Nouveaux Traitements du Cancer du Poumon

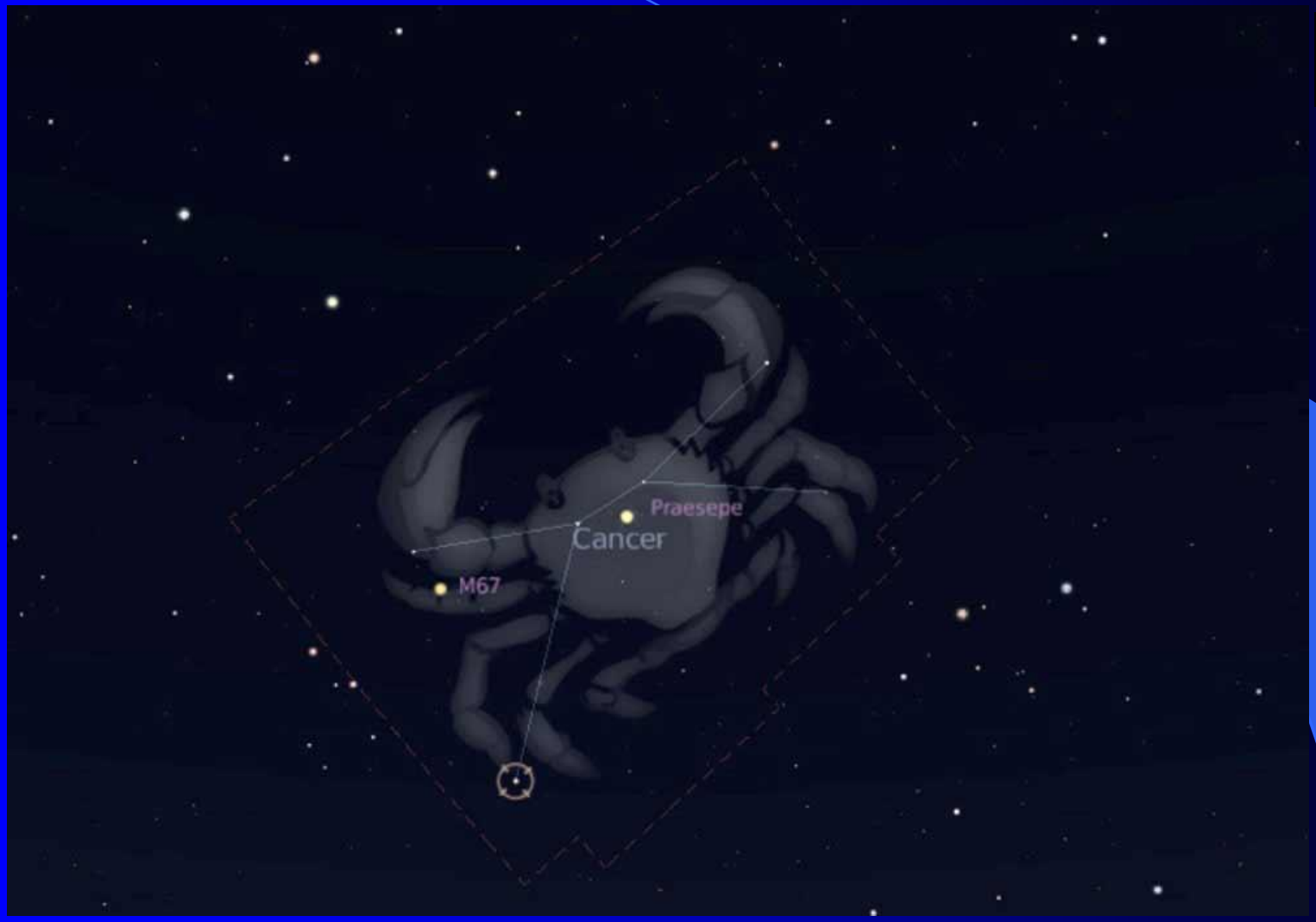
SBP Anvers 3 décembre 2016 P-E Baugnée

chr Sambre & Meuse

Nouveaux Traitements du Cancer du Poumon

- Introduction
- Chimiothérapies classiques
- Thérapies ciblées
- Immunothérapie

Nouveaux Traitements du Cancer du Poumon



Nouveaux Traitements du Cancer du Poumon

Introduction :

- Chirurgie (excision, cautérisation)

Nouveaux Traitements du Cancer du Poumon

Introduction :

- Chirurgie (excision, cautérisation)
- Onguents, purges, décoctions, saignées, lavements…

Nouveaux Traitements du Cancer du Poumon

Introduction :

- Chirurgie (excision, cautérisation)
- Onguents, purges, décoctions, saignées, lavements…
- Radiothérapie

Nouveaux Traitements du Cancer du Poumon

Introduction :

- Chirurgie (excision, cautérisation)
- Onguents, purges, décoctions, saignées, lavements…
- Radiothérapie
- Chimiothérapie

Nouveaux Traitements du Cancer du Poumon

Introduction :

- 1761 : identification du cancer du poumon
- 1878 : 1% de tous les cancers repérés en autopsie
- 1912 : 374 cas décrits dans la littérature mondiale
- 1952 : 6% d'incidence dans les séries autopsiques

Nouveaux Traitements du Cancer du Poumon

- Introduction
- Chimiothérapies classiques
- Thérapies ciblées
- Immunothérapie

N n

did you know?

Chemotherapy is a by-product of the mustard gas used during WWI.

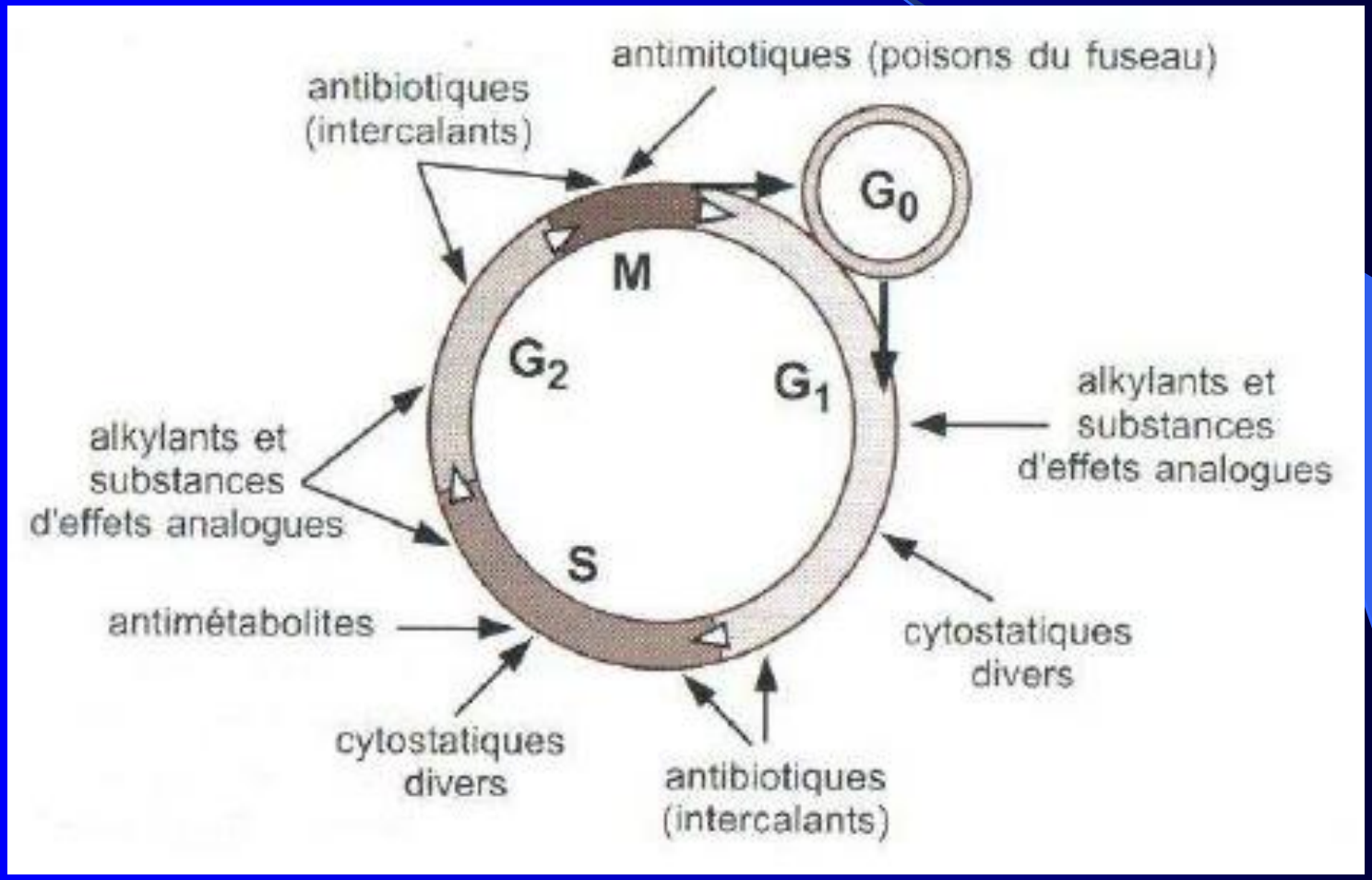
PHOTO: WHATWILLMATTER.COM

DIDYOUKNOWBLOG.COM

chr Sambre & Meuse

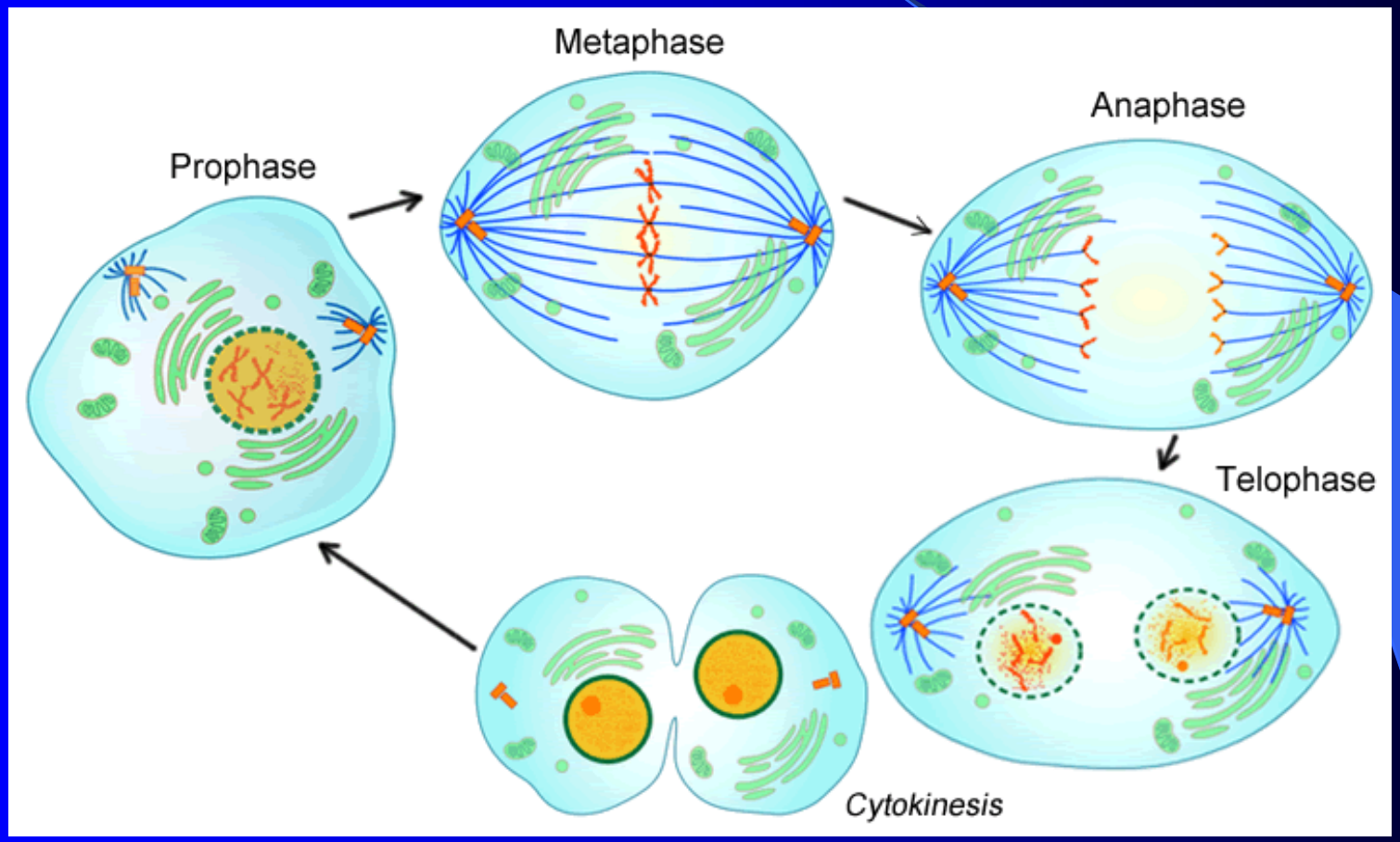
Nouveaux Traitements du Cancer du Poumon

Chimiothérapies classiques :



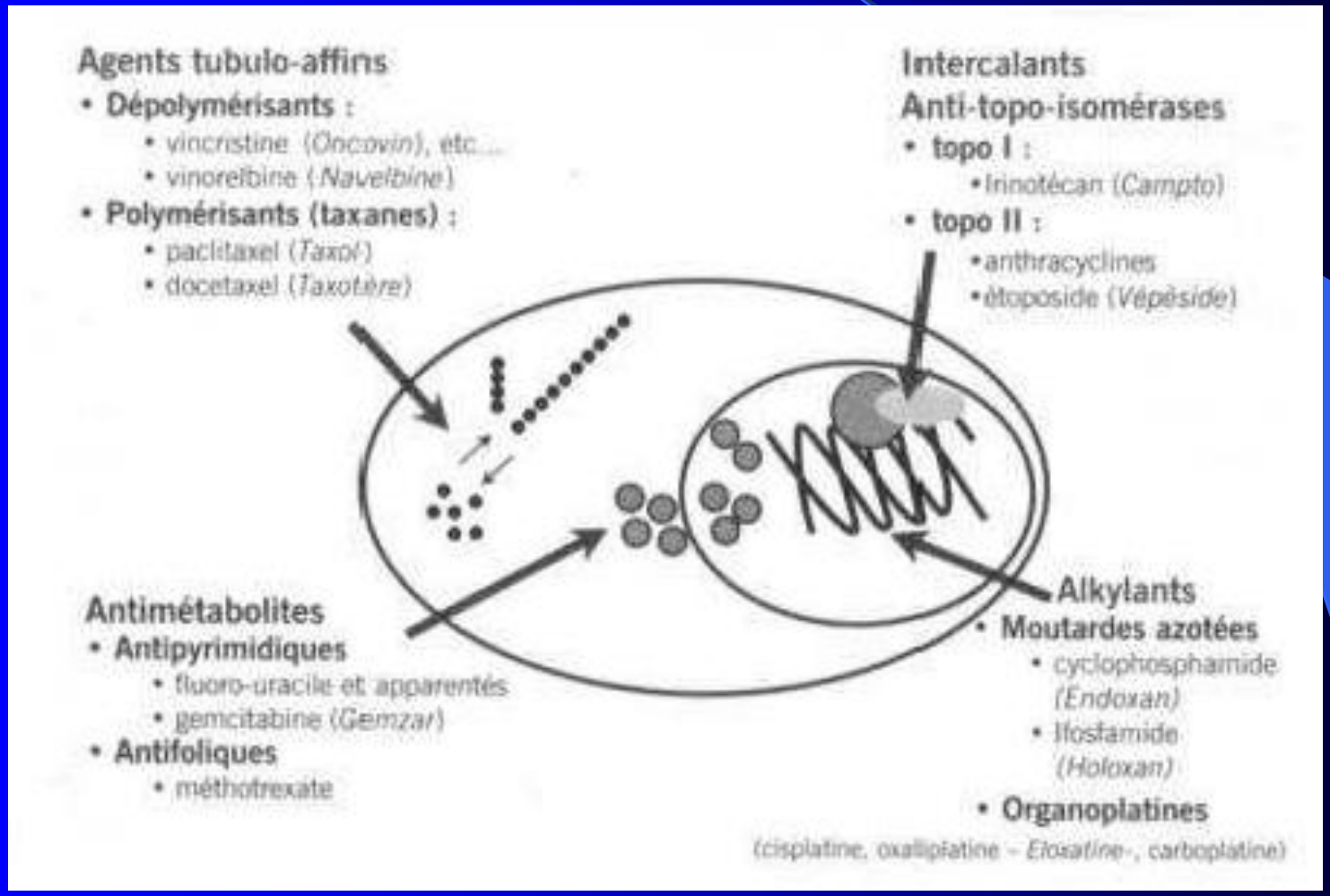
Nouveaux Traitements du Cancer du Poumon

Chimiothérapies classiques :



Nouveaux Traitements du Cancer du Poumon

Chimiothérapies classiques :



Nouveaux Traitements du Cancer du Poumon

Chimiothérapies classiques :

- Cisplatine (Platinol®) 1983

I : CPC + CNPC (CVE, MIP, CVM…)
4-6 cures IV/3sem (J1-J21)

EI : Nausées, vomissements, myélosuppression
Toxicité rénale, neurologique, ototoxicité

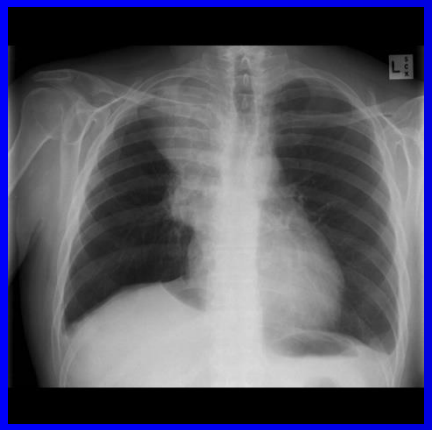
[cisplatine]
flacon perf.

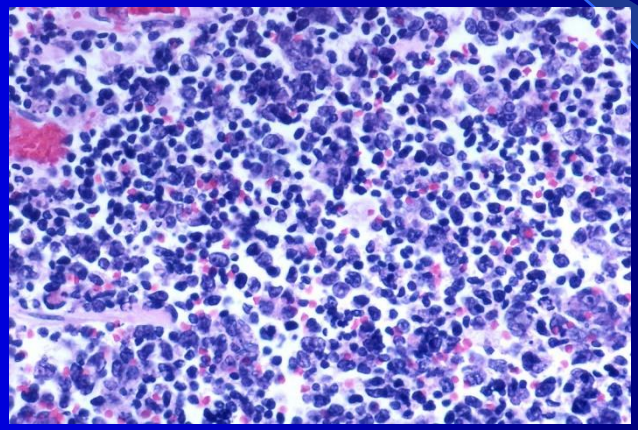
1 x 10mg / 10ml	U.H.	[€ 6]
1 x 50mg / 50ml	U.H.	[€ 26]
1 x 100mg / 100ml	U.H.	[€ 46]

Nouveaux Traitements du Cancer du Poumon

- Carcinome à petites cellules (CPC)

  (anaplasique, en « grains d'avoine »)





- central, infiltrant, métastatique, rechutes
- très chimio et radio-sensible
- 1ère ligne : Cisplatine - Vépésid® (Etoposide)
- 2ème ligne : Hycamtin® (topotecan)

Nouveaux Traitements du Cancer du Poumon

Chimiothérapies classiques :

- Etoposide (Vepesid® - Eposin®) BMS

  I : CPC (IV - po ; J1-2-3/3sem) + Cisplatine (J1-J21)

  EI : toxicité hémato, digestive, neurologique
  alopécie (70%), allergies

podophyllum peltatum

mandragora officinarum

Nouveaux Traitements du Cancer du Poumon

Chimiothérapies classiques :

- Etoposide (Vepesid® - Eposin®) BMS

  I : CPC (IV - po ; J1-2-3/3sem) + Cisplatine (J1-J21)

[étoposide]
flacon perf.

1 x 100mg / 5ml	U.H.	[€ 6]
1 x 200mg / 10ml	U.H.	[€ 12]
1 x 400mg / 20ml	U.H.	[€ 24]
1 x 1g / 50ml	U.H.	[€ 63]

Vepesid (Bristol-Myers Squibb)

[étoposide]
caps.

10 x 100mg	Rx	a	€ 57,53

Nouveaux Traitements du Cancer du Poumon

Chimiothérapies classiques :

- Inhibiteurs de la topo-isomérase I
  - Irinotécan (Campto®) Pfizer 1998
  - Topotécan (Hycamtin®) GSK 2007

I : CPC (po ; J1-5/3sem)

EI : toxicité hémato, digestive, alopécie

Nouveaux Traitements du Cancer du Poumon

Chimiothérapies classiques :

- **Inhibiteurs de la topo-isomérase I**
  - Irinotécan (Campto®) Pfizer 1998
  - Topotécan (Hycamtin®) GSK 2007

    I : CPC (po ; J1-5/3sem)

Hycamtin (Novartis Pharma)

[topotécan (chlorhydrate)]

caps.

10 x 0,25mg	U.H.	[€ 66]
10 x 1mg	U.H.	[€ 263]

flacon perf.

5 x 1mg poudre	U.H.	[€ 157]

Nouveaux Traitements du Cancer du Poumon

Cancer Non à Petites Cellules

Cancer à Petites Cellules

Carcinome à petites cellules

- 20 à 25%
- Tumeur proximale
- Envahissement Ganglionnaire médiastinal
- Dissémination métastatique Initiale > 70%

Adénocarcinome

- **Adénocarcinome invasif** — **20 à 40%**
  - Tumeur périphérique
  - Volontiers métastatique
- **Carcinome bronchiolo-alvéolaire** — **5 %**
  - <5%
  - Nodule périphérique
  - Ou opacité alvéolaire « pneumonique »
  - Respect de l'architecture pulmonaire
- **Carcinome à grandes cellules** — **10 à 20%**

Carcinome épidermoïde

Tumeur proximale à développement Endo-bronchique (bourgeon endobronchique) — **30 à 40%**

www.docplayer.fr

Nouveaux Traitements du Cancer du Poumon

Pervenche de Madagascar (*Vinca rosea*)

Chimiothérapies classiques :

- Alcaloïdes végétaux
  - Vinca-alcaloïdes :
    - Vinorelbine (Navelbine®) Pierre Fabre 1989

      I : CNPC (IV ; J1-8/3sem ; +/- Cisplatine)

      EI : toxicité neurologique, hémato, alopécie (10%)

[vinorelbine (tartrate)]
flacon perf.

5 x 10mg / 1ml	U.H.	[€ 49]
5 x 50mg / 5ml	U.H.	[€ 231]

Nouveaux Traitements du Cancer du Poumon

Chimiothérapies classiques :

- Antimétabolites — Antipyrimidines :
  - Gemcitabine (Gemzar®) Eli Lilly 1996

    I : CNPC (IV ; J1-8/3sem ; +/- Cisplatine)

    EI : toxicité hémato, digestive, hépatique, pulmonaire, asthénie, OMI, rash, HTA alopécie (13%)

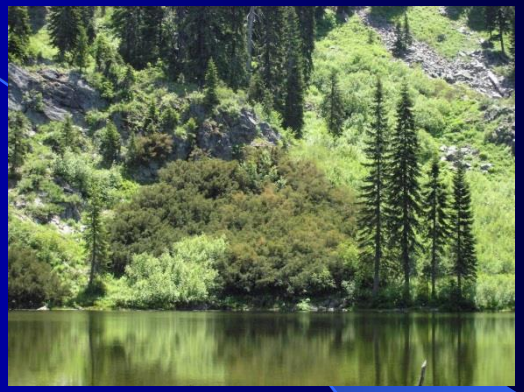
[gemcitabine (chlorhydrate)]
flacon perf.

1 x 200mg / 5,3ml	U.H.	[€ 9]
1 x 1g / 26,3ml	U.H.	[€ 43]
1 x 2g / 52,6ml	U.H.	[€ 86]

Nouveaux Traitements du Cancer du Poumon

Chimiothérapies classiques :

- Alcaloïdes végétaux
  - Taxanes :
    - Paclitaxel (Taxol®) BMS 1992



Taxus Brevifolia

    - Docétaxel (Taxotère®) Rhône-Poulenc 1995

I : CNPC (IV ; J1/3sem ; +/- Cisplatine)

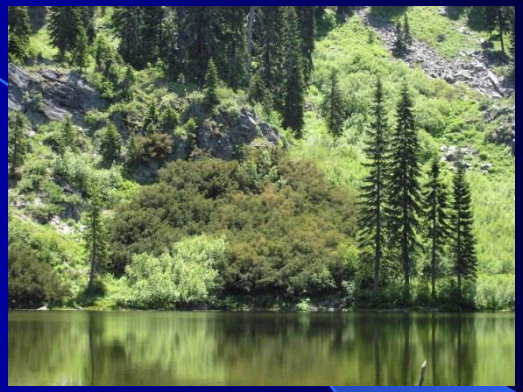
EI : toxicité hémato, neuro, cutanée, alopécie (25%)
oedèmes, allergies
(prémedic dexaméthasone)

Taxus Baccata

Nouveaux Traitements du Cancer du Poumon

Chimiothérapies classiques :

- Alcaloïdes végétaux
  - Taxanes :
    - Paclitaxel (Taxol®) BMS 1992



Taxus Brevifolia

    - Docétaxel (Taxotère®) Rhône-Poulenc 1995

I : CNPC (IV ; J1/3sem ; +/- Cisplatine)

[docétaxel]
flacon perf.

1 x 20mg / 1ml	U.H.	[€ 53]
1 x 80mg / 4ml	U.H.	[€ 213]
1 x 160mg / 8ml	U.H.	[€ 426]

Nouveaux Traitements du Cancer du Poumon

Chimiothérapies classiques :

- Antimétabolites
  - Antifoliques :
    - Permetrexed (Alimta®) Eli Lilly 2004

      I : CNPC non-squameux (non-épidermoïde)

      (IV ; J1/3sem ; +/- Cisplatine) + maintenance

      EI : myélosuppression, troubles digestifs, cutanés
      hypoNa^+, conjonctivite, alopécie (6-11%)
      toxicité hépatique, rénale
      Prémédic déxaméthasone + vitamines (B9-B12)

Nouveaux Traitements du Cancer du Poumon

Chimiothérapies classiques :

- Antimétabolites
  - Antifoliques :
    - Permetrexed (Alimta®) Eli Lilly 2004

      I : CNPC non-squameux (non-épidermoïde)

      (IV ; J1/3sem ; +/- Cisplatine) + maintenance

Alimta (Eli Lilly)

[pémétrexed (disodium)]
flacon perf.
1 x 500mg poudre U.H. [€ 1262]

Nouveaux Traitements du Cancer du Poumon

Cancer Non à Petites Cellules

Cancer à Petites Cellules

Carcinome à petites cellules

- 20 à 25%
- Tumeur proximale
- Envahissement Ganglionnaire médiastinal
- Dissémination métastatique Initiale > 70%

Adénocarcinome

- **Adénocarcinome invasif** — **20 à 40%**
  - Tumeur périphérique
  - Volontiers métastatique
- **Carcinome bronchiolo-alvéolaire** — **5 %**
  - <5%
  - Nodule périphérique
  - Ou opacité alvéolaire « pneumonique »
  - Respect de l'architecture pulmonaire
- **Carcinome à grandes cellules** — **10 à 20%**

Carcinome épidermoïde

Tumeur proximale à développement Endo-bronchique (bourgeon endobronchique) — **30 à 40%**

www.docplayer.fr

Nouveaux Traitements du Cancer du Poumon

- Introduction
- Chimiothérapies classiques
- Thérapies ciblées
- Immunothérapie

Nouveaux Traitements du Cancer du Poumon

LA CELLULE CANCEREUSE

CELLULE NORMALE → CELLULE CANCEREUSE

Perturbations du processus de régulation
- Gain d'un oncogène
- Perte d'un gène suppresseur de tumeur

Thérapeutiques ciblées

PROLIFERATION

Chimiothérapie

MITOSE

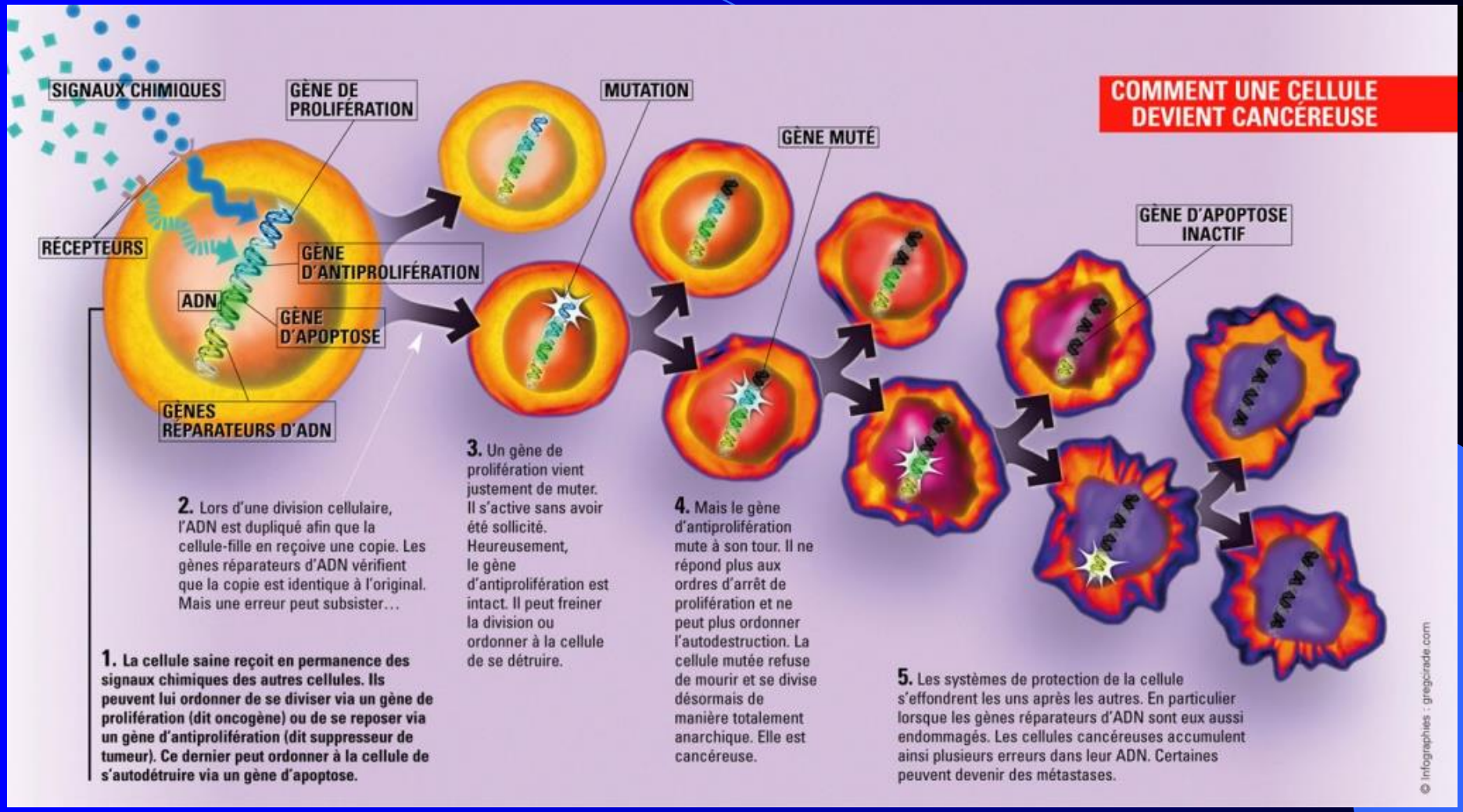
G2 G1

G0 ⇄

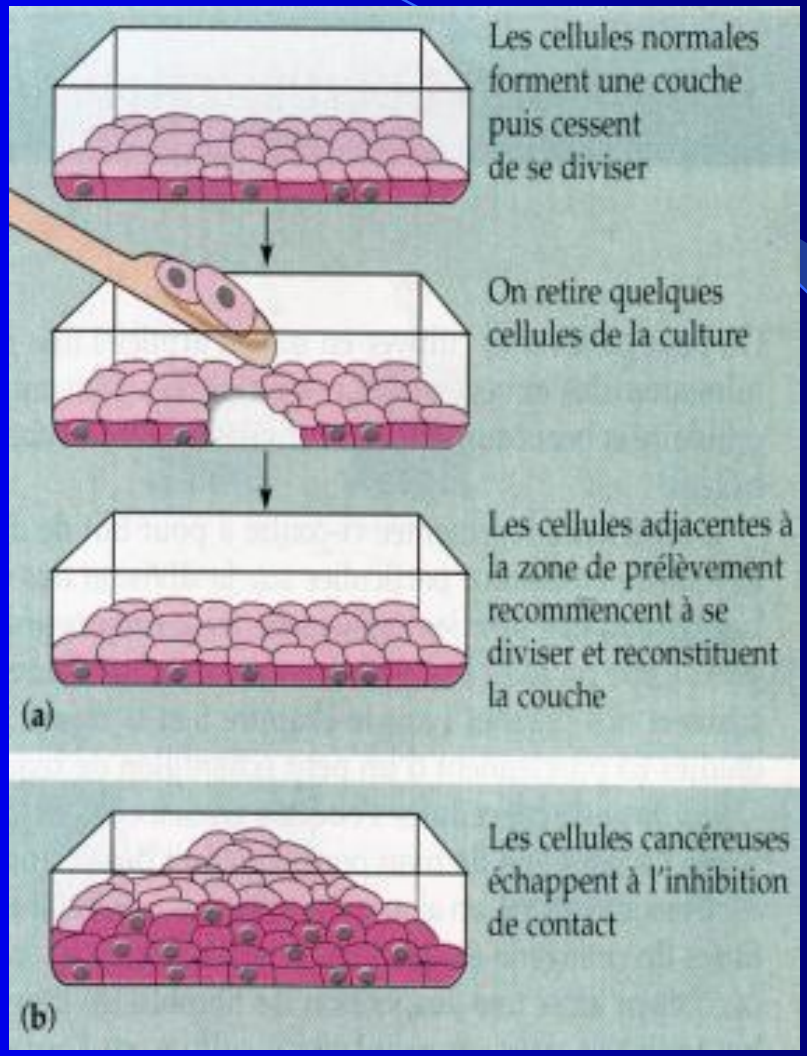
Quiescence

SYNTHESE ADN

Nouveaux Traitements du Cancer du Poumon

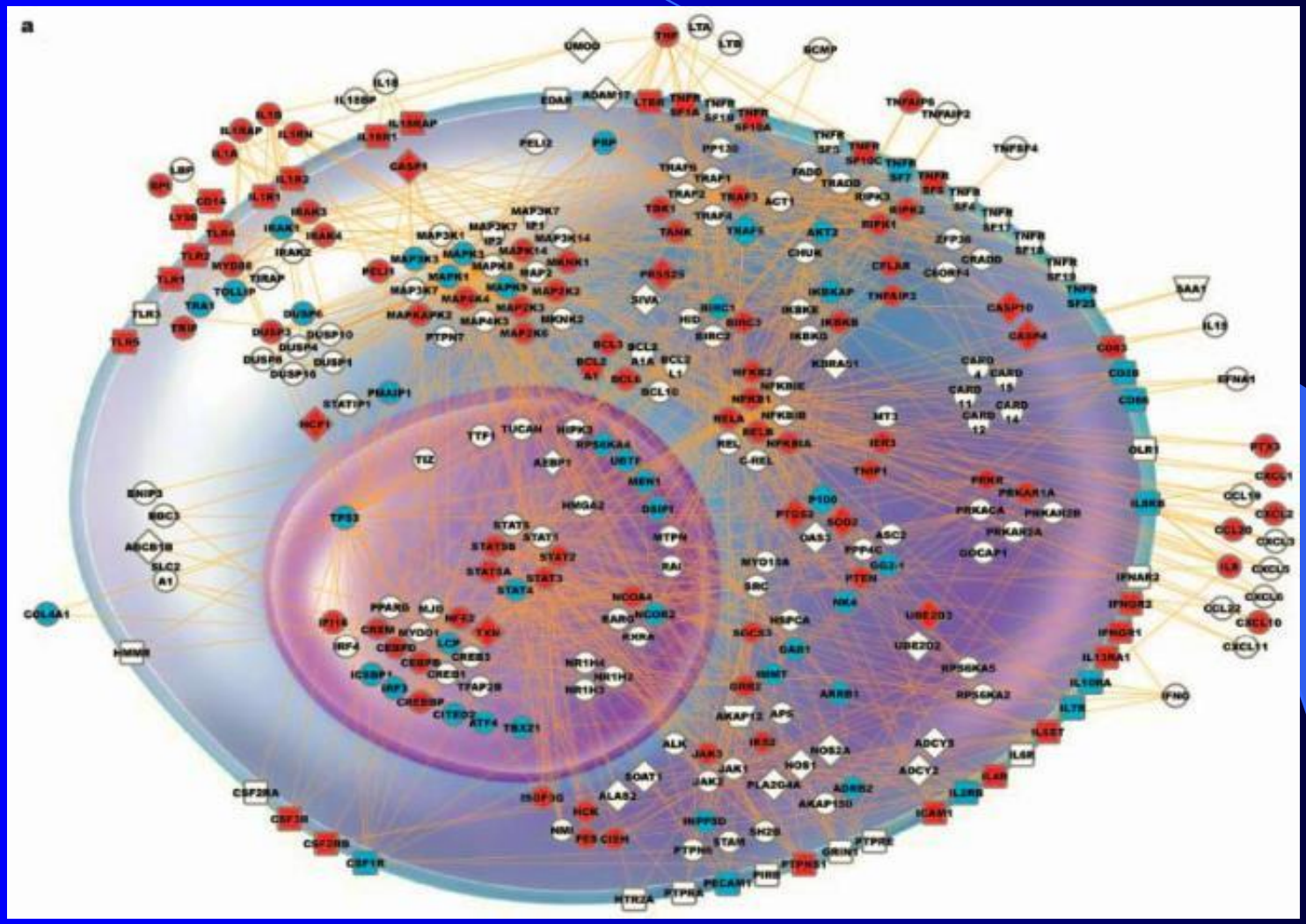


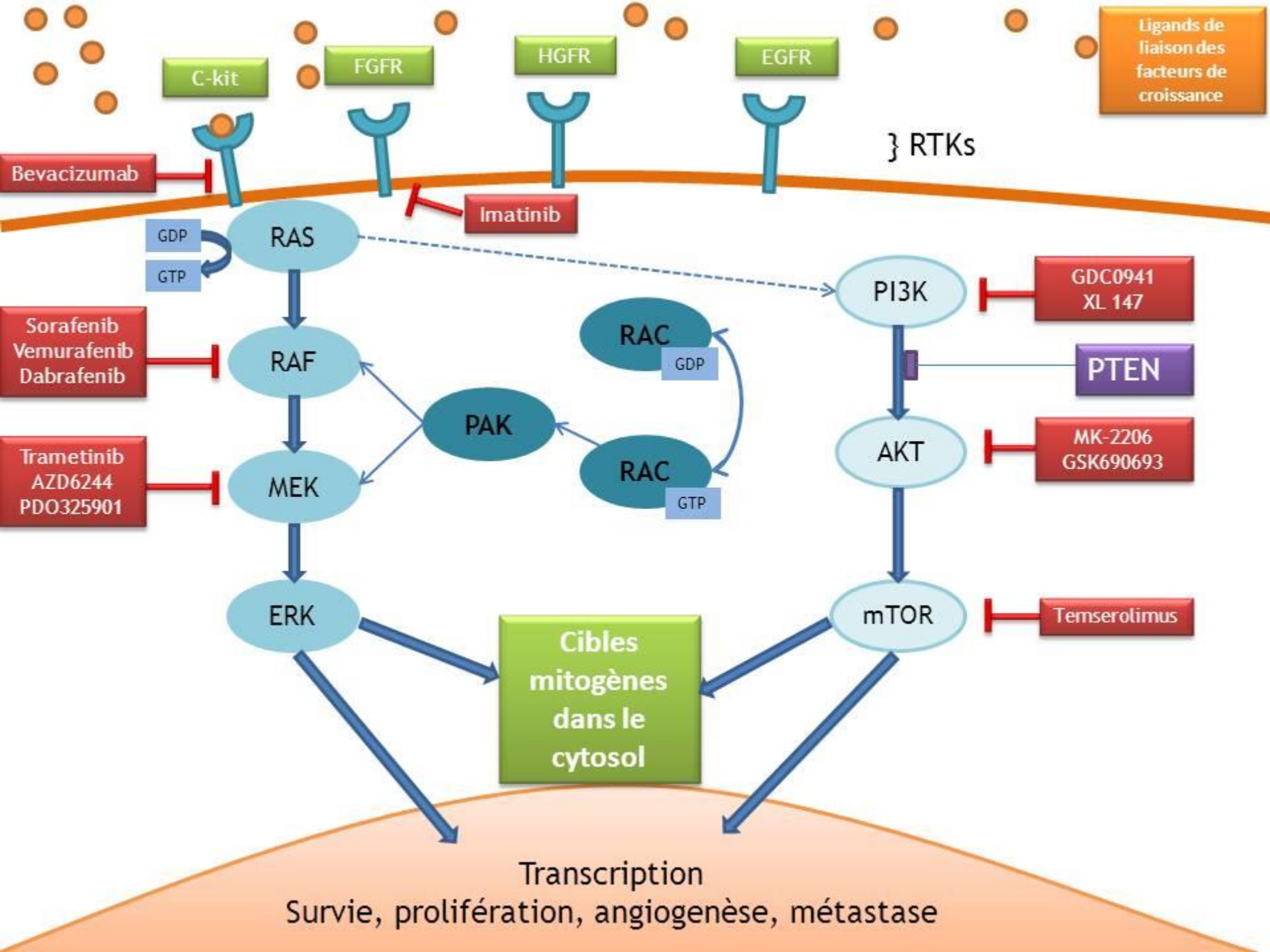
Nouveaux Traitements du Cancer du Poumon



http://pedagogie.cegep-fxg.qc.ca/profs/rlacroix/aCKB3W/WTh_Canc/v_hiv03/Th_Canc_H03copy.htm

Nouveaux Traitements du Cancer du Poumon



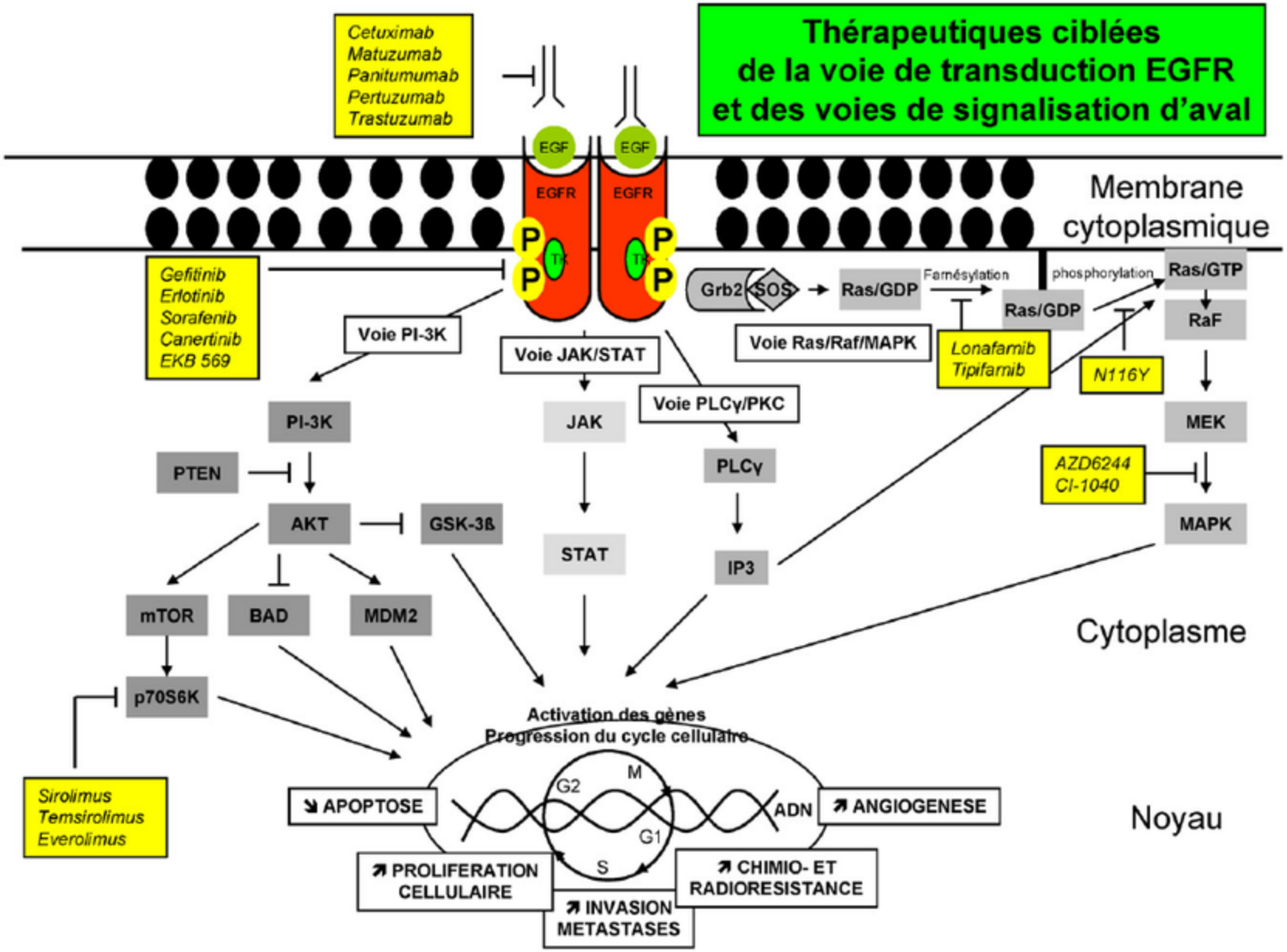

Ligands de liaison des facteurs de croissance
C-kit
FGFR
HGFR
EGFR
} RTKs
Bevacizumab
Imatinib
GDP
GTP
RAS
PI3K
GDC0941
XL 147
Sorafenib
Vemurafenib
Dabrafenib
RAF
RAC
GDP
PTEN
PAK
AKT
MK-2206
GSK690693
Trametinib
AZD6244
PDO325901
MEK
RAC
GTP
ERK
mTOR
Temserolimus
Cibles mitogènes dans le cytosol
Transcription
Survie, prolifération, angiogenèse, métastase

Nouveaux Traitements du Cancer du Poumon

Thérapies ciblées :

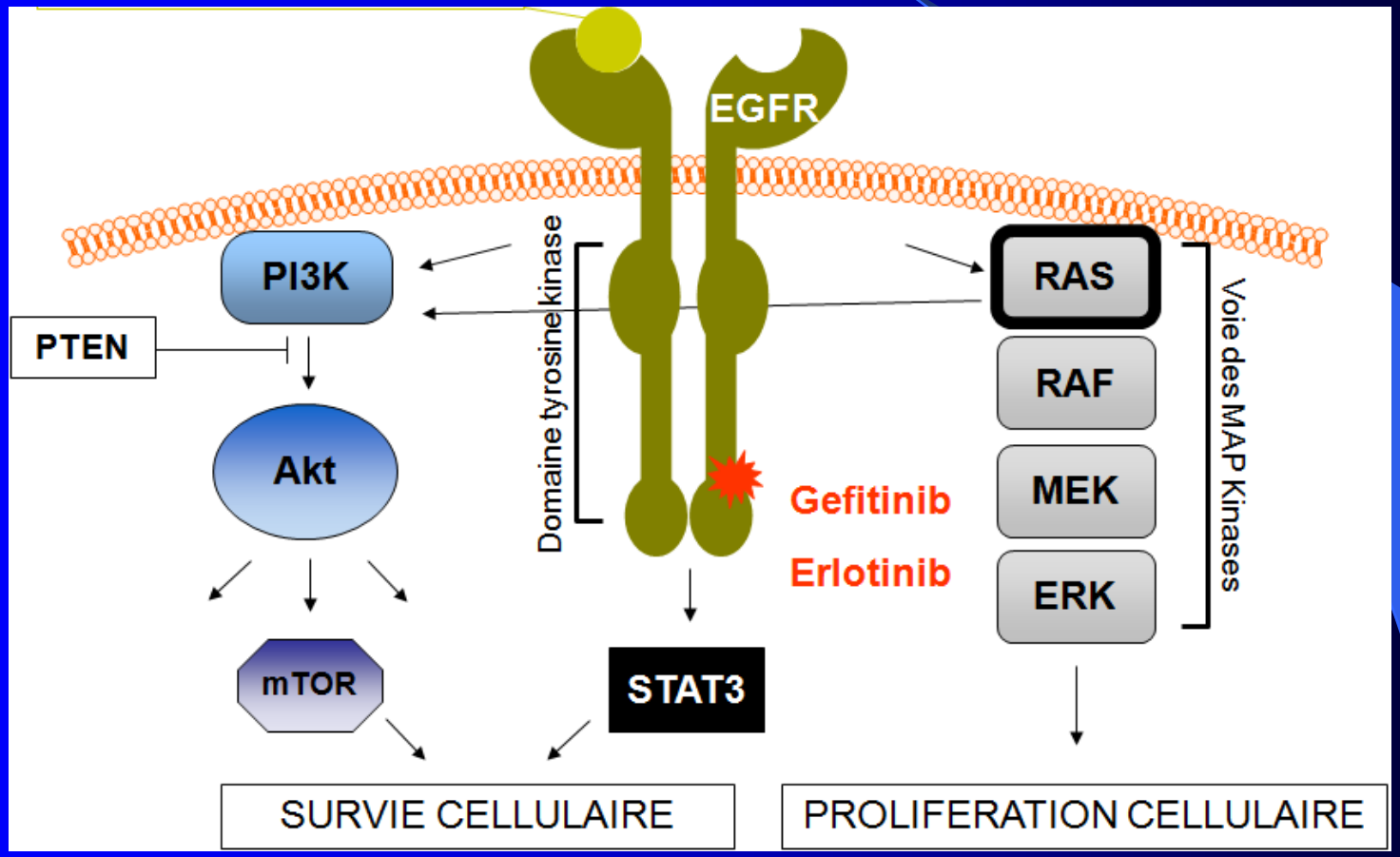
- EGFR
- (VEGF)
- ALK

Thérapeutiques ciblées de la voie de transduction EGFR et des voies de signalisation d'aval



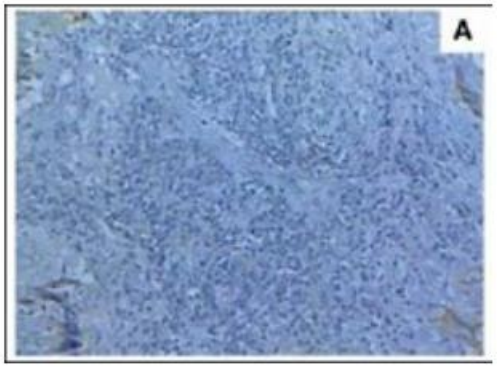
Nouveaux Traitements du Cancer du Poumon

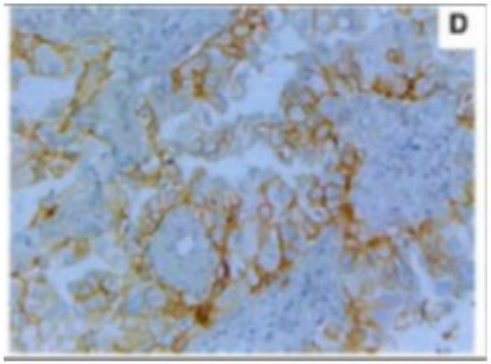
Thérapies ciblées :



Nouveaux Traitements du Cancer du Poumon

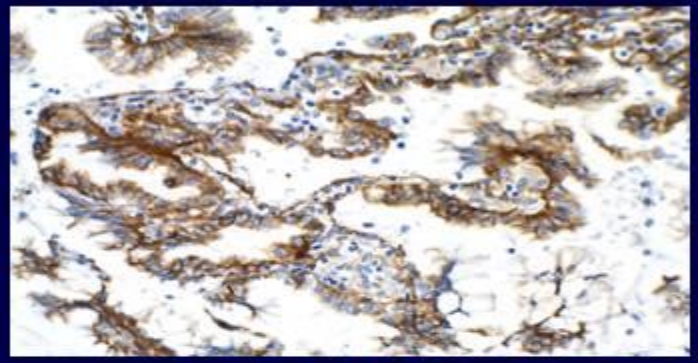
Illustration de la surexpression du récepteur HER1 dans le cas du cancer du poumon



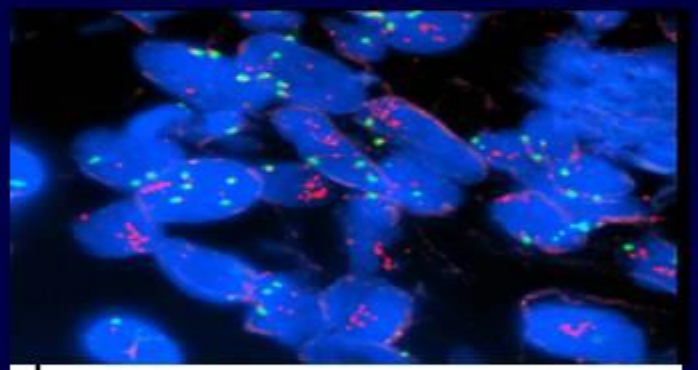


- Histologie d'une biopsie de poumons humain. Immunohistochime anti EGFR (signal marron) A) tissu normal, D) Cancer du poumon grade 4.

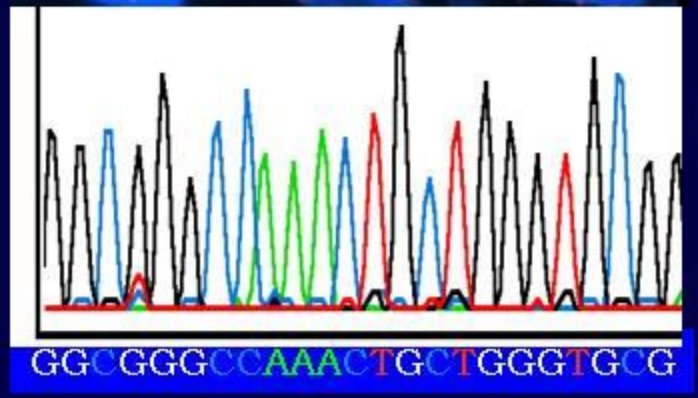
Common EGFR Analytical Methodologies



- EGFR protein expression by immunohistochemistry (IHC))



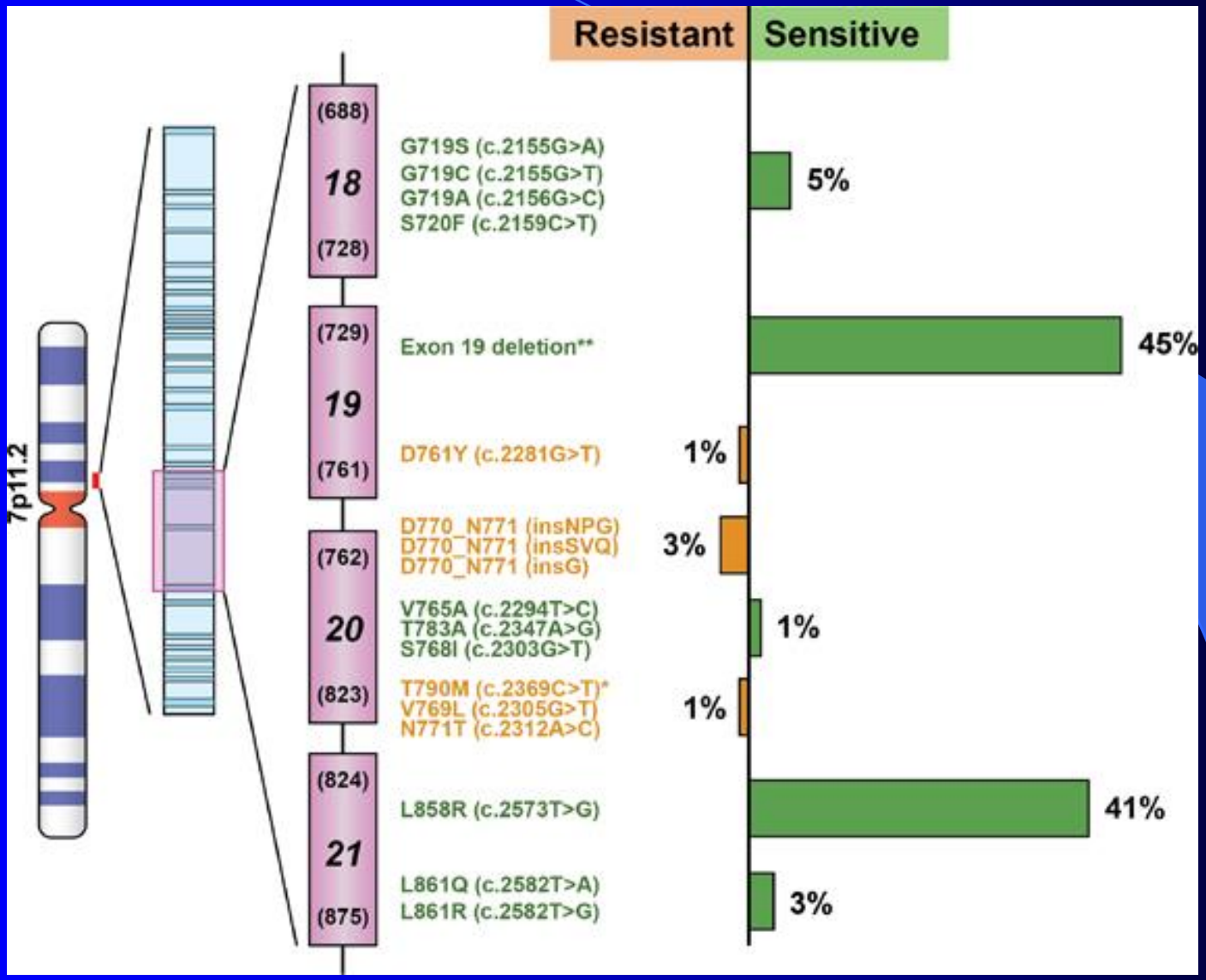
- EGFR gene copy number by fluorescence in situ hybridization (FISH



- EGFR mutation status by gene sequencing

GRACE
GLOBAL RESOURCE for ADVANCING CANCER EDUCATION

Nouveaux Traitements du Cancer du Poumon



Nouveaux Traitements du Cancer du Poumon

Thérapies ciblées :

- Inhibiteurs EGFR-TKI
  - Iressa® (gefitinib) AstraZeneca 2009
  - Tarceva® (erlotinib) Roche 2005
  - Giotrif® (afatinib) Boehringer 2014
  - Tagrisso® (osimertinib) AstraZeneca 2016

Nouveaux Traitements du Cancer du Poumon

Thérapies ciblées :

- Inhibiteurs EGFR-TKI

  - Iressa® (gefitinib) Astra
    - I : CNPC stade III-IV muté EGFR
    - EI : rash, diarrhées, fatigue, anorexie
    - Co = 250 mg 1x/j (pas à jeun)
      peut être dissout dans de l'eau
    - Interactions médicamenteuses :
      RMP, phénytoïne, imidazolés, macrolides,
      jus de pamplemousse

Nouveaux Traitements du Cancer du Poumon

Thérapies ciblées :

- Inhibiteurs EGFR-TKI
  - Iressa® (gefitinib) Astra

- I : CNPC stade III-IV muté EGFR
- EI : rash, diarrhées, fatigue, anorexie
- Co = 250 mg 1x/j (pas à jeun)
  peut être dissout dans de l'eau

Iressa (AstraZeneca)

[géfitinib]
compr.
30 x 250mg U.H. [€ 2331]

Nouveaux Traitements du Cancer du Poumon

- **Diarrhée**
  - survenant vers 10-14 jours après le début du traitement,
  - le plus souvent modeste et accessible au traitement symptomatique,
  - mais parfois acqueuse très intense.
- **Manifestations cutanées**
  - Rash diffus survenant là aussi au bout de 10-14 jours,
  - De durée et d'intensité très variables,
  - Pouvant intéresser tout le corps
  - Pouvant prendre la forme de pustules et de prurit,
  - Parfois véritable 'acné' du visage et du corps, pouvant se surinfecter.
- **Fatigue** (8% des cas)
- **Perte d'appétit** (7% des cas)
- Plus rarement, des **céphalées**, des mucites.
- Les **complications pulmonaires** rares, mais graves
  - Sous forme de pneumopathie intersticielle
  - Avec complication vers la sclérose.

Nouveaux Traitements du Cancer du Poumon

Nouveaux Traitements du Cancer du Poumon

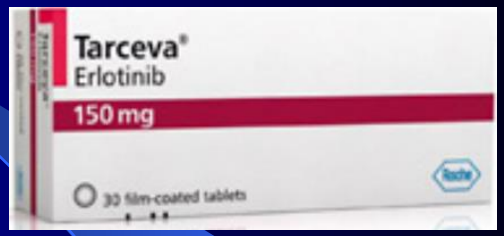
Thérapies ciblées :

- Inhibiteurs EGFR-TKI
  - Iressa® (gefitinib) AstraZeneca 2009
  - Tarceva® (erlotinib) Roche 2005
  - Giotrif® (afatinib) Boehringer 2014
  - Tagrisso® (osimertinib) AstraZeneca 2016

Nouveaux Traitements du Cancer du Poumon

Thérapies ciblées :

- Inhibiteurs EGFR-TKI
  - Tarceva® (erlotinib) Roche



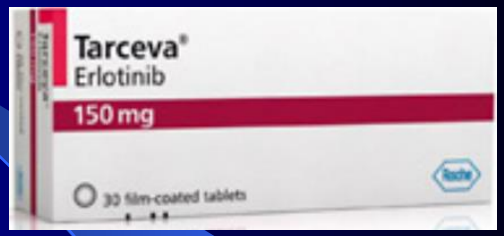
- I : CNPC stade III-IV muté ou EGFR+ (IHC)
- EI : rash, diarrhées, fatigue, anorexie
- Co = 100-150 mg 1x/j (à jeun, -1h +2h)
- Interactions médicamenteuses :

  RMP, phénytoïne, imidazolés, macrolides,
  jus de pamplemousse, IPP, anti-acides, tabac !

Nouveaux Traitements du Cancer du Poumon

Thérapies ciblées :

- Inhibiteurs EGFR-TKI
  - Tarceva® (erlotinib) Roche



- I : CNPC stade III-IV muté ou EGFR+ (IHC)
- EI : rash, diarrhées, fatigue, anorexie
- Co = 100-150 mg 1x/j (à jeun, -1h +2h)

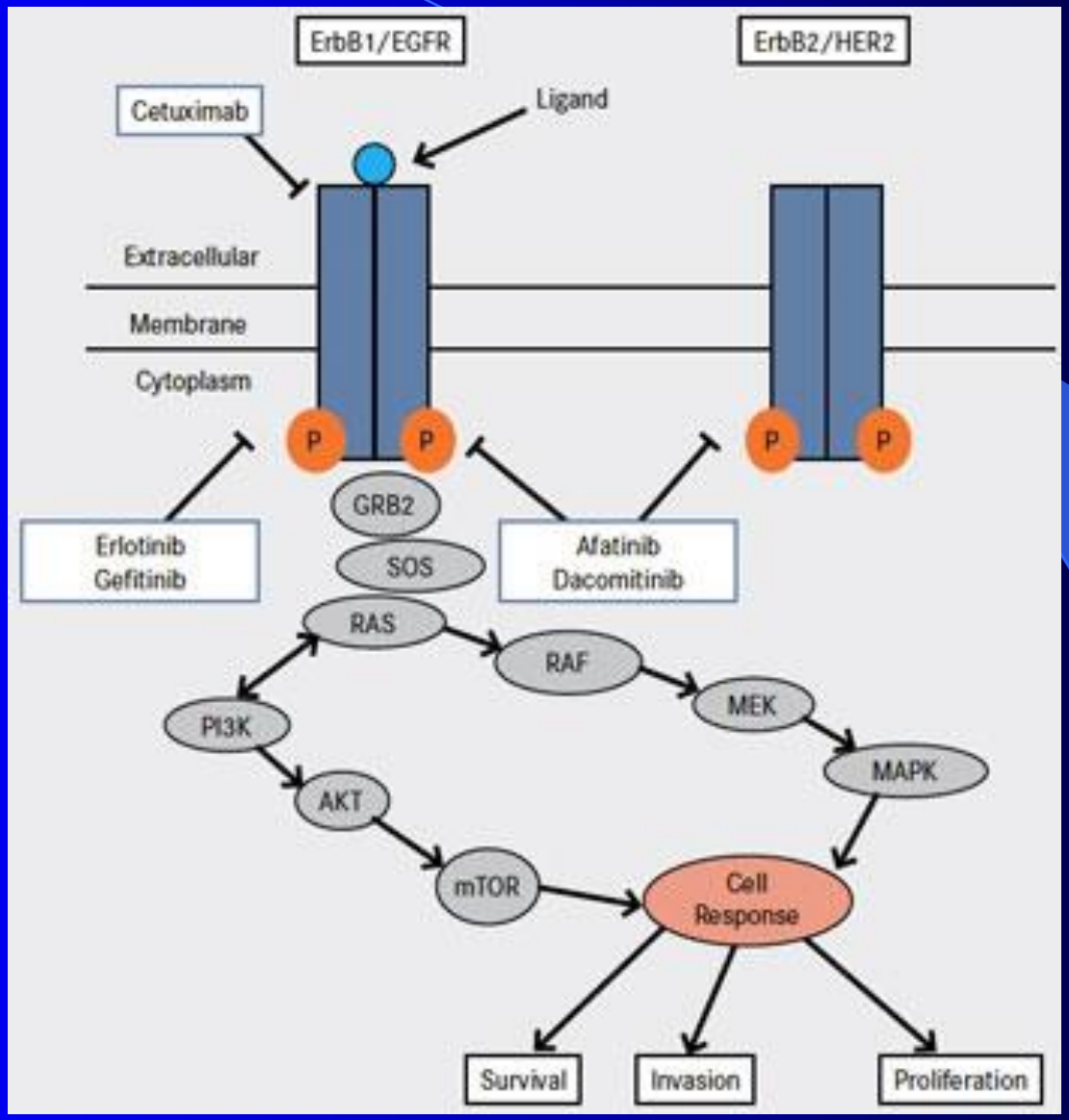
® Tarceva (Roche)			
erlotinib (chlorhydrate)			
compr. pel.			
€	30 x 100 mg	U.H.	[€ 1 893]
€	30 x 150 mg	U.H.	[€ 2 331]

Nouveaux Traitements du Cancer du Poumon

Thérapies ciblées :

- Inhibiteurs EGFR-TKI
  - Iressa® (gefitinib) AstraZeneca 2009
  - Tarceva® (erlotinib) Roche 2005
  - Giotrif® (afatinib) Boehringer 2014
  - Tagrisso® (osimertinib) AstraZeneca 2016

Nouveaux Traitements du Cancer du Poumon



Nouveaux Traitements du Cancer du Poumon

Thérapies ciblées :

- Inhibiteurs EGFR-TKI (2e gen)
  - Giotrif® (afatinib) Boehringer
    - I : CNPC stade III-IV muté EGFR (del19)
    - EI : rash, diarrhées, fatigue, anorexie
    - Co = 20-30-40-50 mg (à jeun, -3h +1h)
      peut être dissout dans l'eau
    - Interactions médicamenteuses :
      RMP, statines, phénytoïne, imidazolés, macrolides, millepertuis

Nouveaux Traitements du Cancer du Poumon

Thérapies ciblées :

- Inhibiteurs EGFR-TKI
  - Giotrif® (afatinib) Boehringer
    - I : CNPC stade III-IV muté EGFR (del19)
    - EI : rash, diarrhées, fatigue, anorexie
    - Co = 20-30-40-50 mg (à jeun, -3h +1h)

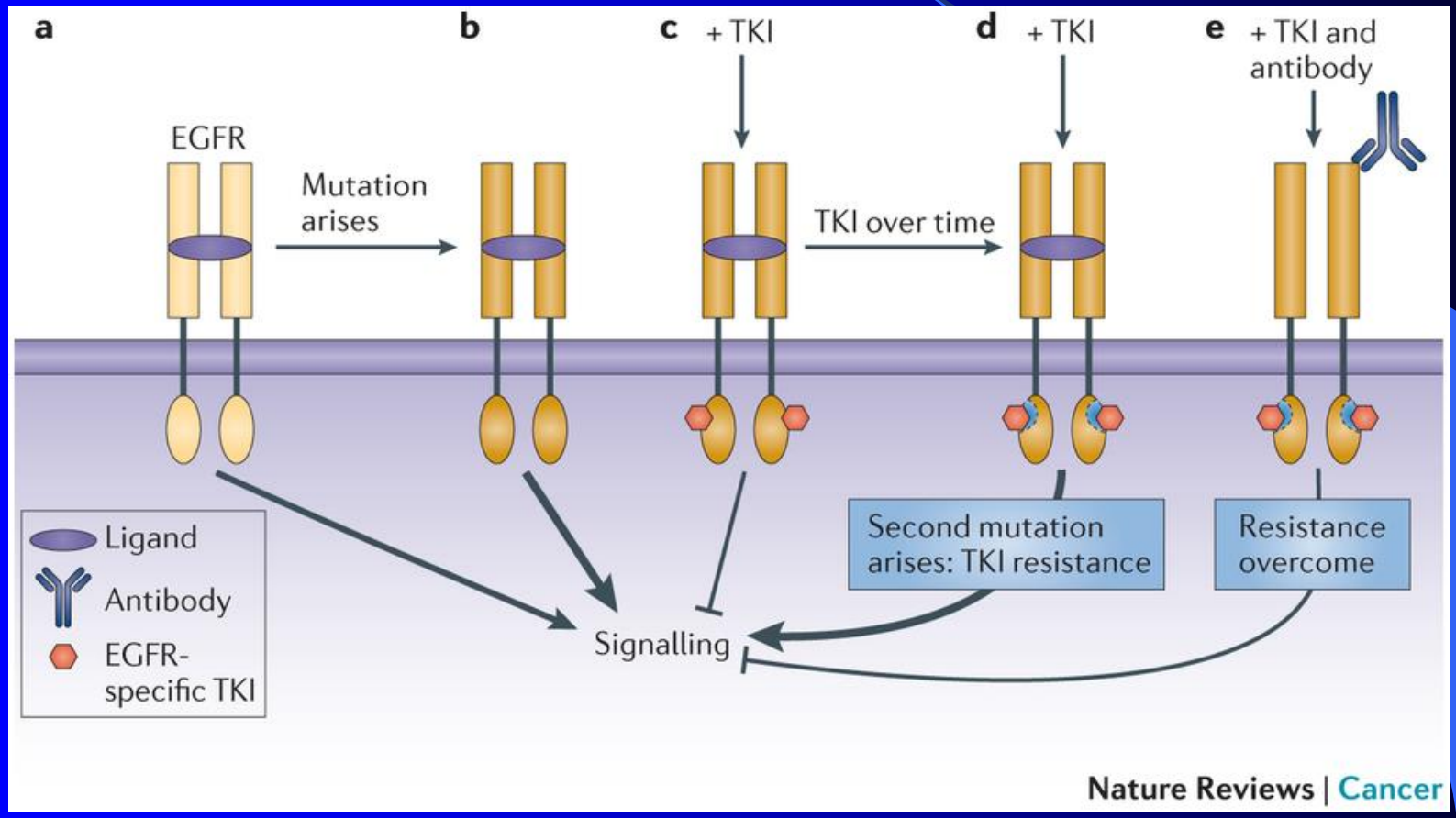
Giotrif (Boehringer Ingelheim)

[afatinib (dimaléate)]
compr.

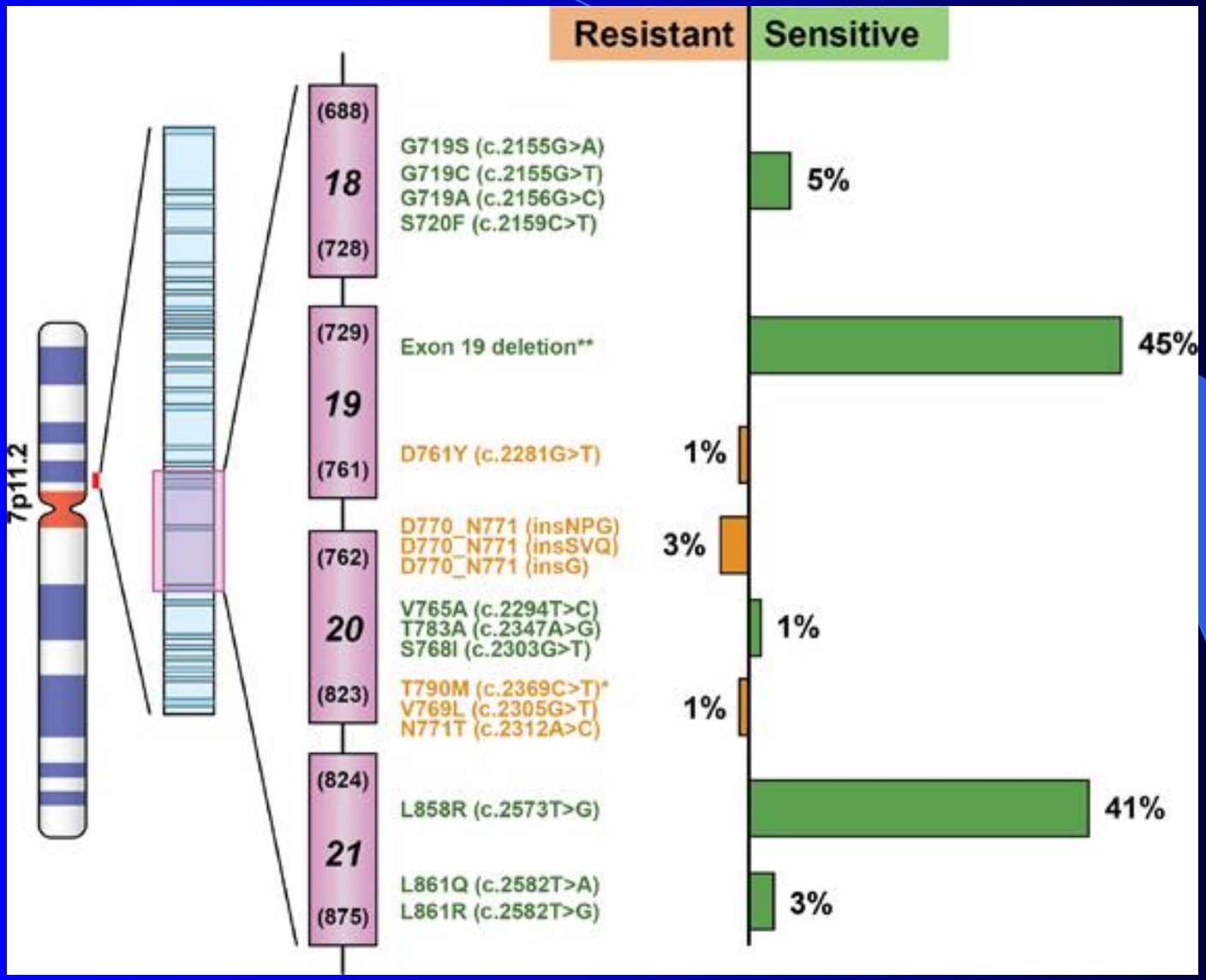
28 x 20mg	U.H.	[€ 2133]
28 x 30mg	U.H.	[€ 2133]
28 x 40mg	U.H.	[€ 2133]
28 x 50mg	U.H.	[€ 2133]

Nouveaux Traitements du Cancer du Poumon

Mécanismes de résistance aux EGFR-TKI :

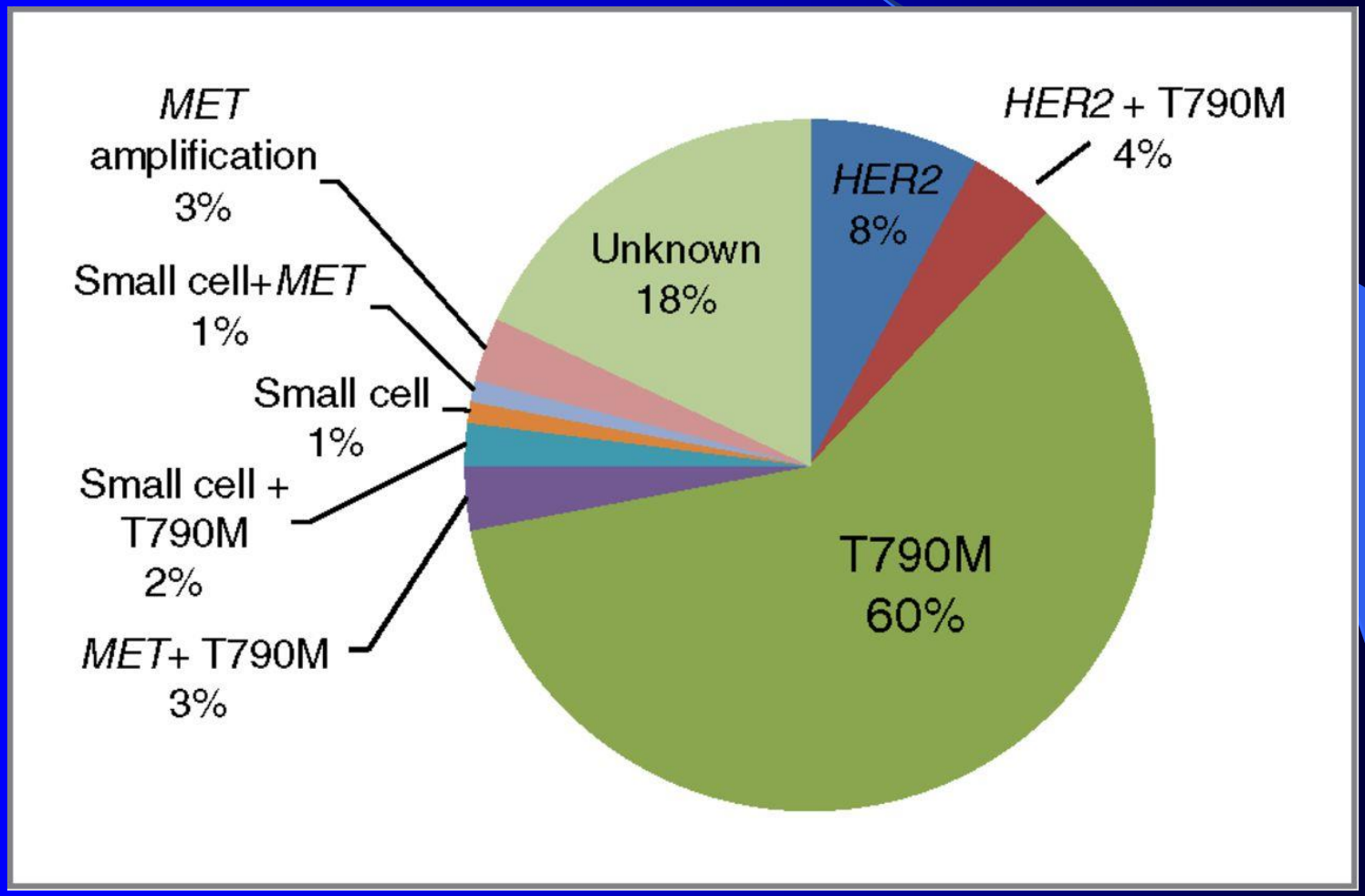


Nouveaux Traitements du Cancer du Poumon



Nouveaux Traitements du Cancer du Poumon

Mécanismes de résistance aux EGFR-TKI :



Nouveaux Traitements du Cancer du Poumon

Thérapies ciblées :

- Inhibiteurs EGFR-TKI
  - Iressa® (gefitinib) AstraZeneca 2009
  - Tarceva® (erlotinib) Roche 2005
  - Giotrif® (afatinib) Boehringer 2014
  - Tagrisso® (osimertinib) AstraZeneca 2016

Nouveaux Traitements du Cancer du Poumon

Thérapies ciblées :

- Inhibiteurs EGFR-TKI (3e gen)
  - Tagrisso® (osimertinib) AstraZeneca (1-12-2016)
    - I : CNPC stade III-IV muté EGFR T790M+ (2e lg)
    - EI : rash, diarrhées, tr hémato, pulm, cardio
    - co = 40-80 mg 1 co/j (non à jeun)
      peut être dissout dans l'eau
    - boîte de 30 co = 6100 €
    - Interactions médicamenteuses :
      RMP, statines, phénytoïne, imidazolés, macrolides, millepertuis

Nouveau

Poumon

Instructions pour la prise de sang en vue de rechercher l'ADN tumoral circulant (ctDNA)

L'analyse de l'ADN tumoral circulant peut être compromise par la lyse des globules blancs et la libération de leur ADN nucléaire.

Les points suivants visent à garantir la qualité de l'analyse.

PRISE DE SANG

- Utiliser des tubes spéciaux permettant la stabilisation du sang tels que Streck®, Roche BCT® ou PAXgene®
- Empêcher le reflux
  (Il y a des additifs chimiques dans le tube!)
- Remplir le tube en suivant les instructions fournies par le laboratoire d'analyse
- Mélanger immédiatement et **doucement** en suivant les instructions fournies par le laboratoire d'analyse

STOCKAGE ET TRANSPORT

- Stocker le tube de sang à température ambiante
- Envoyer le tube immédiatement (le même jour) au laboratoire d'analyse ou selon les instructions du laboratoire d'analyse
- Certaines marques fournissent des tubes en verre, il est nécessaire de les protéger de manière adéquate pour le transport

NS 1.014.362 Rev date 10/2016

chr Sambre & Meuse

Nouveaux Traitements du Cancer du Poumon

Prélèvement sur tube STRECK 10ml

Délai de centrifugation 24-72h

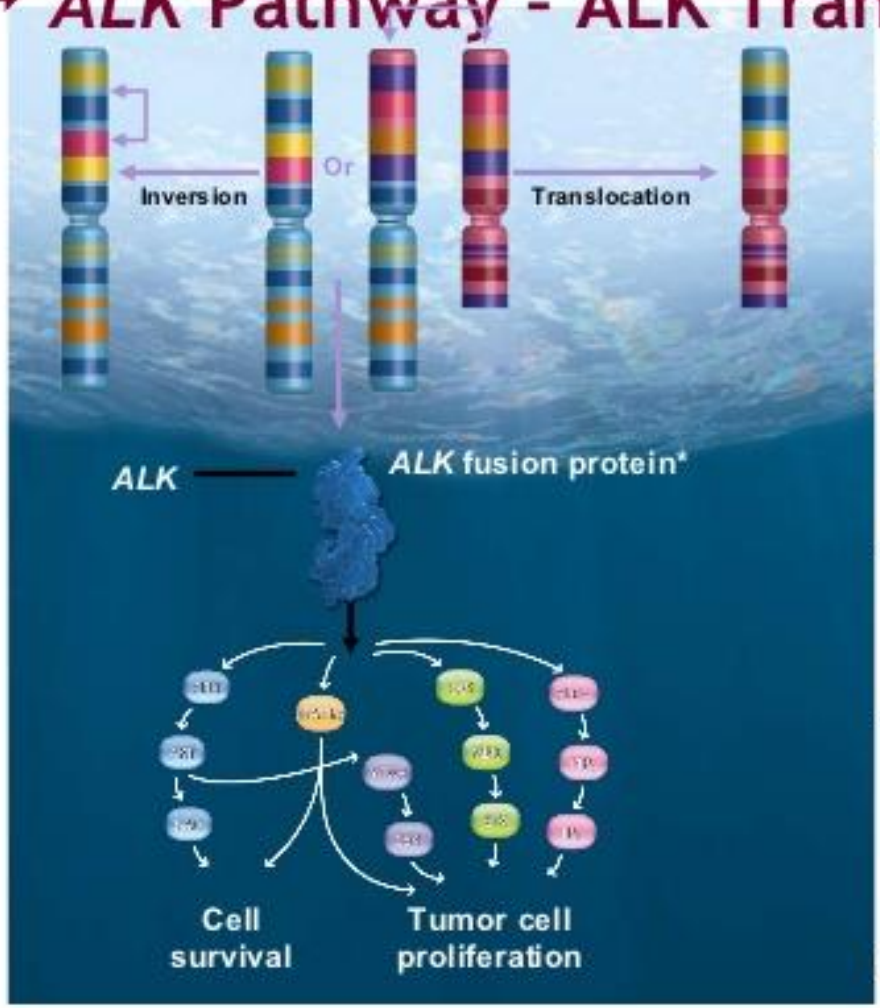
Cell-Free DNA BCT®

Nouveaux Traitements du Cancer du Poumon

Thérapies ciblées :

- EGFR
- VEGFR
- ALK

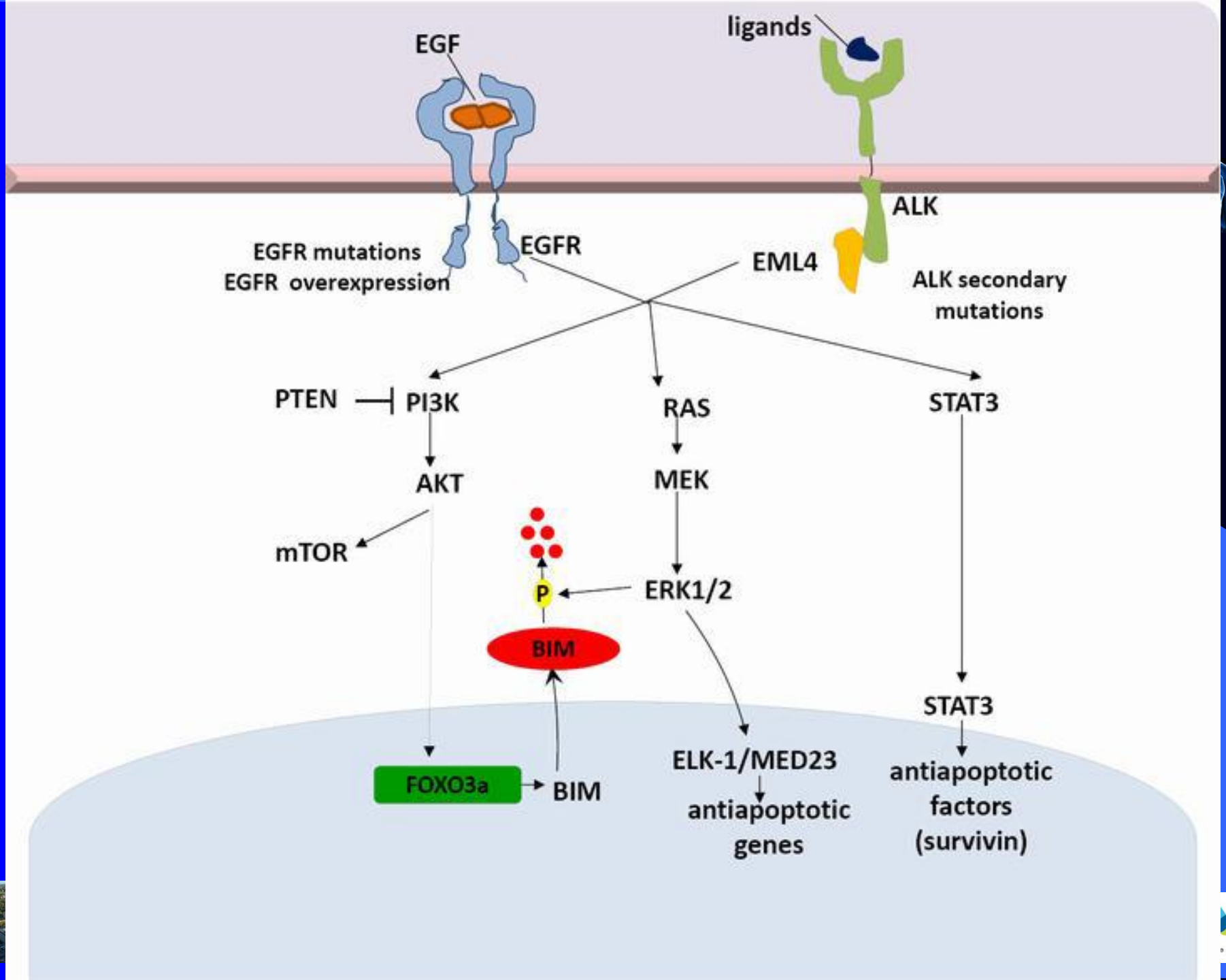
ALK Pathway - ALK Translocation



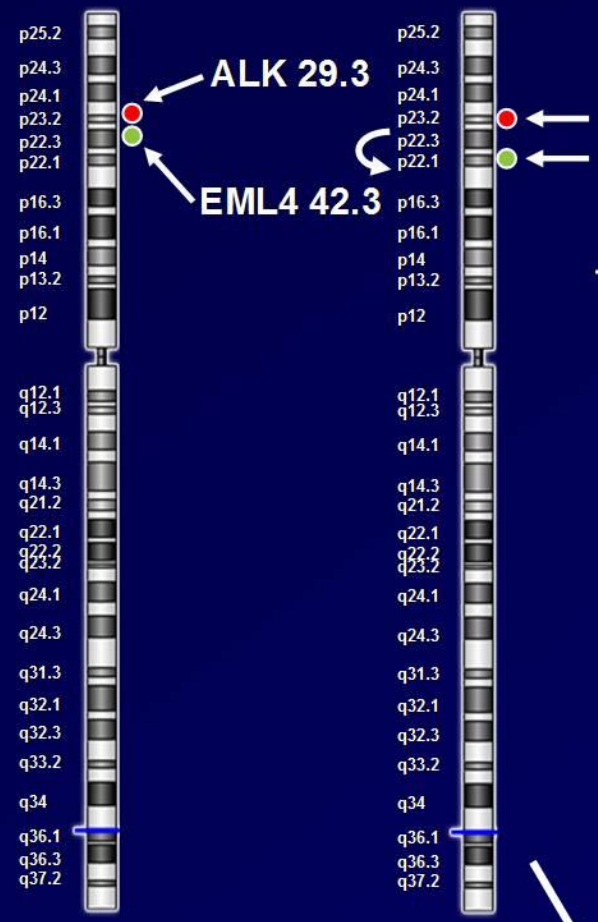
- Anaplastic Lymphoma kinase (Chr2q)
- Translocation in 3-7% of ADC
- Main partner gene = EML4
- ADC (TTF1+), (young) Man Non smoking advance tumor.
- Exclusive from EGFR/KRAS

*Subcellular localization of the ALK fusion gene, while likely to occur in the cytoplasm, is not confirmed.[1,2]

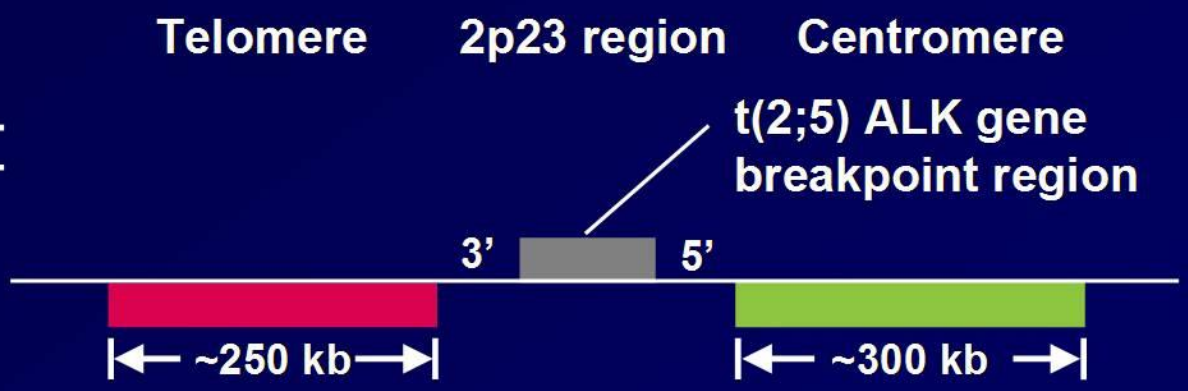
1. Inamura K et al. J Thorac Oncol 2008;3:13–17
2. Soda M et al. Proc Natl Acad Sci U S A 2008;105:19893–19897
Figure based on: Chiarle R et al. Nat Rev Cancer 2008;8(1):11–23
Mossé YP et al. Clin Cancer Res 2009;15(18):5609–5614; and Data on file. Pfizer Inc.


EGF
ligands
ALK
EGFR mutations
EGFR overexpression
EGFR
EML4
ALK secondary mutations
PTEN
PI3K
RAS
STAT3
AKT
MEK
mTOR
P
ERK1/2
BIM
STAT3
FOXO3a
BIM
ELK-1/MED23
antiapoptotic genes
antiapoptotic factors (survivin)

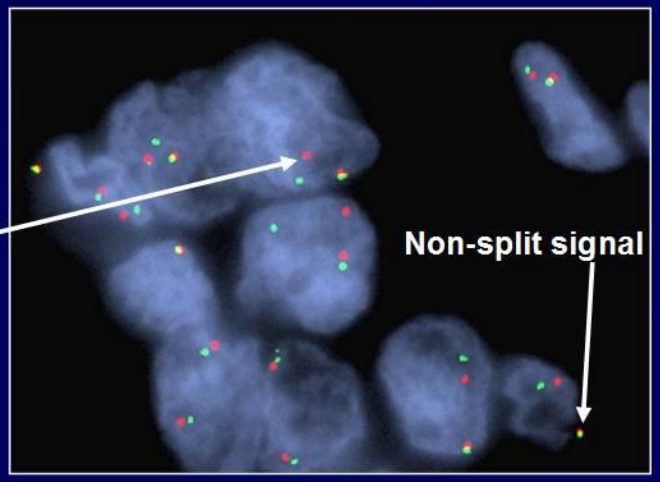
FISH Assay for *ALK* Rearrangement*



ALK break-apart FISH assay
[Courtesy John Iafrate, Massachusetts General Hospital]



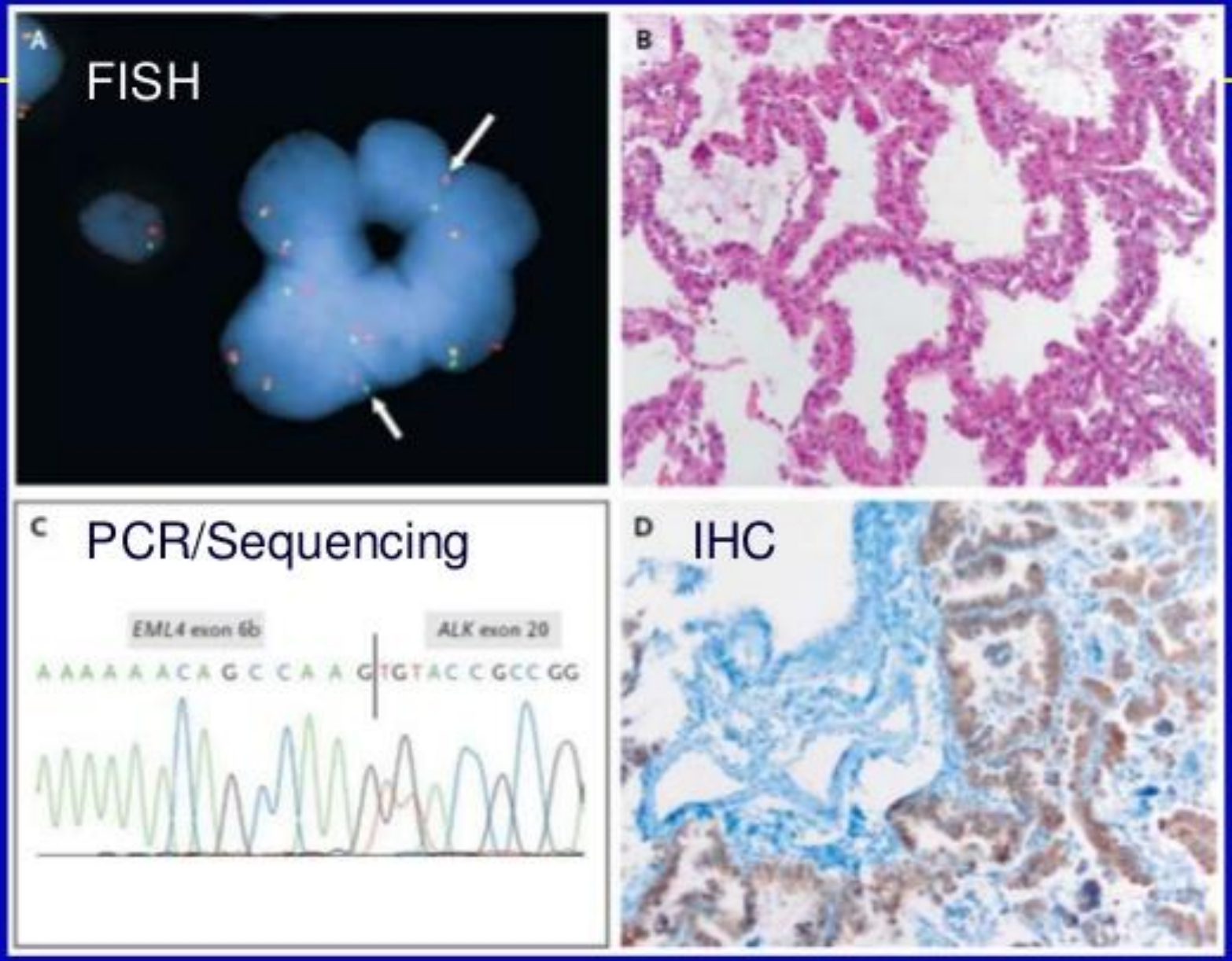
Break-apart FISH assay for *ALK*-fusion genes[1]



*Assay is positive if rearrangements can be detected in ≥15% of cells
FISH = fluorescence in situ hybridization

[1]Shaw AT et al. J Clin Oncol 2009;27:4247–4253

Diagnosis of EML4-ALK positive NSCLC



Nouveaux Traitements du Cancer du Poumon

Thérapies ciblées :

- ALK - inhibiteurs
  - Xalkori® (crizotinib) Pfizer 2013
    - I : CNPC stade III-IV ALK+ (IHC + FISH) 2e ligne
    - EI : tr GI, appétit, vision, rythme, hémato, foie, oedèmes, insuff cardiaque
    - co = 200-250 mg; 1 co 2x/j (non à jeun) ne peut être écrasé ni dissout dans l'eau
    - Interactions médicamenteuses :

      RMP, statines, phénytoïne, anti-HIV, imidazolés, macrolides, millepertuis, pamplemousse

Nouveaux Traitements du Cancer du Poumon

Thérapies ciblées :

- ALK - inhibiteurs
  - Xalkori® (crizotinib) Pfizer 2013
    - I : CNPC stade III-IV ALK+ (IHC + FISH) 2e ligne
    - EI : tr GI, appétit, vision, rythme, hémato, foie, oedèmes, insuff cardiaque
    - co = 200-250 mg; 1 co 2x/j (non à jeun) ne peut être écrasé ou dissout dans l'eau

Xalkori (Pfizer)

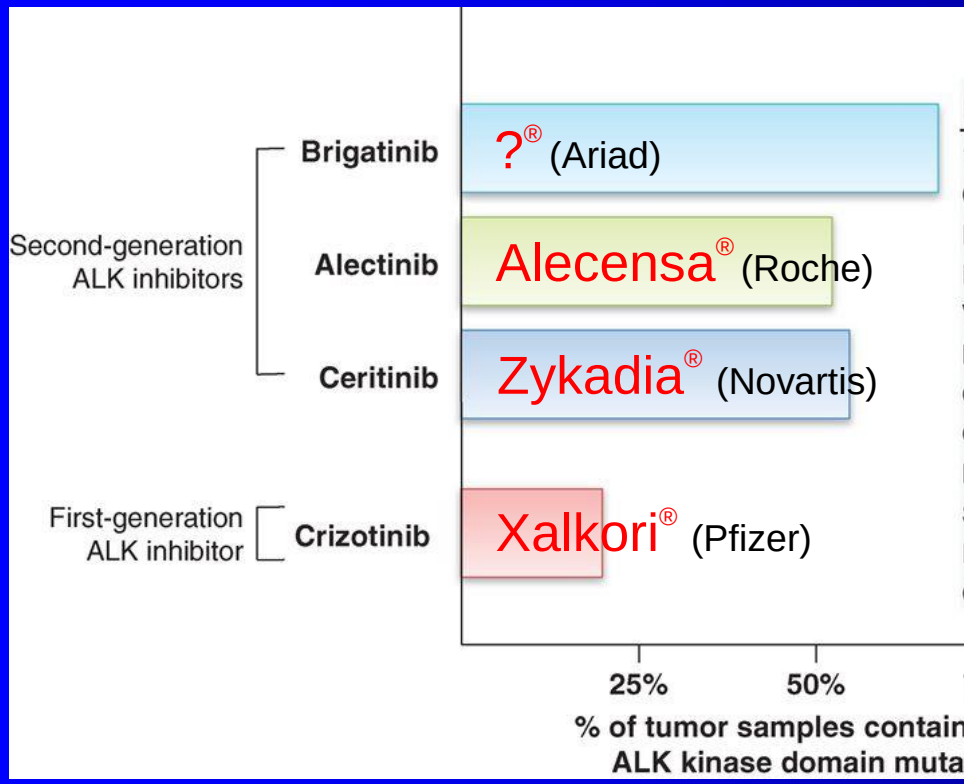
[crizotinib]
caps.

60 x 200mg	U.H.	[€ 5682]
60 x 250mg	U.H.	[€ 6049]

Nouveaux Traitements du Cancer du Poumon

Thérapies ciblées :

- ALK - inhibiteurs

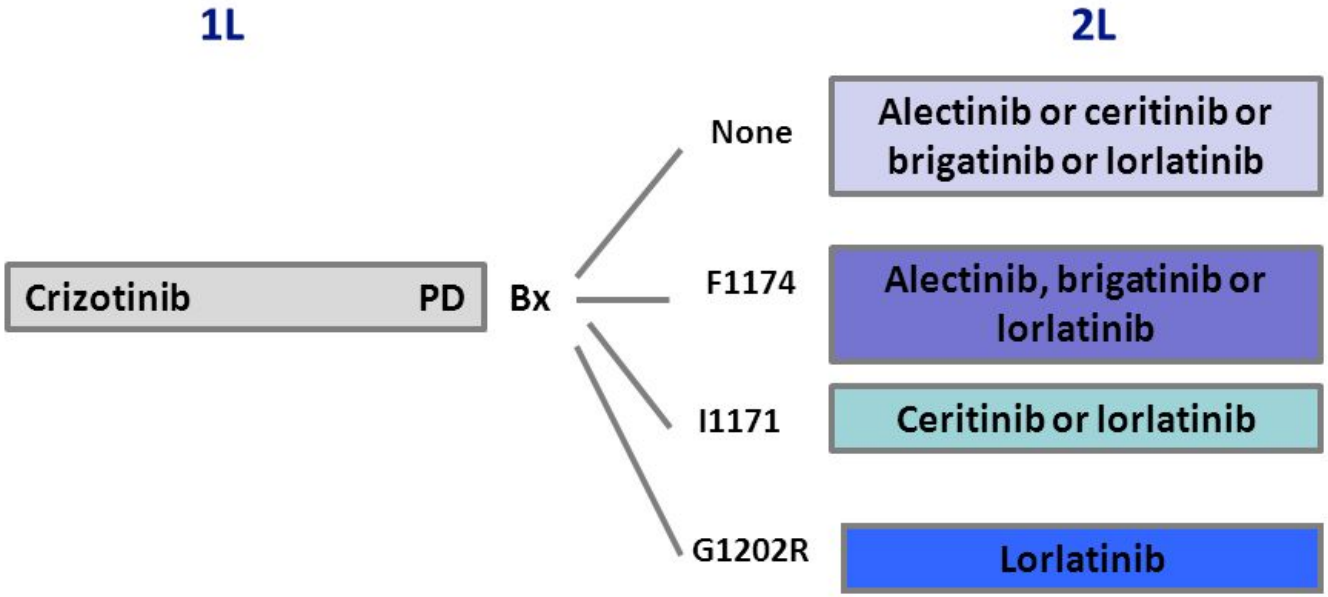


Mutation	Crizotinib	Ceritinib	Alectinib	Brigatinib
1151Tins	2%	0%	0%	0%
C1156Y	2%	8%	0%	0%
I1171T/N/S	2%	4%	12%	0%
F1174L/C	0%	17%	0%	0%
V1180L	0%	4%	6%	0%
L1196M	7%	8%	6%	0%
G1202R	2%	21%	29%	43%
G1202del	0%	8%	0%	0%
D1203N	0%	4%	0%	14%
S1206Y/C	2%	0%	0%	14%
E1210K	2%	0%	0%	29%
G1269A	4%	0%	0%	0%

Nouveaux Traitements du Cancer du Poumon

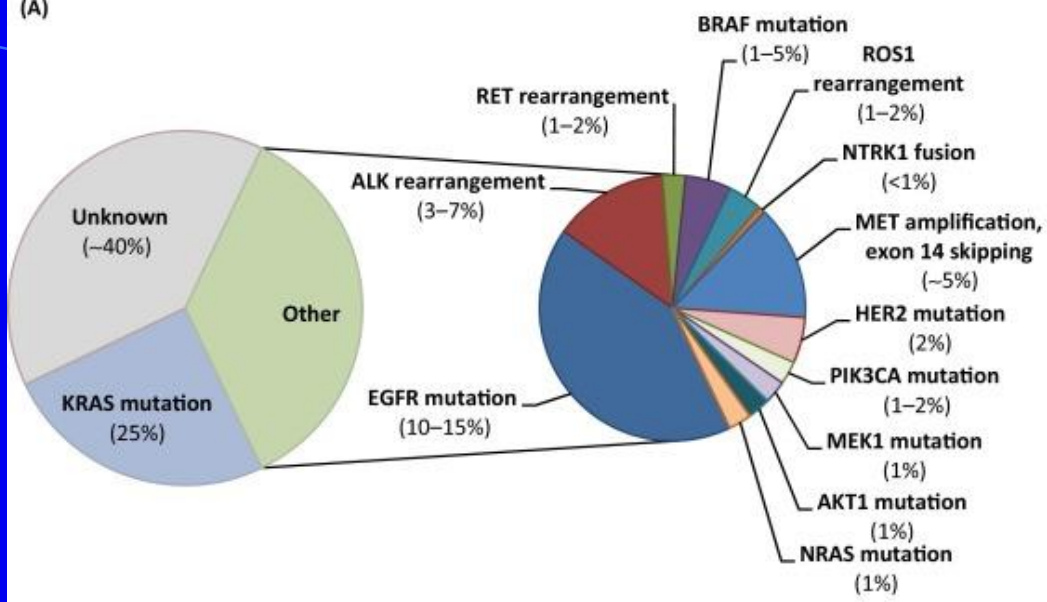
ALK inhibitors at crizotinib failure

Selection of second-line next generation ALK inhibitors based on ALK mutation status



Istituto Toscano Tumori –Livorno, Italy

(A)



(B)

Inhibitors			
EGFR	**ALK**	**ROS**	**RET**
Erlotinib* Gefitinib* Afatinib* Osimertinib* Rociletinib EGF816 ASP8273 HM61713	Crizotinib* Ceritinib* Alectinib* Lorlatinib Brigatinib Ensartinib Entrectinib	Crizotinib* Ceritinib Lorlatinib Cabozantinib Foretinib Entrectinib DS-6051b	Alectinib Cabozantinib Vandetanib Lenvatinib Apatinib Ponatinib Sunitinib Dovitinib
MET	**TRK1**	**HER2**	**BRAF/MEK**
Crizotinib Tivantinib Cabozantinib Foretinib Volitinib Capmatinib MSC2156119J AMG337 AMG208	Entrectinib LOXO-101 DS-6051b	Afatinib Dacomitinib Neratinib Lapatinib Pyrotinib	Vemurafenib Dabrafenib Trametinib Selumetinib

chr Sambre & Meuse

Nouveaux Traitements du Cancer du Poumon

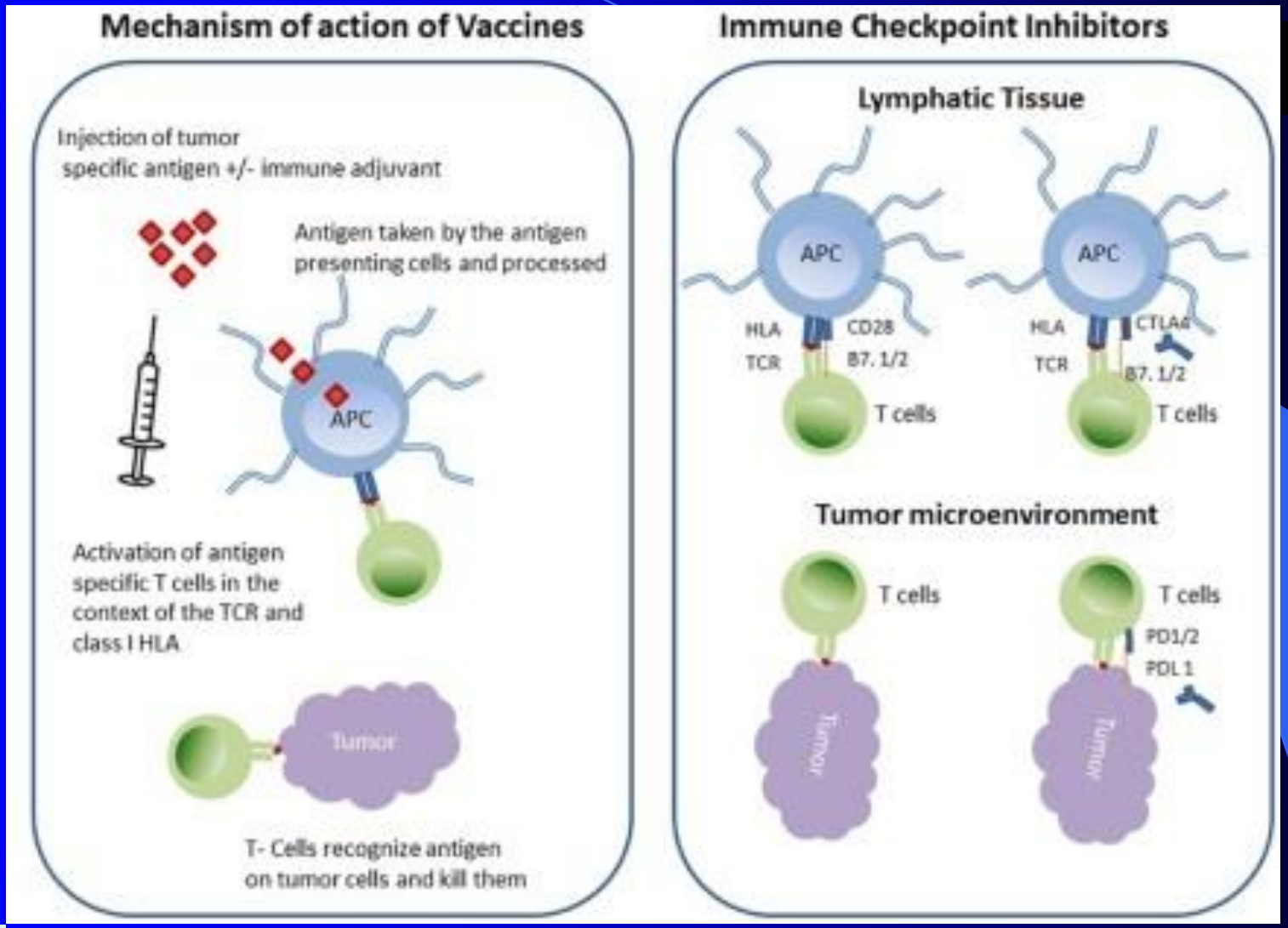
- Introduction
- Chimiothérapies classiques
- Thérapies ciblées
- Immunothérapie

Nouveaux Traitements du Cancer du Poumon

Immunothérapie :

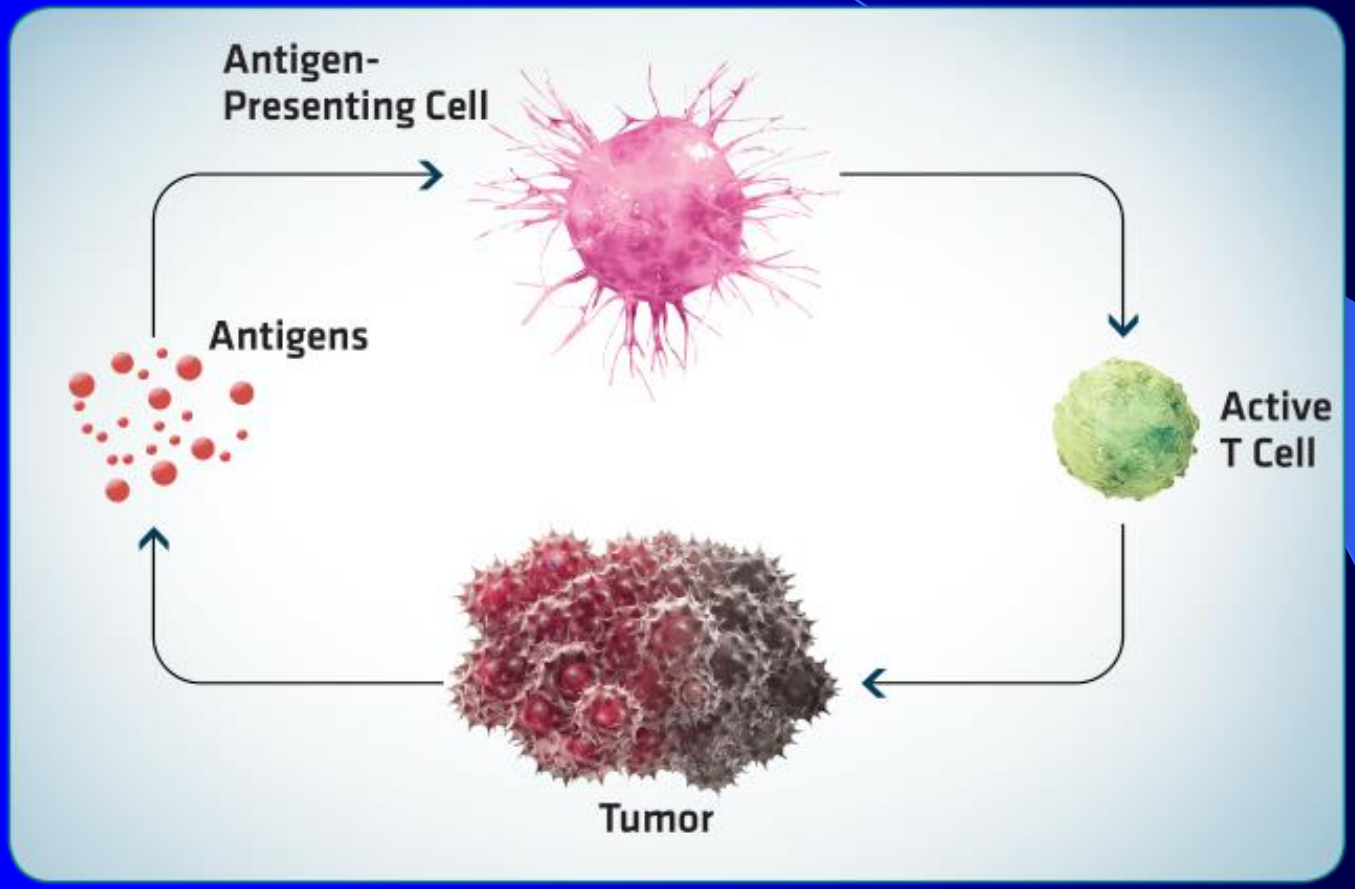
- Vaccins (MAGE-3, MUC-1)
- Checkpoint inhibiteurs
  - Anti-PD1
  - Anti-PDL-1
  - Anti-CTLA-4

Nouveaux Traitements du Cancer du Poumon



Nouveaux Traitements du Cancer du Poumon

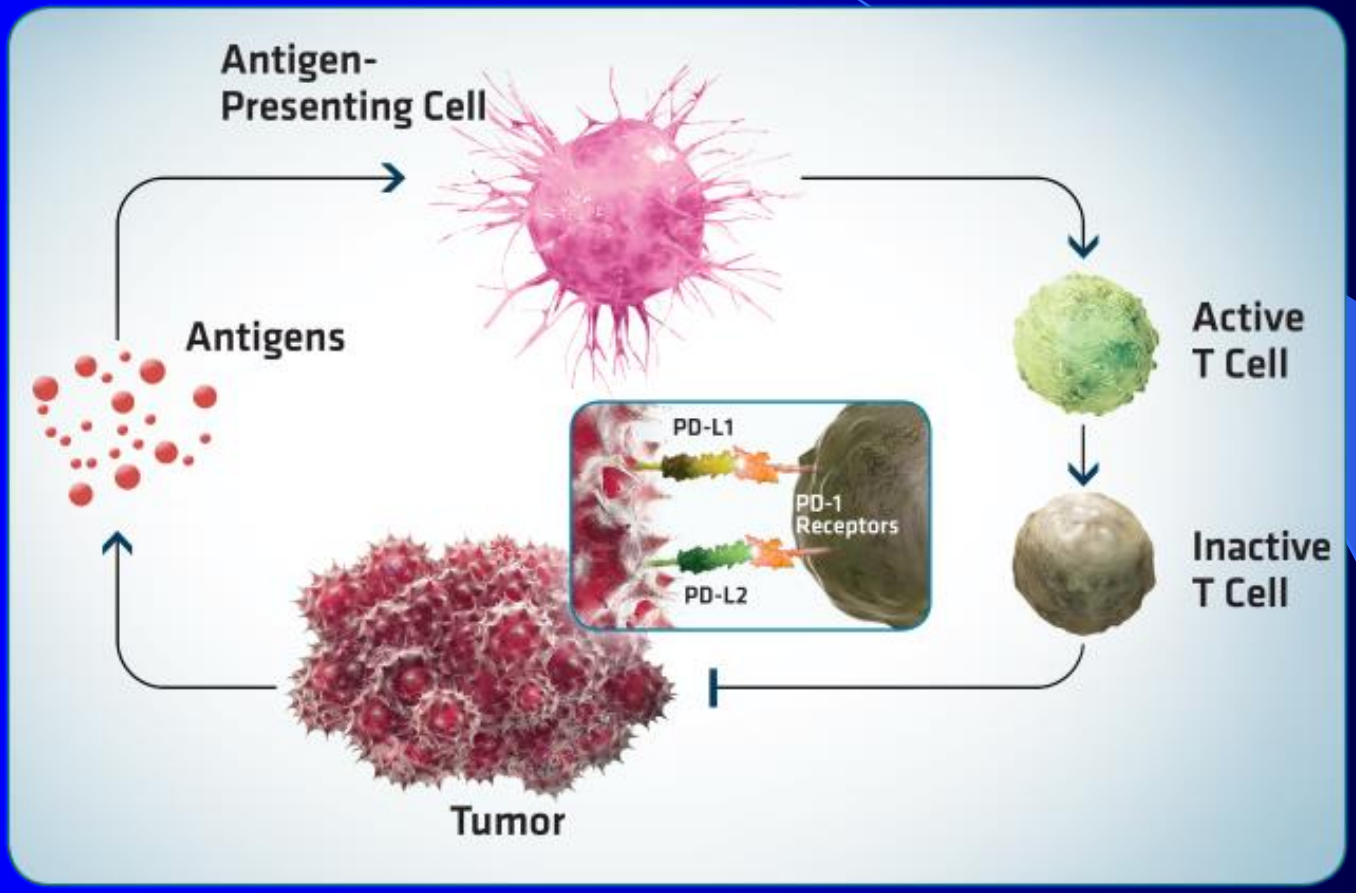
Normal Immune Response



T-cell activation and tumor attack.

Nouveaux Traitements du Cancer du Poumon

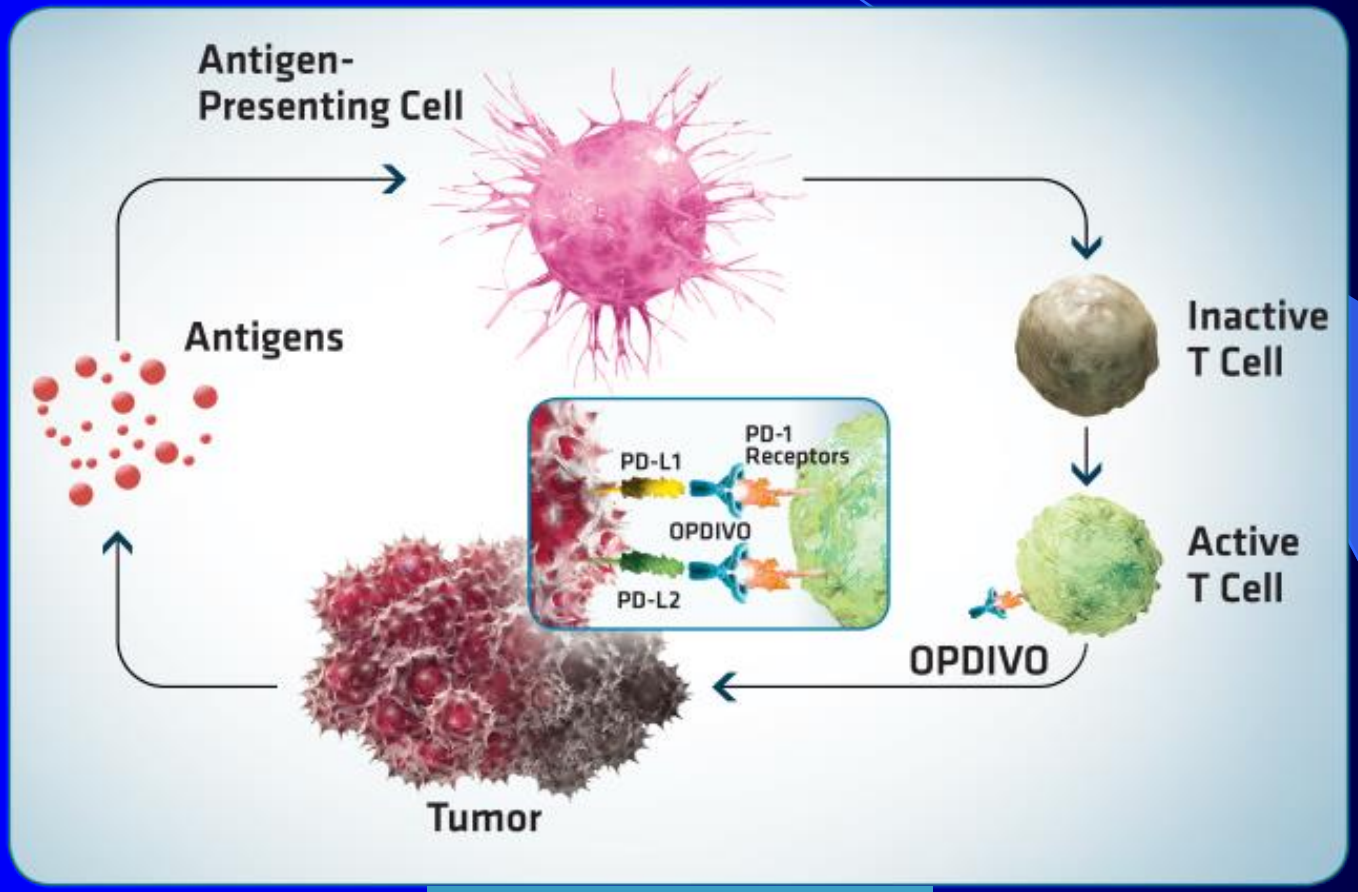
Tumor Immune Evasion



T-cell inactivation through the PD-1 immune checkpoint.

Nouveaux Traitements du Cancer du Poumon

Normal Immune Response Restored



T-cell reactivation and decreased tumor growth* through PD-1 immune checkpoint inhibition. While having an effect on the tumor, this could also affect normal cells.

Nouveaux Traitements du Cancer du Poumon

Immunothérapie :

- Checkpoint inhibiteurs
  - Anti-PD-1
    - Nivolumab (Opdivo®) BMS 2017
    - Pembrolizumab (Keytruda®) MSD
  - Anti-PDL-1
    - Atézolizumab (Tecentriq®) Roche
  - Anti-CTLA-4
    - Ipilimumab (Yervoy®) BMS

Nouveaux Traitements du Cancer du Poumon

Immunothérapie :

- Checkpoint inhibiteurs
  - Anti-PD-1
    - Nivolumab (Opdivo®) BMS 2017

      I : CNPC stade III/IV en 2e ligne (C. rein, mélanome)

      EI : fatigue, rash, prurit, diarrhées, nausées

Nouveaux Traitements du Cancer du Poumon

Immunothérapie :

- Checkpoint inhibiteurs
  - Anti-PD-1
    - Nivolumab (Opdivo®) BMS 2017

Perf IV 3mg/kg en 1h tous les 15j

Dilué dans G5% ou Nacl 0,9% (1-10 mg/ml)

Nivolumab : Posologie et fréquence d'administration[1]

Nivolumab 3 mg/kg par voie IV* en 60 min toutes les 2 semaines[1]

Le traitement par Nivolumab doit être instauré et surveillé par un médecin expérimenté dans le traitement du cancer.

Les augmentations ou diminutions de doses ne sont pas recommandées.

Des administrations différées ou des interruptions de traitement peuvent être nécessaires selon la tolérance individuelle et la tolérabilité au traitement.

La première évaluation était planifiée pendant **la semaine 9** dans les études cliniques pivotales conduites dans le mélanome et dans le CBNPC.[2,3]

1. Résumé des Caractéristiques Produit Opdivo®.
2. Robert et al. N Engl J Med 2015;372(4):320-30.
3. Brahmer et al. N Engl J Med. 2015;373(2):123-35

IV : intraveineuse

Nivolumab : Conservation[1]

		Durée	Température	Autres conditions
Flacon non ouvert		2 ans Ne pas utiliser après la date de péremption indiquée sur l'emballage.	8° C 2° C NE PAS CONGELER	Conserver à l'abri de la lumière ainsi que dans l'emballage extérieur d'origine. Ne pas secouer
Après préparation de la perfusion*	À l'abri de la lumière	24 H	8° C 2°C	Ne pas secouer
	À la lumière	4 h* * La durée d'administration du produit doit être incluse dans cette période de 4 heures sur un total de 24 heures.	20 - 25° C	

1. Résumé des Caractéristiques Produit Opdivo®.

Nivolumab : Administration de la perfusion[1]

Administrer la perfusion de Nivolumab en IV[a] sur 60 min

- Ne pas administrer en **IV rapide**
  Ne pas administrer en **bolus IV**
- Ne pas perfuser simultanément avec d'autres **médicaments** sur la même ligne IV
- Utiliser un set de perfusion et un **filtre** en ligne stérile, apyrogène, à faible liaison aux protéines (diamètre des pores de 0,2 µm à 1,2 µm).

Après administration de la dose de Nivolumab rincer la ligne de perfusion

NaCl
Solution injectable de chlorure de sodium de 9 mg/mL (0,9 %)

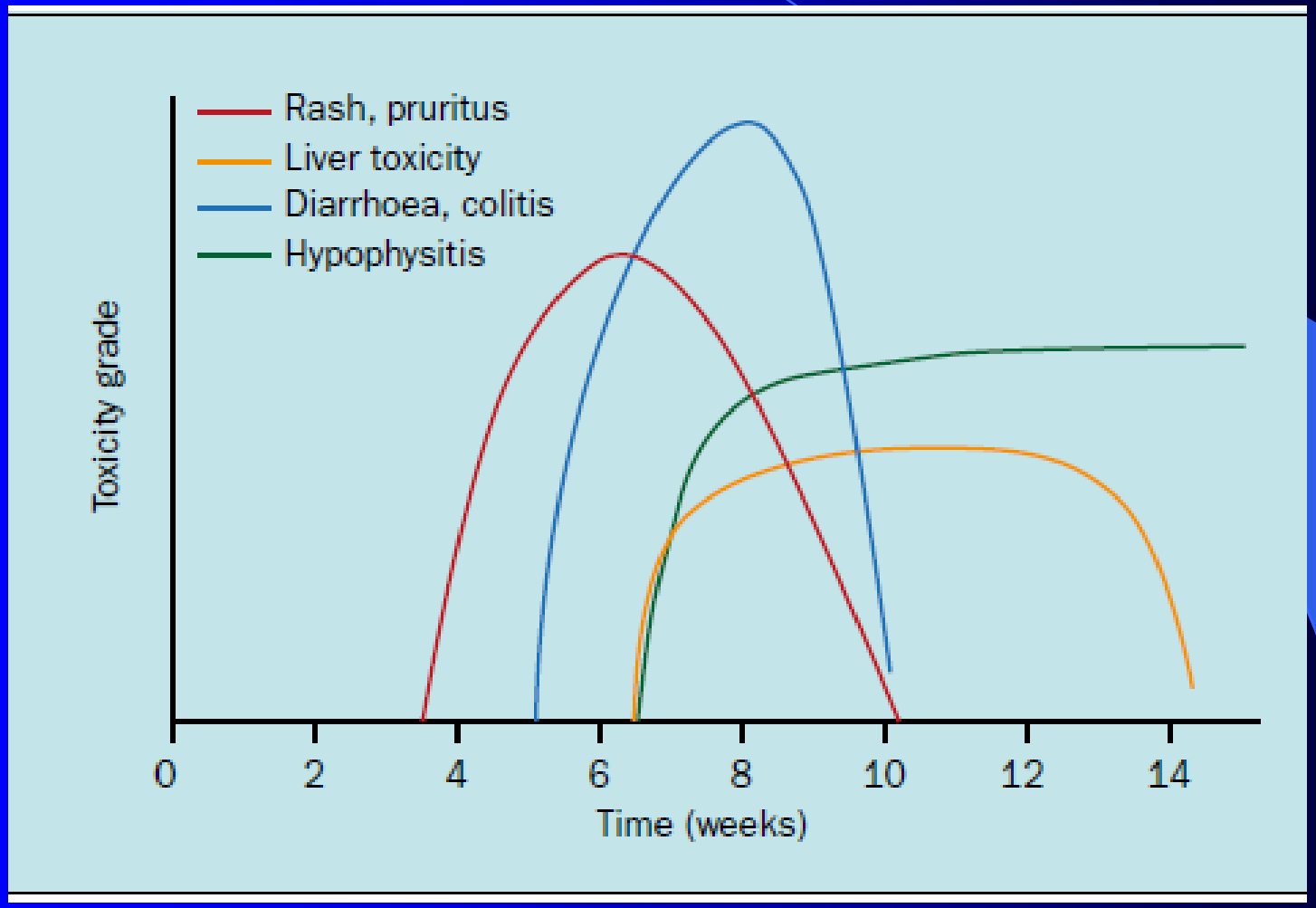
ou

Glucose
Solution injectable de glucose à 50 mg/mL (5 %)

[a] IV : intraveineuse

1. Résumé des Caractéristiques Produit Opdivo®.

Nouveaux Traitements du Cancer du Poumon



Nouveaux Traitements du Cancer du Poumon

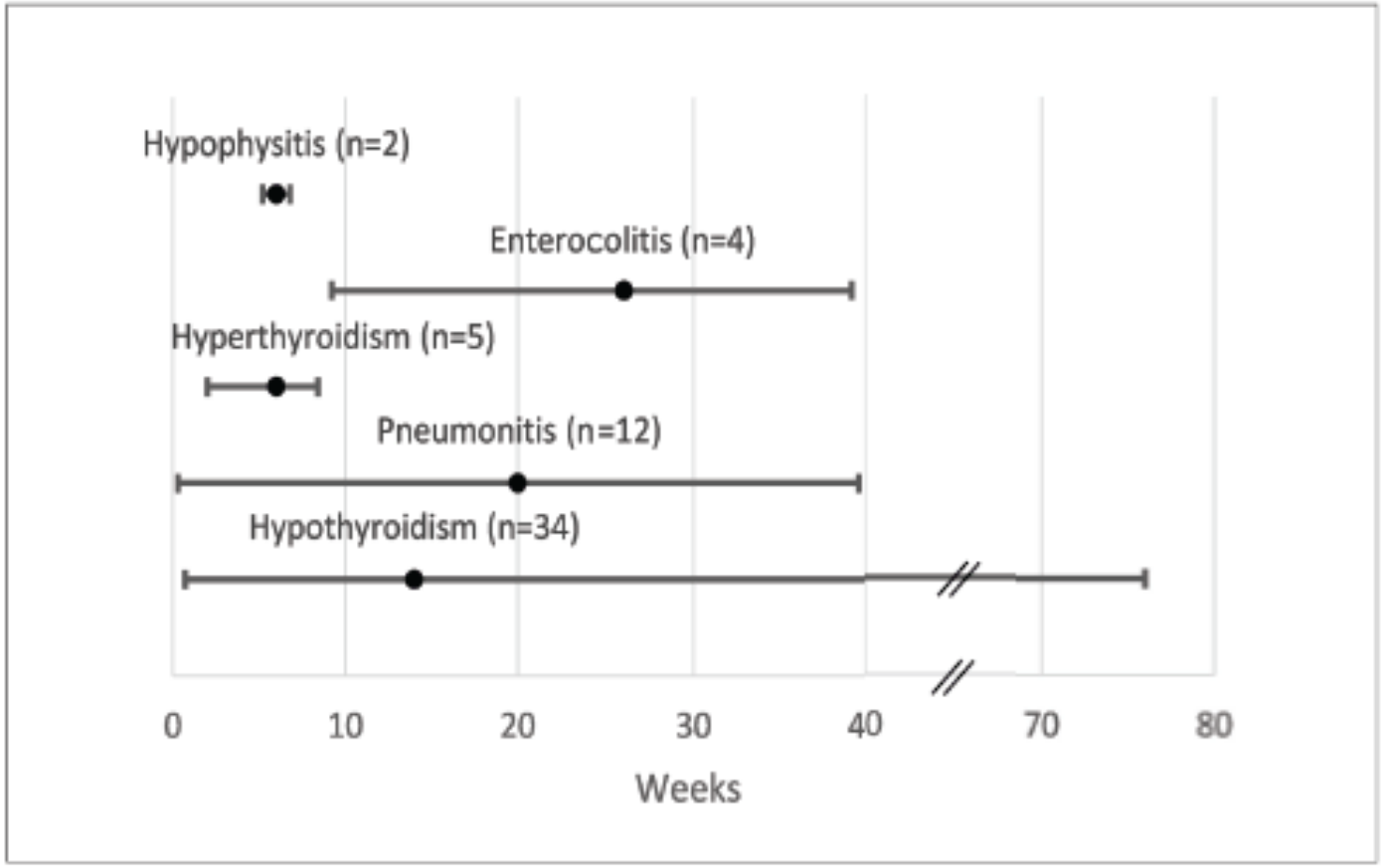
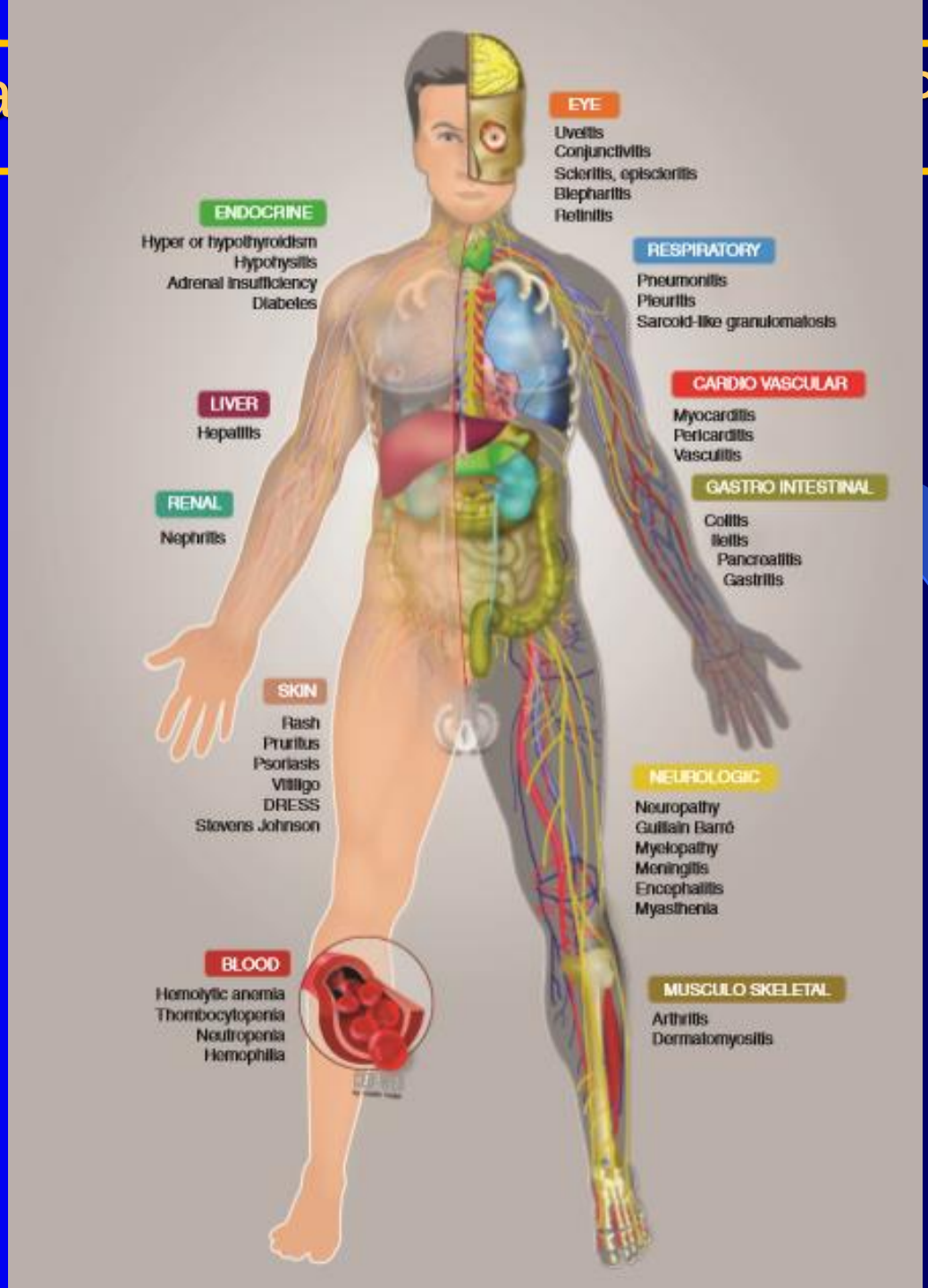


Figure 1: Time After Initiation of Therapy to Onset of Various Immune-Mediated Adverse Events in 411 Patients With Advanced Melanoma Who Received Pembrolizumab—Circles represent median; bars signify ranges. Data are from pembrolizumab prescribing information.[39]

Nouvea Poumon



Nouveaux Traitements du Cancer du Poumon

Immunothérapie :

- Checkpoint inhibiteurs
  - Anti-PD-1
    - Nivolumab (Opdivo®) BMS 2017
    - Pembrolizumab (Keytruda®) MSD
  - Anti-PDL-1
    - Atézolizumab (Tecentriq®) Roche
  - Anti-CTLA-4
    - Ipilimumab (Yervoy®) BMS

Nouveaux Traitements du Cancer du Poumon

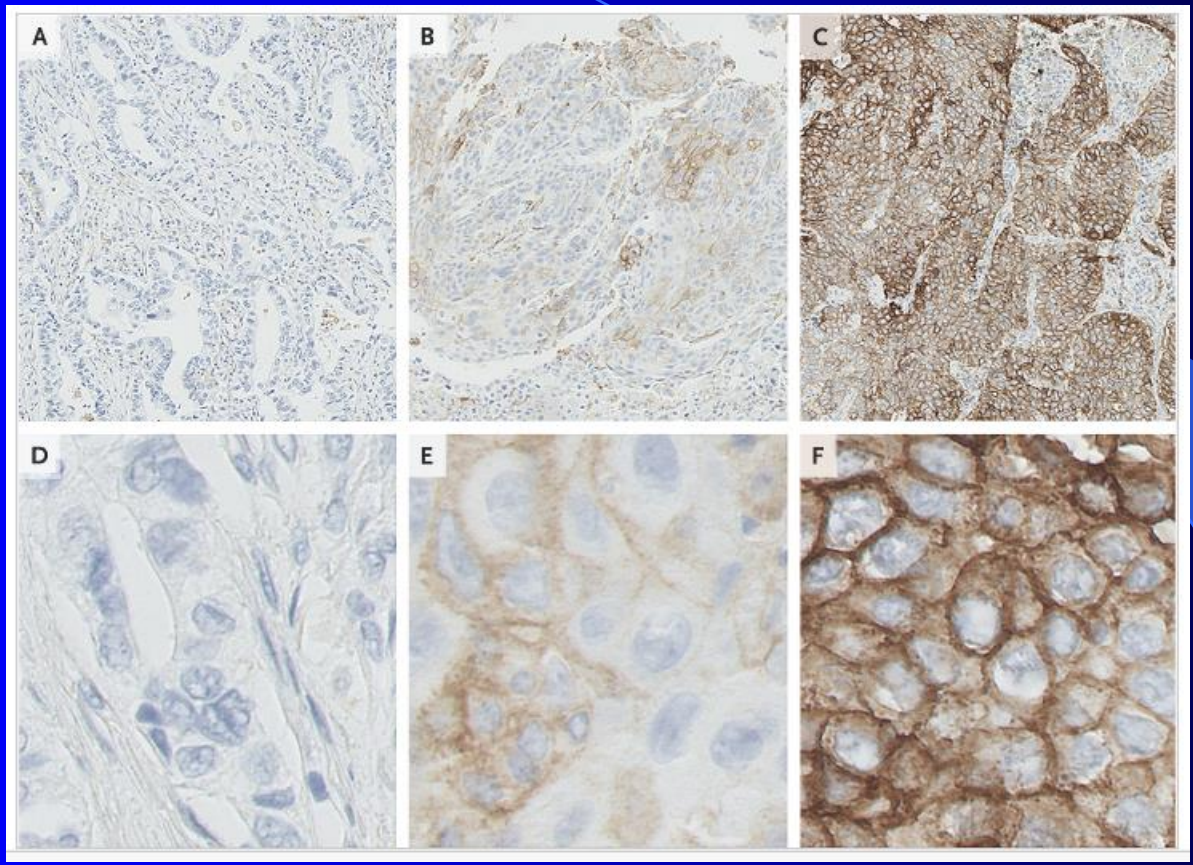


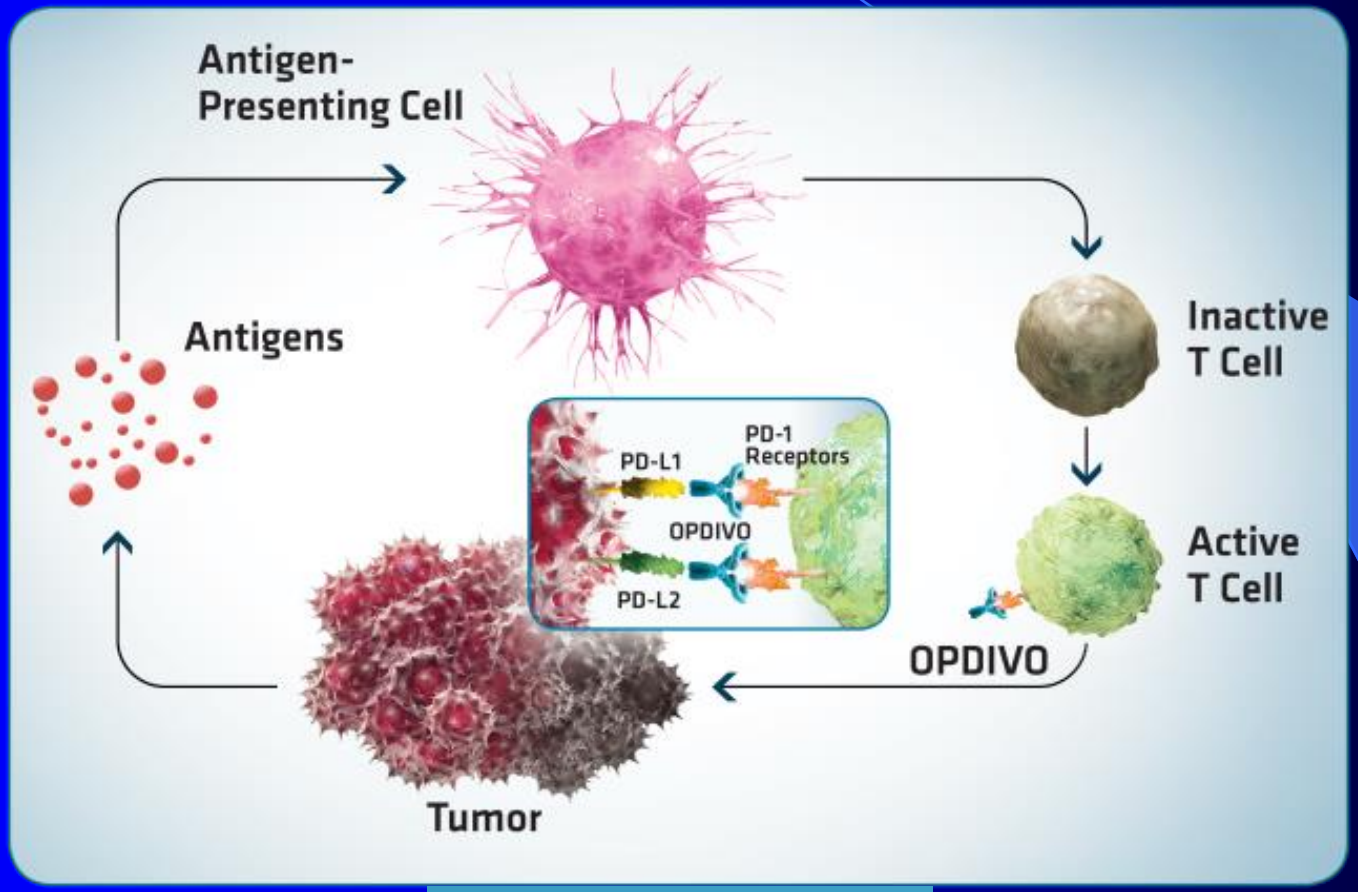
Figure 1. PD-L1 Expression in Non–Small-Cell Lung Cancers.
Results were reported as the percentage of neoplastic cells showing membranous staining of programmed cell death ligand 1 (PD-L1) (proportion score). Shown are tumor samples obtained from patients with a proportion score of less than 1% (Panel A), a score of 1 to 49% (Panel B), and a score of at least 50% (Panel C) (all at low magnification). Tumor samples with the corresponding proportion scores are shown at a higher magnification in Panels D through F. PD-L1 staining is shown by the presence of the brown chromogen. The blue color is the hematoxylin counterstain.

N Engl J Med 2015; 372:2018-2028 | May 21, 2015 | DOI: 10.1056/NEJMoa1501824

chr Sambre & Meuse

Nouveaux Traitements du Cancer du Poumon

Normal Immune Response Restored



T-cell reactivation and decreased tumor growth* through PD-1 immune checkpoint inhibition. While having an effect on the tumor, this could also affect normal cells.

Nouveaux Traitements du Cancer du Poumon

Immunothérapie :

- Checkpoint inhibiteurs
  - Anti-PD-1
    - Pembrolizumab (Keytruda®) MSD

I : CNPC stade III/IV en 2e ligne (PDL-1>50%)
(mélanome)

EI : nausées, diarrhées, prurit, rash,
arthralgies, fatigue

Nouveaux Traitements du Cancer du Poumon

Immunothérapie :

- Checkpoint inhibiteurs
  - Anti-PD-1
    - Pembrolizumab (Keytruda®) MSD

      Perf IV 2 mg/kg en 30 min / 3 sem

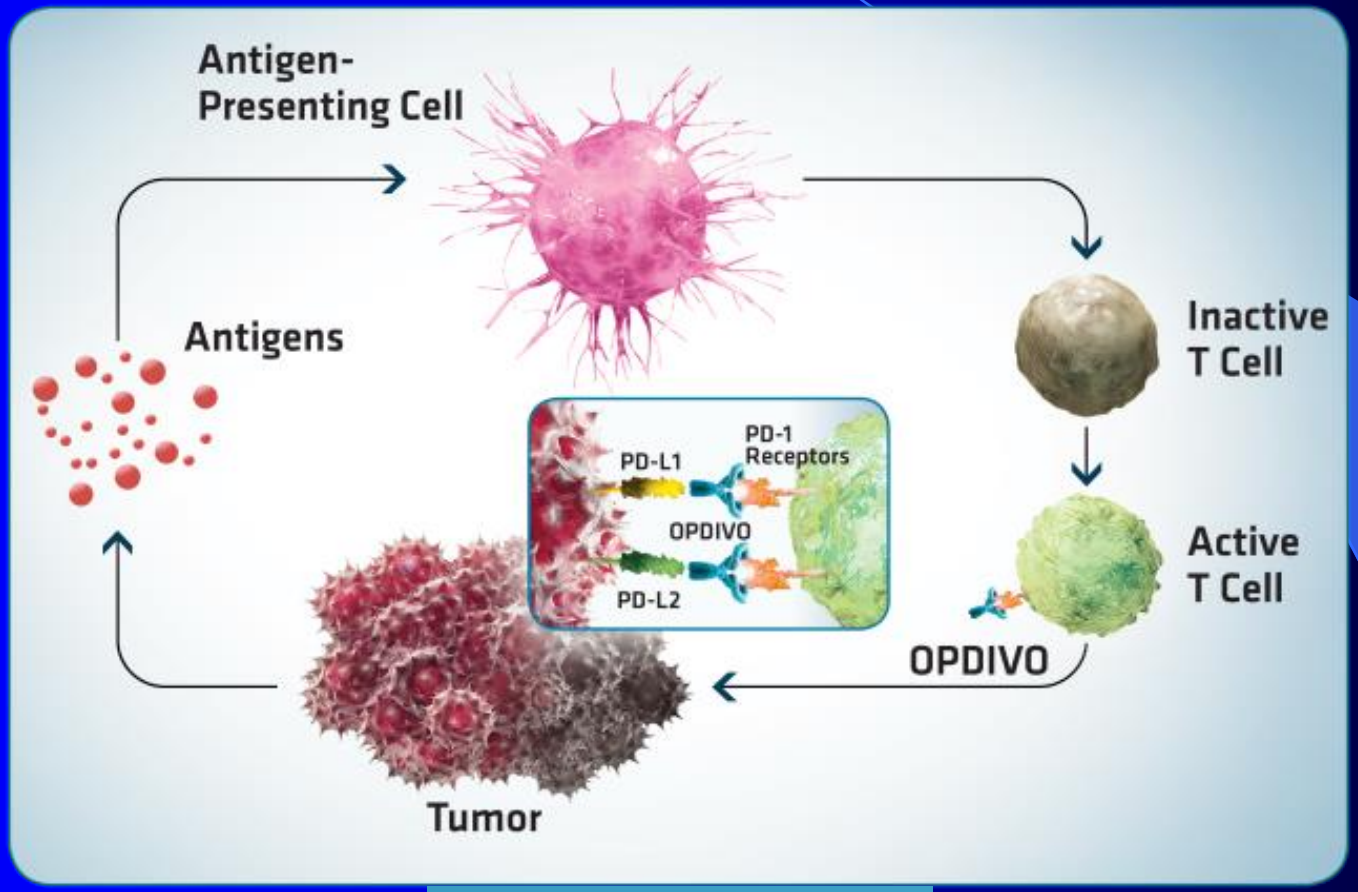
Nouveaux Traitements du Cancer du Poumon

Immunothérapie :

- Checkpoint inhibiteurs
  - Anti-PD-1
    - Nivolumab (Opdivo®) BMS 2017
    - Pembrolizumab (Keytruda®) MSD
  - Anti-PDL-1
    - Atézolizumab (Tecentriq®) Roche
  - Anti-CTLA-4
    - Ipilimumab (Yervoy®) BMS

Nouveaux Traitements du Cancer du Poumon

Normal Immune Response Restored



T-cell reactivation and decreased tumor growth* through PD-1 immune checkpoint inhibition. While having an effect on the tumor, this could also affect normal cells.

Nouveaux Traitements du Cancer du Poumon

Immunothérapie :

- Checkpoint inhibiteurs
  - Anti-PDL-1
    - Atezolizumab (Tecentriq®) Roche

I : CNPC stade III/IV en 2e ligne

EI : fatigue, anorexie, dyspnée, toux
nausées, constipation, myalgies

Nouveaux Traitements du Cancer du Poumon

Immunothérapie :

- Checkpoint inhibiteurs
  - Anti-PDL-1
    - Atezolizumab (Tecentriq®) Roche

      Perf IV 1200 mg en 60 min / 3 sem

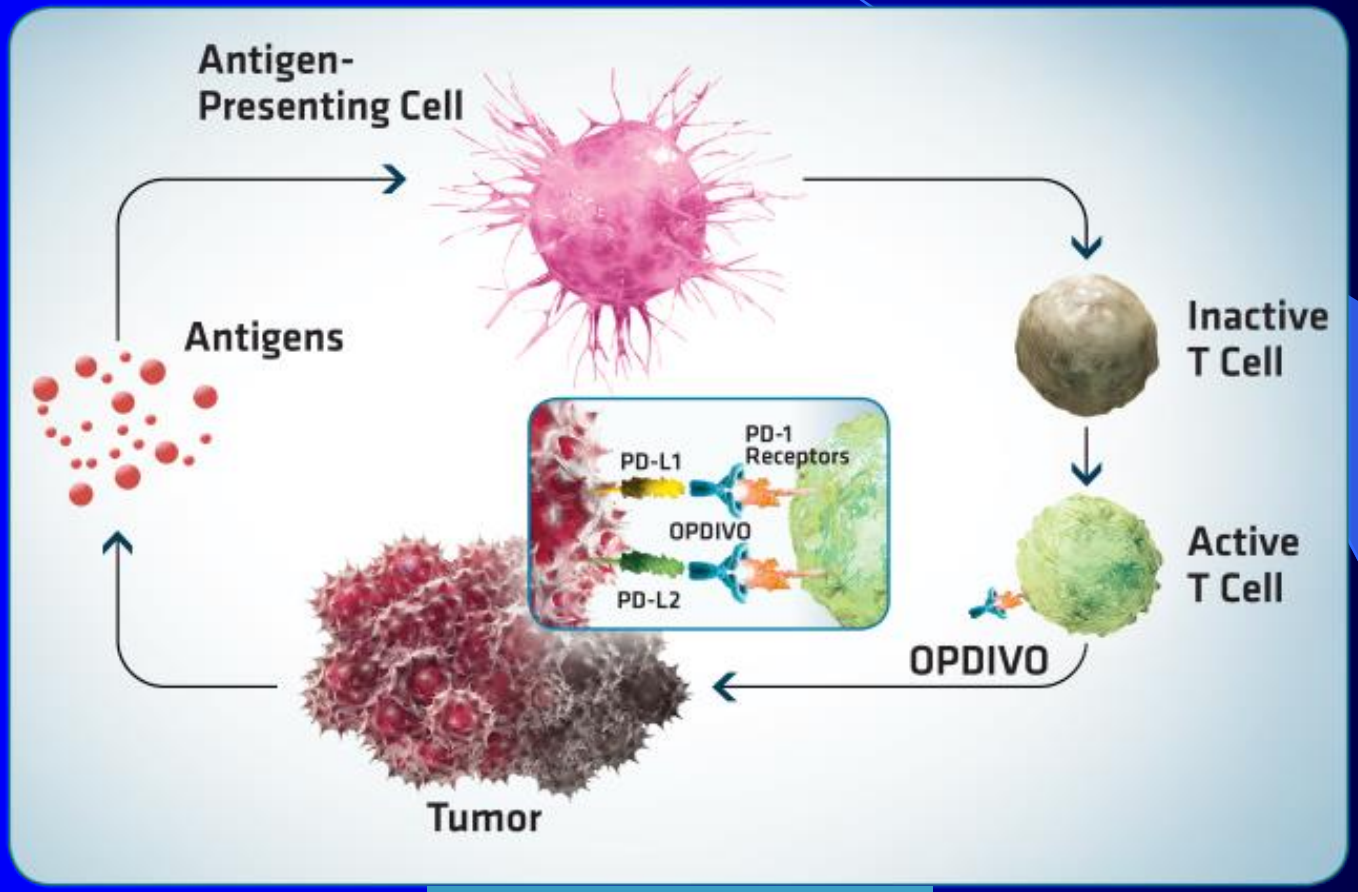
Nouveaux Traitements du Cancer du Poumon

Immunothérapie :

- Checkpoint inhibiteurs
  - Anti-PD-1
    - Nivolumab (Opdivo®) BMS 2017
    - Pembrolizumab (Keytruda®) MSD
  - Anti-PDL-1
    - Atézolizumab (Tecentriq®) Roche
  - Anti-CTLA-4
    - Ipilimumab (Yervoy®) BMS

Nouveaux Traitements du Cancer du Poumon

Normal Immune Response Restored



T-cell reactivation and decreased tumor growth* through PD-1 immune checkpoint inhibition. While having an effect on the tumor, this could also affect normal cells.

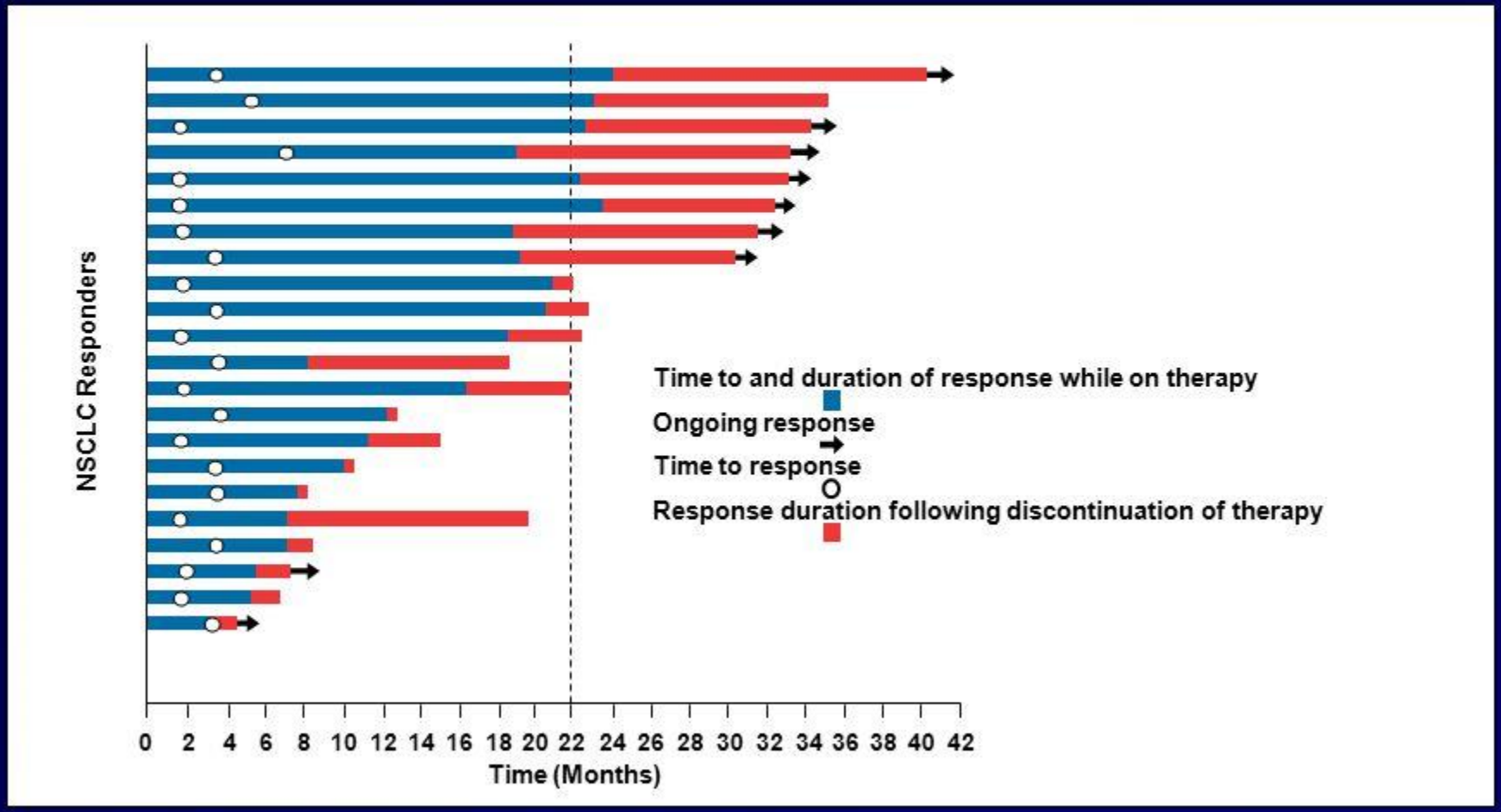
Nouveaux Traitements du Cancer du Poumon

Yervoy (Bristol-Myers Squibb)

[ipilimumab [biosynthétique]]
flacon perf.

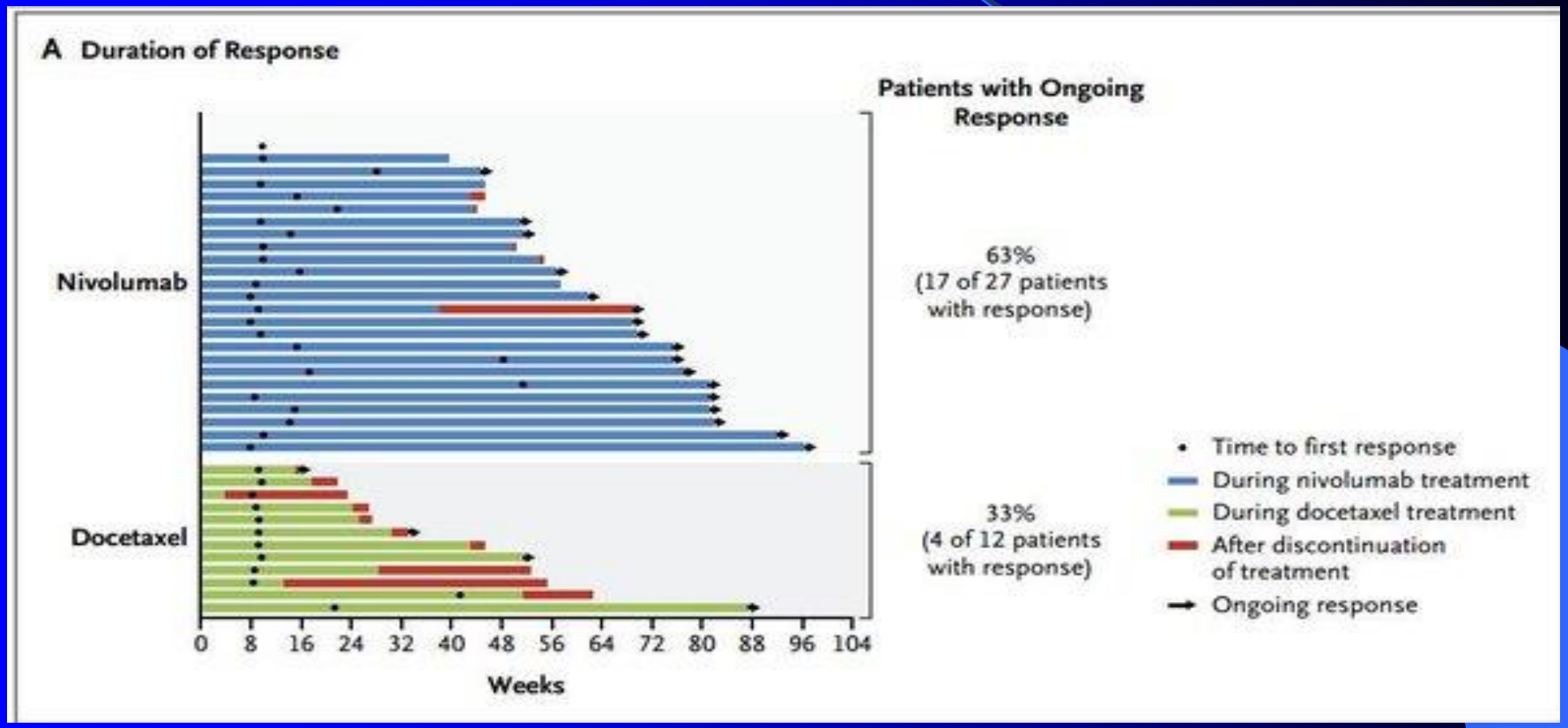
1 x 50mg / 10ml	U.H.	[€ 4505]
1 x 200mg / 40ml	U.H.	[€ 18020]

Characteristics of responses in Pts with NSCLC Treated with nivolumab monotherapy

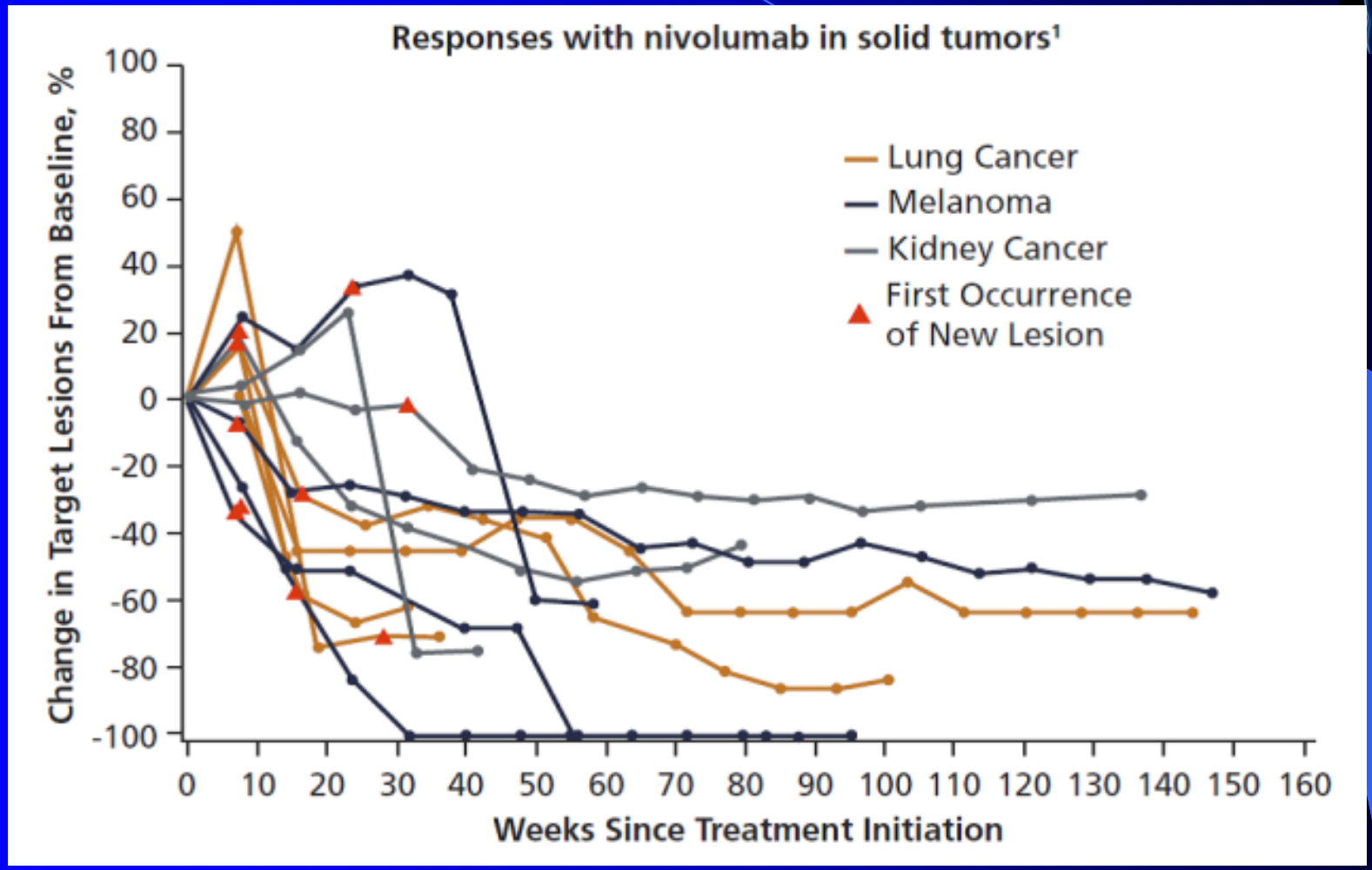


Vertical line indicates the maximum duration of nivolumab therapy per protocol (maximum of 12 cycles; 96 weeks)

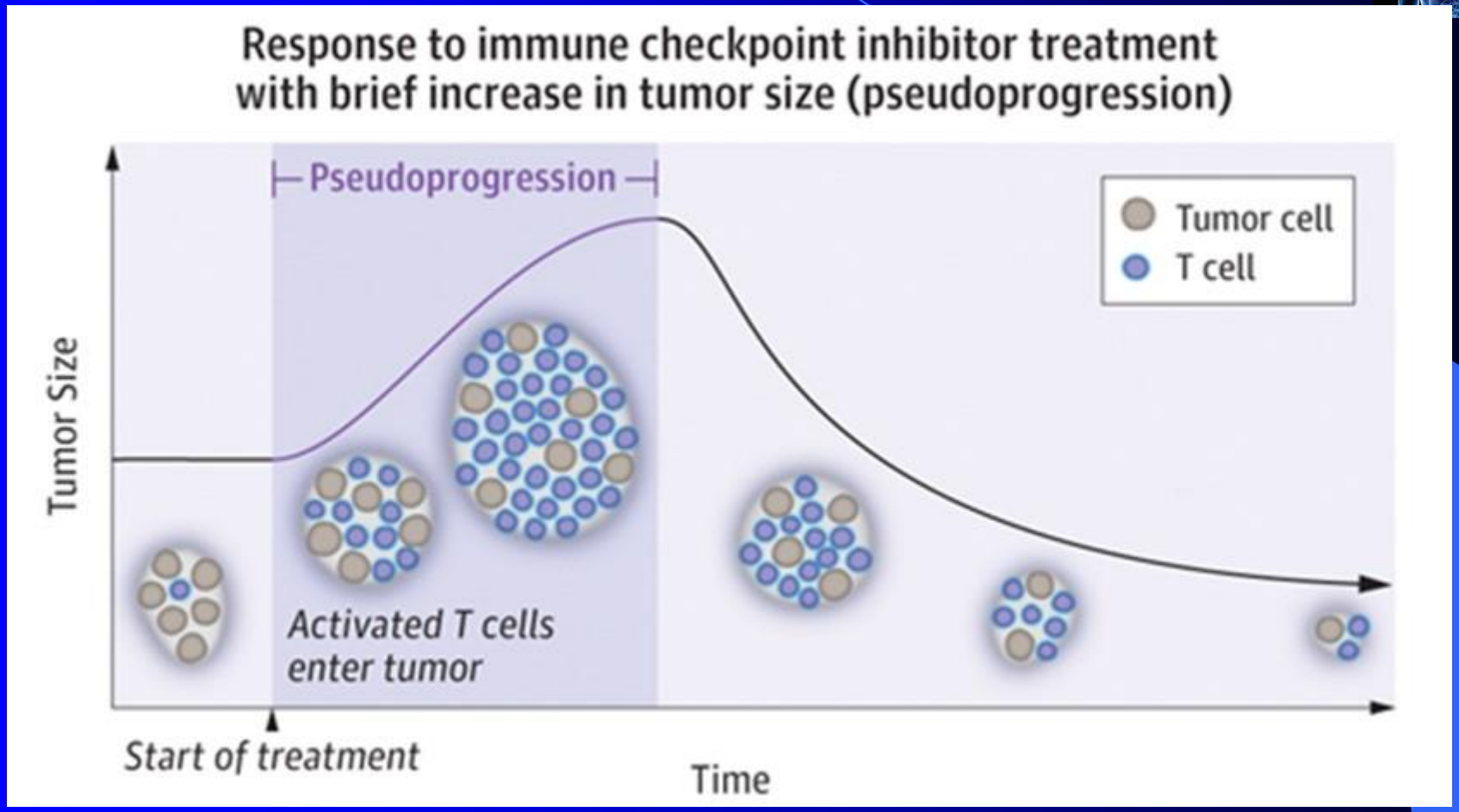
Nouveaux Traitements du Cancer du Poumon



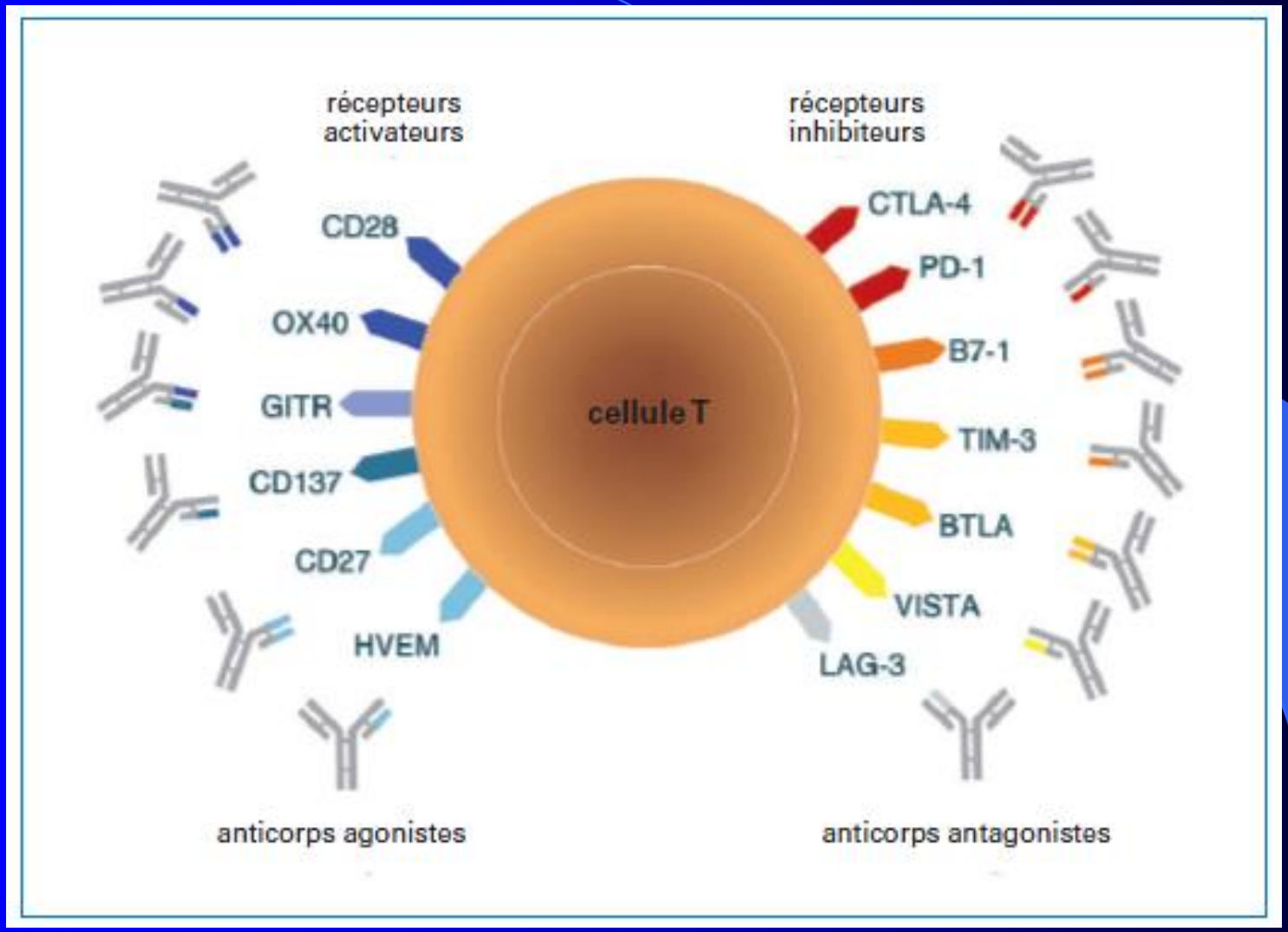
Nouveaux Traitements du Cancer du Poumon



Nouveaux Traitements du Cancer du Poumon



Nouveaux Traitements du Cancer du Poumon



Clinical immunotherapy program keeps growing

Roche

Phase I

- aPD-L1 — Solid tumors ✓✓
- aPD-L1+chemo — Solid tumors ✓
- aPD-L1+lenalidomide** — MM
- aPD-L1+Tarceva — NSCLC
- aPD-L1+Zelboraf — Melanoma
- aPD-L1+cobimetinib — Solid tumors
- aPD-L1+Avastin — Solid tumors
- aPD-L1 + Gazyva — R/R FL / aNHL
- aPD-L1+Avastin+chemo — Solid tumors
- aPD-L1+Zelboraf+cobi** — Melanoma
- aCSF-1R — Solid tumors ✓
- aCEA-IL2v FP — Solid tumors ✓
- aOX40 — Solid tumors
- aCEA/CD3 TCB — Solid tumors
- IDO — Solid tumors
- aPD-L1+ipilimumab — Solid tumors
- aPD-L1+IFN-alfa — Solid tumors
- aPD-L1+aCD40 — Solid tumors
- aPD-L1+aOX40** — Solid tumors
- aPD-L1+aCSF-1R** — Solid tumors
- aPD-L1+aCEA-IL2v FP** — Solid tumors
- aPD-L1 + IDO** — Solid tumors
- aPD-L1** — tba
- aPD-L1** — tba
- aPD-L1** — tba
- aPD-L1** — tba
- NME** — tba

Phase II

- aPD-L1 — NSCLC (Dx+) ✓
- aPD-L1 — 2/3L NSCLC ✓
- aPD-L1+Avastin — 1L Renal
- aPD-L1 — 1/2L Bladder

Phase III

- aPD-L1 — 2/3L NSCLC
- aPD-L1** — 2/3L Bladder
- aPD-L1+Avastin+chemo** — 1L non sq NSCLC
- aPD-L1+chemo** — 1L non sq NSCLC
- aPD-L1+chemo** — 1L sq NSCLC
- aPD-L1** — 1L non sq NSCLC (Dx+)
- aPD-L1** — 1L sq NSCLC (Dx+)
- aPD-L1+chemo** — 1L TNBC
- aPD-L1+Avastin** — 1L RCC
- aPD-L1** — Adjuvant MIBC (Dx+)
- aPD-L1** — Adjuvant NSCLC

- aPD-L1 trials
- NMEs monotherapy
- Immune doublets
- 2015 readout expected
- ** Study start in 2015
- ✓ Data at ASCO 2015
- Changes since Q1

Status as at June 10, 2015

Merci pour votre attention