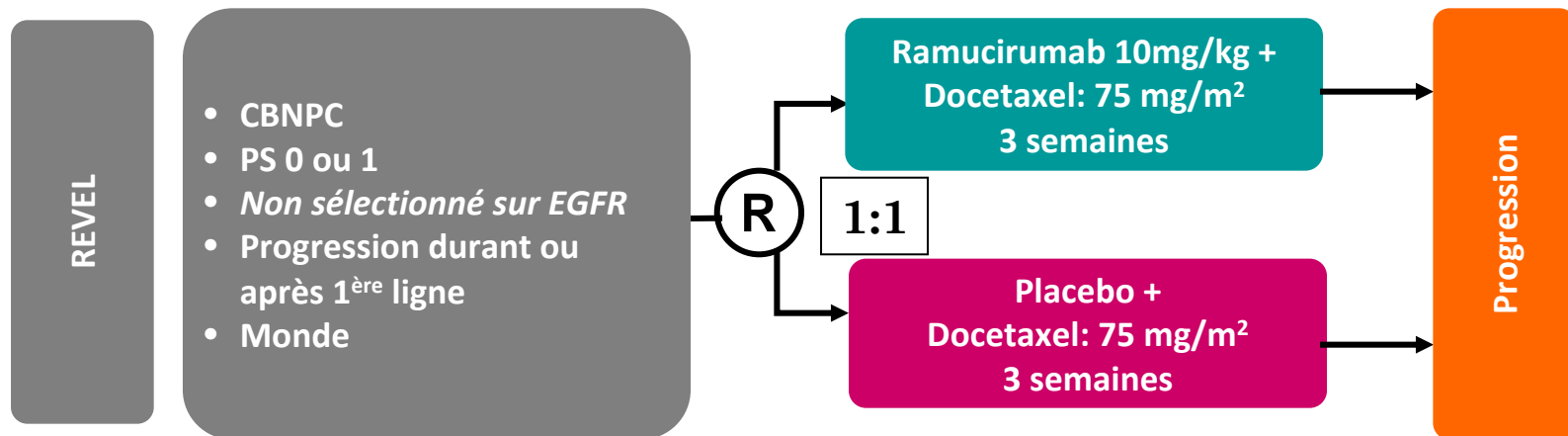
**Pas Différence de survie
Dans LUME-Lung 2
Population Adénocarcinome**

Adénocarcinome

Stratégies d'amélioration

ANTI-ANGIOGENIQUE

Ramucirumab: Essai REVEL

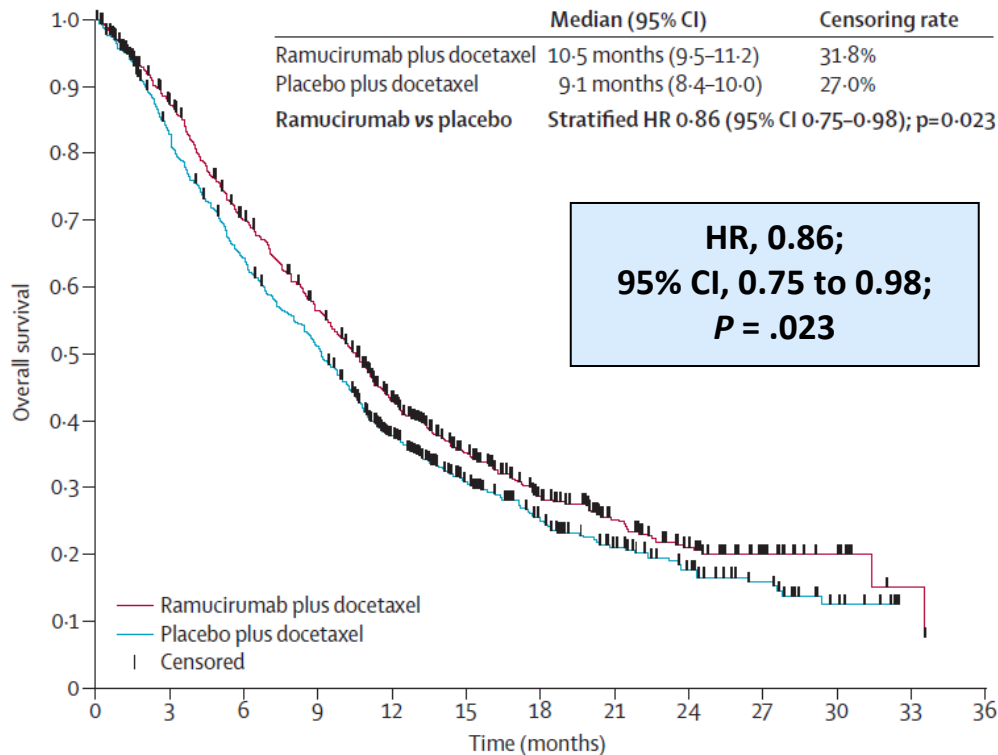


Objectif principal: Survie globale

Stratégies d'amélioration

ANTI-ANGIOGENIQUE

Ramucirumab: Essai REVEL



**HR, 0.86;
95% CI, 0.75 to 0.98;
P = .023**

**Objectif principal SG:
Ramucirumab 10,5 mois (n=628)
Placebo 9,1 mois (n=625)**

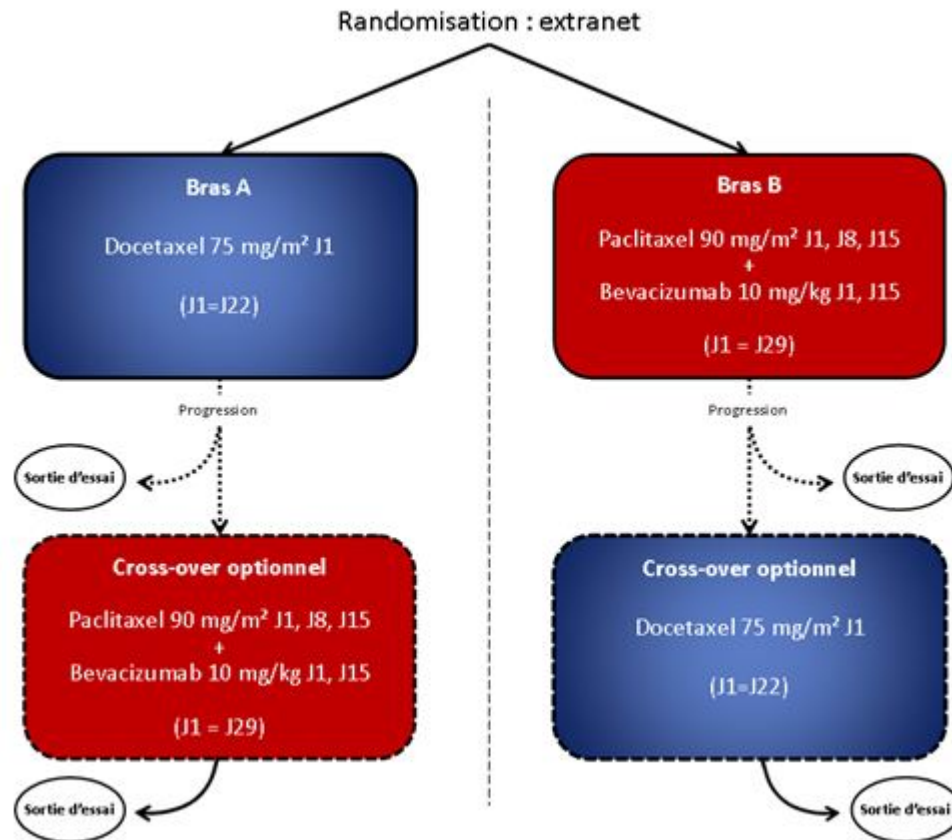
**Taux de réponse:
Ramucirumab 23%
Placebo 14%**

Essai positif

Stratégies d'amélioration

ANTI-ANGIOGENIQUE

TAXOL-BEVACIZUMAB vs Docetaxel: Essai IFCT ULTIMATE



→ **INTRODUCTION**

Traitement personnalisé... pour une minorité de patients

→ **DEFINITION**

→ **MOLECULES DISPONIBLES**

Docetaxel

Pemetrexed

Erlotinib

→ **CHOIX DU TRAITEMENT DE DEUXIEME LIGNE**

Rôle de l'histologie

Chimiothérapie vs Erlotinib

Rôle des biomarqueurs

Quels patients traiter?

Proposition d'algorithme

→ **STRATEGIE D'AMELIORATION**

→ **CONCLUSION**

Conclusion

- Trois molécules disponibles aux résultats manifestes mais modestes
- Nécessité de nouvelles approches
- Arrivée d'anti-angiogéniques?

***Merci de votre
attention!***

Remerciements



Pr D Moro-Sibilot

Dr AC Toffart

Dr L Sakhri



Pr JP Sculier

Pr T Berghmans

Pr JJ Lafitte

Pr P Van Houtte

***Merci de votre
attention!***

Conclusion

- Trois molécules disponibles aux résultats manifestes mais modestes
- Nécessité de nouvelles approches
- Arrivée d'anti-angiogéniques?

***Merci de votre
attention!***