



**Stratégies péri-opératoires dans le CBNPC :
du rationnel scientifique
à l'optimisation du parcours de soin**

Dr Margaux GEIER
*Institut de Cancérologie et d'Imagerie
CHU Brest*

J21 Quimper
26 et 27
septembre
2024



Liens d'intérêt

- Invitation(s) congrès et présentations :
 - ▶ **BMS, Roche, Astra Zeneca, MSD, Archipel Santé, Isis Médical**

- Table(s) ronde(s) scientifique(s) :
 - ▶ **Roche, Chugai, Pfizer, BMS, Sanofi, Janssen, Astra Zeneca, Amgen**

- Ecriture d'article(s) scientifique(s) :
 - ▶ **Astra Zeneca**

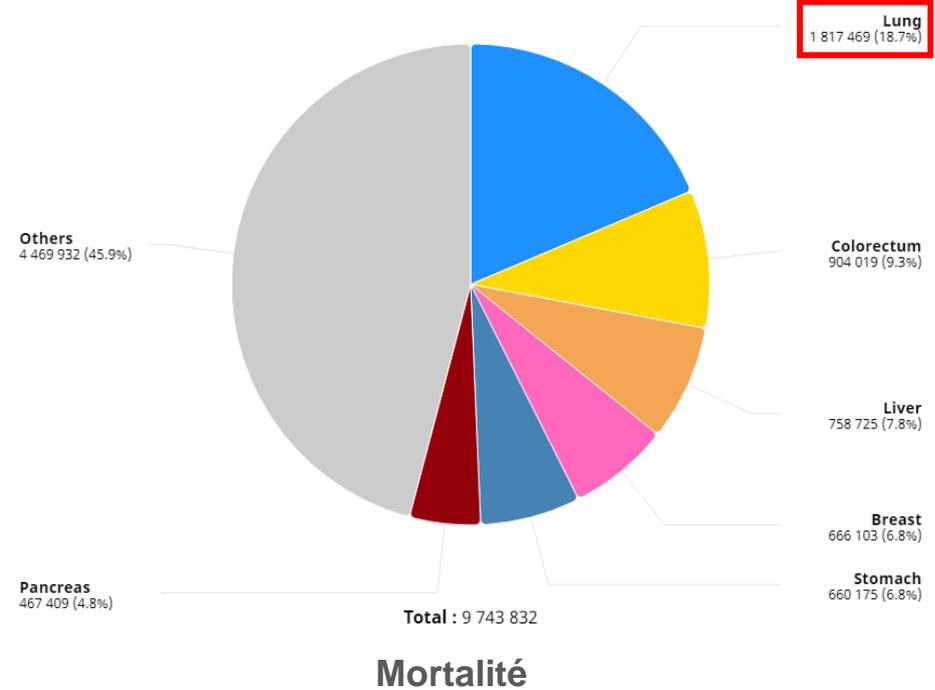
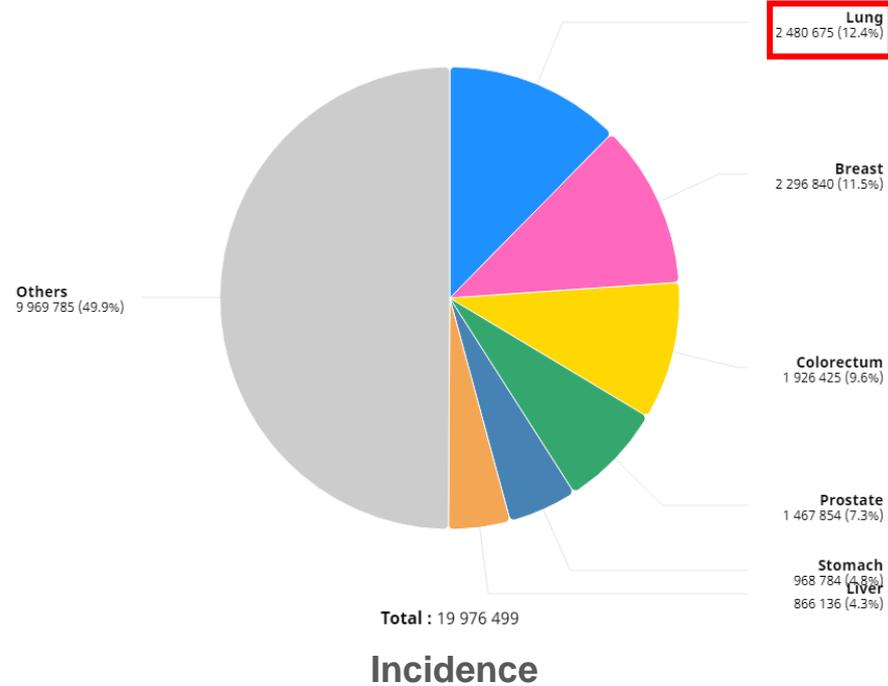


Introduction

Incidence et mortalité du cancer bronchique

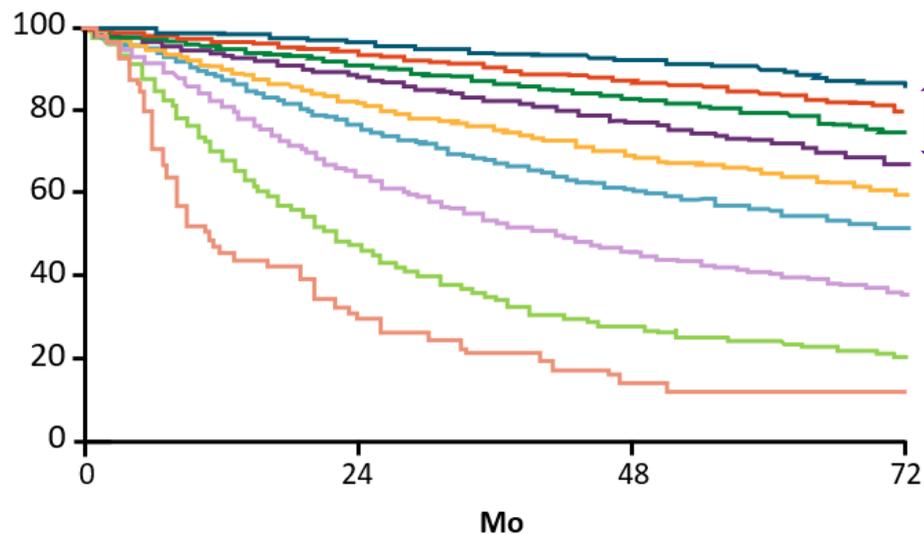
Données Globocan 2022

Monde / H+F



5-yr relative survival (2014-2020): **26.7%**

OS* by Pathologic Stage (AJCC 8th Edition)



Proposed	Events/N	mOS, Mo	24-Mo OS, %	60-Mo OS, %
IA1	139/1389	NR	97	90
IA2	823/5633	NR	94	85
IA3	875/4401	NR	92	80
IB	1618/6095	NR	89	73
IIA	556/1638	NR	82	65
IIB	2175/5226	NR	76	56
IIIA	3219/5756	41.9	65	41
IIIB	1215/1729	22.0	47	24
IIIC	55/69	11.0	30	12

27%

59%

*OS per IASLC global database for patients receiving NSCLC diagnoses from 1999-2010.

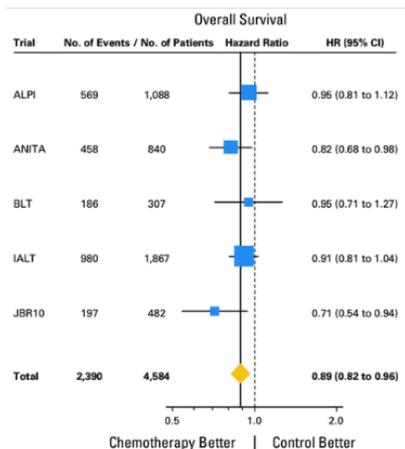
Risque récidive et décès après chirurgie :

- ~25% stade IB
- 35-50% stade II
- >60% stade III

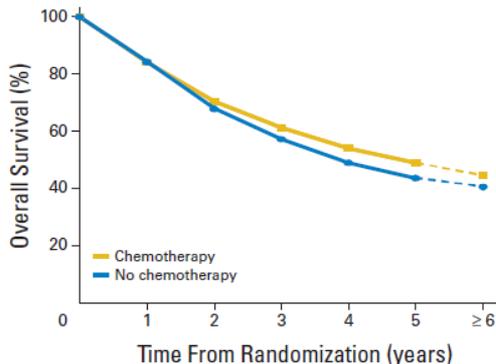
Récidives plutôt **métastatiques** que loco-régionales

Bénéfices de la chimiothérapie péri-opératoire

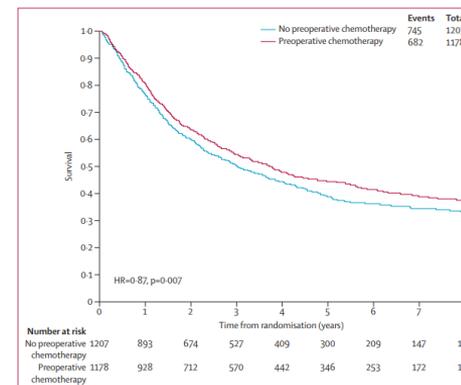
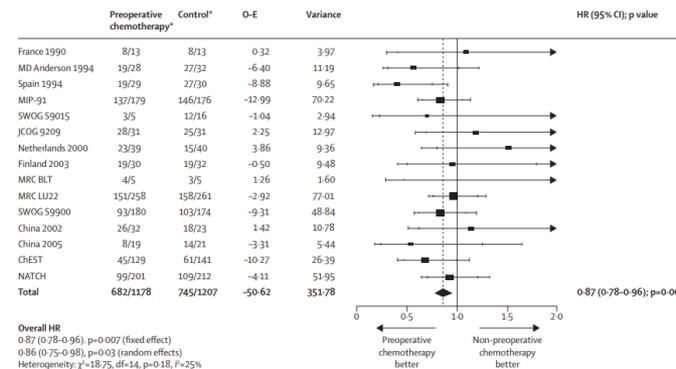
Chimiothérapie adjuvante



Chemotherapy effect: Logrank statistic = 8.5, $P = .005$



Chimiothérapie néo-adjuvante



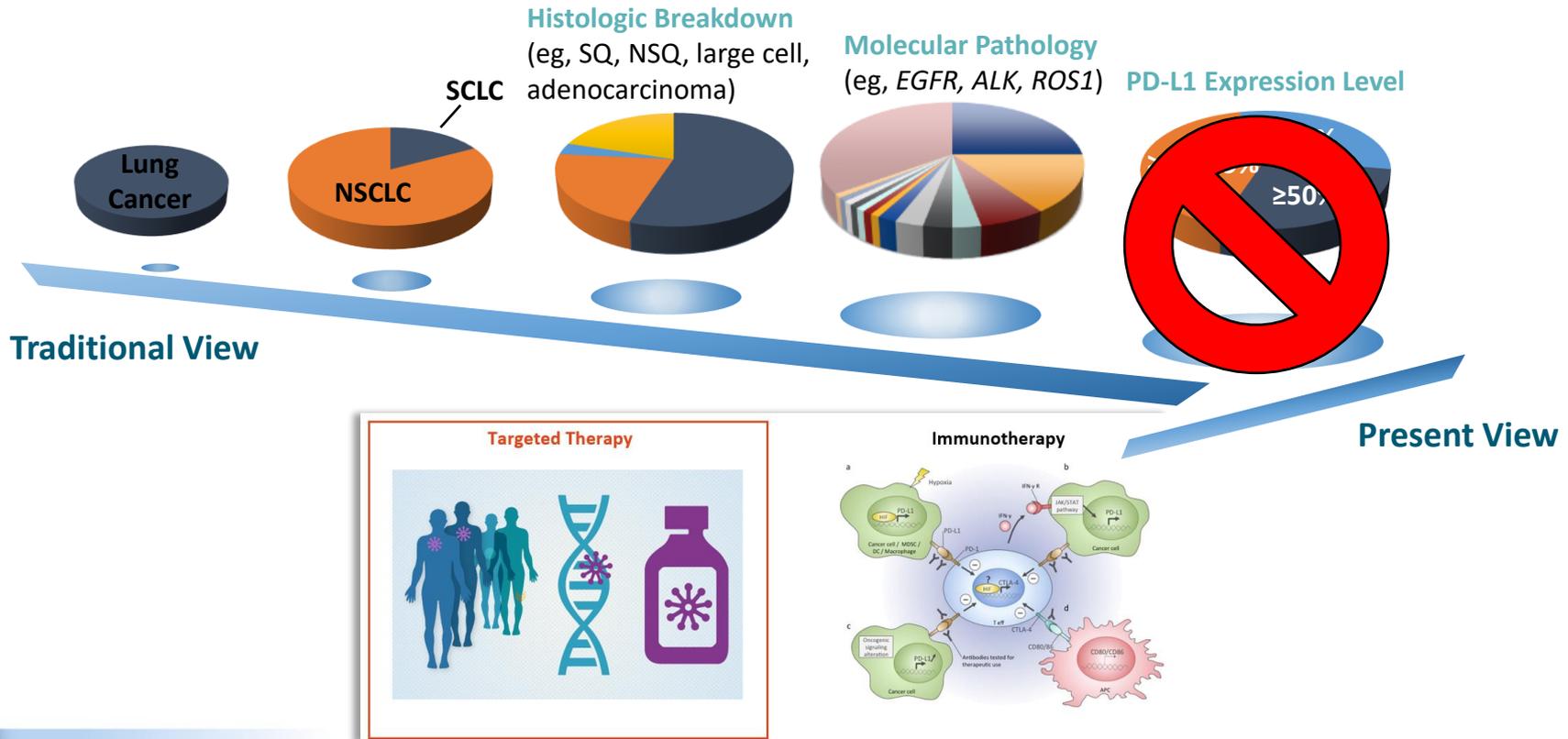
Méta-Analyse LACE

- Bénéfice en **SG** en valeur absolue de **5,4% à 5 ans**
- Bénéfice pour les stades II et III
- *Pas* de bénéfice pour les stades IA ni IB sauf si ≥ 4 cm

Bénéfice en **SG** en valeur absolue de **5% à 5 ans**

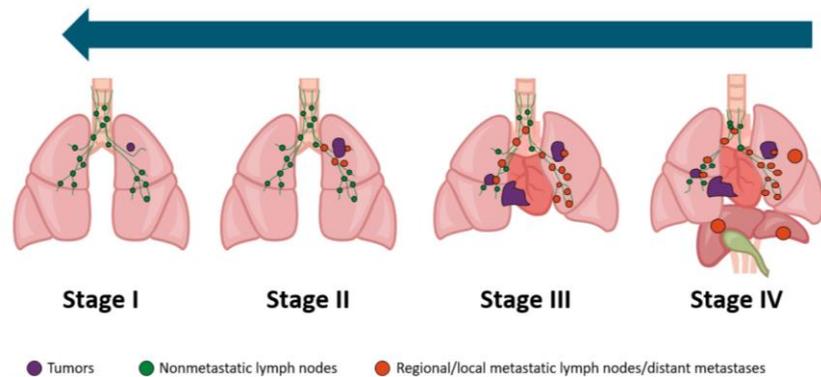
Comment faire mieux en péri-opératoire ?

Une meilleure compréhension du cancer bronchique



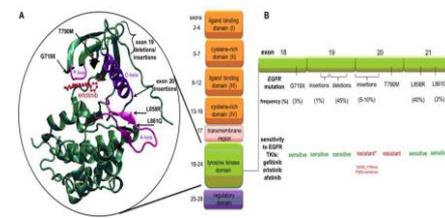
Thérapie ciblée péri-opératoire

Moving Targeted Therapy Earlier in Disease Course



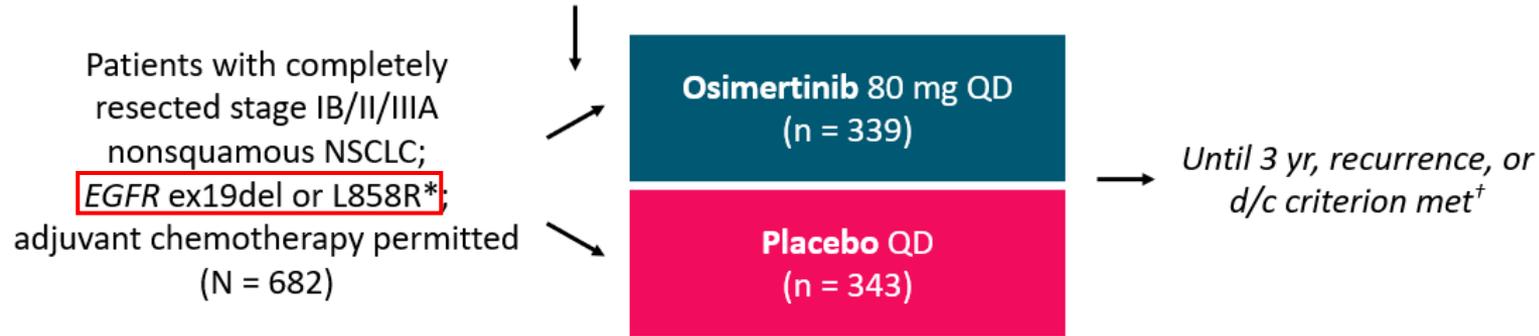
Mutations *EGFR*

Résultats de l'étude ADAURA : osimertinib en adjuvant



- International, randomized, double-blind phase III trial (data cutoff for interim analysis: 1/17/2020)

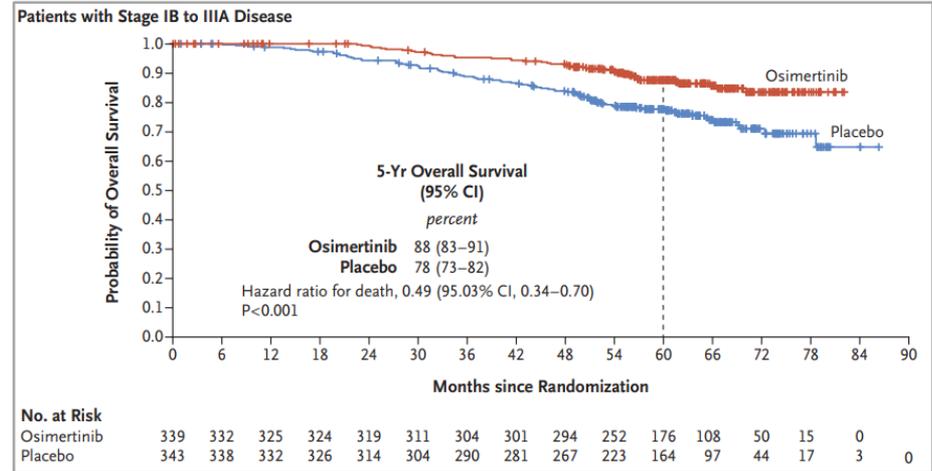
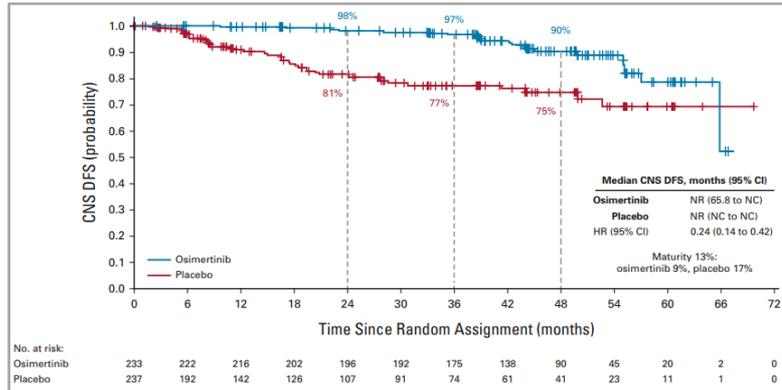
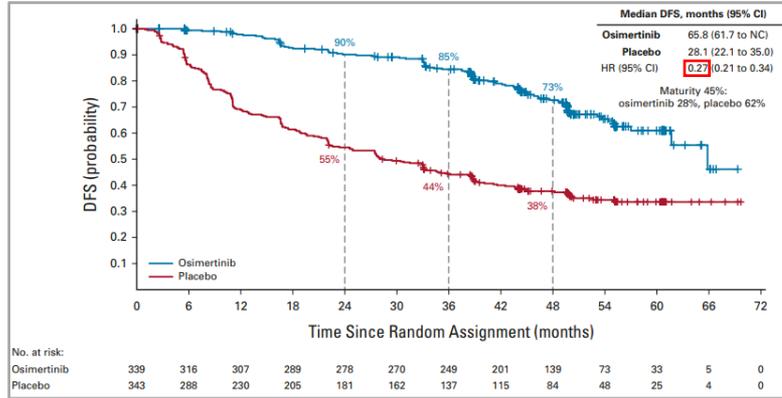
Stratified by stage (IB vs II vs IIIA), EGFR mutation (ex19del vs L858R), race (Asian vs non-Asian)



*Confirmed centrally in tissue. [†]Follow-up: until recurrence, Wk 12 and 24, then Q24W to 5 yr, then yearly; after recurrence, Q24W for 5 yr, then yearly.

- Primary endpoint: investigator-assessed DFS for stage II/IIIA disease (trial designed to test superiority with assumed DFS HR of 0.70)
- Secondary endpoints: DFS in overall population; landmark DFS rates at Yr 2, 3, 4, 5; OS; HRQoL; safety

Résultats de l'étude ADAURA : osimertinib en adjuvant



Bénéfice de l'osimertinib 80 mg/jour vs placebo en adjuvant administré pendant 3 ans

> Nouveau standard

Réarrangements de *ALK*

Résultats de l'étude ALINA : alectinib en adjuvant

- International, randomized, open-label phase III trial

*Stratified by stage (IB [≥ 4 cm] vs II vs IIIA),
race (Asian vs non-Asian)*

Patients with resected stage IB (≥ 4 cm) to IIIA *ALK*+ NSCLC eligible to receive platinum-based chemotherapy; no prior systemic therapy; ECOG PS 0/1 (N = 257)

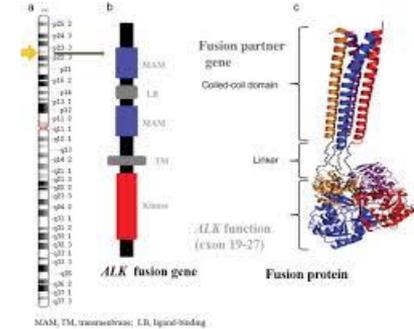


Alectinib 600 mg BID for 2 yr
(n = 130)

Platinum-Based Chemotherapy*
Q3W for 4 cycles
(n = 127)

*Cisplatin/carboplatin + pemetrexed/vinorelbine/gemcitabine.

Further treatment at investigator's choice

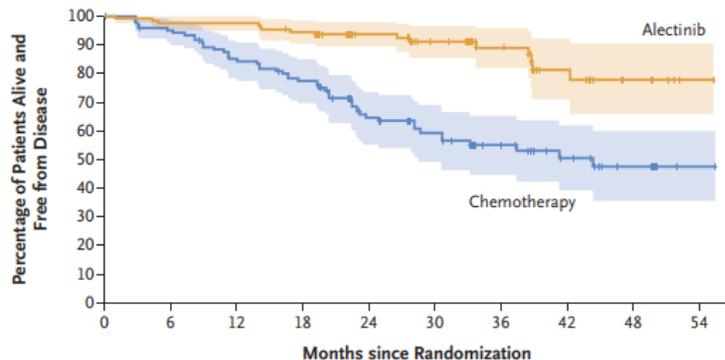


- Primary endpoint:** DFS per investigator (hierarchical: stage II-III A; then stage IB-III A [ITT population])
- Secondary endpoints:** CNS DFS, OS, safety

Réarrangements de ALK

Résultats de l'étude ALINA : alectinib en adjuvant

B Intention-to-Treat Population



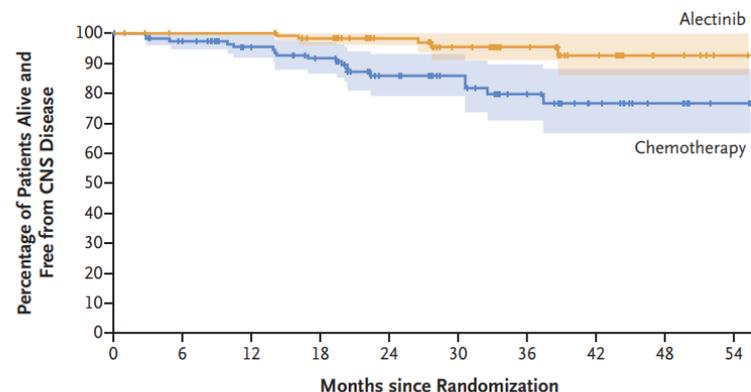
No. at Risk

Alectinib	130	123	123	118	74	55	39	22	10	3
Chemotherapy	127	112	98	89	55	41	27	18	11	2

Median Disease-free Survival (95% CI)

	mo
Alectinib	Not reached
Chemotherapy	41.3 (28.5–NE)

Hazard ratio for disease recurrence or death, 0.24 (95% CI, 0.13–0.43)
P<0.001



No. at Risk

Alectinib	130	124	124	118	74	55	39	22	10	3
Chemotherapy	127	113	98	90	57	43	27	18	11	2

CNS Disease-free Survival (95% CI) at 24 Months

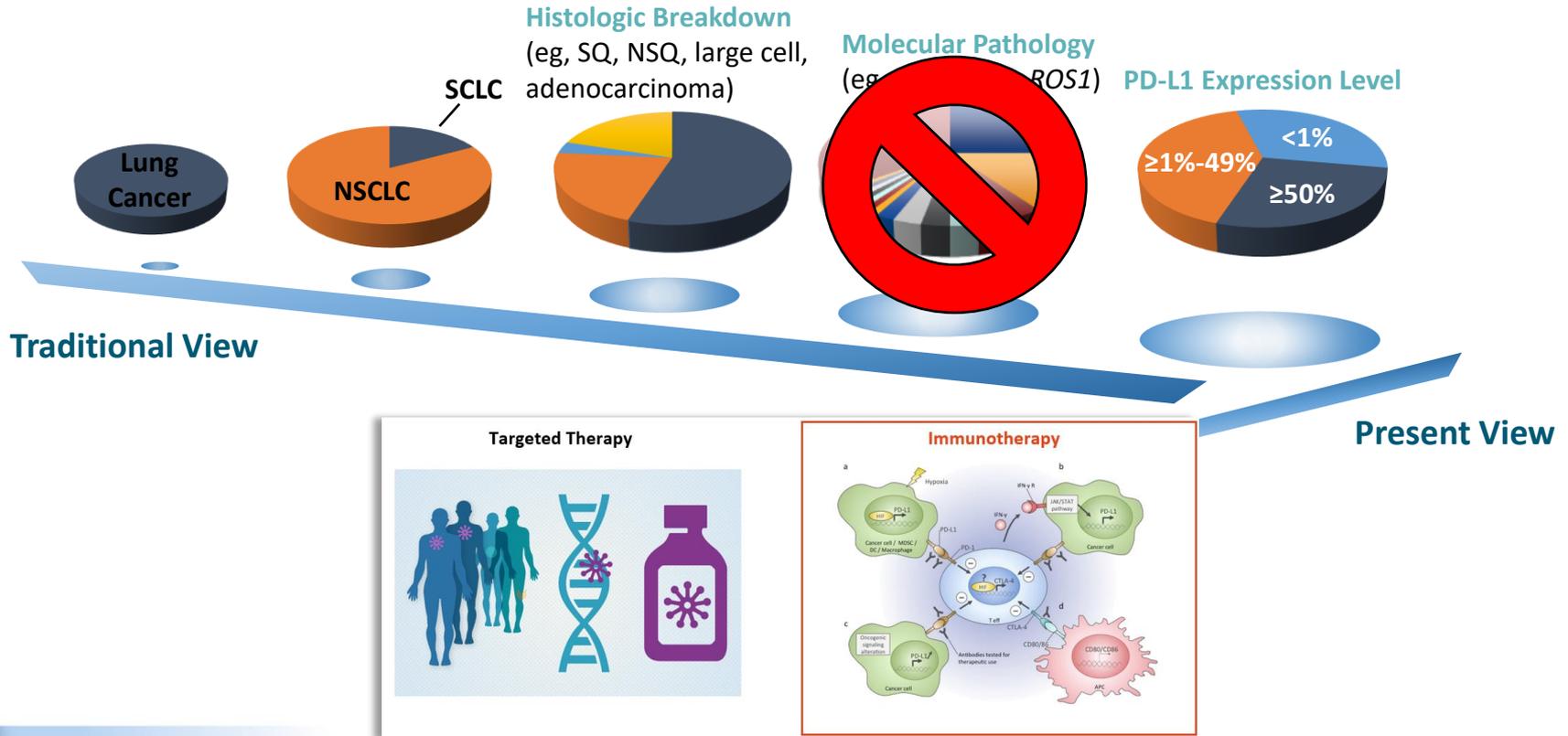
	percent
Alectinib	98.4 (96.1–100)
Chemotherapy	85.8 (78.8–92.8)

Hazard ratio for CNS disease recurrence or death, 0.22 (95% CI, 0.08–0.58)

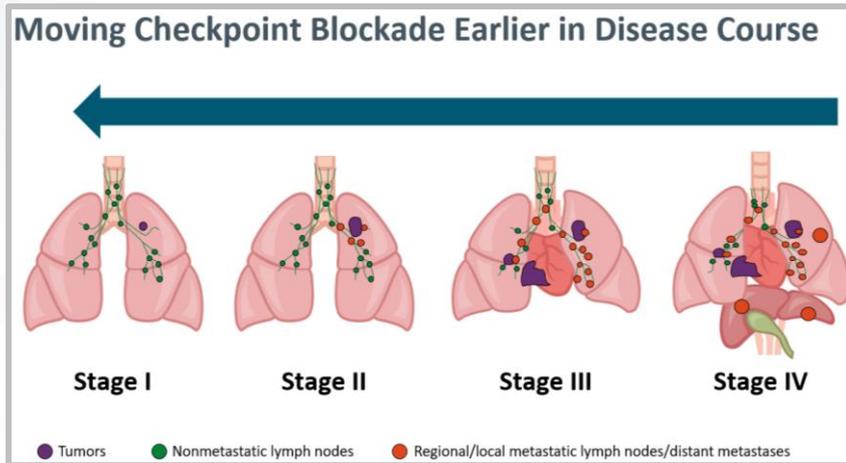
Pas de recommandation actuellement

Comment faire mieux ?

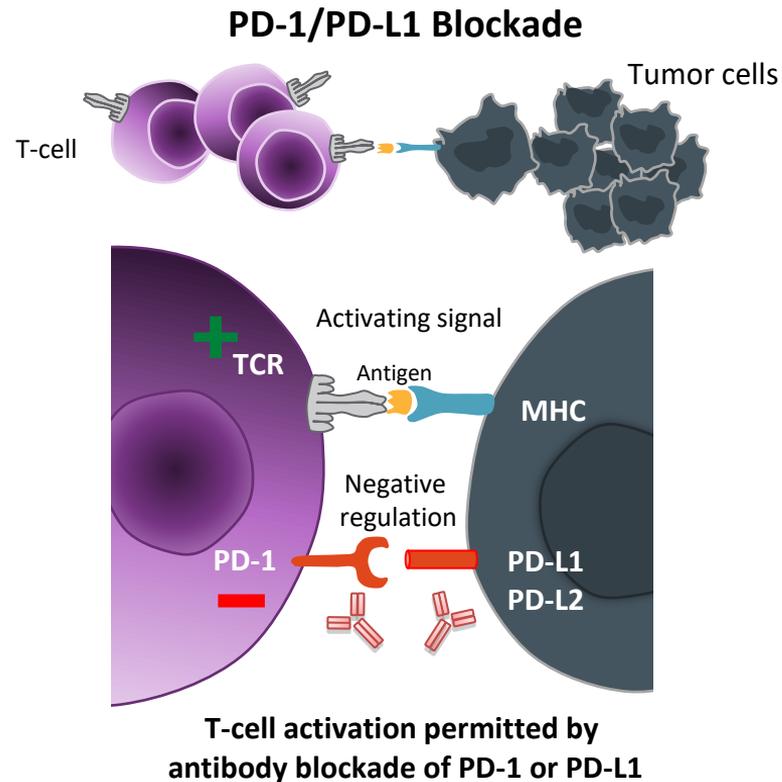
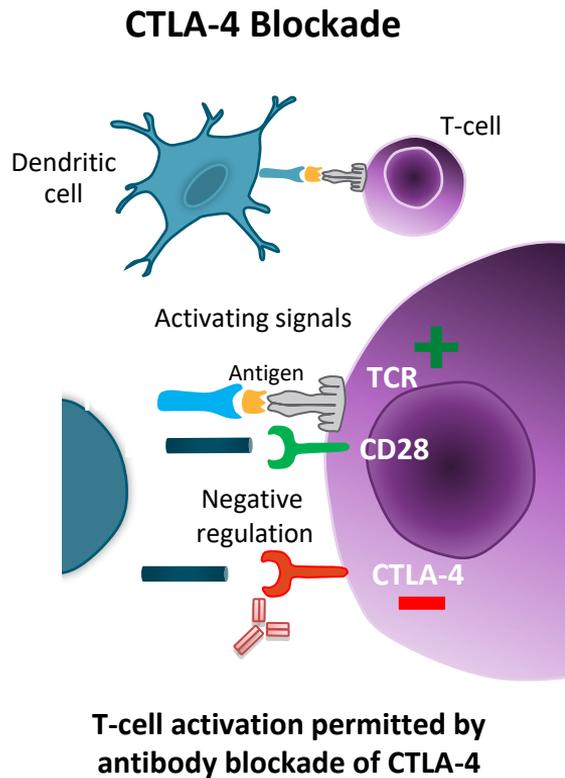
Une meilleure compréhension du cancer bronchique



Immunothérapie péri-opératoire Rationnel



Inhibiteurs de checkpoints immunitaires



Aperçu des principales études de phase III

Néo-adjuvant

- **CheckMate 816:**
Nivolumab + Chimio

Péri-opératoire

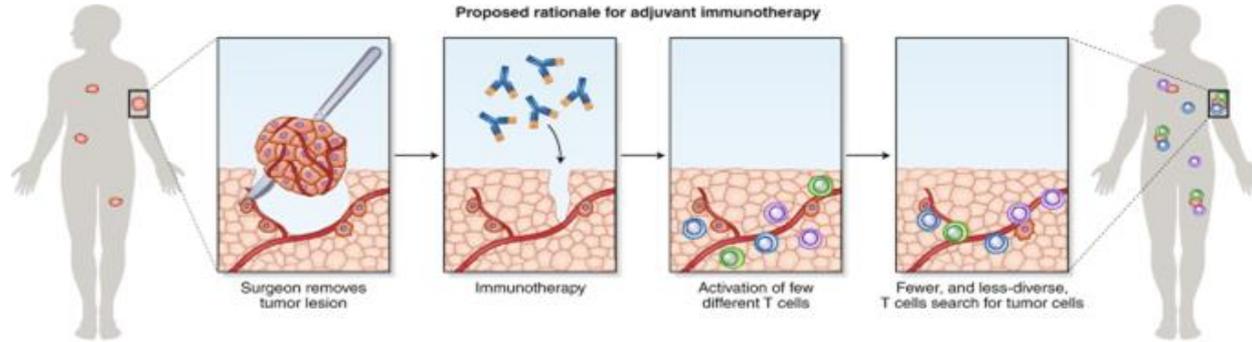
- **KEYNOTE-671**
Pembro + CT → Pembro
- **CheckMate 77T:**
Nivo + CT → Nivo
- **IMpower030:**
Atezo + CT → Atezo
- **AEGEAN:**
Durva + CT → Durva

Adjuvant

- **IMpower010:**
Atezolizumab
- **KEYNOTE-091/PEARLS:**
Pembrolizumab
- **BR31:**
Durvalumab

Situation adjuvante

Physiopathologie et avantages



- Délai d'accès à la chirurgie plus rapide
- Pas de risque de complication pré-chirurgicale des traitements systémiques
- Staging histologique complet (post-chirurgical)
- Timing post-opératoire plus flexible offrant plus de temps de récupération au patient
- Plus longue durée de traitement pour le contrôle systémique

Résultats des principales études de phase III

PEARLS/KEYNOTE-091¹

Adults with stage IB (T \geq 4 cm)/II/IIIA NSCLC per AJCC 7th edition after complete surgical resection **with or without adjuvant CT** (N = 1177)

Pembrolizumab
200 mg IV Q3W x 1 yr

Placebo
IV Q3W x 1 yr

Primary endpoint: DFS + DFS PD-L1 \geq 50%

ANVIL²

Adults with stage IB (T \geq 4 cm)/II/IIIA NSCLC per AJCC 7th edition after complete surgical resection with or without adjuvant CT and/or RT (N = 903)

Nivolumab
IV Q4W x 1 yr

Observation
x 1 yr

Primary endpoints: DFS, OS

BR31³

Adults with stage IB (T \geq 4 cm)/II/IIIA NSCLC per AJCC 7th edition after complete surgical resection with or without adjuvant platinum CT (N = 1360)

Durvalumab
x 1 yr

Placebo
x 1 yr

Primary endpoint: DFS in PD-L1 TC \geq 25% without *EGFR* or *ALK* mut

IMpower010⁴

Adults with stage IB (T \geq 4 cm)/II/IIIA NSCLC per AJCC 7th edition after complete surgical resection (N = 1280)

Cisplatin CT
x 4 21-d cycles

Atezolizumab
1200 mg IV
Q3W x 16

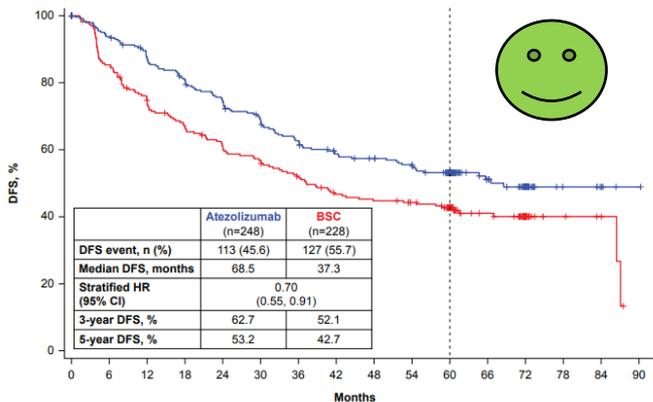
BSC
x 1 yr

Primary endpoint: DFS in PD-L1 \geq 1% stage II-IIIa, all stage II-IIIa, and ITT

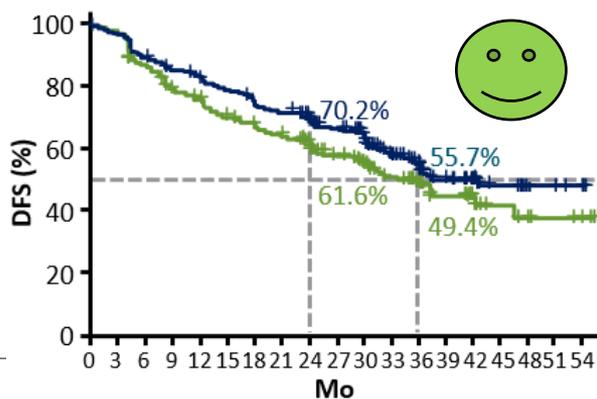
Résultats des principales études de phase III

IMpower010 (atézolizumab): DFS

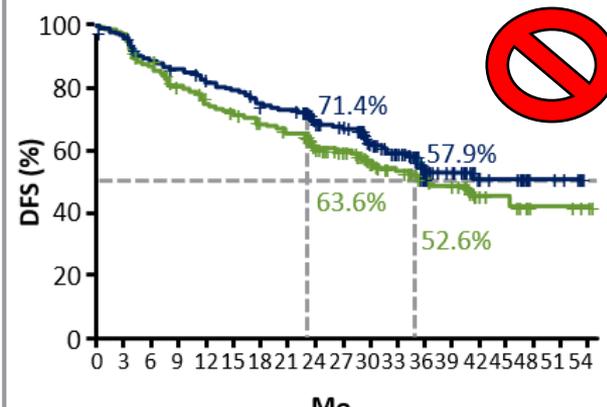
Stades II-IIIa, PD-L1 \geq 1%



All Stage II-IIIa NSCLC



ITT (Randomized Stage IB-IIIa NSCLC)



No. at risk	248	226	207	191	175	159	144	130	125	118	93	48	32	7	4	1
Atezolizumab	248	226	207	191	175	159	144	130	125	118	93	48	32	7	4	1
BSC	228	186	160	143	129	120	108	95	91	86	69	42	21	6	4	NE

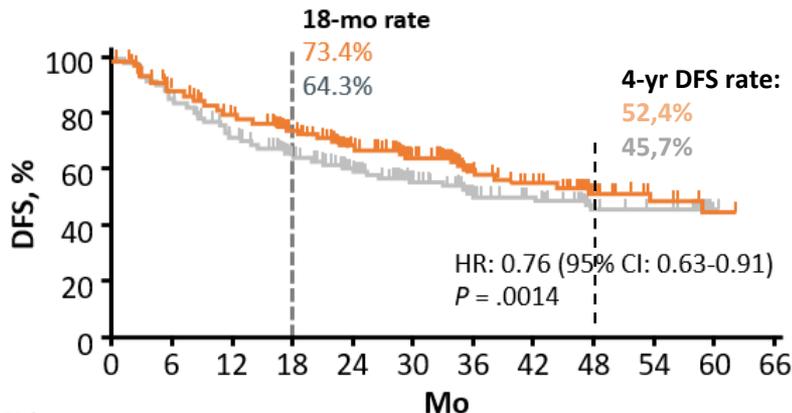
Résultats des principales études de phase III

PEARLS/KEYNOTE-091 (pembrolizumab): DFS

Overall Population



	Patients with event	Median, mo (95% CI)
Pembrolizumab	35.9%	53.6 (39.2-NR)
Placebo	44.3%	42.0 (31.3-NR)



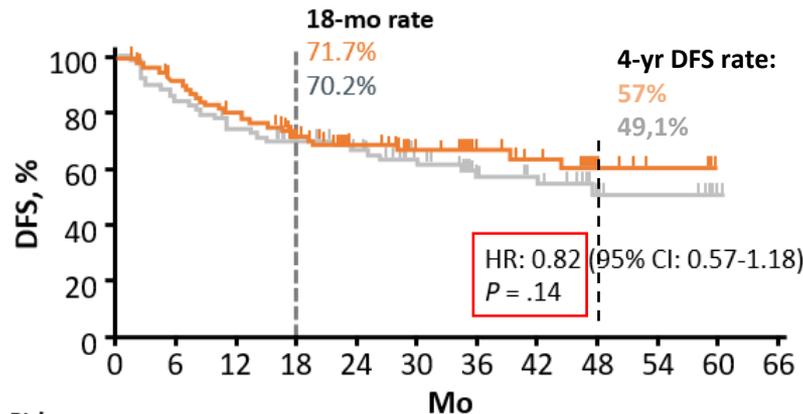
Patients at Risk, n

Mo	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66
Pembrolizumab	590	493	434	358	264	185	82	70	28	16	1	0
Placebo	587	493	409	326	241	160	72	57	22	18	1	0

PD-L1 TPS ≥50% Population



	Patients with event	Median, mo (95% CI)
Pembrolizumab	32.1%	67 mo
Placebo	38.2%	47,6 mo



Patients at Risk, n

Mo	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66
Pembrolizumab	168	145	126	99	69	50	26	22	7	4	0	0
Placebo	165	140	121	100	75	54	28	22	8	6	1	0

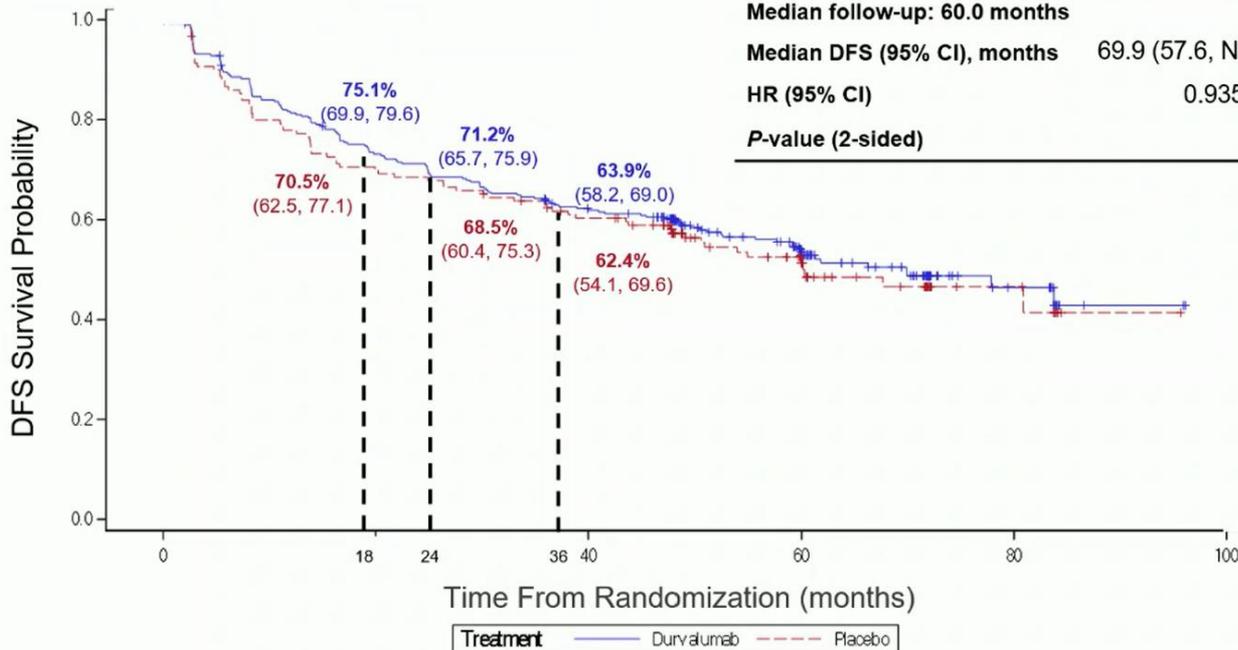
Résultats des principales études de phase III

BR31 (durvalumab): DFS

DFS in PD-L1 \geq 25% EGFR-/ALK-

D arm
n=316

PBO arm
n=161



Median follow-up: 60.0 months

Median DFS (95% CI), months 69.9 (57.6, NR) 60.2 (47.7, NR)

HR (95% CI) 0.935 (0.706, 1.247)

P-value (2-sided) 0.642

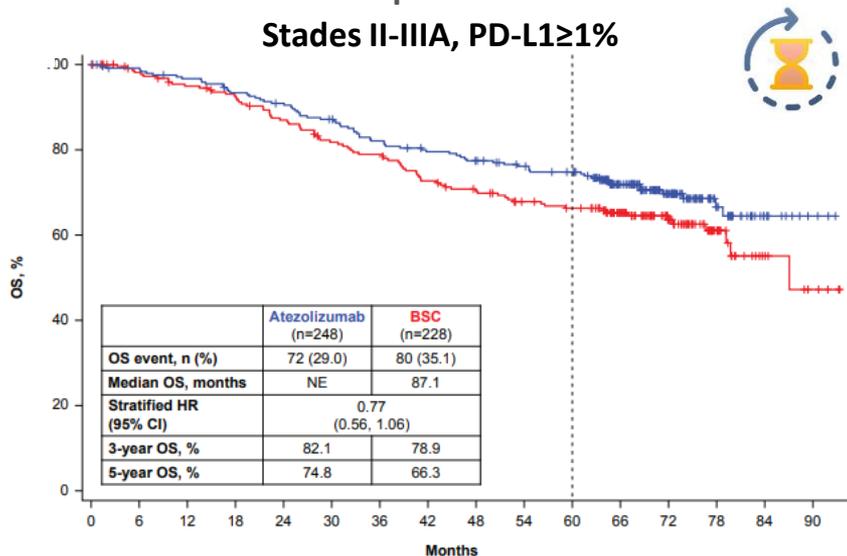


Treatment	316	287	273	258	248	240	228	219	216	208	202	198	190	183	179	177	149	125	119	117	86	65	62	58	39	21	19	18	7	2	2	2	1	0
Durvalumab	316	287	273	258	248	240	228	219	216	208	202	198	190	183	179	177	149	125	119	117	86	65	62	58	39	21	19	18	7	2	2	2	1	0
Placebo	161	136	129	119	116	109	105	103	102	99	98	95	91	86	86	81	67	57	55	53	43	26	25	24	14	10	10	8	5	1	1	1	1	0

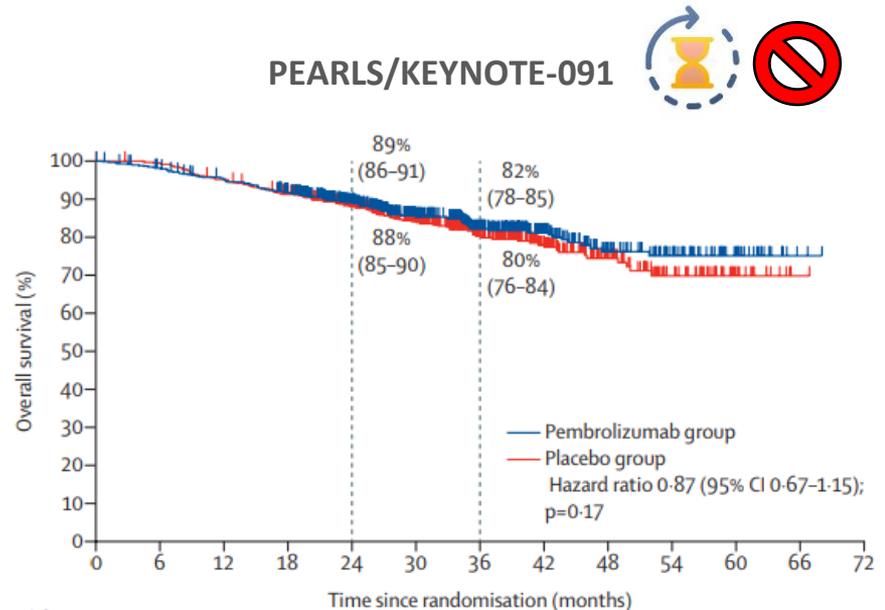
Résultats des principales études de phase III

Survie globale (population en ITT)

IMpower010
Stades II-IIIa, PD-L1≥1%



PEARLS/KEYNOTE-091



No. at risk	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78	84	90
Atezolizumab	248	241	234	225	218	208	195	187	181	173	167	126	76	32	11	3
BSC	228	214	205	198	185	172	166	152	144	134	129	103	65	29	9	4

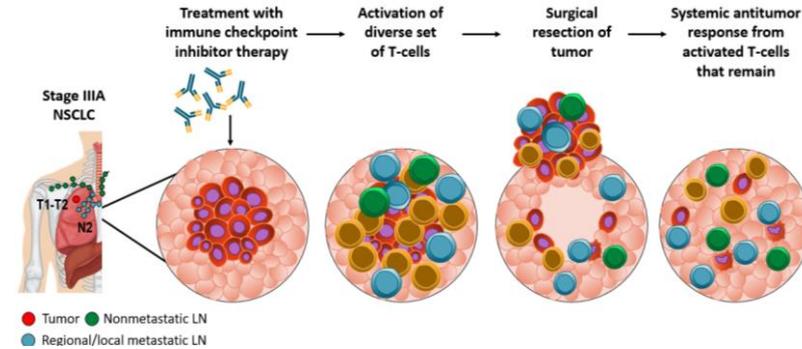
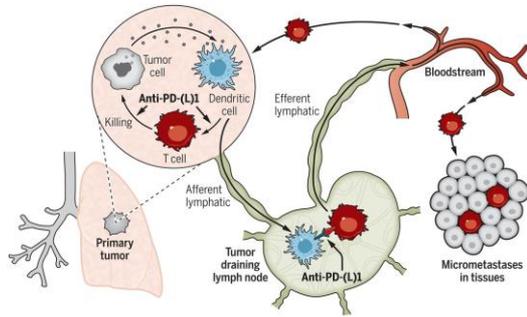
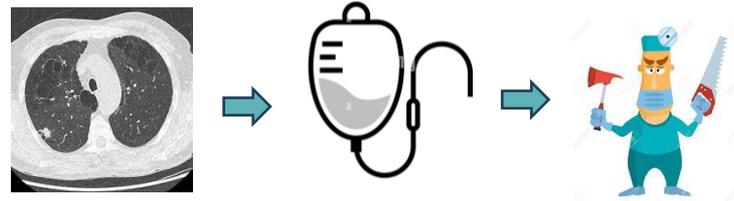
Update à 5 ans

	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72
Number at risk (number censored)	590	572	548	520	419	318	226	143	83	52	23	2	0
Pembrolizumab	(0)	(7)	(14)	(22)	(109)	(194)	(276)	(357)	(410)	(440)	(469)	(490)	(492)
Placebo	587	582	556	524	420	309	213	135	78	44	16	1	0
	(0)	(2)	(3)	(12)	(99)	(193)	(277)	(350)	(402)	(432)	(460)	(475)	(476)

Suivi médian 35,6 mois

Situation néo-adjuvante

Physiopathologie et avantages

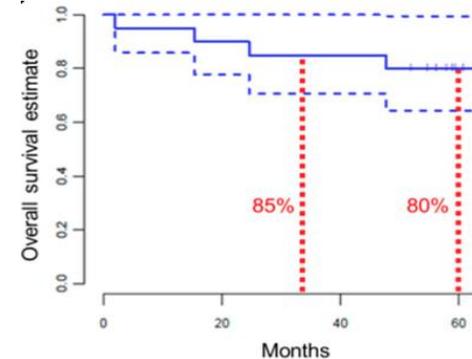
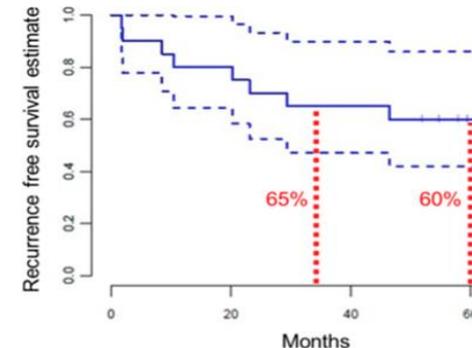
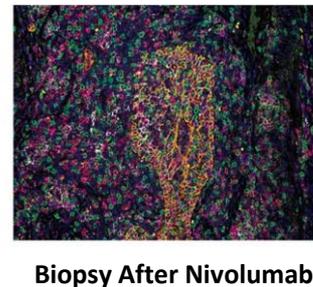
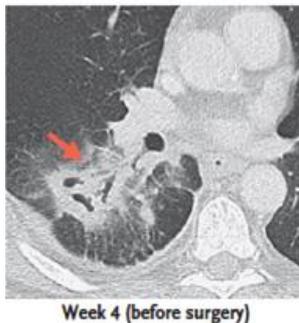
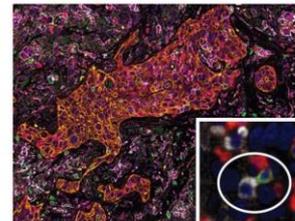
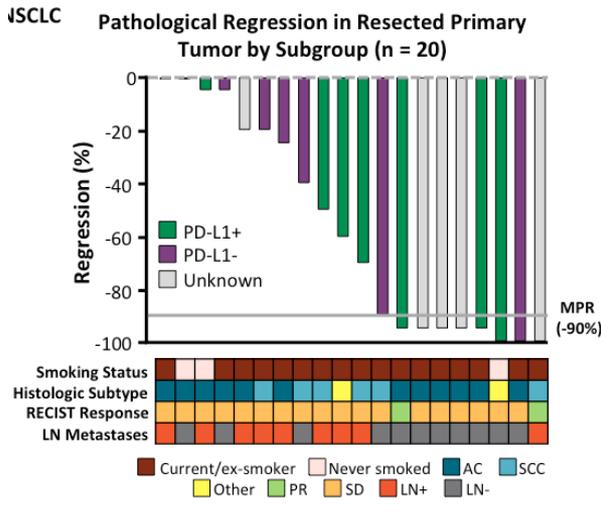
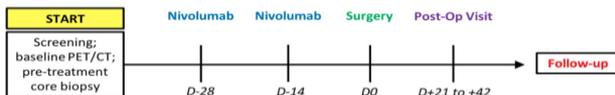


- Durée de traitement courte
- Amélioration de l'observance
- Permet une évaluation de la réponse en pré-opératoire
- Possibilité d'adapter le traitement ultérieur selon la réponse histologique
- Downstaging potentiel
- Meilleur priming antigénique
- Opportunité d'éradiquer précocément d'éventuelles micrométastases

Immunothérapie néo-adjuvante : preuve de concept

Résultats à 5 ans du nivolumab en néo-adjuvant

Single-arm multicenter phase 1b/II study (NCT02259621) with safety run-in (n=20)



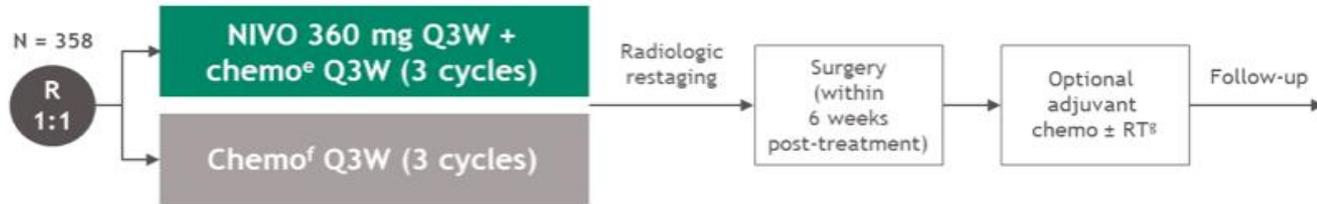
Chimio-immunothérapie néo-adjuvante

CheckMate 816 : étude de phase III positive

Key eligibility criteria

- Newly diagnosed, resectable, stage IB (≥ 4 cm)-IIIA NSCLC (per AJCC 7th edition^b)
- ECOG PS 0-1
- No known sensitizing *EGFR* mutations or *ALK* alterations

Stratified by stage (IB-II vs IIIA), PD-L1^c ($\geq 1\%$ vs $< 1\%$ ^d), and sex



Primary endpoints

- pCR by BIPR
- EFS by BICR

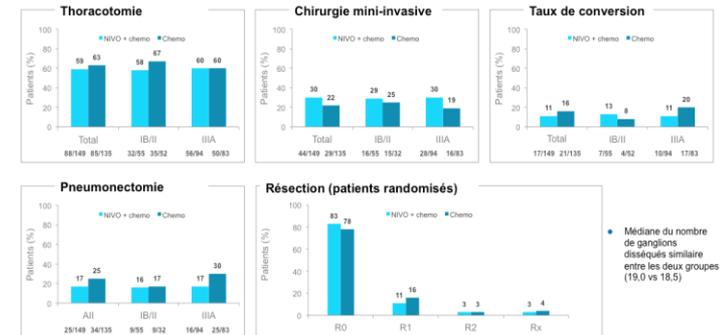
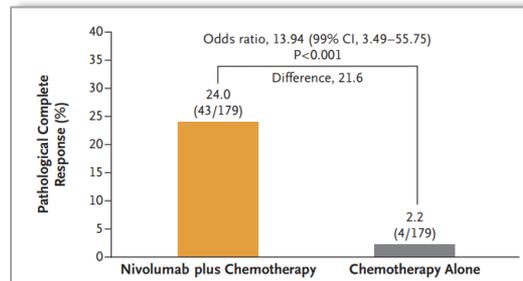
Secondary endpoints

- MPR by BIPR
- OS
- Time to death or distant metastases

Key exploratory analyses

- EFS by pathological regression

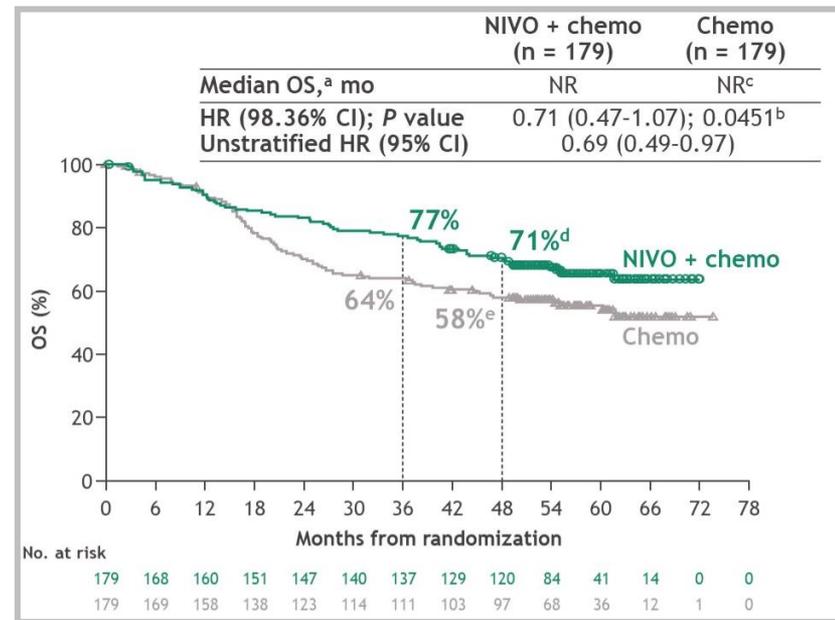
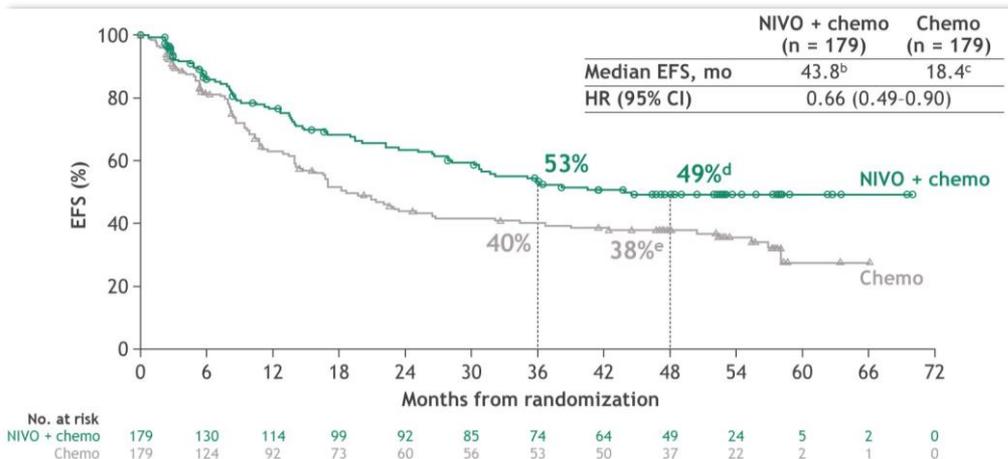
Réponse histologique complète (pCR): absence de cellules tumorales résiduelles sur la tumeur primitive et sur les gg réséqués (ypT0/is,ypN0)



• Médiane du nombre de ganglions disséqués similaire entre les deux groupes (19.0 vs 18.5)

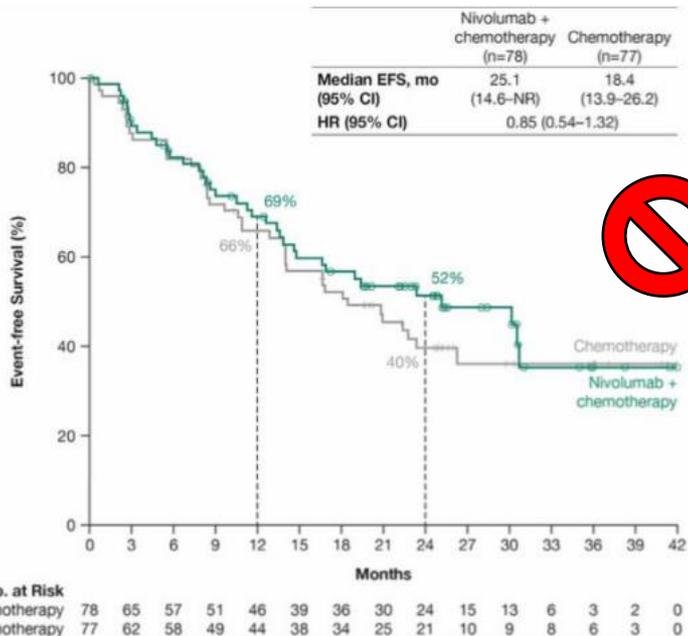
Chimio-immunothérapie néo-adjuvante

CheckMate 816 : étude de phase III positive

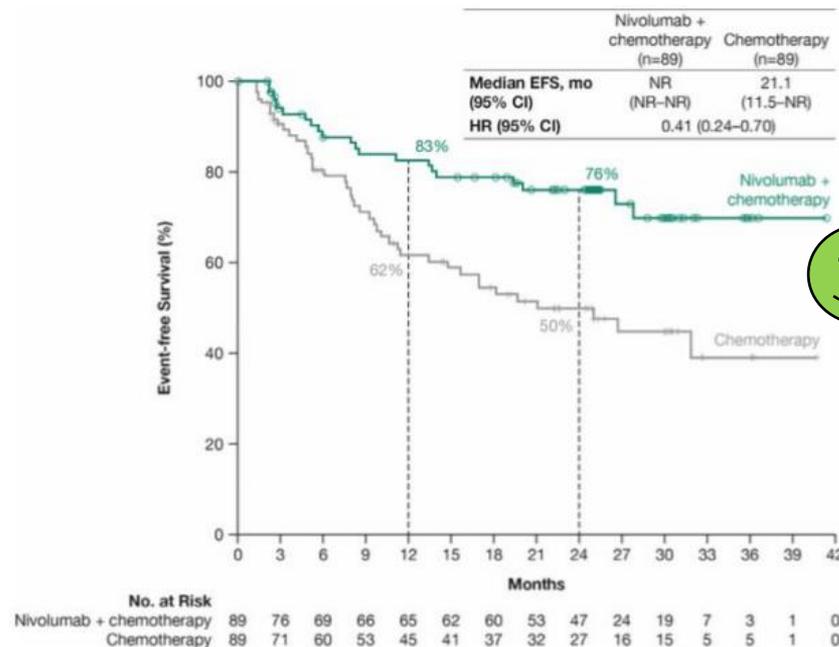


Chimio-immunothérapie néo-adjuvante

CheckMate 816 : EFS selon PD-L1 (analyse prévue au protocole)



PD-L1 <1%



PD-L1 ≥1%

Autorisation d'Accès Précoce pour chimio + nivolumab en néo-adjuvant

➤ Nouveau standard

La Commission donne un avis favorable à l'autorisation d'accès précoce de OPDIVO (nivolumab) dans l'indication « OPDIVO est indiqué 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 résecable 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 ».

Protocole d'utilisation thérapeutique:

- Restriction PD-L1 $\geq 1\%$
- Taille ≥ 5 cm
- N1 ou N2
- Plusieurs nodules homolatéraux
- Atteinte plèvre viscérale/pariétale, paroi, diaphragme, gros vaisseaux, bronche souche

T/M	Label	N0	N1	N2	N3
T1	T1a	IA1	IIB	IIIA	IIIB
	T1b	IA2	IIB	IIIA	IIIB
	T1c	IA3	IIB	IIIA	IIIB
T2	T2a Inv	IB	IIB	IIIA	IIIB
	T2a >3-4	IB	IIB	IIIA	IIIB
	T2b >4-5	IIA	IIB	IIIA	IIIB
T3	T3 >5-7	IIB	IIIA	IIIB	IIIC
	T3 Inv	IIB	IIIA	IIIB	IIIC
	T3 Same Lobe Nod	IIB	IIIA	IIIB	IIIC
T4	T4 >7	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
	T4 Inv	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
	T4 Ipsi Nod	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC

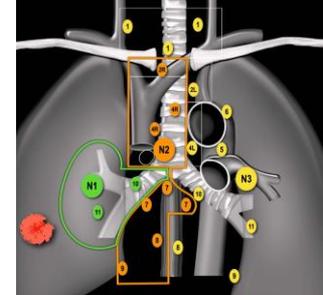
Notion de résecabilité des stades III

Définition consensus

Etude OBSERVE IIIA-B GFPC

■	Surgical strategy
■	Medical strategy
■	Inconclusive
▲	Non-unanimous decision within TBM

Center \ Case	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27
1	■	■	■	■	▲	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
2	■	■	■	■	▲	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	▲	■	▲	■	■	■	■	■	■	▲	■
3	■	▲	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
4	■	■	■	■	■	■	▲	▲	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
5	■	▲	■	■	■	▲	■	▲	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
6	■	▲	▲	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■



Mandatory Work-up

Contrast enhanced chest CT scan

¹⁸F-FDG-PET-CT with/without contrast

Brain imaging, preferably a brain MRI

Invasive mediastinal/nodal staging (EBUS, EUS, combined EBUS-EUS and/or mediastinoscopy)

Additional tests may be required if suspicion of invasion of any neighboring structures

Medical specialties involved in the treatment decision:

Thoracic surgeon*

Radiation oncologist

Medical oncologist and/or Pneumo-oncologist

Pulmonologist

Imaging specialist

Pathologist

Decision on technical resectability is made by the thoracic surgeon*, informed by the multidisciplinary team (MDT). The **final clinical decision** on the local treatment strategy should be placed in the oncological context by the MDT.

Notion de résecabilité des stades III

Définition consensus

	N0	N1	N2 SINGLE (non-bulky, non-invasive)	N2 MULTI (non-bulky, non-invasive)	N2 BULKY [¶]	N2 INVASIVE	N3
T1-2	NOT STAGE III DISEASE	NOT STAGE III DISEASE	RESECTABLE	POTENTIALLY RESECTABLE*	UNCLEAR	UNRESECTABLE	UNRESECTABLE
T3 size / satellite / invasion	NOT STAGE III DISEASE	RESECTABLE	RESECTABLE	POTENTIALLY RESECTABLE*	UNRESECTABLE	UNRESECTABLE	UNRESECTABLE
T4 size / satellite	RESECTABLE	RESECTABLE	RESECTABLE	POTENTIALLY RESECTABLE*	UNRESECTABLE	UNRESECTABLE	UNRESECTABLE
T4 invasion	POTENTIALLY RESECTABLE [§]	POTENTIALLY RESECTABLE [§]	POTENTIALLY RESECTABLE [§]	POTENTIALLY RESECTABLE* [§]	UNRESECTABLE	UNRESECTABLE	UNRESECTABLE

*Multiple station N2: case-by-case discussion; the exact number of nodes/stations cannot be defined

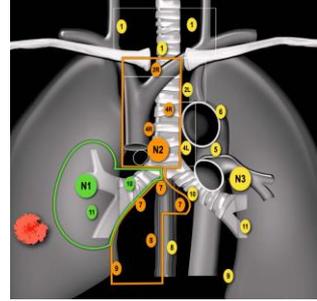
¶Bulky N2: lymph nodes with a short-axis diameter >2.5-3 cm; in specific situations of *highly selected patients*, including those patients in multidisciplinary trials with surgery as local therapy can be discussed

§Some T4 tumours by infiltration of major structures are potentially resectable – see Table 1

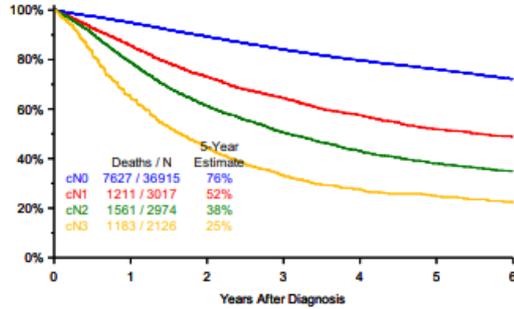
Une stratégie néo-adjuvante ne doit pas être entreprise dans l'idée de convertir un stade III initialement non-résécable en une tumeur résécable

Notion de résécabilité des stades III

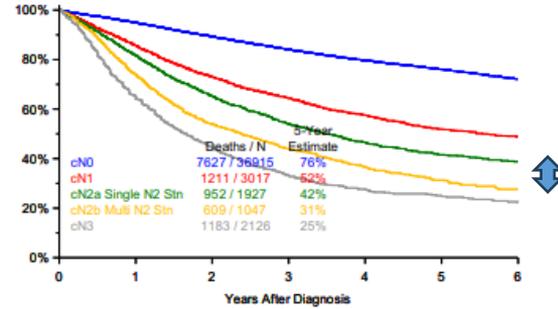
9^e TNM: valeur pronostique du nouveau N



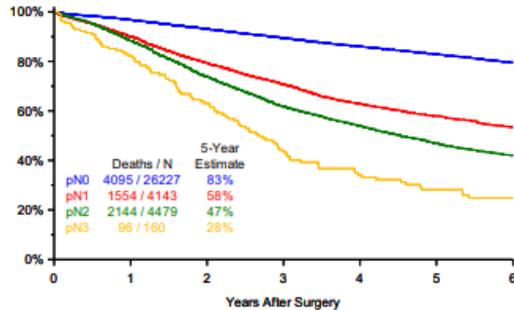
A1 Current eighth edition cN



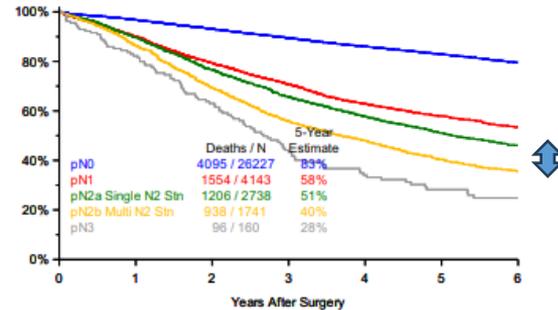
A2 Proposed ninth edition cN



B1 Current eighth edition pN



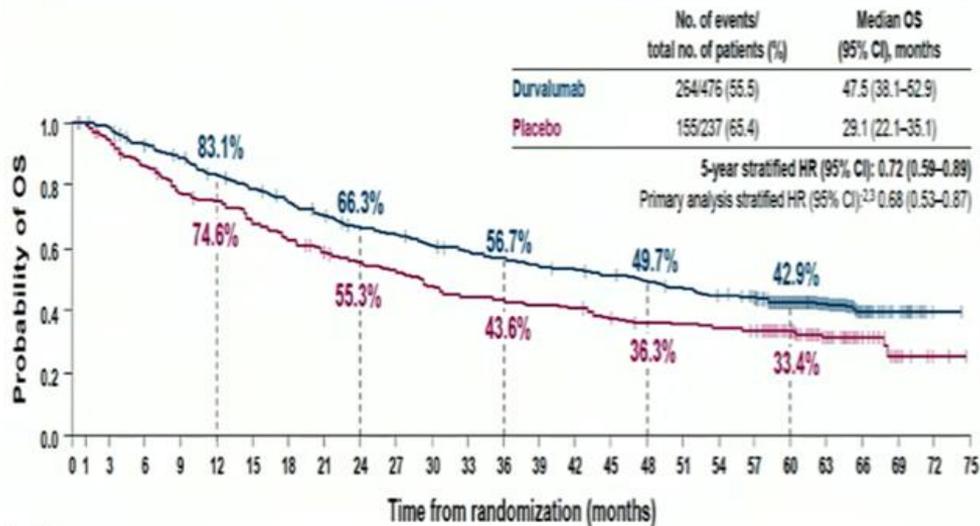
B2 Proposed ninth edition pN



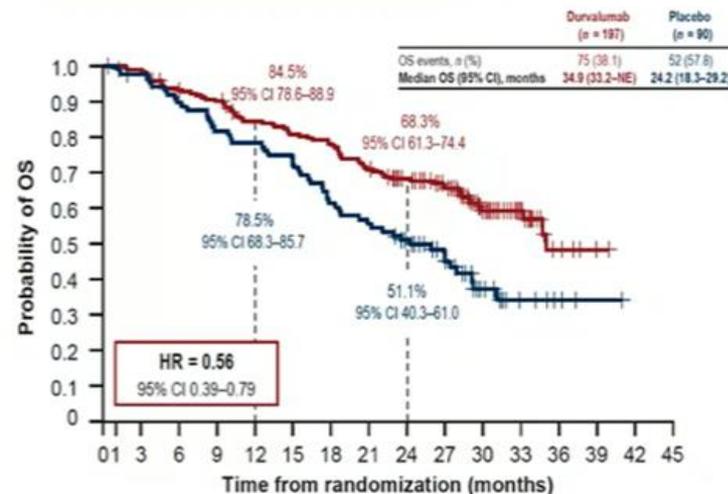
Notion de résécabilité des stades III

Alternative : radio-chimiothérapie + immunothérapie de consolidation

cCRT and Durvalumab Consolidation (PACIFIC trial)
5-year OS



PACIFIC post hoc, exploratory analysis
in unresectable stage IIIA (N2)



1.- Spigel DR et al, J Clin Oncol 2022; 2.- Senan S, et al. ESMO OPEN 2022

Situation péri-opératoire

Physiopathologie et avantages



- Permet l'éradication d'éventuelles micrométastases avant et après chirurgie
- Permet une évaluation de la réponse
- Plus longue durée de traitement pour le contrôle systémique
- ... Risque de sur-traitement

Immunothérapie péri-opératoire: études de phase III

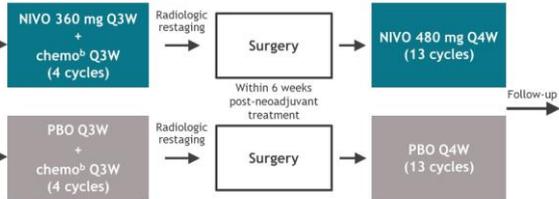
CheckMate 77T

Key eligibility criteria

- Resectable, stage IIA (> 4 cm)-IIIB (N2) NSCLC (per AJCC 8th edition)
- No prior systemic anti-cancer treatment
- ECOG PS 0-1
- No EGFR mutations/known ALK alterations

Stratified by histology (NSQ vs SQ), disease stage (II vs III), and tumor PD-L1 (≥ 1% vs < 1% vs not evaluable/indeterminate)

N = 461
R 1:1



Primary endpoint

- EFS by BICR

Secondary endpoints

- pCR by BiPR
- OS
- MPR by BiPR
- Safety

Exploratory analyses

- Clinical outcomes by clinical stage III N2 or non-N2 status

AEGEAN

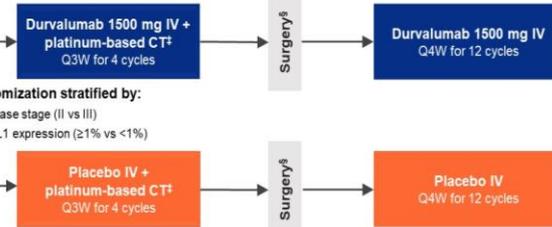
Study population*

- Treatment-naïve
- ECOG PS 0 or 1
- Resectable NSCLC (stage IIA–IIIB[N2]; AJCC 8th ed.)
- Lobectomy, sleeve resection, or bilobectomy as planned surgery
- Confirmed PD-L1 status[†]

N = 802
R 1:1
randomized (740 in mITT)

Randomization stratified by:

- Disease stage (II vs III)
- PD-L1 expression (≥1% vs <1%)



Primary endpoints: pCR by central lab (per IASLC 2020¹) and EFS using BICR (per RECIST v1.1)

Key secondary endpoints: MPR by central lab (per IASLC 2020¹), DFS using BICR (per RECIST v1.1)[‡] and OS[‡]

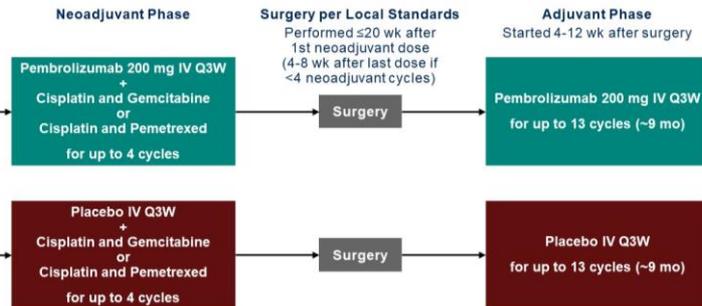
All efficacy analyses were performed on the mITT population (N=740), which included all randomized patients without documented EGFR/ALK aberrations

KEYNOTE-671

Key Eligibility Criteria

- Pathologically confirmed, resectable stage II, IIIA, or IIIB (N2) NSCLC per AJCC v8
- No prior therapy
- Able to undergo surgery
- Provision of tumor sample for PD-L1 evaluation using PD-L1 IHC 22C3 pharmDx
- ECOG PS 0 or 1

797
R 1:1



Stratification Factors

- Disease stage (II vs III)
- PD-L1 TPS* (<50% vs ≥50%)
- Histology (squamous vs nonsquamous)
- Geographic region (east Asia vs not east Asia)

Dual primary end points: EFS per investigator review and OS

Key secondary end points: mPR and pCR per blinded, independent pathology review, change from baseline in HRQoL in the neoadjuvant and adjuvant phases, and safety

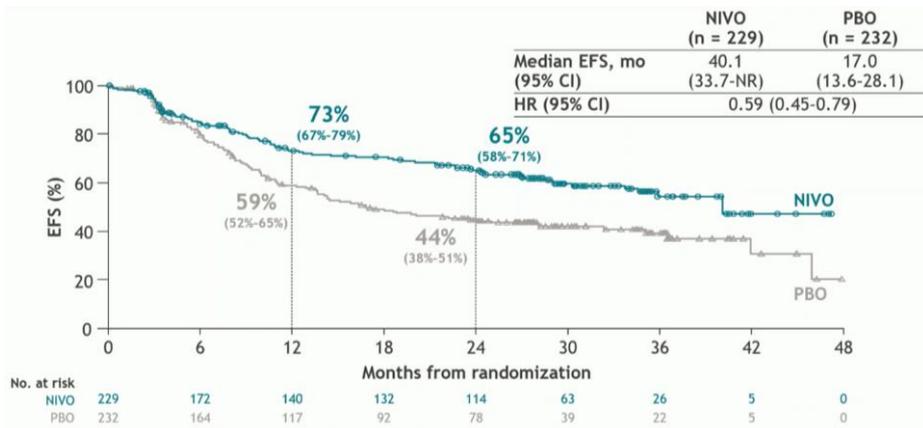
Essais péri-opératoires et néo-adjuvant

	KN-671 (n=797)	AEGEAN (n=802)	CM 77T (n=461)	CM 816 (n=358)
Pays	Monde	Monde	Monde	Monde
Homme	70,3%	68,9%	72,9%	71,5%
ECOG 0	63,7%	68,6%	64,2%	69,3%
Epidermoïde	43,1%	46,2%	50,7%	48,6%
AJCC	8 th	8 th	8 th	7 th
Stade II	29,7%	28,4%	35,4%	IB>4cm ou II: 36,3%
Stade IIIA	54,7%	47,3%	A+B: 63,8%	IIIA : 63,1%
Stade IIIB	15,6%	24,0%		
N2	42,3%	49,5%	39,7%	?
PD-L1 TPS				
≥ 50%	33,2%	29,8%	19,7%	21,2%
1-49%	32,0%	36,9%	36,2%	28,5%
< 1%	34,8%	33,3%	40,6%	43,6%
Pneumonectomie autorisée?	Oui	Non	Oui	Oui
EGFR/ALK autorisés ?	Oui, inclus dans l'analyse	Oui, mais non inclus dans l'analyse	Non	Non, testing de l'EGFR requis que pour l'Asie
Chimiothérapie	Cis/Pem, Cis/Gem	A la discrétion de l'investigateur	A la discrétion de l'investigateur	A la discrétion de l'investigateur
Objectif principal	EFS et OS	pCR, EFS	EFS	pCR, EFS

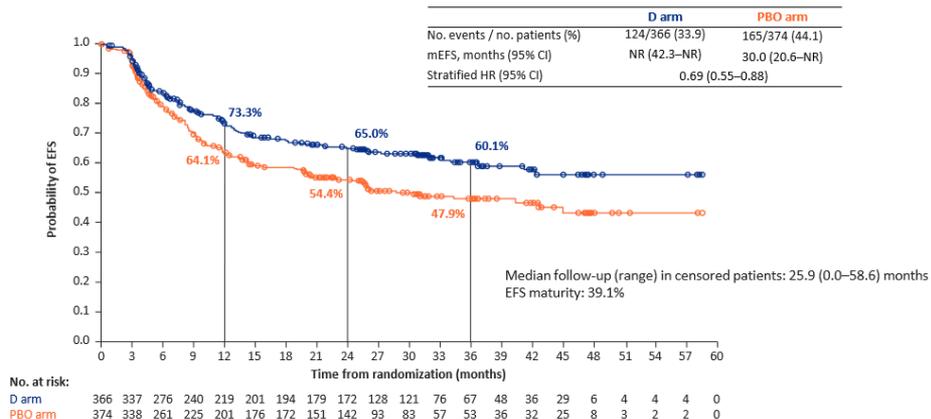
Situation péri-opératoire: EFS



CheckMate 77T

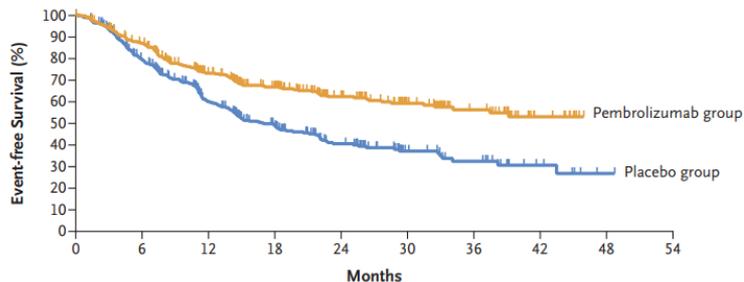


AEGEAN



KEYNOTE-671

Event-free Survival



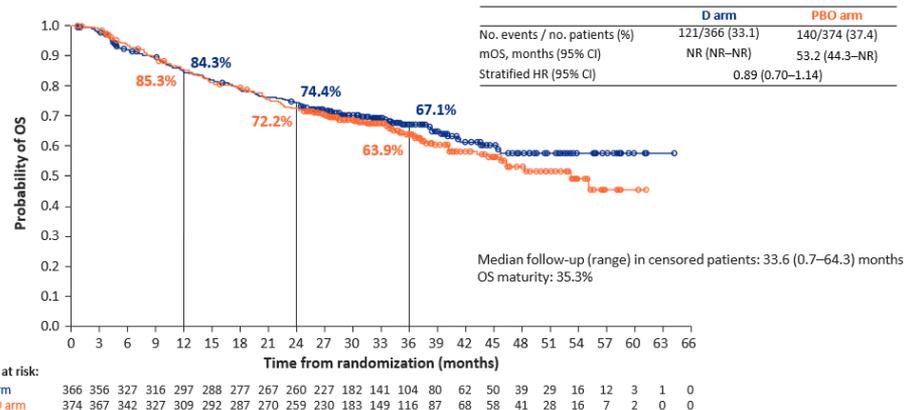
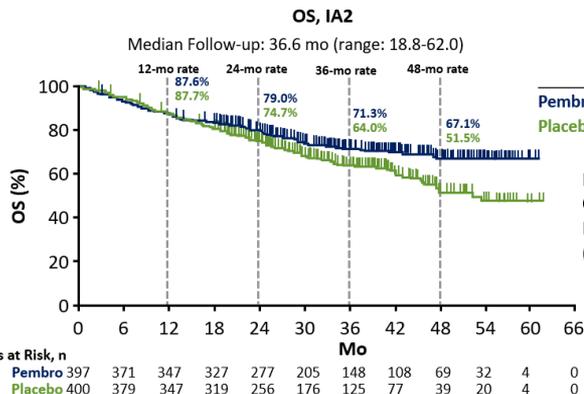
Months	Pembrolizumab group	Placebo group
0	397	400
6	330	294
12	236	183
18	172	124
24	117	74
30	72	38
36	42	24
42	11	9
48	0	1
54	0	0

Situation péri-opératoire: survie globale (OS)

KEYNOTE-671



AEGEAN



CheckMate 77T

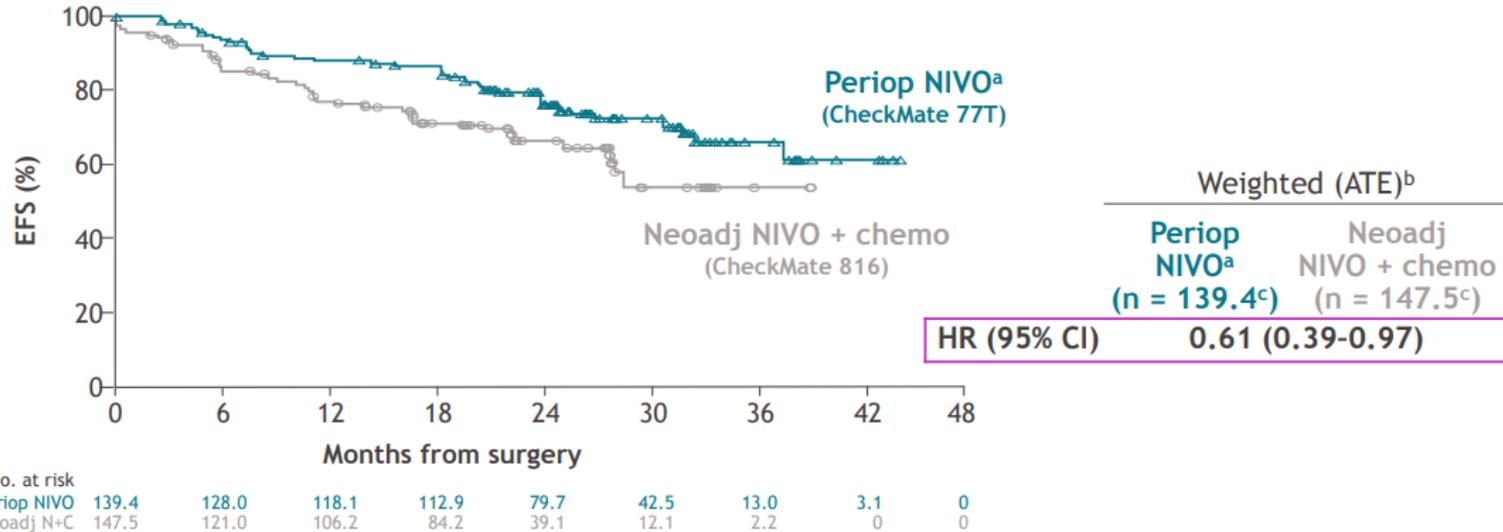
OS immature

Essais péri-opératoires et néo-adjuvant

	KEYNOTE-671	AEGEAN	CheckMate 77T	CheckMate 816
Schéma	4 Cycles CT- pembrolizumab , chirurgie, pembrolizumab 13 cycles	4 cycles CT- durvalumab , chirurgie, durva 12 cycles	4 cycles CT- nivolumab , chirurgie, nivolumab 1 an	3 cycles CT- nivolumab , chirurgie, CT adj optionnelle
Suivi médian (mois)	36,6	33,6	33,3	57,6
% chirurgie	98%	80%	77,7%	83%
Dont RO	92%	94%	89,3%	83%
EFSm CT-IO	47,2 / 62,4% (2yr)	NR/ 60,1% (3yr)	40,1 / 65% (2 yr)	43,8 / 49% (4yr)
EFSm placebo	18,3	30	17	18,4
HR	0.59	0.69	0,59	0.66
OS	67,1% (4yr) HR:0,72	-	-	71% (4yr)
MPR/pCR (%)	30.2 / 18.1	33.3 / 17.2	35,4 / 25,3	36.9 / 24
EI G3	45%	42.4%	32,5%	34 (ITT)%
EI AI	25.3%	23.5%	-	19%

Perioperative vs neoadjuvant nivolumab for resectable NSCLC: patient-level data analysis of CheckMate 77T vs CheckMate 816

Landmark EFS (BICR) from definitive surgery



Pré ou péri-opératoire ?

PD-L1

Survie selon quel(s) biomarqueur(s) ?

CheckMate 816

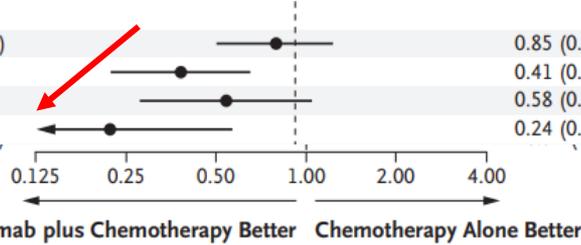
KEYNOTE-671

AEGEAN

CheckMate 77T

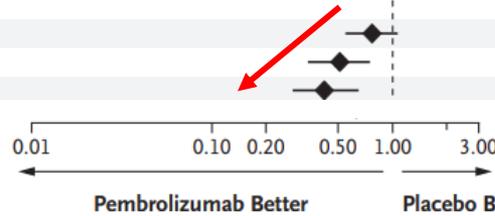
PD-L1 expression level

<1%	155	25.1 (14.6–NR)	18.4 (13.9–26.2)	0.85 (0.54–1.32)
≥1%	178	NR (NR–NR)	21.1 (11.5–NR)	0.41 (0.24–0.70)
1–49%	98	NR (27.8–NR)	26.7 (11.5–NR)	0.58 (0.30–1.12)
≥50%	80	NR (NR–NR)	19.6 (8.2–NR)	0.24 (0.10–0.61)



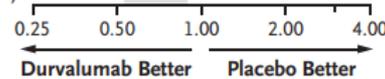
PD-L1 TPS

<1%	63/138	80/151	0.77 (0.55–1.07)
1–49%	44/127	62/115	0.51 (0.34–0.75)
≥50%	32/132	63/134	0.42 (0.28–0.65)



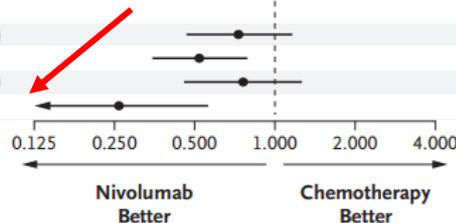
PD-L1 expression at baseline

Tumor cell <1%	247	NR (14.9–NR)	20.6 (13.9–NR)	0.76 (0.49–1.17)
Tumor cell 1–49%	277	NR (31.9–NR)	25.4 (12.2–NR)	0.70 (0.46–1.05)
Tumor cell ≥50%	216	NR (NR–NR)	26.2 (14.3–NR)	0.60 (0.35–1.01)



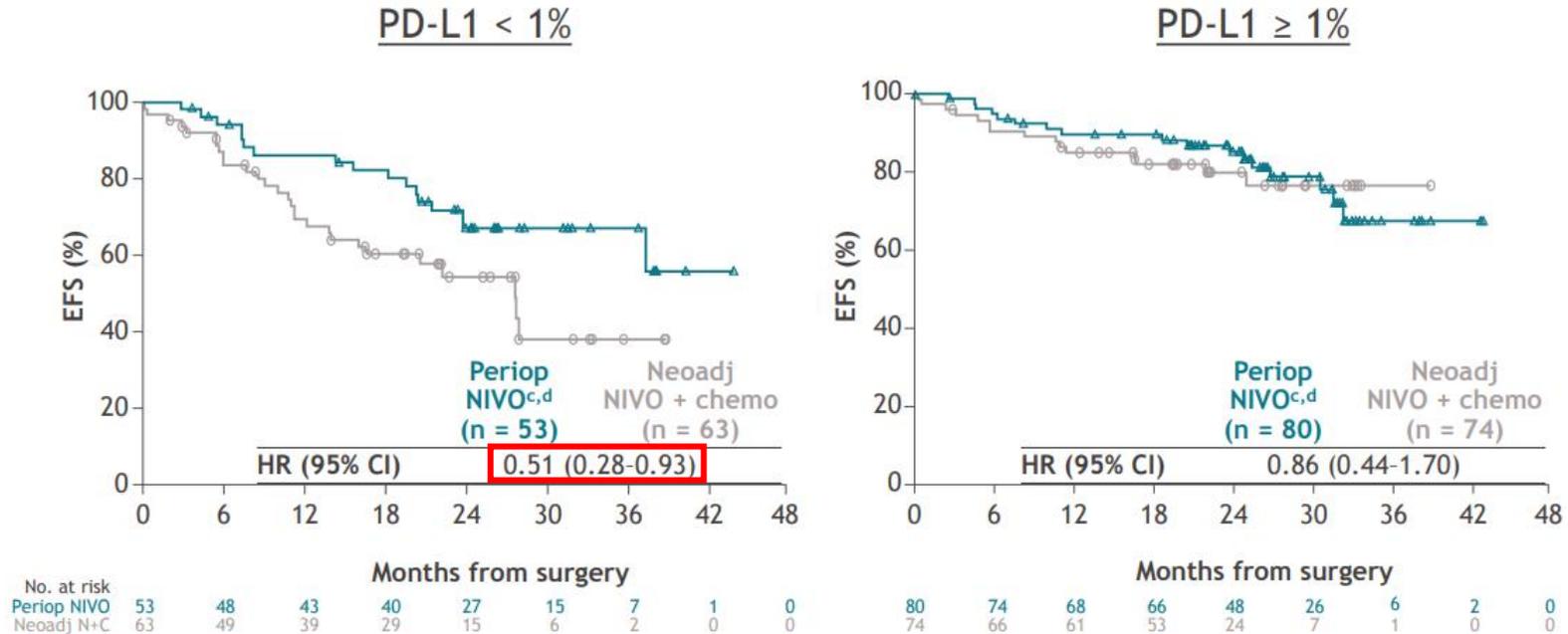
Tumor PD-L1 expression

<1%	186	29.0 (21.4–NR)	19.8 (13.9–NR)	0.73 (0.47–1.15)
≥1%	256	NR (28.9–NR)	15.8 (9.3–35.1)	0.52 (0.35–0.78)
1–49%	159	30.2 (20.0–NR)	28.1 (11.0–NR)	0.76 (0.46–1.25)
≥50%	97	NR (NR–NR)	8.0 (6.3–23.7)	0.26 (0.12–0.55)



Survie selon quel(s) biomarqueur(s) ?

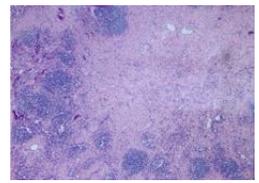
Landmark EFS (analysis population) by tumor PD-L1 expression^{a,b}



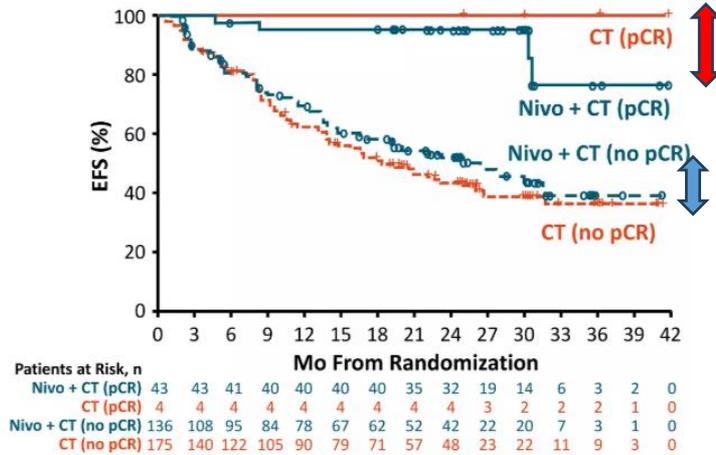
Pré ou péri-opératoire ?

Survie selon quel(s) biomarqueur(s) ?

pCR

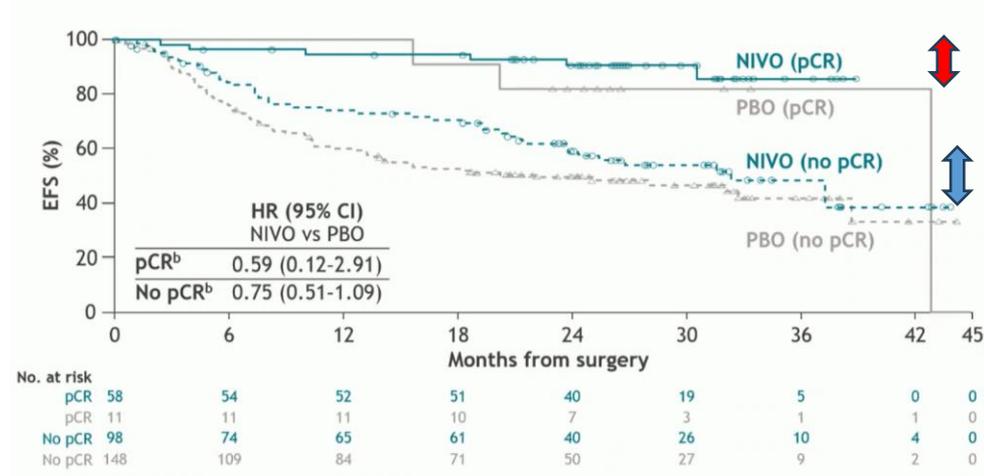


CheckMate 816 : sans IO adjuvant
pCR vs no pCR



	Nivolumab + CT		CT	
	pCR	No pCR	pCR	No pCR
mEFS, mo (95% CI)	NR (30.6-NR)	26.6 (16.6-NR)	NR (NR-NR)	18.4 (13.9-26.2)
HR (95% CI)*	0.13 (0.05-0.37)		Not computed [†]	

CheckMate 77T: avec IO adjuvant
pCR vs no pCR

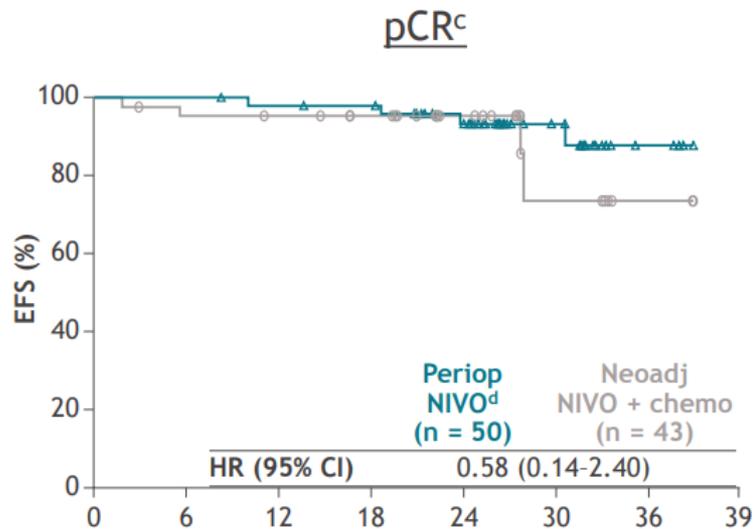
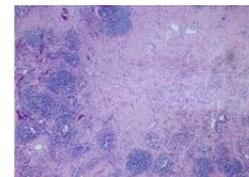


Réponse histologique complète (pCR):
absence de cellules tumorales résiduelles sur la tumeur primitive et sur les gg réséqués (ypT0/is,ypN0)

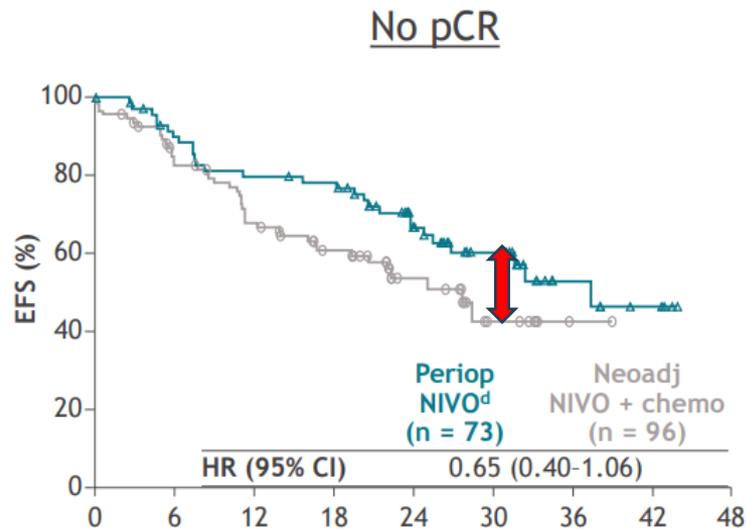
Pré ou péri-opératoire ?

Survie selon quel(s) biomarqueur(s) ?

pCR



No. at risk		Months from surgery							
Periop NIVO	50	50	48	47	36	18	4	0	
Neoadj N+C	43	40	39	35	19	6	2	0	



No. at risk		Months from surgery							
Periop NIVO	73	62	55	53	35	22	8	4	0
Neoadj N+C	96	75	60	47	19	7	1	0	0

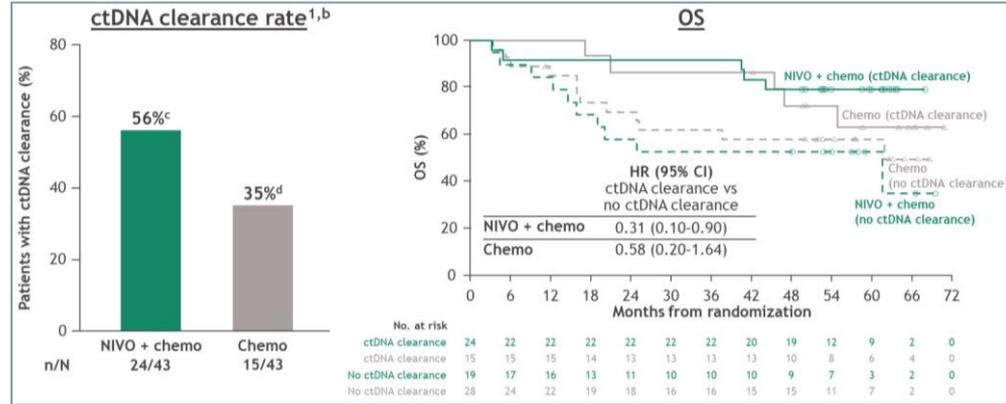
Pré ou péri-opératoire ?

Survie selon quel(s) biomarqueur(s) ?

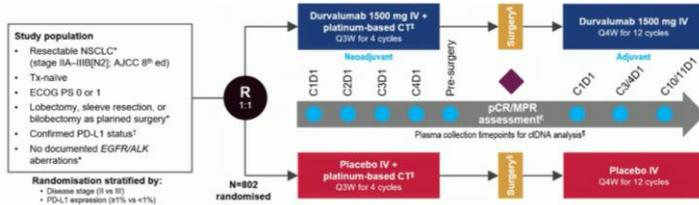
Clairance de l'ADNtc



CheckMate 816

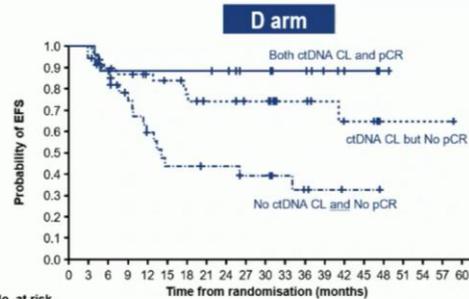


AEGEAN



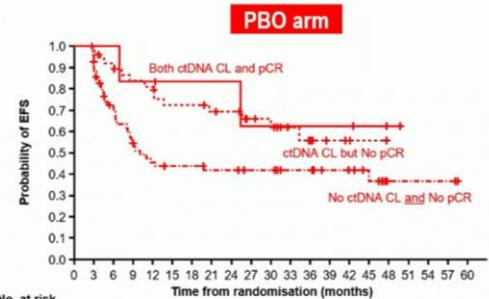
Association ADNtc pré-op et pCR avec EFS

Spicer *et al*, ASCO 2024



No. at risk	Both ctDNA CL and pCR	26	26	23	23	23	23	22	18	14	14	11	9	7	1	0	0	0	0	
ctDNA CL but No pCR	39	39	34	32	29	27	24	21	21	17	17	10	10	8	5	1	1	1	1	0
No ctDNA CL and No pCR	35	33	29	21	15	11	11	10	10	8	6	4	3	1	1	0	0	0	0	0

	Both ctDNA CL and pCR	ctDNA CL but No pCR
HR vs No ctDNA CL and No pCR	0.14 (95% CI: 0.04-0.48)	0.35 (95% CI: 0.16-0.76)
HR vs ctDNA CL but No pCR	0.39 (95% CI: 0.11-1.41)	-

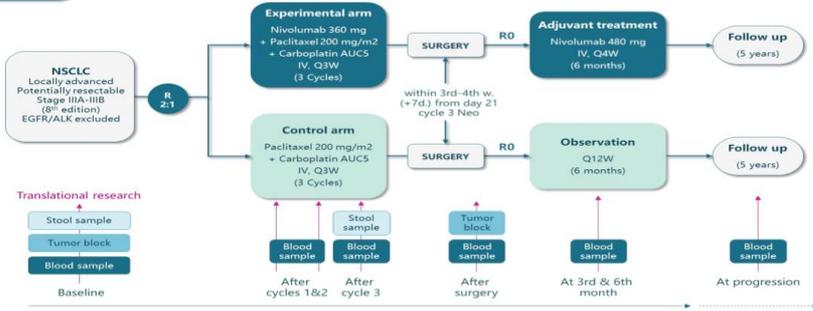


No. at risk	Both ctDNA CL and pCR	6	6	6	5	5	4	4	4	3	3	3	3	3	2	1	0	0	0	0
ctDNA CL but No pCR	39	38	34	30	29	25	25	23	22	17	16	10	7	3	2	1	0	0	0	0
No ctDNA CL and No pCR	63	60	41	31	25	23	23	21	21	17	17	14	11	10	7	2	2	2	2	0

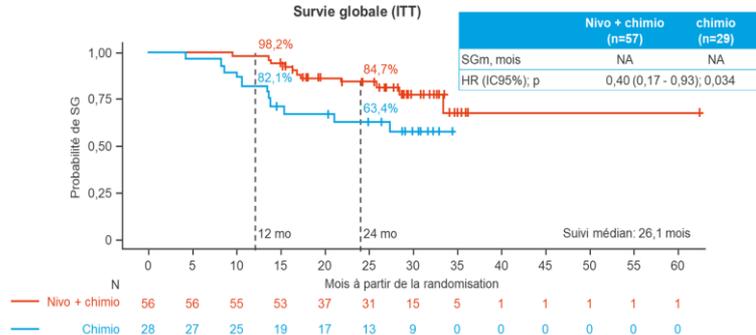
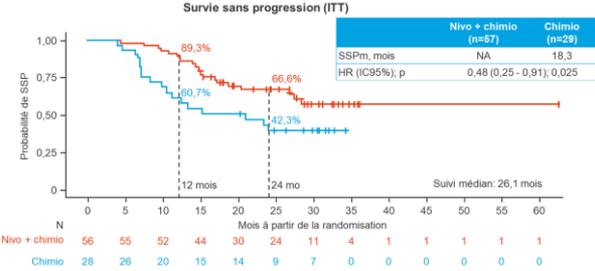
	Both ctDNA CL and pCR	ctDNA CL but No pCR
HR vs No ctDNA CL and No pCR	0.40 (95% CI: 0.09-1.65)	0.48 (95% CI: 0.26-0.90)
HR vs ctDNA CL but No pCR	0.80 (95% CI: 0.18-3.55)	-

Les N2 seront les grands gagnants de l'IO péri-opératoire

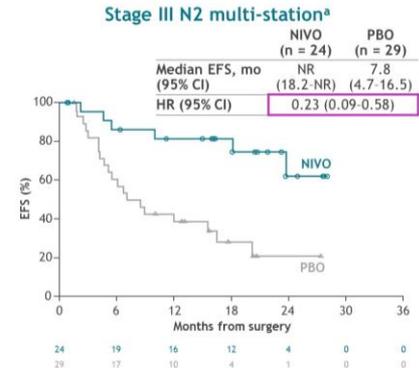
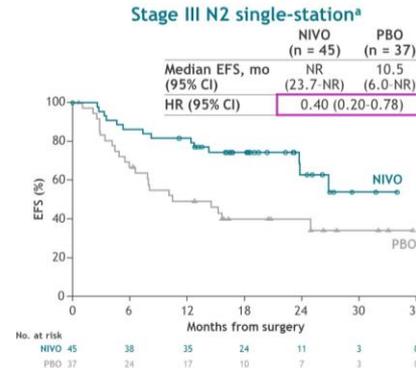
NADIM II



Baseline characteristics - ITT population		
Characteristic	NIVO + Chemo (n = 57)	Chemo (n = 29)
TNM classification (AJCC 8 th edition)		
T1N2M0	12 (21.1)	4 (13.8)
T2N2M0	16 (28.1)	7 (24.1)
T3N1M0	2 (3.5)	1 (3.5)
T3N2M0	13(22.8)	5 (19.3)
T4N0M0	6 (10.5)	9 (31.0)
T4N1M0	8 (14.0)	3 (10.3)
Tumor size - Median (range), mm	43 (29-54)	52 (39-75)
Nodal stage - No. (%)		
N0	6 (10.5)	9 (31.0)
N1	10 (17.5)	4 (13.8)
N2	41 (71.9)	16 (55.2)
N2 multiple station	21(36.8)	10 (34.5)



CheckMate 77T



Pré ou péri-opératoire ?

Décision n°2024.0074/DC/SEM du 21 mars 2024 du collège de la Haute Autorité de santé portant refus d'accès précoce de la spécialité KEYTRUDA (pembrolizumab)

La demande d'autorisation d'accès précoce susvisée concerne le médicament KEYTRUDA dans l'indication « en association à une chimiothérapie à base de sels de platine comme traitement adjuvant puis poursuivi après la chirurgie en monothérapie comme traitement adjuvant chez les patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules ».

Le laboratoire MSD France a déposé une demande d'accès précoce.

L'ANSM a conclu que l'efficacité et la sécurité sont présumées.

La présence de la mutation EGFR de type sauvage, associée à l'absence de la mutation EGFR de type délétion, est utilisée en traitement adjuvant chez les patients à haut risque de récurrence, dont

La mise en œuvre du traitement est évaluée.

Ce médicament n'est pas présumé susceptible d'apporter un changement significatif de survie globale (p=0,004), et apparaît seulement de survie sur 5 ans de 4 mois supplémentaire. Ce bénéfice semble surtout lié à une diminution de la progression/récidive notamment de la mortalité à court terme (12 premiers décès sur 100 patients traités par pembrolizumab par rapport au groupe traité par KEYTRUDA (pembrolizumab) avec notamment plus d'arrêts de traitement, des effets indésirables graves et de grades ≥ 3 . Enfin, la pertinence d'un traitement en péri-opératoire par rapport à un traitement en néoadjuvant seul n'est pas connue. Le besoin médical est partiellement couvert dans l'indication revendiquée et le laboratoire ne mentionne aucune étude en cours ou à venir dans l'indication évaluée.

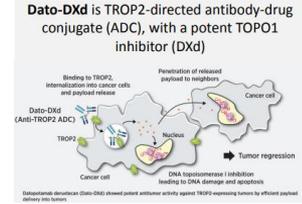
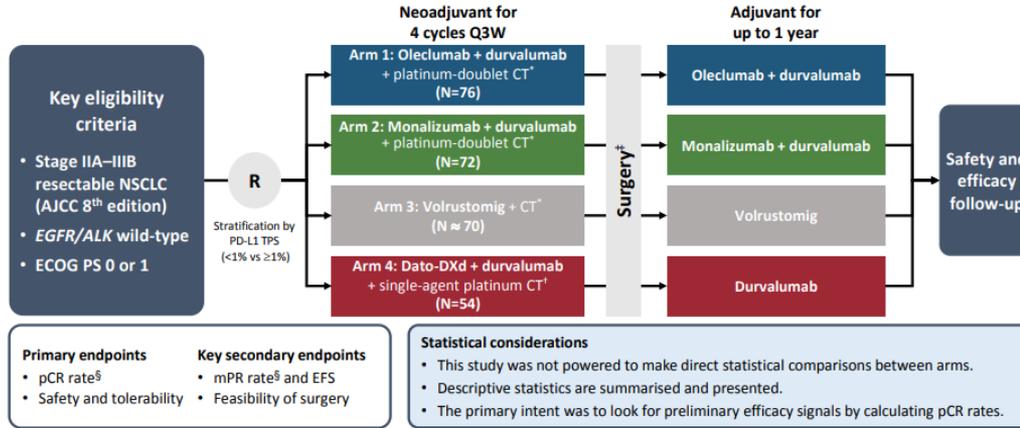
Décision n°2024.0093/DC/SEM du 4 avril 2024 du collège de la Haute Autorité de santé portant refus d'accès précoce de la spécialité IMFINZI (durvalumab)

Il convient toutefois de noter que les études réalisées (KEYNOTE-671 et AEGEAN) à ce jour n'ont jamais comparé directement la stratégie néoadjuvante + adjuvante à la stratégie néoadjuvante seule ou à la stratégie adjuvante seule dans le cas du CBNPC. L'essai clinique AEGEAN tel qu'il est conçu ne permet pas de distinguer la contribution du durvalumab à chaque phase de traitement, et de déterminer si le durvalumab néoadjuvant et/ou adjuvant est nécessaire.

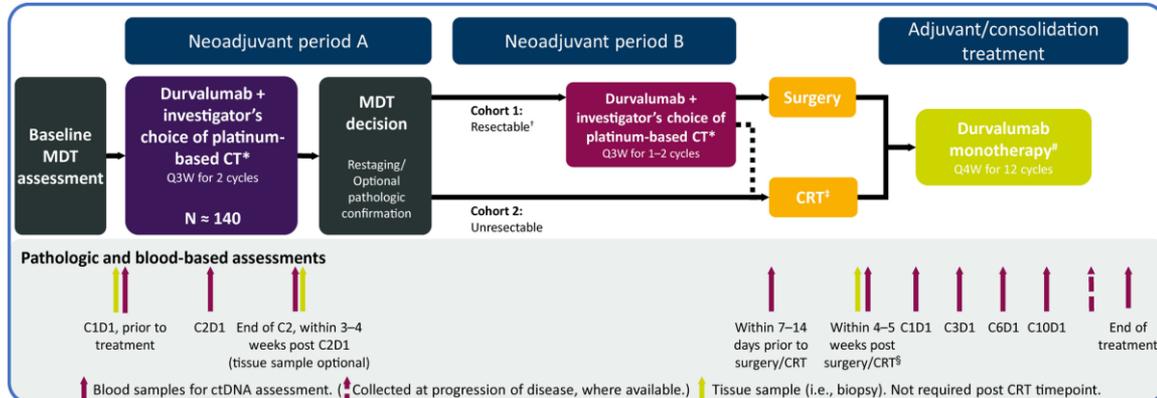
Concernant la répartition des différents événements, on note un nombre plus important de progressions et récurrences de la maladie dans le groupe placebo + chimiothérapie/placebo (n=155, soit 38,8%) que dans le groupe pembrolizumab + chimiothérapie/pembrolizumab (n=93, soit 23,7%) mais une surmortalité dans le groupe pembrolizumab + chimiothérapie/pembrolizumab : 40 décès versus 29, soit respectivement 29% versus 14% des événements observés.

Par suite, la demande d'autorisation d'accès précoce ne peut être que rejetée.

NeoCOAST-2



BRIDGE



Pré-requis indispensables en pratique

Suspicion diagnostique de CBNPC stade I-III

Preuve histologique

Opérabilité du patient ?

Etat général/nutritionnel/comorbidités
Bilan fonctionnel EFR/VO2max/bilan cardio

Résécabilité ?

TNM/Staging/RCP +++

Néo-adjuvant:

EGFR/ALK/ROS1/RET*
PD-L1 IHC

**Les biomarqueurs doivent être obtenus
avant de débiter l'immunothérapie**

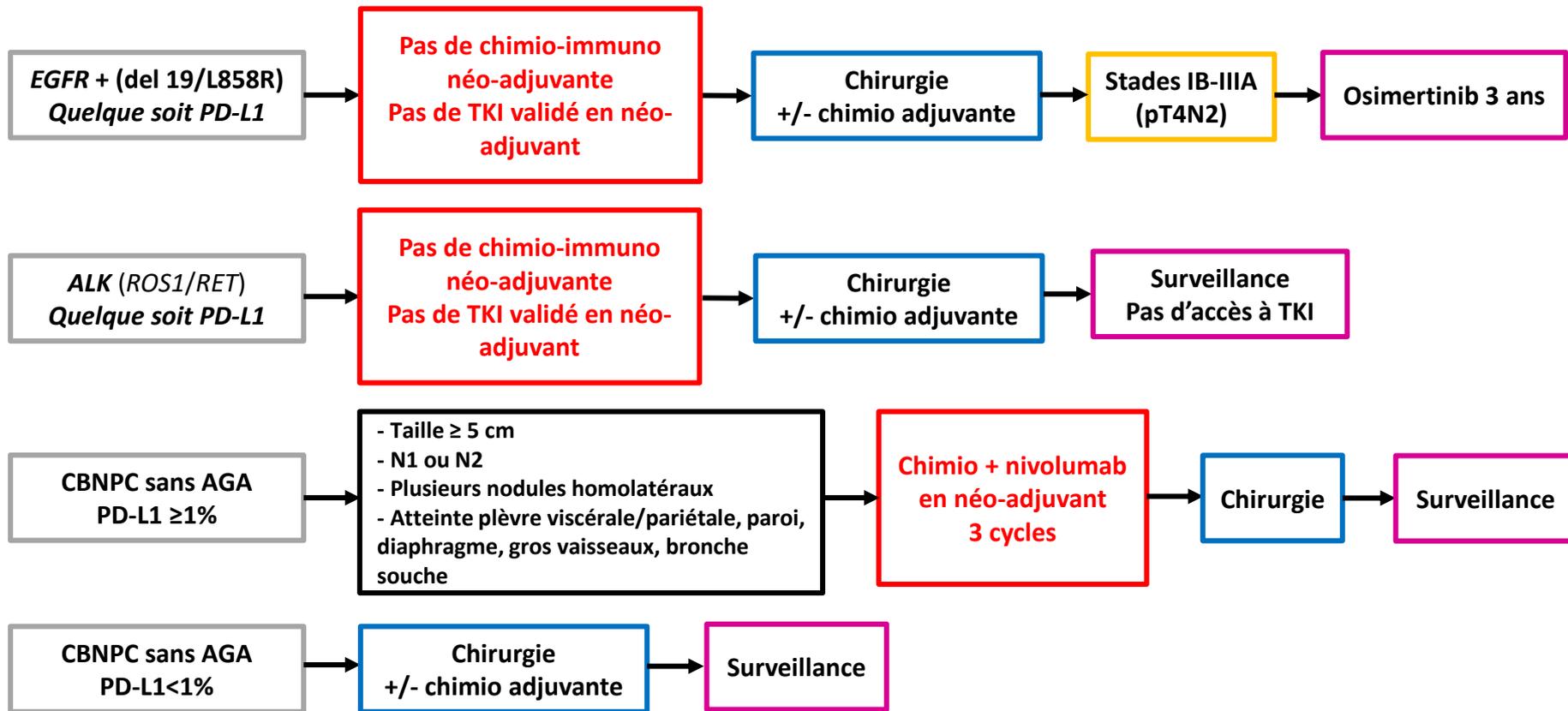
Adjuvant:

EGFR (ALK/ROS1/RET)
PD-L1 IHC



*ADK ou épi jeune/non-fumeur

Conclusion : CBNPC stades résécables

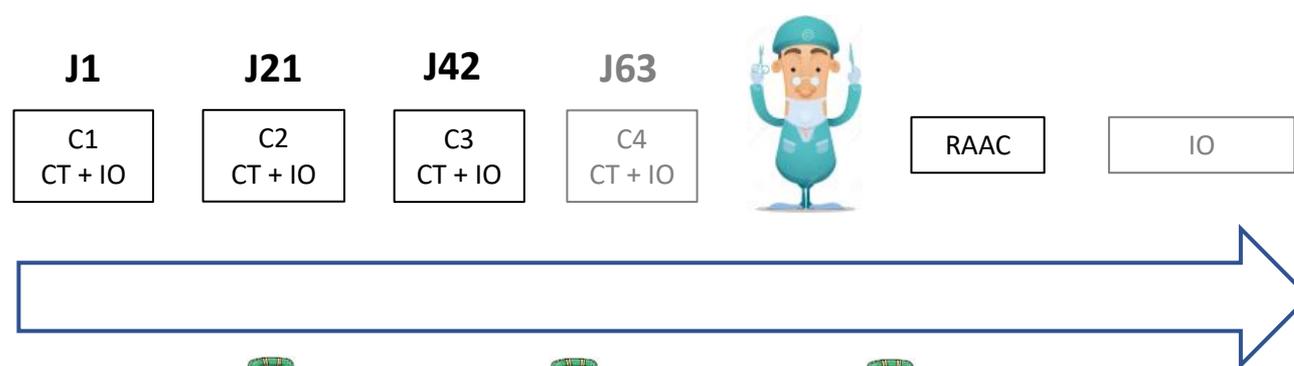


Pas d'accès à l'immunothérapie péri-opératoire hors essai clinique

Parcours patient: parcours du combattant ?

Annonce Med

Annonce IDE

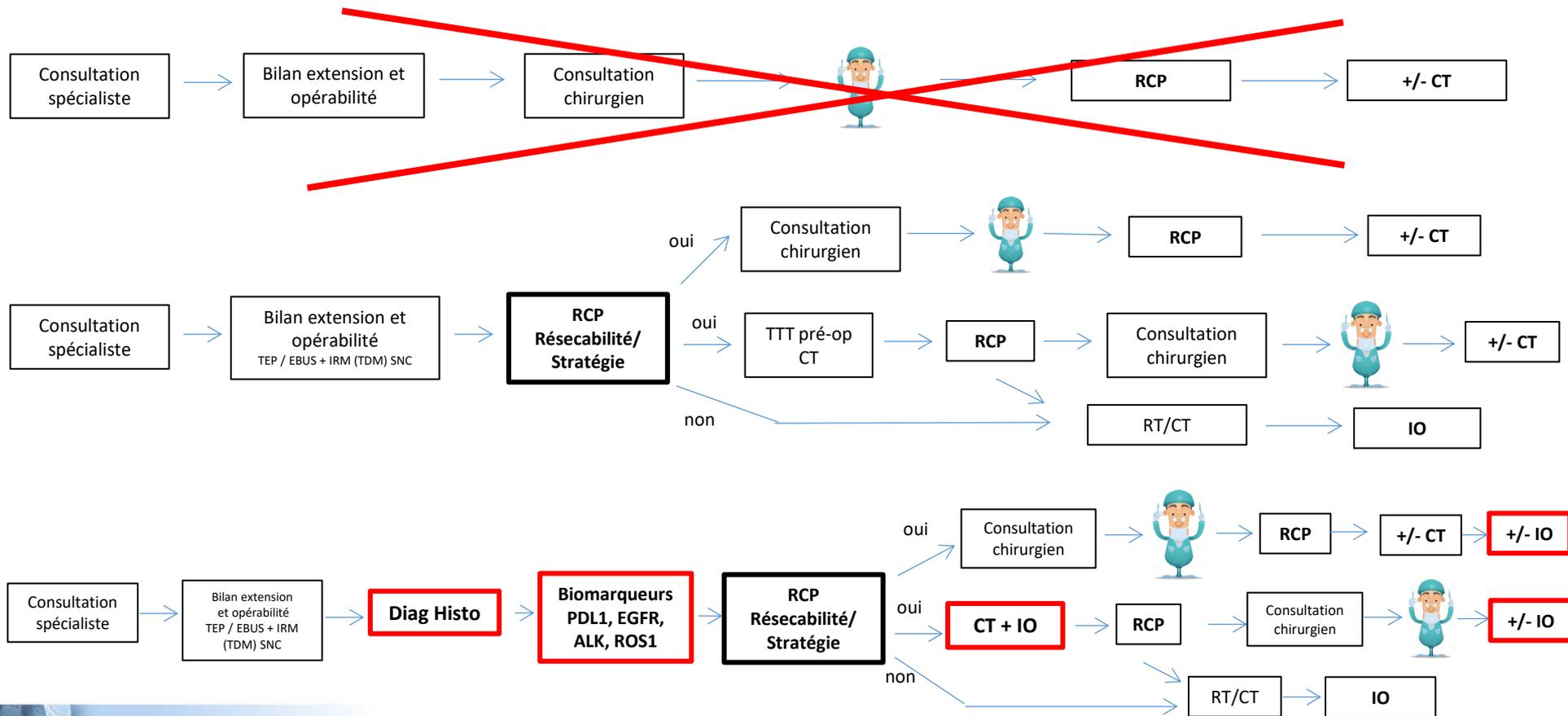


Coordination par IPA des méd/chir, Diet, coach APA – Appels téléphoniques

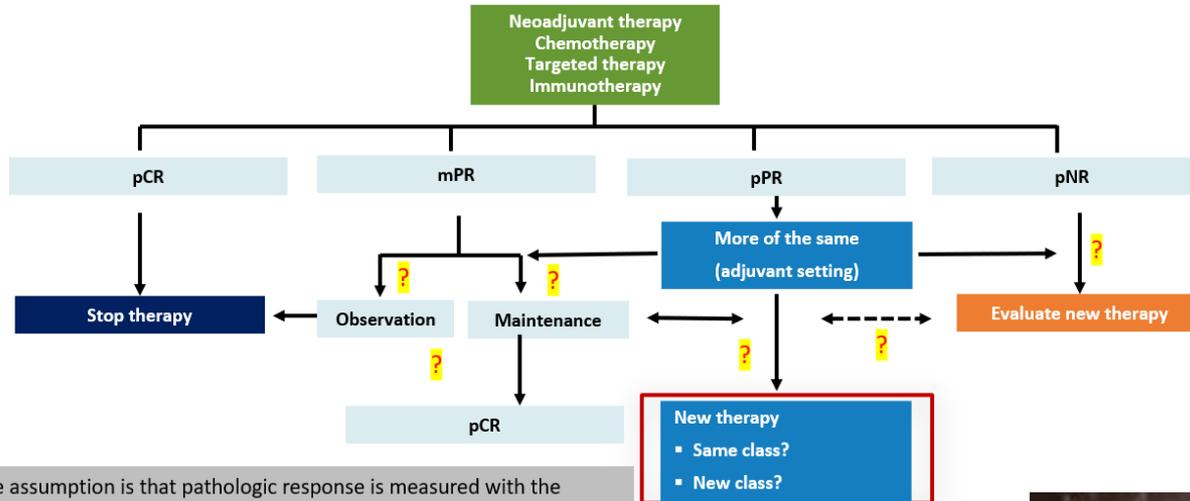
Diag Nutritionnel					
Diag APA					
Soutien psycho					

Après cancer

Parcours patient: parcours du combattant ?



How to Manage Patients With Different Responses to Neoadjuvant Therapy ?



The assumption is that pathologic response is measured with the appropriate calculation for type of therapy; the next steps after response may somewhat be influenced by the type of therapy received.

