

# Nouvelles thérapeutiques néoadjuvantes et adjuvantes

(immunothérapie, thérapie ciblée )

DOCTEUR AGATHE DUCROCQ ,  
PNEUMOLOGUE (RONCQ)

# CONFLIT D'INTÊRET

- ▶ Je n'ai pas de conflit d'intêret

# Qui ?

- ▶ Cancer non à petites cellules
- ▶ Tumeur opérable : - tumeur localisée (non métastatique)  
(bilan d'extension : TEP FDG, IRM cérébrale)  
- patient opérable  
( EFR, VO2, bilan cardiaque)
- ▶ Biomarqueur pour les lésions >3 cm ou si N+ : - PDL1 >ou =1 %  
- EGFR  
- ALK

# Qui ?

- ▶ Cancer non à petites cellules
- ▶ Tumeur opérable : - tumeur localisée (bilan d'extension)  
- patient opérable (EFR, VO2, k)
- ▶ Biomarqueur pour les lésions >3

Adénopathie péri bronchique ou hilaire

Adénopathies homolatérales ou sous carénares

	N0	N1	N2	N3	M1a-b Tout N	M1c Tout N
T1a	IA-1	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T1b	IA-2	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T1c	IA-3	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T2a	IB	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T3	IIB	IIIA	IIIB	IIIC	IV-A	IV-B
T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC	IV-A	IV-B

>3 cm

>7 cm

Figure 1 – 8<sup>ème</sup> classification TNM du cancer du poumon (d'après (3))

Les TisN0M0 correspondent au stade 0 - Les T1a(mi)N0M0 correspondent à un stade IA-1

# Pourquoi?

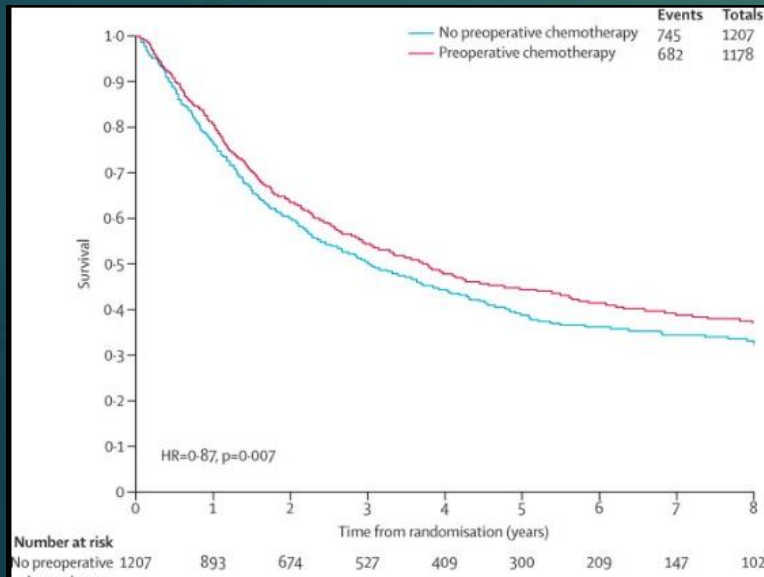
- ▶ Traitement néoadjuvant : Traitement qui précède un traitement principal. Le but d'un traitement néoadjuvant est de réduire la taille de la tumeur avant de pratiquer une opération chirurgicale
- ▶ Traitement adjuvant : Traitement qui complète un traitement principal afin de prévenir un risque de récurrence locale ou de métastases.

# COMMENT ?

## La chimiothérapie

### EN NÉOADJUVANT

- stade IIIa à discuter en RCP
- PDL1 négatif / Pas de mutation EGFR/ pas de translocation ALK



### EN ADJUVANT

- 4 à 8 semaines après la chirurgie
- Sel de platine ( > CISPLATINE )
- Stade pII à III (> 4 cm , ou atteinte ganglionnaire)
- Gain de survie à 5 ans de 5 %
- sans mutation EGFR / sans chimiothérapie immunothérapie en néoadjuvant

En cas d'âge > 75 ans, PS>1, comorbidités, l'efficacité d'une chimiothérapie adjuvante n'a pas été démontrée

# COMMENT ?

## L'immunothérapie

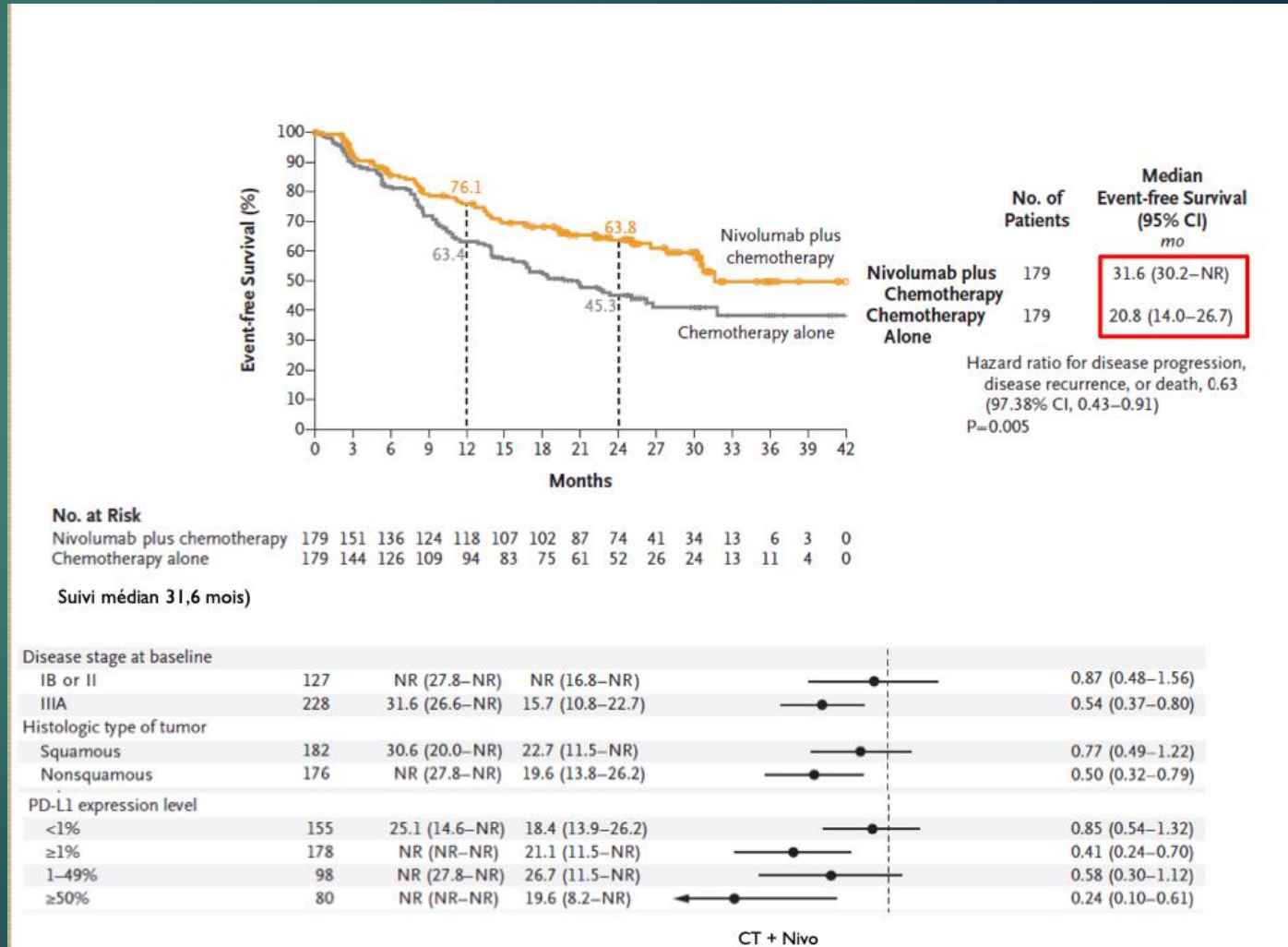
### ► NIVOLUMAB + CHIMIOTHERAPIE néo adjuvante 3 cures (CheckMate 816)

suivi d'une chirurgie dans les 6 semaines

- Augmentation de la survie sans événement dans le bras expérimental (63,8% à 24 mois contre 45,3% dans le bras contrôle).

**Remboursement dans cette indication depuis octobre 2023**

« en association à une chimiothérapie à base de sels de platine, dans le traitement néoadjuvant des patients adultes, atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules résécable à haut risque de récurrence, dont les tumeurs expriment PD-L1 au seuil  $\geq 1\%$  et dont les tumeurs ne présentent pas de mutation sensibilisante de l'EGFR connue, ni de translocation ALK connue »



# COMMENT ?

## L'immunothérapie

- ▶ NIVOLUMAB 360mg + CHIMIOThERAPIE néo adjuvante 4 cures, suivi d'une chirurgie dans les 6 semaines puis NIVOLUMAB 480mg/ mois en adjuvant (dans les 90 jours) pendant 1 an (CheckMate 77T)

- survie sans progression à 18 mois de 70,2% pour le groupe nivolumab vs 50% (étude en sous groupe: bénéfice plus le PDL1 est important, envahissement ganglionnaire, épidermoïde , stade élevé , tabagisme )

-Taux de réponse complète était de 25, 3% dans le groupe nivolumab vs 4,7%

Refus accès précoce le 20/06/2024

- ▶ PEMBROLIZUMAB + CHIMIOThERAPIE néo adjuvante 4 cures, avec une chirurgie dans les 20 semaines après le début du traitement puis PEMBROLIZUMAB en adjuvant pendant 13 cures (Keynote-671 )

- Bénéfice de survie sans évènement de 18,3 mois vers 47,2 mois (HR : 0,59) en faveur du pembrolizumab et un taux de survie sans évènement à 3 ans de 35,4% versus 54,3%

-Première étude de chimio-immunothérapie aux stades précoces à mettre en évidence un bénéfice en termes de survie globale, avec une médiane non atteinte dans le bras pembrolizumab et 52,4 mois dans le bras placebo

Refus accès précoce avril 2024 en néoadjuvant



# PERSPECTIVES

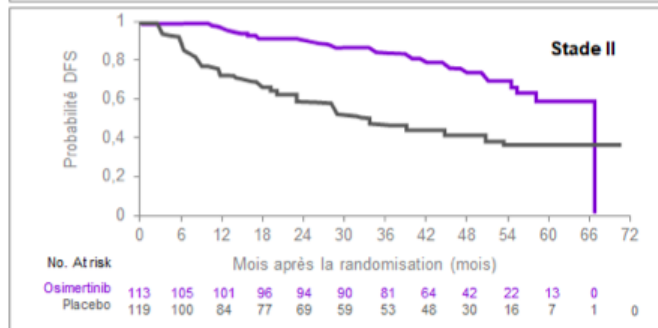
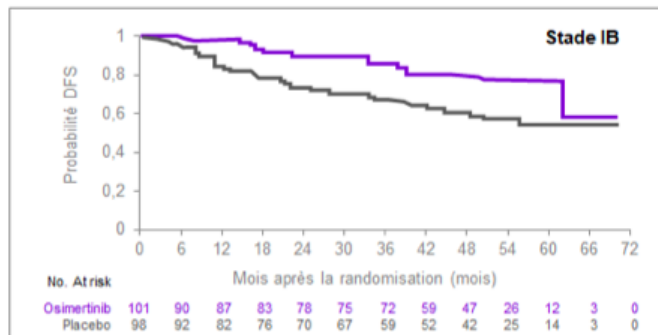
- ▶ Immunothérapie néoadjuvant versus immunothérapie périopératoire :
  - étude comparatrice
  - pour les patients avec critères de mauvais pronostic (stade III, N2, pas de réponse histologique complète post ttt néoadjuvant)
- ▶ ESMO 2024: clairance de ADN tumoral circulant (complément de checkMate77T, étude AEGEAN :DURVALUMAB+ chimiothérapie en périopératoire)

# COMMENT ?

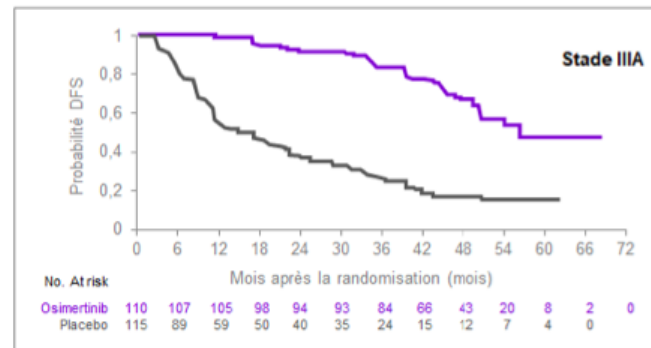
## OSIMERTINIB

- ▶ osimertinib pendant 3 ans (contre placebo), après chirurgie et chimiothérapie adjuvante dans les CBNPC non-épidermoïdes avec mutation *EGFR* L858R ou Del19 de stades IB, II et IIIA réséqués plus les actuels T4N2 (ADAURA)

### DFS actualisée par stades (AJCC/UICC 8<sup>ème</sup> Edition)



	Stade IB	Stade II	Stade IIIA
DFS <u>taux</u> à 4 ans, % (95% CI)			
Osimertinib	80 (69, 87)	75 (65, 83)	66 (55, 75)
Placebo	60 (49, 69)	43 (34, 52)	16 (10, 24)
<u>Tous</u> HR I (IC 95%)	0.44 (0,25 - 0,76)	0.33 (0,21 - 0,50)	0.22 (0,15 - 0,31)



- DFS 65,8 mois [IC95% 61,7-NA] versus 28,1 mois % [IC95% 22,1-35,0]

-Bénéfice sur les progressions au niveau du système nerveux central

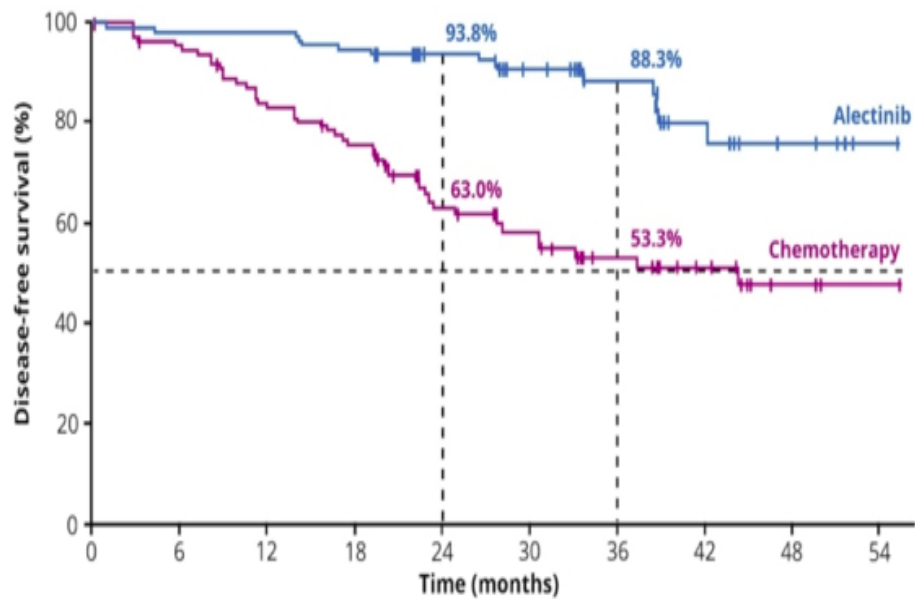
- Augmentation du taux de survie à 5 ans de 10%

Remboursement depuis janvier 2022

# COMMENT ?

## ALECTINIB

- ▶ Alectinib à la dose de 600mg deux fois par jour pendant 2 ans versus chimiothérapie pour les tumeurs présentant un réarrangement ALK de stade II à stade IIIB T4N2 (ALINA)



No. At risk

	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54
Alectinib	116	111	111	107	67	49	35	21	10	3
Chemo	115	102	88	79	48	35	23	17	10	2

	Alectinib (N=116)	Chemotherapy (N=115)
Patients with event	14 (12%)	45 (39%)
Death	0	1
Recurrence	14	44
Median DFS, Months (95% CI)	Not reached	44.4 (27.8, NE)
<b>DFS HR (95% CI)</b>	<b>0.24 (0.13, 0.45)</b> P<0.0001	

- Amélioration de la survie sans progression
- Protection du système nerveux cérébral

# TAKE-HOME MESSAGE

Chimiothérapie  
adjuvante  
2004/2008

Osimertinib en  
adjuvant EGFR +  
Ib/IIIa  
Janvier 2022

Nivolumab +  
chimiothérapie  
en néoadjuvant  
PDL1 +/- EGFR et  
ALK -  
Stade II/ IIIb  
Octobre 2023

Alectinib en  
Adjuvant  
ALK+  
II/IIIb

Gefitinib pour  
EGFR+ M + 2009

Immunothérapie en  
monothérapie M+ 2015

Quid du traitement périopératoire néoadjuvant et adjuvant ?  
Pour qui?

Marqueurs pronostiques : réponse histologique complète , clairance de l'adn tumoral circulant  
Études en cours: traitement adjuvant pour d'autres addictions oncogéniques, traitement  
périopératoire par immunothérapie pour les stades précoces I