

Traitement de maintenance dans les CBNPC avancés

Maurice Pérol
Centre Léon Bérard
Lyon

Beaune, 9.04.2011



Conflits d'intérêts

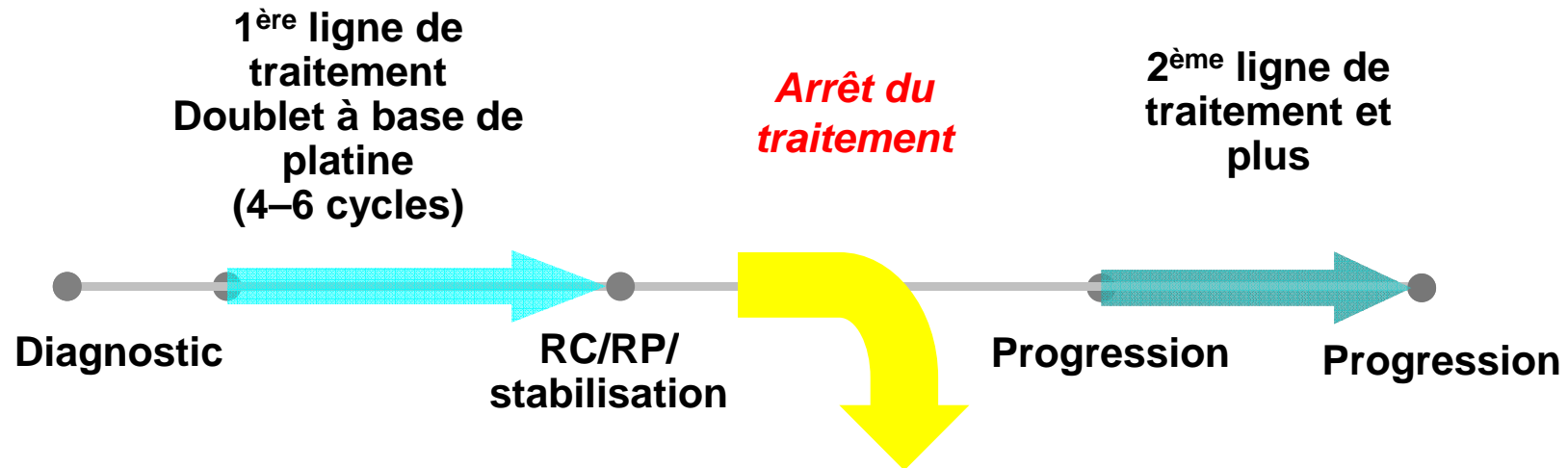
- **Symposiums, advisory boards : Lilly, Roche, Boehringer-Ingelheim, Astra-Zeneca, GSK, Pfizer**
- **Crédits de recherche : Roche, Lilly**



- | -

Concept de "maintenance"

Standard thérapeutique : le "Stop and Go"



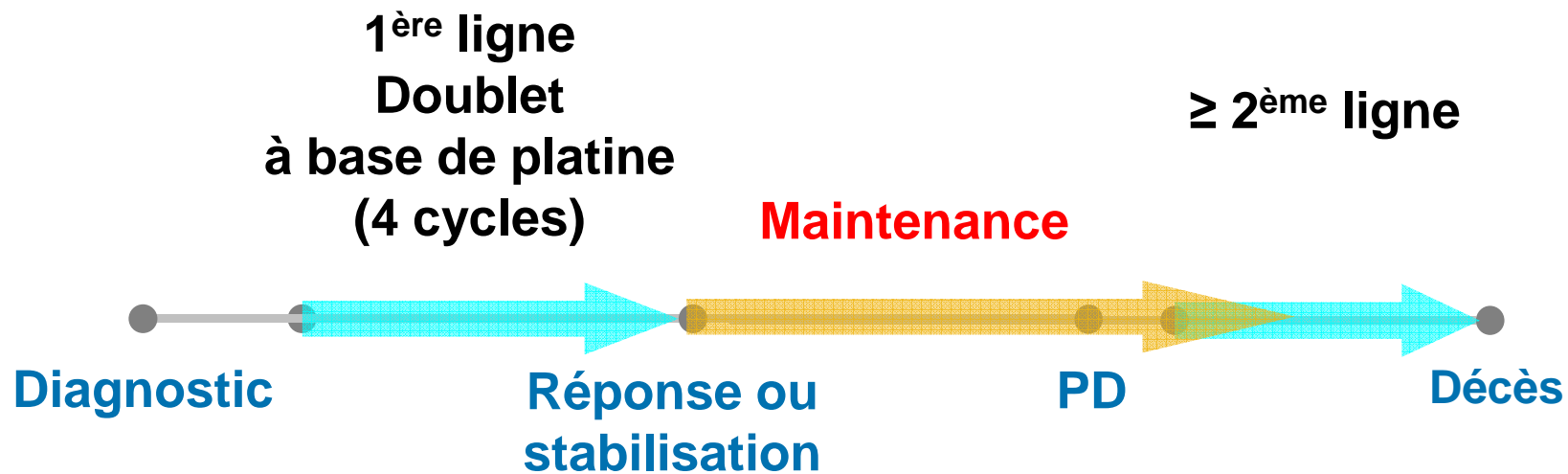
- Modalités de surveillance non standardisées
- Durée de l'intervalle libre brève
- Près d'un tiers des patients ne reçoit plus de traitement après le traitement d'induction :
 - progression rapide avec détérioration de l'état clinique
 - choix du patient ou du médecin



Duration of Benefit Obtained with Platinum-based CT is Usually Short

Trial	Control arm Median PFS (months)	% second-line
Brodowicz	2	57%
Westeel	3	NR
Fidias	2,7	63%
JMEN	2.0	67%
ATLAS	3,75	55.5%
SATURN	2.55	72%
IFCT-GFPC	1.9	91%

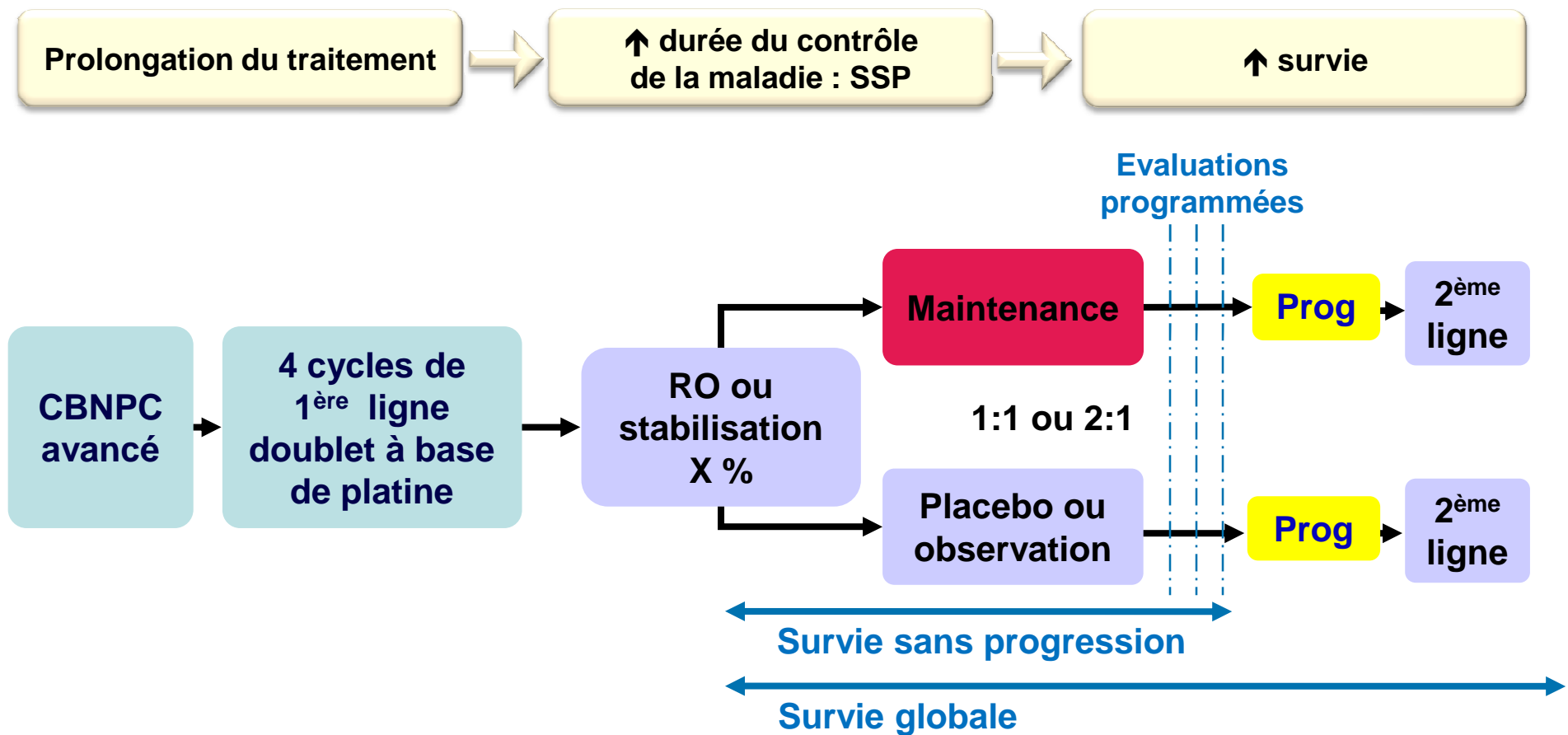
Le concept de maintenance



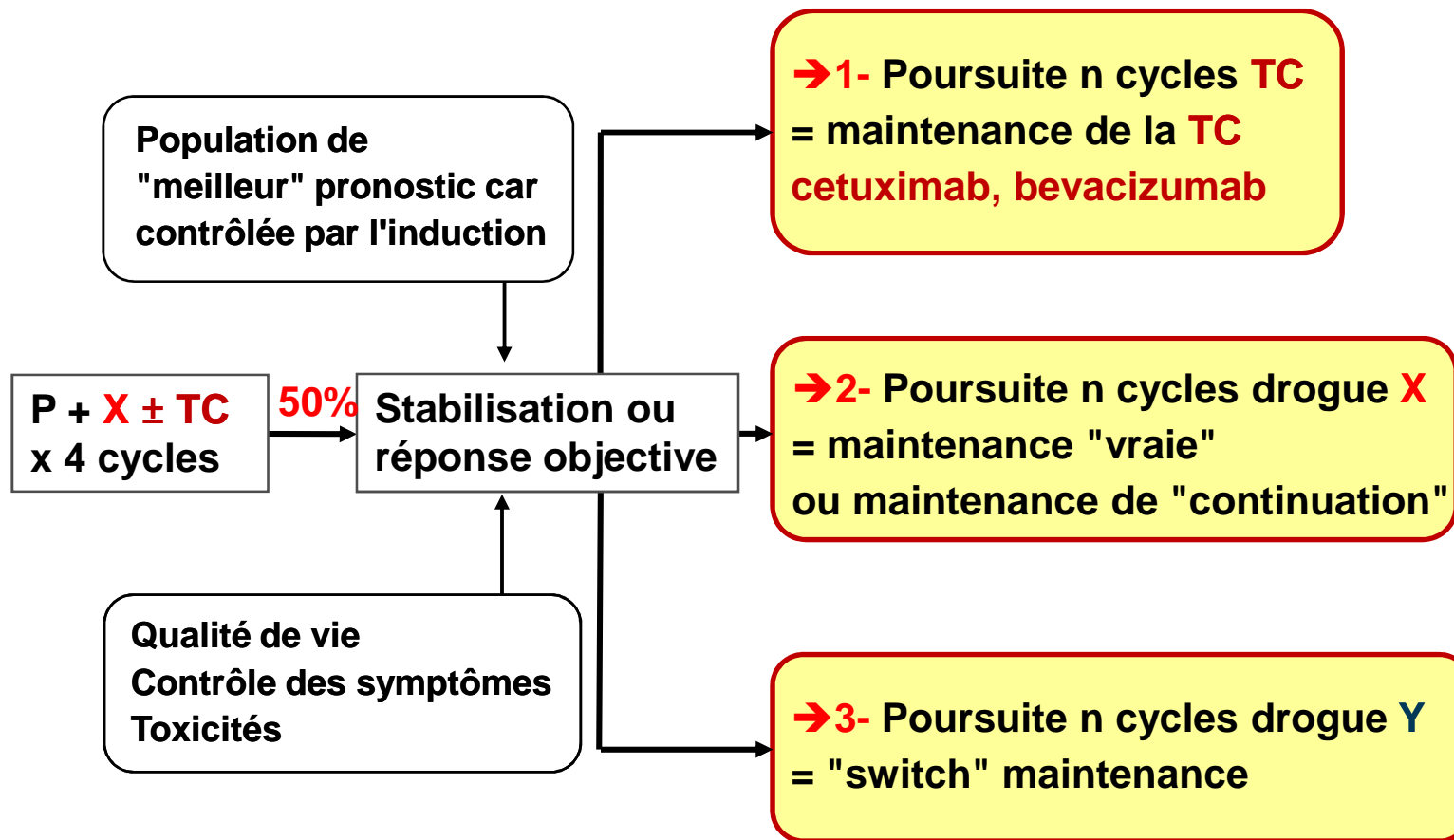
- Le traitement de maintenance est administré sur un volume tumoral réduit
- Tous les patients reçoivent un traitement additionnel
- Objectif : augmenter la durée du contrôle de la maladie et par ce biais, la survie
- D'autant plus justifié que la maladie est agressive et la croissance tumorale rapide

Démonstration de l'utilité de la maintenance

Design des essais cliniques



Traitement de "maintenance" : sémantique et stratégies





- II -

**Maintenance "vraie"
('continuation' maintenance)
avec un agent utilisé
au cours du traitement d'induction**



Le concept de maintenance "vraie" ou de "continuation"

Concept

- Hypothèse: la prolongation du traitement de 1^{ère} ligne peut augmenter la SSP et la survie
- Maintien du cytotoxique associé initialement au sel de platine
- Prolongation suffisante du traitement pour escompter une majoration de la SSP et de la survie
- Fondé sur un test de chimiosensibilité *'in vivo'*

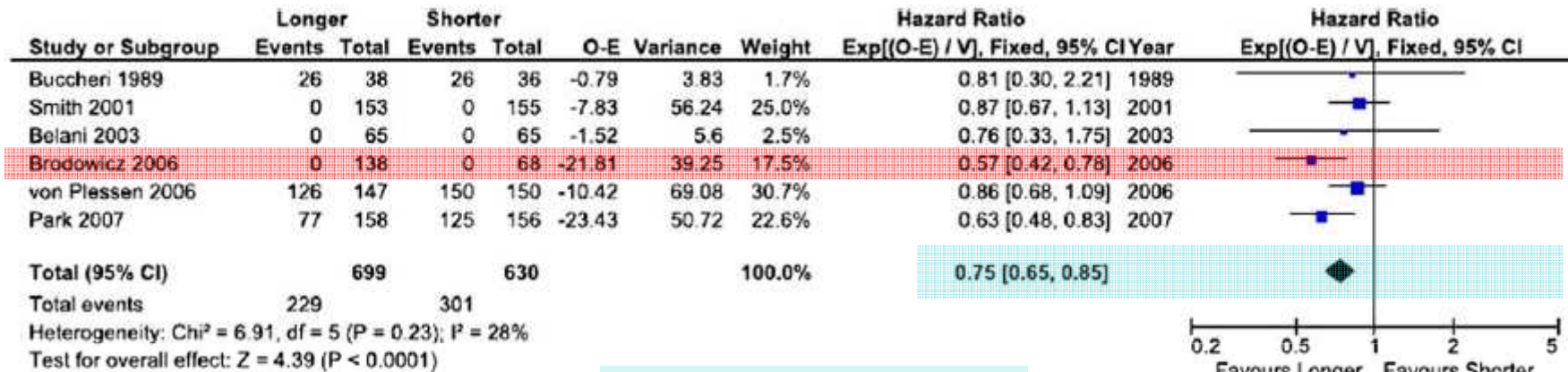
Avantages

- Garder en réserve les autres agents pour les lignes ultérieures de traitement
- Connaissance du profil de tolérance du cytotoxique (induction)

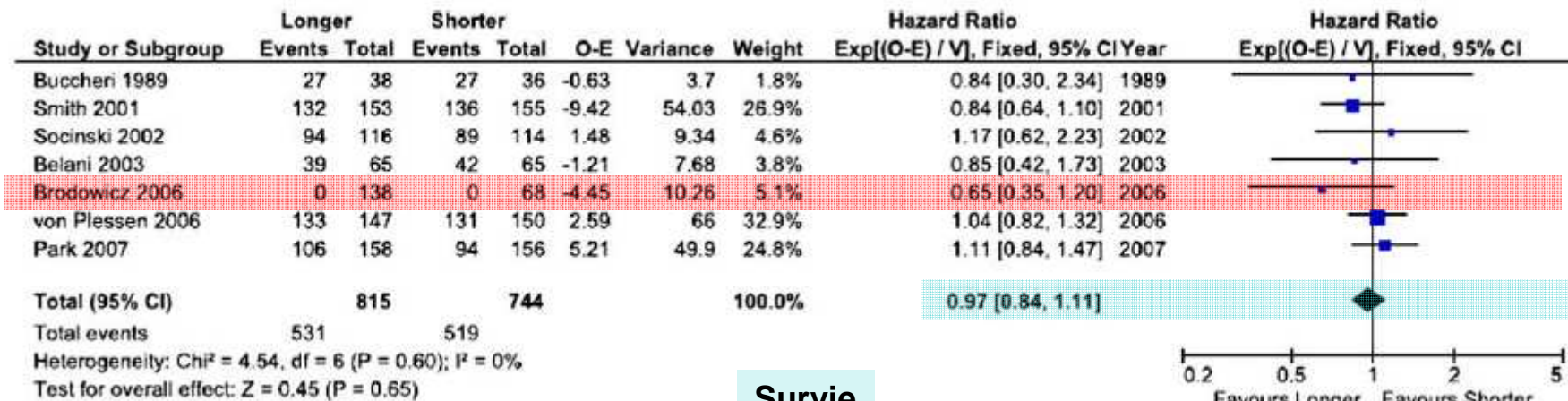
Désavantages

- Traitement identique pour les patients répondeurs et stabilisés au terme du traitement d'induction
- Toxicité cumulative
- Sélection d'une maladie résistante par le traitement continu
- Perte d'efficacité potentielle du traitement de seconde ligne ?
- Coût

Impact de la prolongation de la chimiothérapie sur la SSP et la survie



Survie sans progression



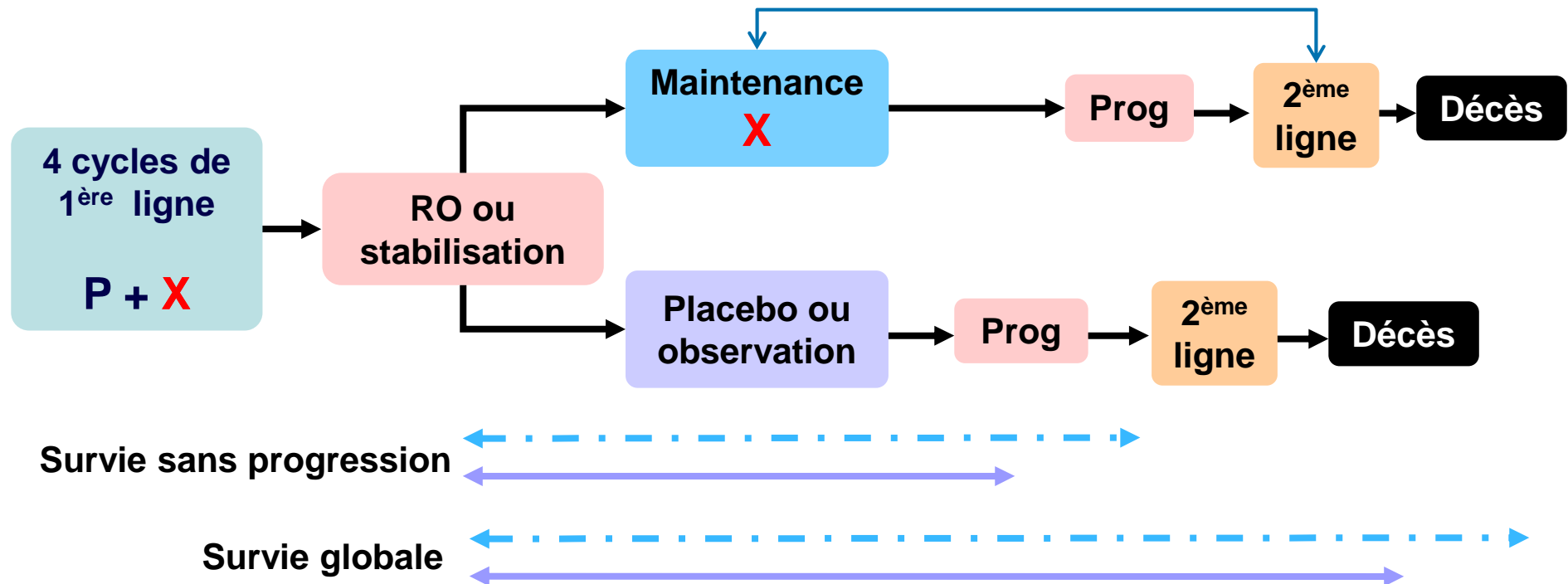
Survie

Maintenance de "continuation" par chimiothérapie

Study	Maintenance agent	Median PFS (months)			Median OS (months)		
		Control arm	Maintenance arm	HR (95% CI) for PFS	Control arm	Maintenance arm	HR (95% CI) for OS
Belani	Paclitaxel	6.7*	8.7*	0.76 (0.33-1.75)	13.8*	17.2*	1.02 (0.66-1.57)
Brodowicz	Gemcitabine	2	3.6	0.57 (0.42-0.78)	8.1	10.2	0.84 (0.52-1.38)
IFCT-GFPC	Gemcitabine	1.9	3.8	0.56 (0.44-0.72)	10.8	12.1	0.89 (0.69 -1.15)
Belani	Gemcitabine	7.7*	7.4*	1.09 (0.81-1.45)	9.3*	8*	0.97 (0.72-1.30)

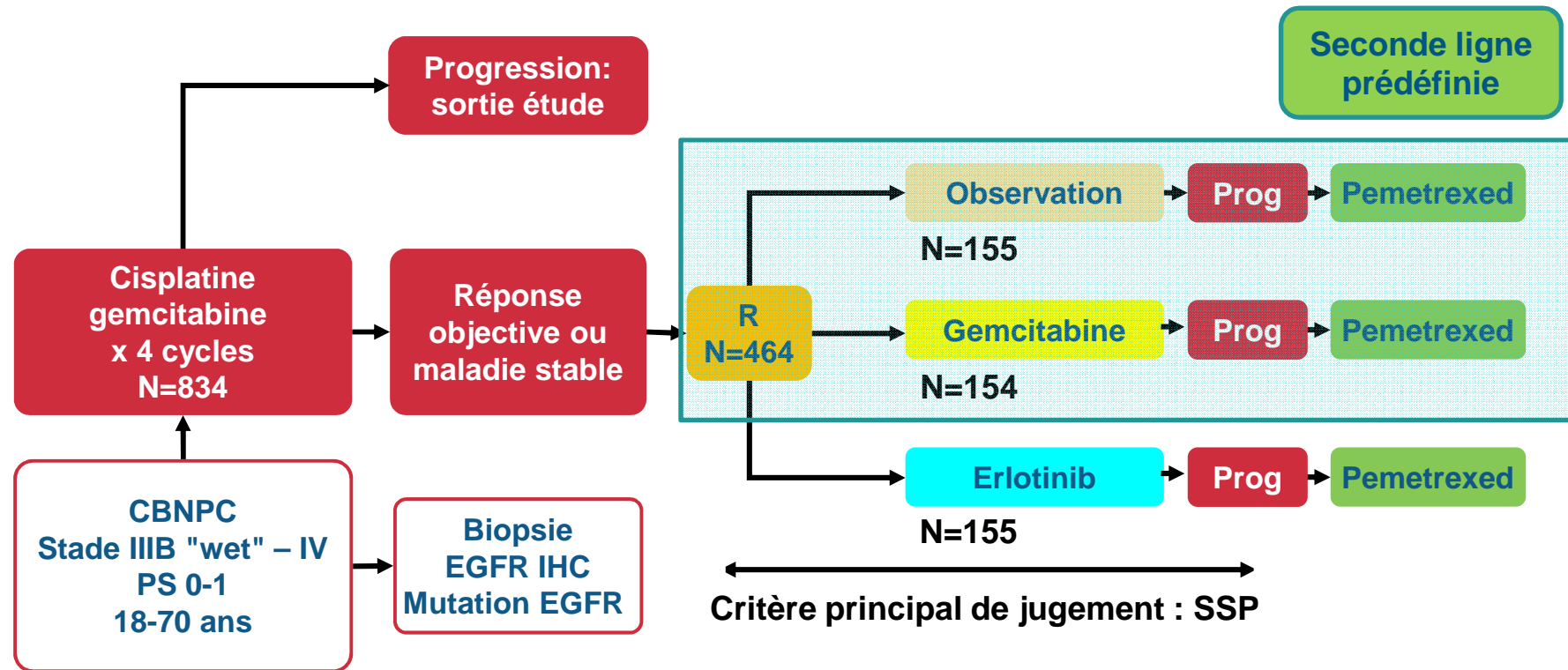
*: measured from the beginning of induction chemotherapy

Maintenance de "continuation"



- Le bénéfice de survie découle directement du gain en survie sans progression et apparaît directement lié à la prolongation de la durée du traitement de 1^{ère} ligne
- Il peut être compromis par une interaction négative entre maintenance et traitement de seconde ligne

IFCT-GFPC 0502



Impact de la maintenance sur l'effet de la seconde ligne

	Observation N=155	Gemcitabine N=154	Erlotinib N=155
Pemetrexed	83.8%	74.0%	74.8%
Median no. cycles (range)	3 (1-14)	3 (1-21)	3 (1-14)
Response to 2nd line pemetrexed			
No. evaluable patients	111	101	101
CR	0	0	1.0%
PR	9.9%	7.9%	9.9%
SD	32.4%	35.6%	24.8%
PD	57.7%	56.4%	64.4%

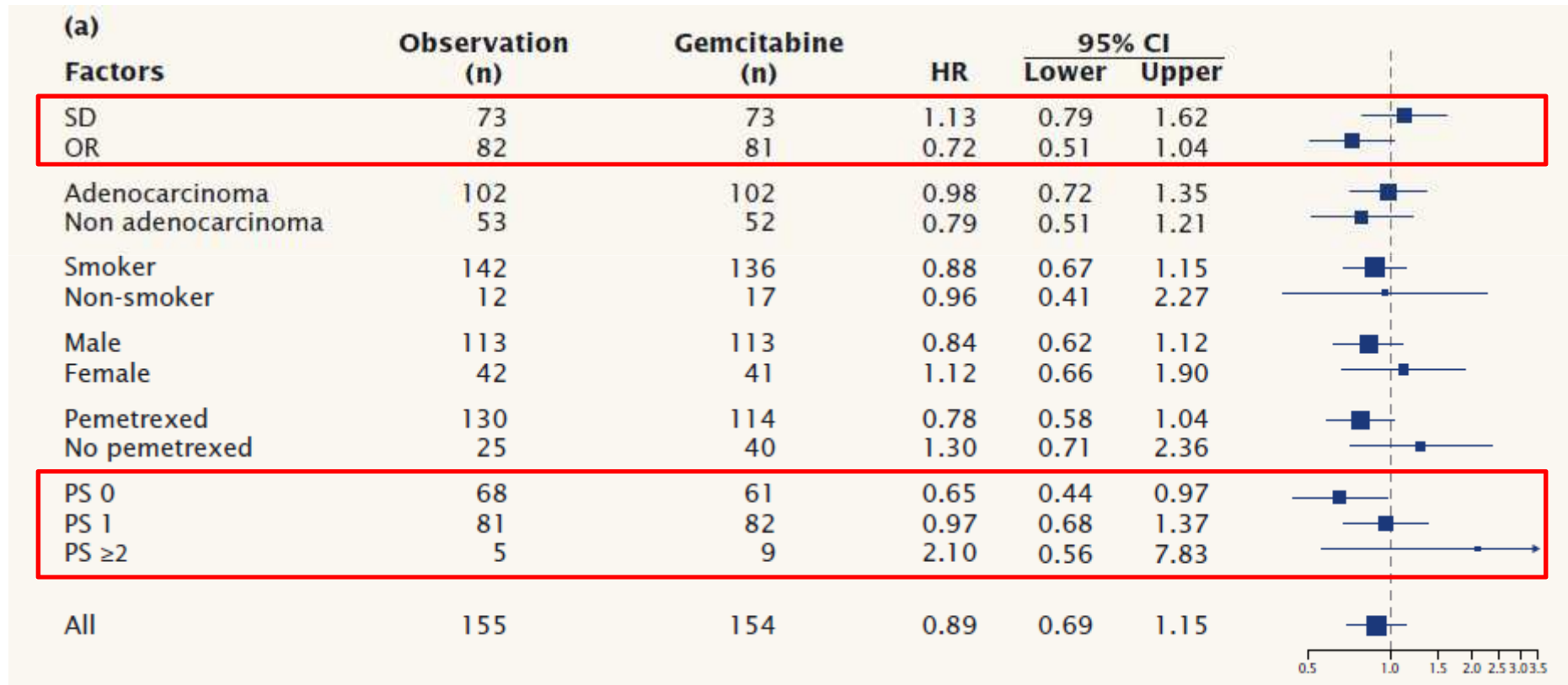


Effet de l'âge et du PS sur la maintenance "de continuation" par gemcitabine

Trial	Median age. years	PS 2	HR (95% CI) for PFS	HR (95% CI) for OS
Brodowicz	57	NR*	0.69 (0.56-0.86)	0.84 (0.52-1.38)
IFCT-GFPC	58	5%	0.56 (0.44-0.72)	0.89 (0.69 -1.15)
Belani	67	64%	1.09 (0.81-1.45)	0.97 (0.72-1.30)

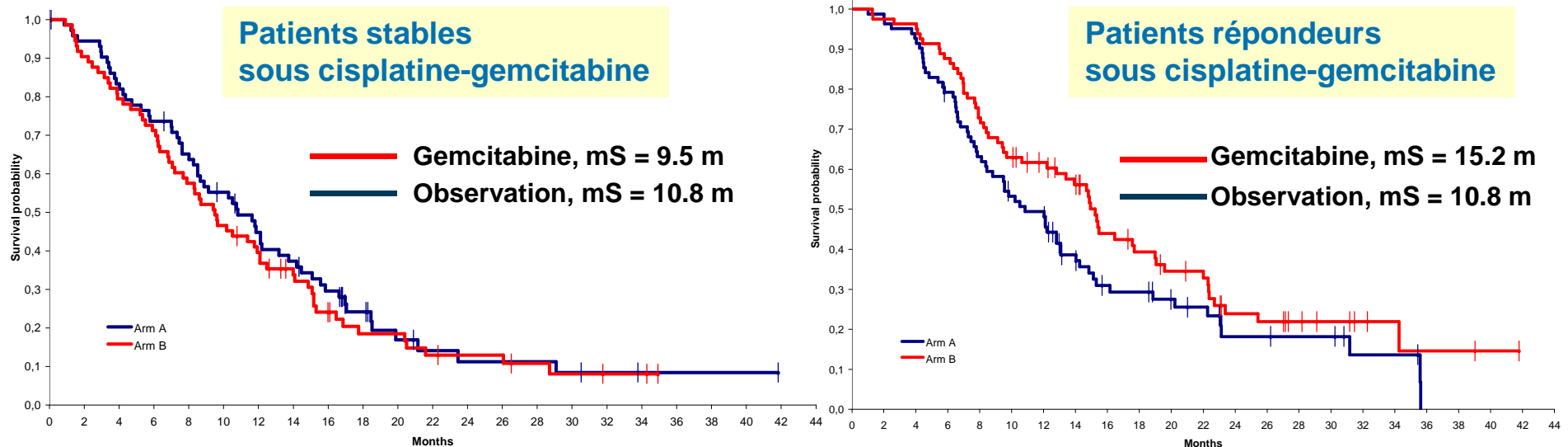
*: 52% of patients with Karnofsky index 70-80%

IFCT-GFPC Study. Forest Plot of OS: Gemcitabine vs Observation



Influence de la réponse à la CT d'induction pour la maintenance de "continuation"

Analyse exploratoire de la survie dans l'essai 0502
Maintenance par gemcitabine vs observation
Seconde ligne fixée



HR = 1,13 (0,79-1,62)

HR = 0,72 (0,51-1,04)



Maintenance "vraie" ou de "continuation"

- **La maintenance "vraie" par gemcitabine est une option :**
 - pour les patients en bon état général à l'issue du traitement d'induction (PS 0-1)
 - pour les patients répondeurs à l'association cisplatine-gemcitabine
 - particulièrement pour les patients ayant un cancer épidermoïde, répondeurs à l'association cisplatine-gemcitabine (pas d'autre option de maintenance)
- **La maintenance "vraie" par pemetrexed est évaluée dans l'essai "Paramount":**
 - option de maintenance pour les patients répondeurs à un traitement d'induction par cisplatine-pemetrexed (carcinomes non-épidermoïdes)



- III -

**"Switch" maintenance
avec un agent non utilisé
au cours du traitement d'induction**



Le concept de "switch" maintenance

Concept

- Hypothèse : l'introduction immédiate d'un agent non utilisé pendant l'induction peut contourner une résistance induite
- Goldie-Coldman : la meilleure façon de prévenir une résistance est de donner le plus précocement possible un traitement sans résistance croisée

Avantages

- Tous les patients reçoivent un traitement supplémentaire
- Permettant à chaque patient d'accéder à un traitement actif en seconde ligne
- Les patients stabilisés reçoivent un traitement différent du traitement d'induction

Désavantages

- Perte d'une option de seconde ligne à la progression
- Pas de certitude sur l'efficacité du traitement de maintenance
- Toxicité cumulative
- Sélection d'une maladie résistante par la pression thérapeutique continue
- Coût

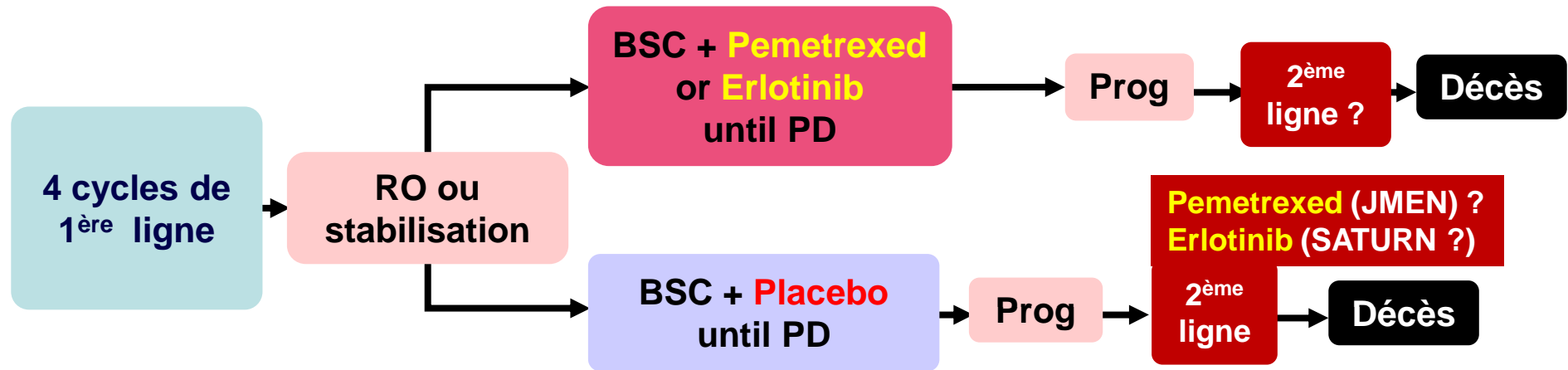
Résultats de la "switch" maintenance

Study	Maintenance agent	Median PFS (months)			Median OS (months)		
		Control arm	Maintenance arm	HR (95% CI) for PFS	Control arm	Maintenance arm	HR (95% CI) for OS
'Switch' Maintenance with chemotherapy							
Westeel	Vinorelbine	3	5	0.77 (0.55-1.08)	12.3	12.3	1.08 (0.79-1.48)
Fidias	Docetaxel	2.7	5.7	0.71 (0.55-0.92)	9.7	12.3	0.84 (0.65-1.08)
Ciuleanu	Pemetrexed	2.0	4.0	0.60 (0.49-0.73)	10.6	13.4	0.79 (0.65-0.95)
	Non-épider.	1.8	4.4	0.47 (0.37-0.60)	10.3	15.5	0.70 (0.56-0.88)
'Switch' Maintenance with EGFR TKI							
EORTC	Gefitinib	2.9	4.1	0.61 (0.45-0.83)	9.4	10.9	0.81 (0.59-1.12)
SATURN	Erlotinib	2.55	2.83	0.71 (0.62-0.82)	11.0	12.0	0.81 (0.70-0.95)
IFCT-GFPC	Erlotinib	1.9	2.9	0.69 (0.54-0.88)	10.8	11.4	0.87 (0.68-1.13)
ATLAS	Erlotinib	3.7	4.6	0.72 (0.59-0.88)	13.9	15.9	0.90 (0.74-1.09)

Westeel, JNCI 2005; Fidias, JCO 2009; Ciuleanu, Lancet 2009; Gaafar, ASCO 2010; Cappuzzo, Lancet Oncol 2010; Pérol, ESMO 2010; Kabbinar, ASCO 2010

Beaune, 9.04.2011

Interprétation du gain de survie en "switch" maintenance Essais JMEN (pemetrexed) et SATURN (erlotinib)



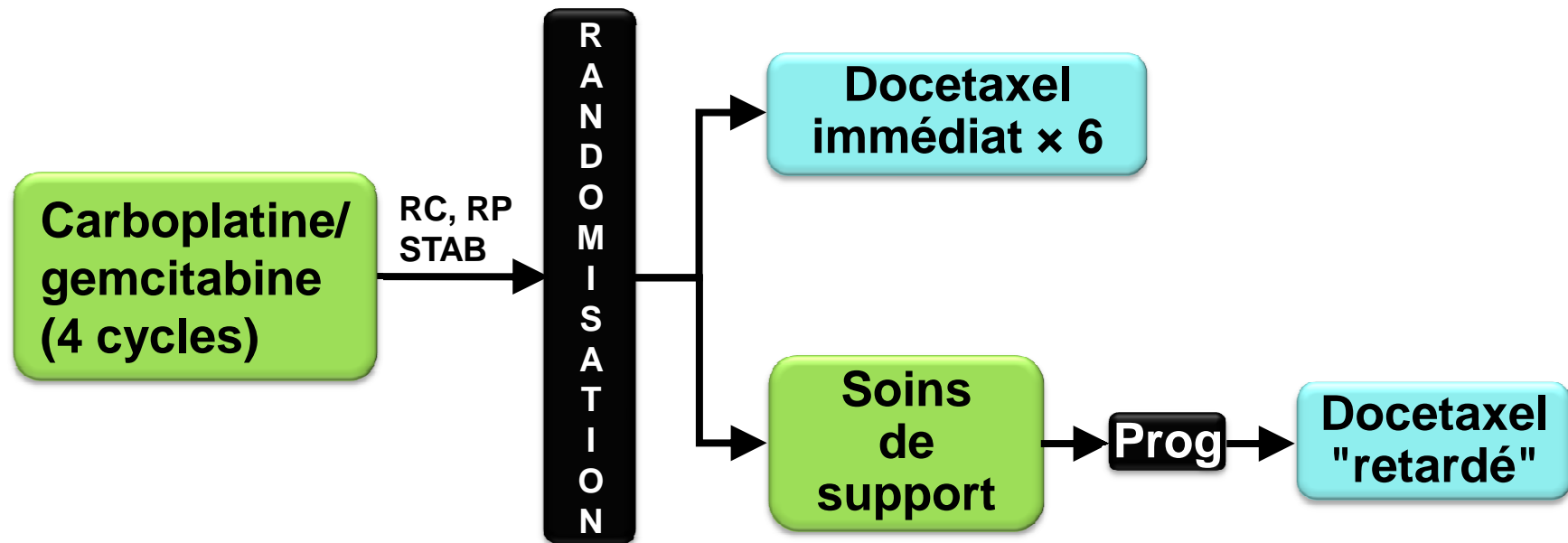
- Essais pragmatiques : "switch" maintenance vs ttt standard (= risque de non accès à la 2^{ème} ligne)
- 2^{ème} ligne non contrôlée, ni le switch éventuel vers l'agent de maintenance en 2^{ème} ligne dans le bras contrôle (levée d'aveugle)
- Le bénéfice de survie peut-être lié :
 - à l'augmentation de la durée du contrôle de la maladie (gain en SSP)
 - à l'inégalité d'exposition aux lignes de traitement, notamment pour l'agent testé en maintenance

La "switch" maintenance augmente l'exposition aux traitements actifs en 2^{ème} ligne

	1 st line	Maintenance	2 nd line	Patients receiving only 1 st line treatment (%)	Patients receiving the assessed maintenance drug (%)
JMEN (pemetrexed)					
Maintenance arm	100%	98%	51%	2%	98%
Control arm	100%	–	67%	33%	18%
SATURN (erlotinib)					
Maintenance arm	100%	100%	71%	0%	100%
Control arm	100%	–	72%	28%	21%

Docetaxel immédiat vs différé (à la progression)

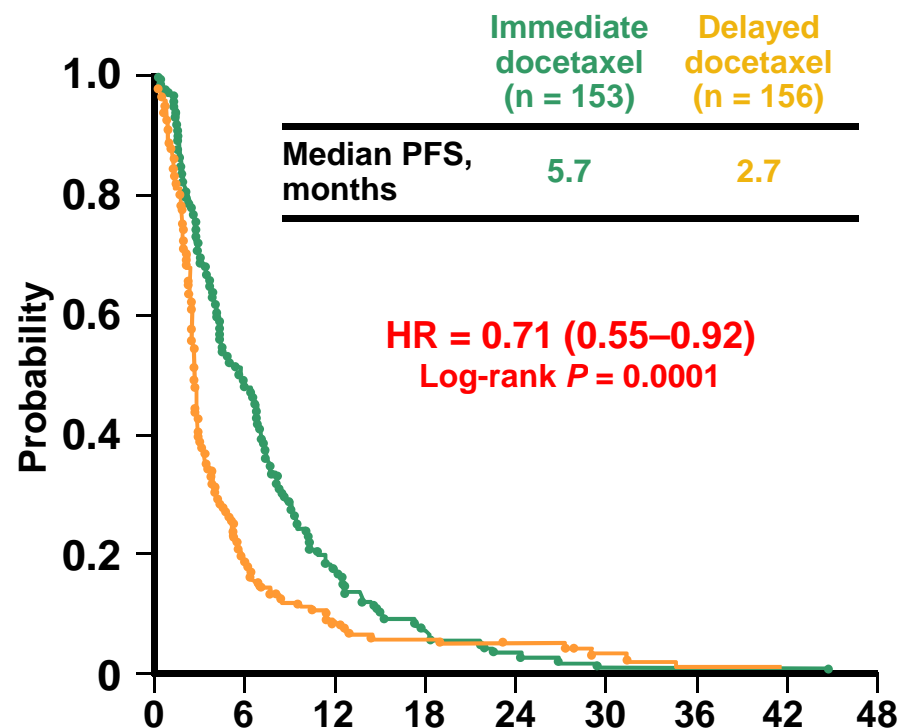
Le design parfait ?



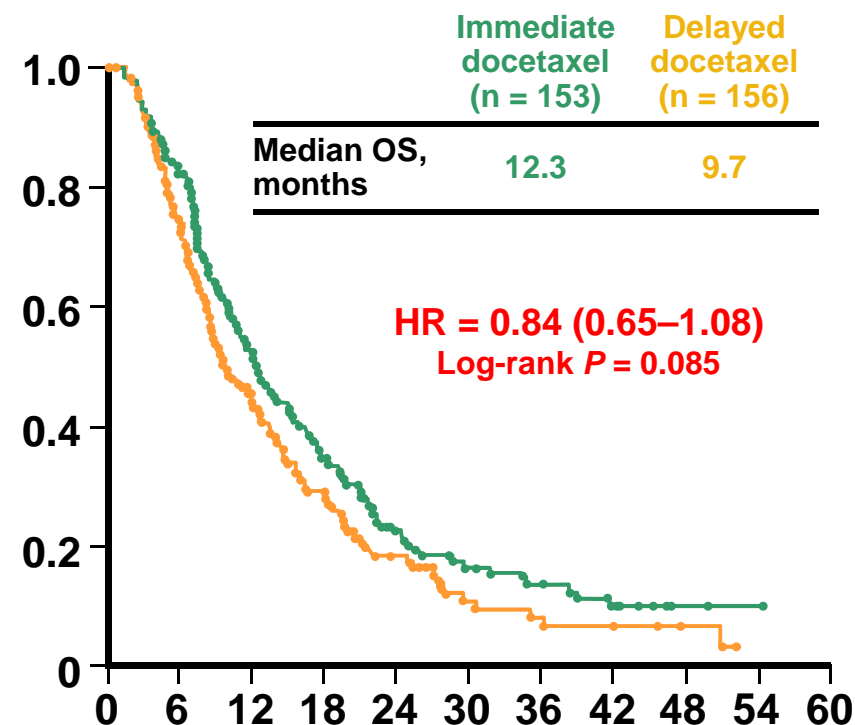
- Critère principal de jugement : augmentation de la médiane de survie de 9 à 13 mois
- Inclusion : CBNPC stade IIIB/IV, non traités, ECOG PS 0–2

Docetaxel immédiat vs différé

Progression-Free Survival

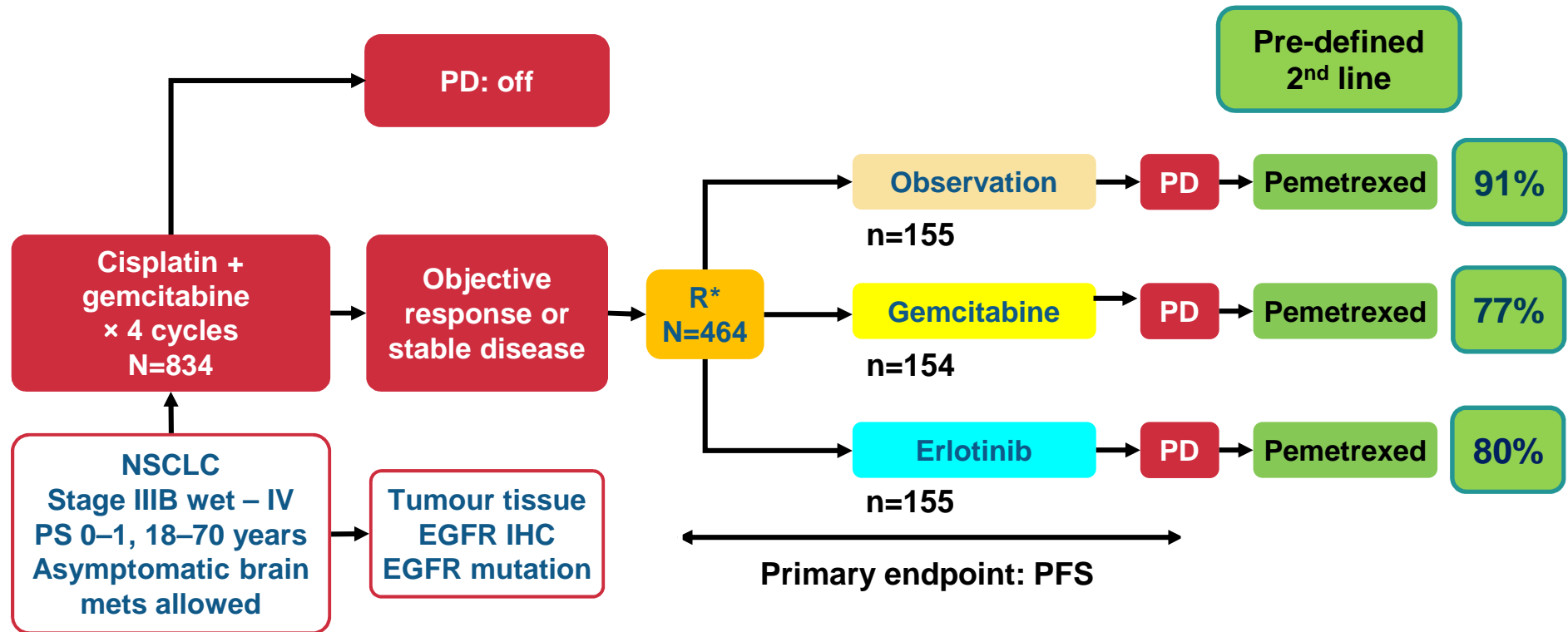


Overall Survival



- Proportion de patients recevant le docetaxel: **63%** bras "différé" vs **95%** bras "immédiat"
- Médiane de survie similaire pour les patients traités par docetaxel, immédiat ou différé (12.5 mois)
- Les patients sont plus susceptibles de recevoir une 2^{ème} ligne si elle est administrée immédiatement à la fin du traitement d'induction, avant la survenue d'une progression

IFCT-GFPC 0502





"Switch" Maintenance :

Impact de la seconde ligne sur le bénéfice de survie

Trial		OS		M	Post-study treatment	
		Months	HR		All treatments	With M agent
JMEN	M : pemetrexed	13.4	0.79	98%	51%	< 1%
	Control arm	10.6		-	67%	19%
Saturn	M : erlotinib	12	0.81	100%	71%	11%
	Control arm	11		-	72%	21%
Atlas	M : erlotinib + bevacizumab	15.9	0.90	100%	50%	40%
	Bevacizumab	13.9		-	56%	40%
IFCT-GFPC	M : erlotinib	11.4	0.87	100%	80%	2%
	Control arm	10.8		-	91%	50%

M : maintenance



Le bénéfice de survie des essais JMEN et SATURN est-il lié à la maintenance ?

- **Bénéfice de survie lié :**
 - **à l'augmentation de la proportion de patients exposés à une 2^{ème} ligne :**
 - 100% *versus* 72% (Saturn) ou 67% (JMEN)
 - propre à la stratégie de "switch" maintenance
 - **à l'augmentation de la proportion de patients exposés :**
 - à l'erlotinib (100% *versus* 21%) dans l'essai SATURN
 - au pemetrexed (98% *versus* 19%) dans l'essai JMEN
 - **à la traduction du gain de survie sans progression en gain de survie :**
 - persistance d'un bénéfice de survie dans l'essai 0502 malgré l'administration d'un traitement de 2^{ème} ligne chez 91% des patients du bras contrôle (45% ont reçu de l'erlotinib en 3^{ème} ligne)

Biais possible

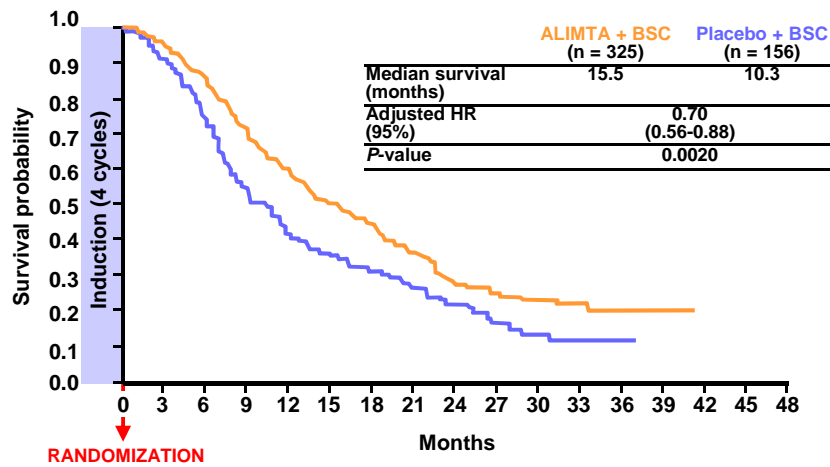
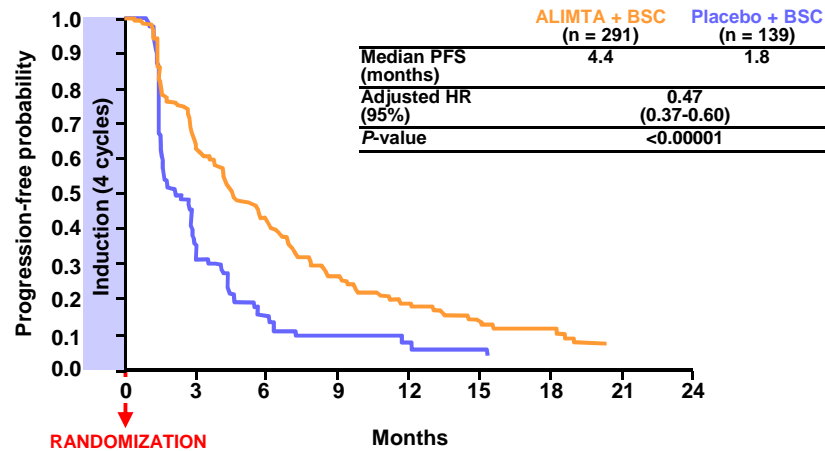


Quels patients bénéficient le plus d'une "switch" maintenance?

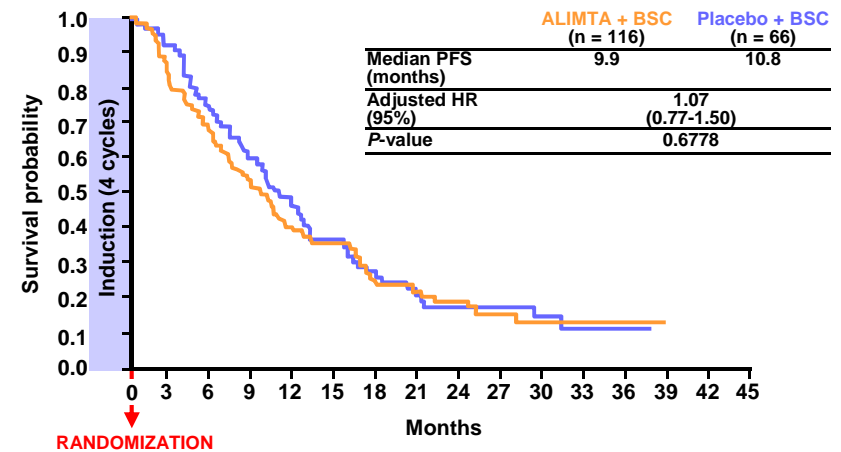
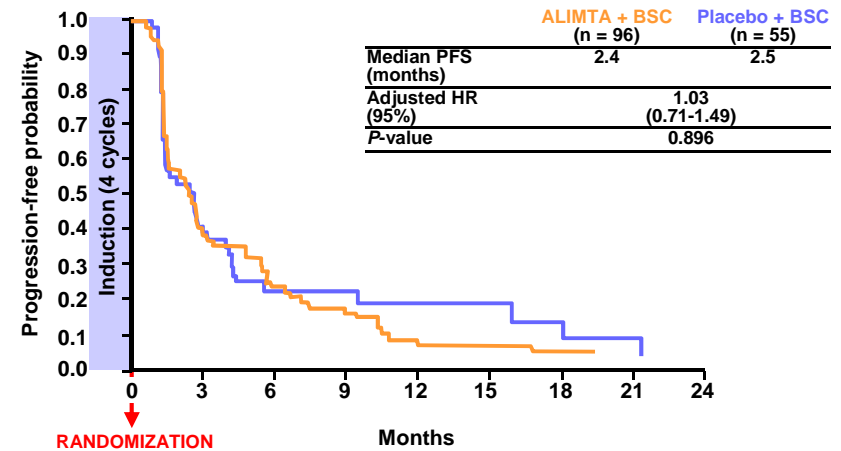
- 1. Histologie (pemetrexed) et mutations EGFR (erlotinib)**
- 2. Patients ayant une faible probabilité de recevoir un traitement de seconde ligne**
- 3. Patients avec une maladie stable vs patients répondeurs au traitement d'induction**
- 4. Influence du PS**

JMEN: PFS and OS According to Histology

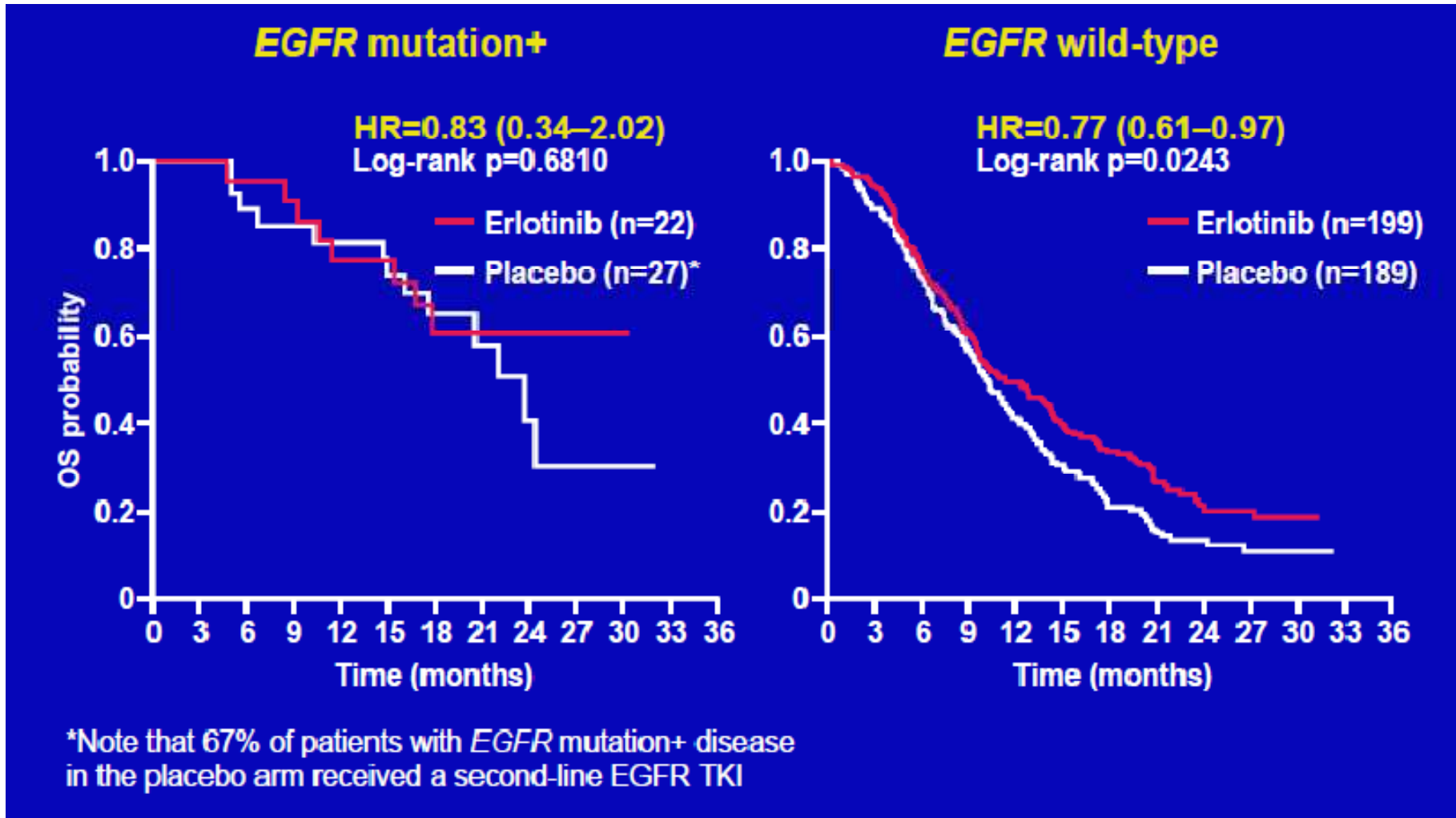
Nonsquamous (n = 481)



Squamous (n = 182)



Saturn : analyse de la **survie** selon le statut mutationnel EGFR

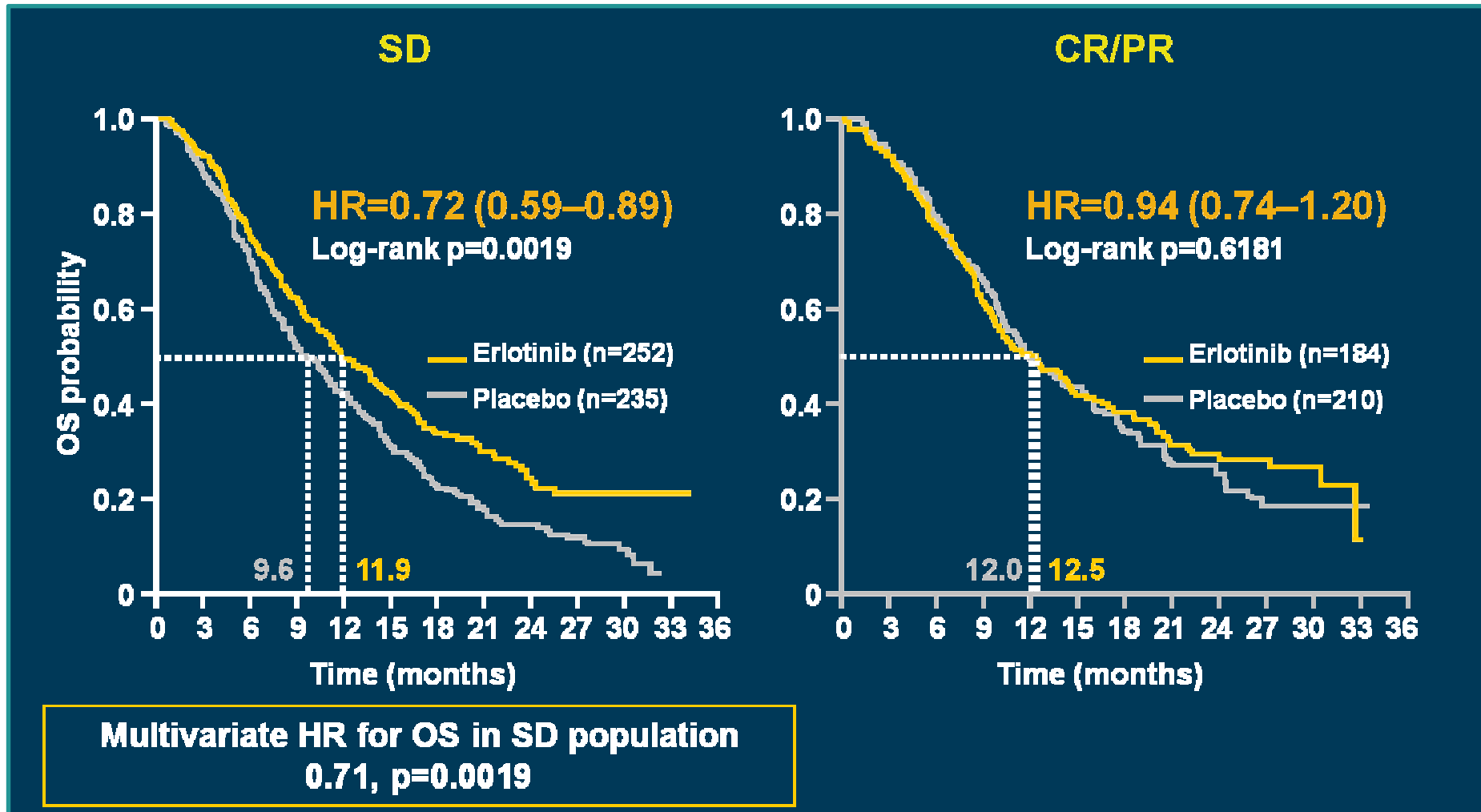




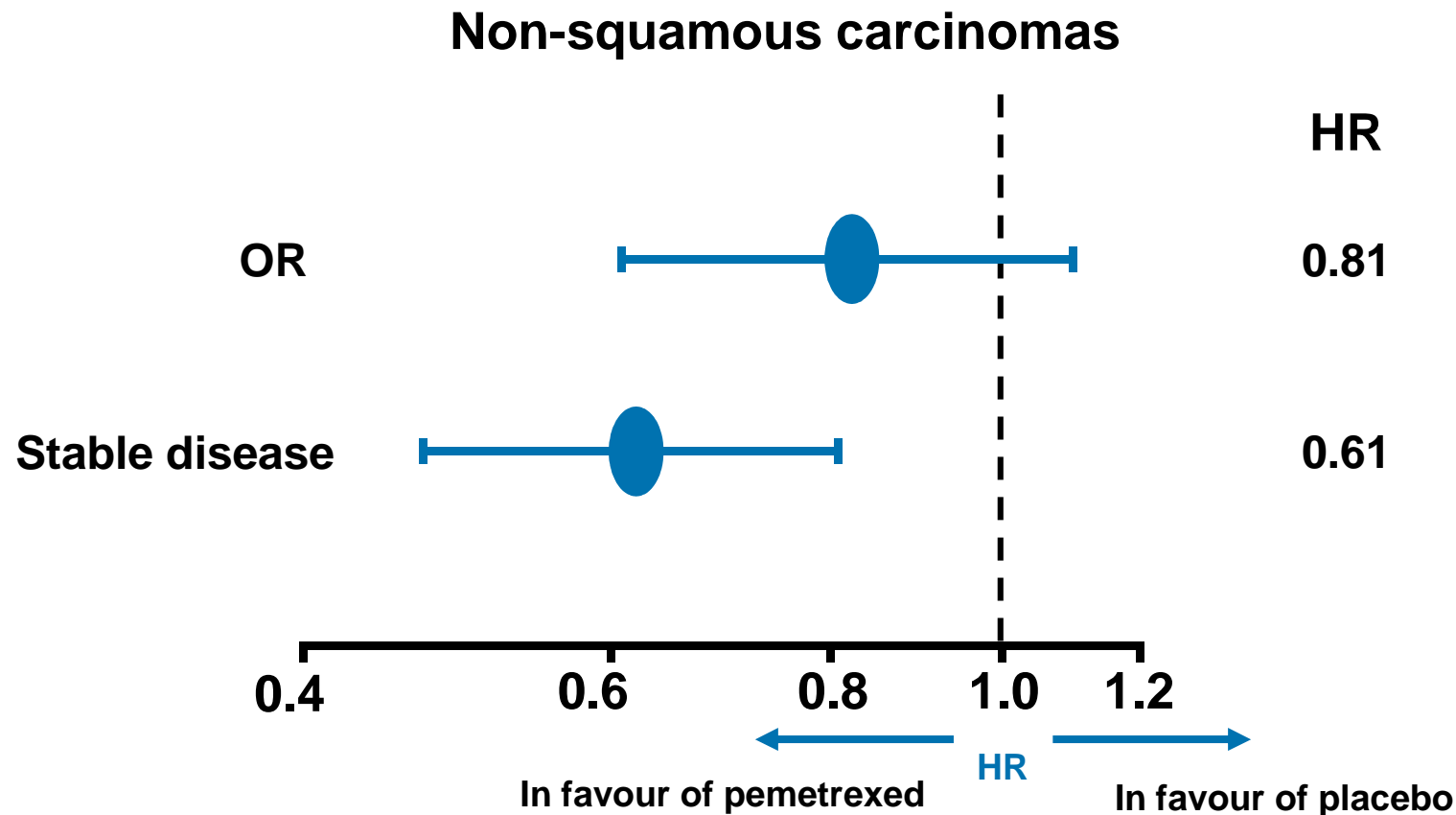
Quels sont les patients qui vont recevoir une seconde ligne ?

271 patients with controlled disease after 4 cycles of platinum-based CT	Probability to receive only 1 treatment-line Odd Ratio	95% CI
PS 2-3 / PS 0-1	4.83	1.75-13.36
RECIST response to 1st line: < 20% / ≥ 20%	2.47	1.12-5.44
Sum of the diameters of target lesions: ≥ 70 mm / < 70 mm	3.83	1.02-14.36

Saturn : bénéfice de **survie** en fonction de la réponse à la CT d'induction

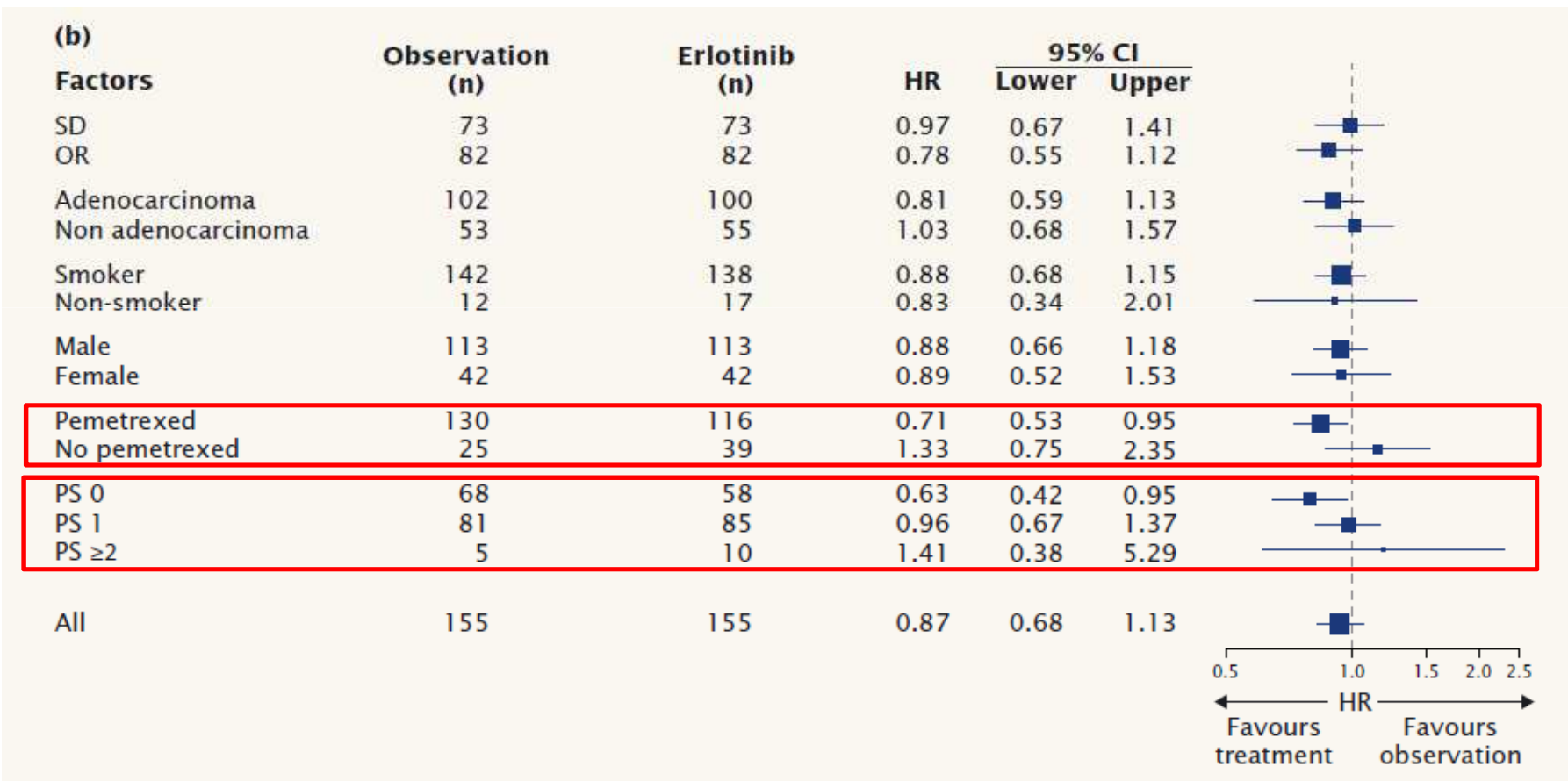


Pemetrexed study (JMEN) : bénéfice de **survie** en fonction de la réponse à la CT d'induction



IFCT-GFPC Study

Forest Plot of OS: Erlotinib vs Observation





- V -

Conclusions



Résultats des essais de maintenance

- **La durée de l'intervalle libre lié à la stratégie du "stop and go" est courte**
 - **50% des patients contrôlés à l'issue de la 1^{ère} ligne voient leur maladie progresser en moins de 2 mois**
- **La stratégie de maintenance augmente significativement et de façon cliniquement pertinente la durée du contrôle de la maladie (HR 0,55 à 0,77)**
- **L'impact sur la survie n'est démontré qu'avec la "switch maintenance" :**
 - **dans les deux essais ayant la puissance nécessaire pour le démontrer**
 - **avec une amplitude cliniquement pertinente (HR de 0,79 à 0,81)**
 - **ce gain de survie est possiblement surestimé par la "sous-exposition" des patients du bras contrôle à l'agent testé en maintenance (pemetrexed, erlotinib)**

Quelle stratégie de maintenance choisir ?

Type de maintenance	Patients "cibles"	HR pour de bénéfice de survie	Mécanisme du bénéfice de survie
Maintenance de "continuation"	Répondeurs PS = 0-1	Gemcitabine : HR = 0,72 (IFCT-GFPC 0502, répondeurs) Pemetrexed ?	↑ SSP
"Switch" maintenance	Stables Répondeurs ? PS ? Faible probabilité de seconde ligne (SD, PS 2, volume tumoral)	Pemetrexed (non-épidermoïdes) HR = 0,70 (JMEN) Erlotinib (patients stables) HR = 0,72 (SATURN)	↑ SSP ↑ proportion patients exposés à plusieurs lignes de traitement

Algorithme pour le traitement de maintenance

