

Axes de recherche en Oncologie en 2025 : L'exemple de l'Oncologie Thoracique

Dr Nicolas Cloarec

Centre Hospitalier d'Avignon

Liens d'intérêt :

- **Personnel** : Néant
- **Recherche Clinique** : AZD, MSD, Roche, Novartis, BMS, Takeda, Daiichi Sankyo, Abbvie, Pfizer
- **Congrès** : Takeda, AZD

Plan :

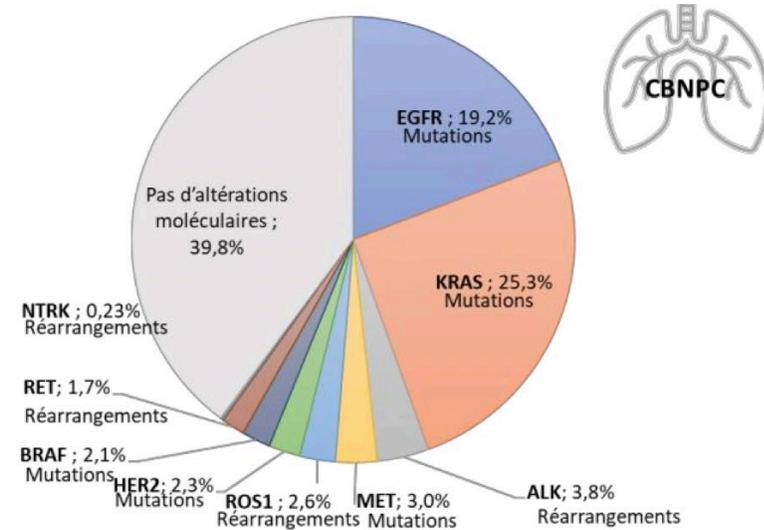
- **Traitements**
Thérapie Ciblées
Immunothérapie
ADC ?
- **Stratégies**
Néo adjuvant
- **Dépistage**
- **Datas**

Thérapies Ciblées



Médecine de précision :

- Maladie très variée sur le plan moléculaire
- Nombreuses cibles thérapeutiques

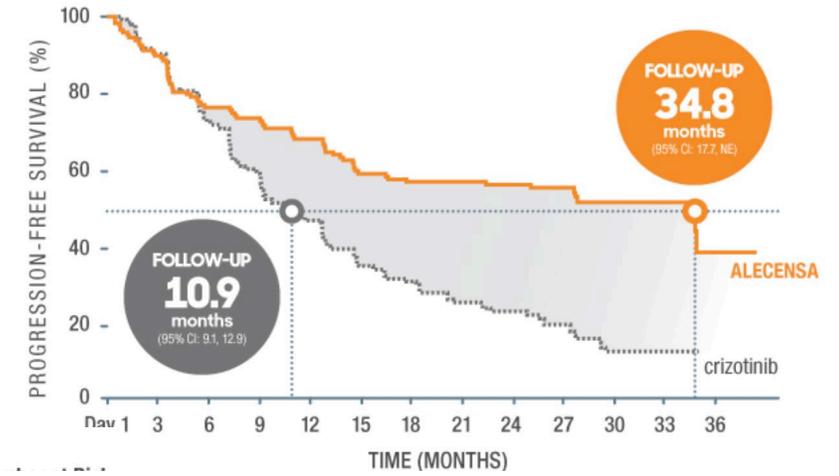
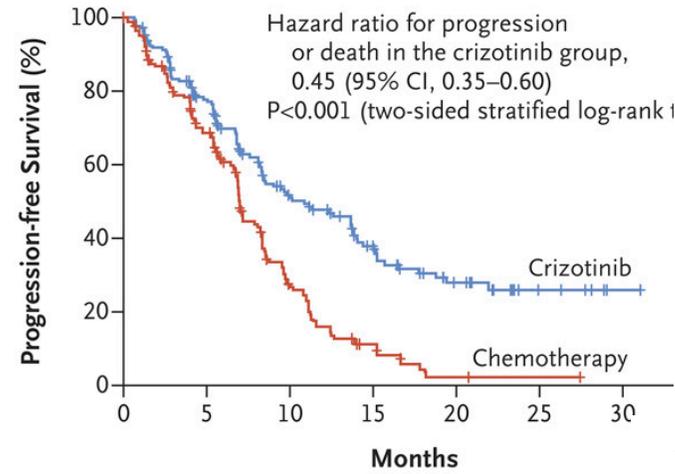


- Séquençage systématique (23 000 Tests en 2020, 52% des tests réalisés)
- Techniques NGS ADN et RNA seq largement disponibles
- Désormais à tous les stades de la maladie

HR=0.43 (95% CI: 0.32, 0.58)

Patients with event:
47% with ALECENSA (n=72/152)
77% with crizotinib (n=116/151)

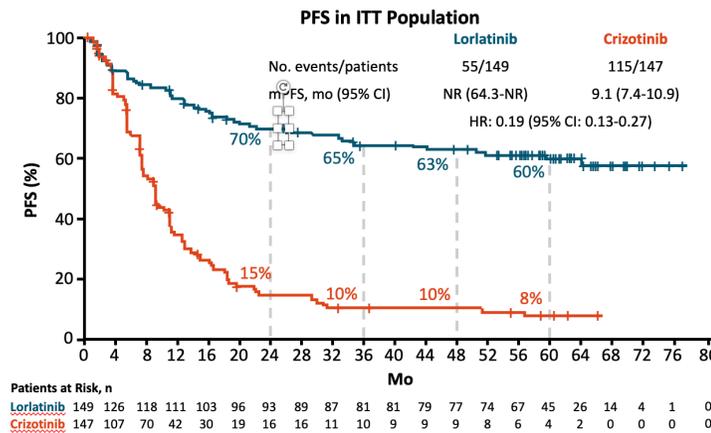
A Progression-free Survival



2013 : mPFS 7,7 mois

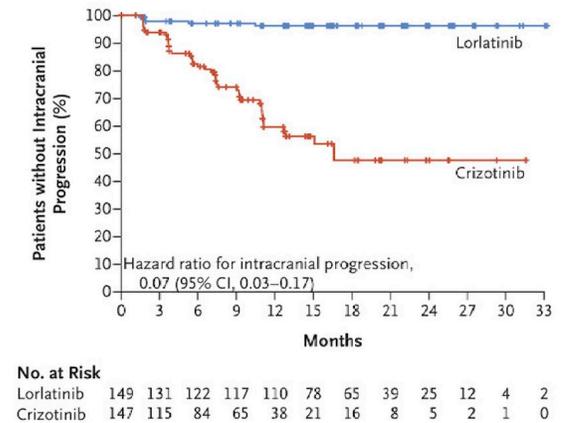
2017 : mPFS 34,8 mois

CROWN 5-Yr Update: PFS by Investigator



2024 : mPFS NR à 60 mois

B Survival without CNS Progression



L'exemple ALK :

L'aventure continue:

- Inhibition plus forte de la cible
- Couverture des principales mutations de résistance
- Meilleure biodisponibilité et pénétration cérébrale

• NVL 655 ALKOVE-1 :

- Phase I/II, 52 patients traités à la RP2D

- Taux de réponse objective :

64% pour les patients prétraités par 2 lignes dont le lorlatinib

88% pour les patients non prétraités par lorlatinib

The logo for ALKove-1 features the text 'ALKove-1' in a blue, sans-serif font. A pink and purple swoosh is positioned above the 'o' in 'ove'.

Drilon A et al. ESMO 2024

Stratégie d'intensification : Exemple de la mutation EGFR

- Standard = TKI 3eme Génération Osimertinib : Etude Flaura
=> mPFS = 18,9 mois
- Chimiothérapie + TKI : Etude Flaura 2
=> mPFS= 25, 4 mois
- TKI + Amivantamab : Etude Mariposa
=>mPFS= 23, 7 mois
- TKI + Radiothérapie des sites persistants
=> mPFS = 29,9 mois

Zhou, Yue et al. eClinicalMedicine, 2024

Biopsie Liquide : Programme Fresh

LES ÉTAPES CLÉS DU PROGRAMME D'ACCÈS À LA BIOPSIE LIQUIDE

1 Prise de sang



2 Séquençage (F1LCDx)



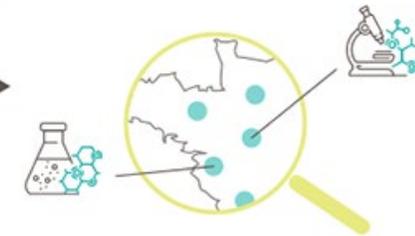
3 Analyse des données génomiques,
identification des variants d'intérêt
et génération d'un compte-rendu
de biologie médicale



4 Réunion de concertation pluridisciplinaire
moléculaire (RCPM) avec élaboration
d'un rapport personnalisé

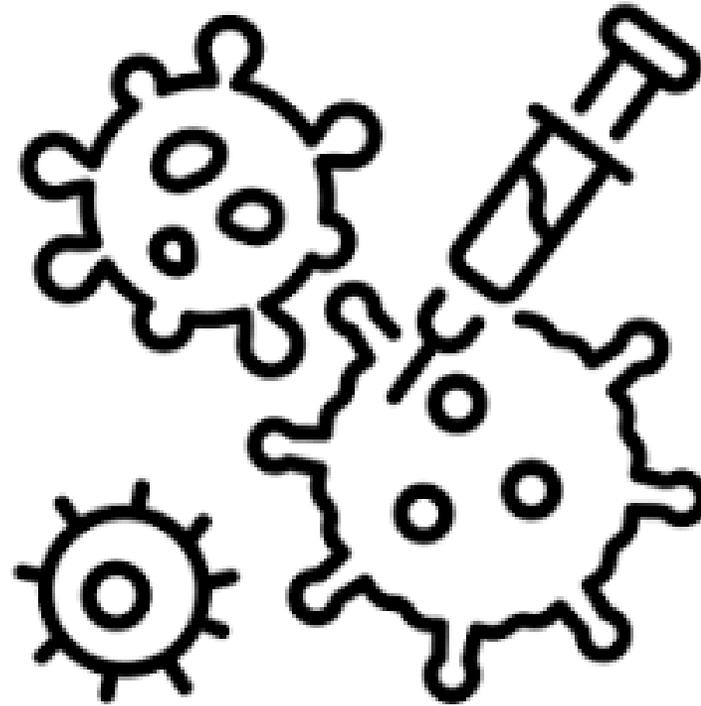


5 Orientation vers des essais cliniques
localement ouverts



© Direction de la communication de Gustave Roussy

Immunothérapie :



Immunothérapie

- Devenue la pierre angulaire du traitement des cancers du poumon des la 1ere ligne
- Voie anti PD1/PDL1
- En association ou non à la chimiothérapie selon le statut PDL1
- Survie à long terme dépend du statut PDL1 : OS à 5 ans
 - PDL1 Négatif : 10%
 - PDL1 1-50% : 20%
 - PDL1 >50% : 30%

Escalade :

- Nécessité d'intensification dans certaines population :
 - PDL1 négatif
 - Mutation de résistance à l'immunothérapie (STK11/Keap1)
 - Tumeurs agressives : SMARCA4 déficient
- Combinaison à d'autres CPI : CTLA4, TIGIT, LAG3
- Bispécifiques : Volrustomig (PD1/CTLA4), Ivonescimab (PD1/VEGFR)
- T Cell Engager : Tarlatamab
- Vaccination thérapeutique : V940

Désescalade :

- **Rationnel :**

- Des patients en réponse prolongée après très peu d'injections
- Etude pharmacocinétique récente montre une surexposition par rapport au seuil d'inhibition

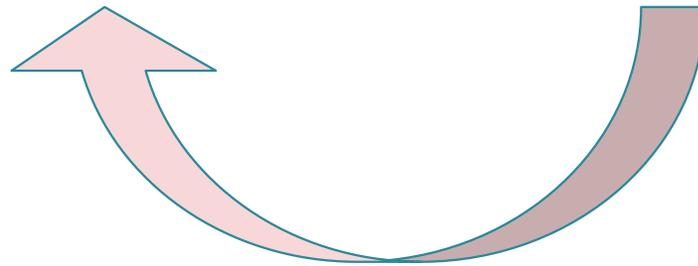
« Killing a fly with a sledgehammer: Atezolizumab exposure in real-world lung cancer patients »

Marolleau et al. Pharmacometrics Syst Pharmacol, 2023

- **Etudes Académiques :**

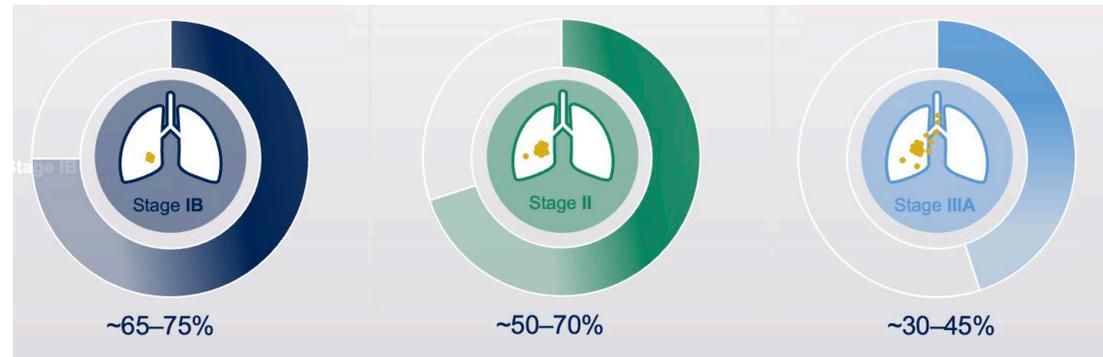
- Stratégie Stop and Go : Etudes IFCT Dicile puis DIAL
- Espacement des doses : Etude PULSE

Néo Adjuvant :



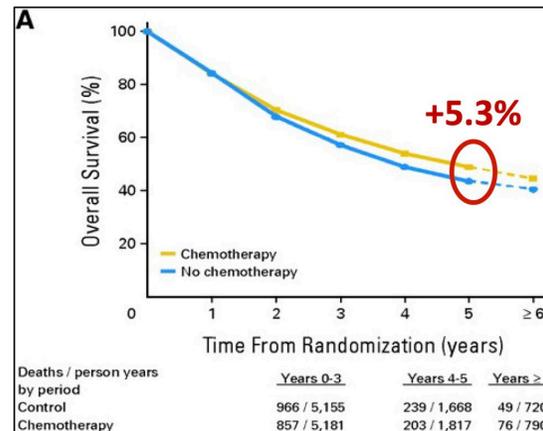
Contexte :

- Chirurgie est le standard thérapeutique pour les CBNPC de stade localisé si l'état du malade le permet
- Risque de récurrence reste important avec survie en rapport



Goldstraw et Al, JTO 2016

- Efficacité très modeste du Standard historique de traitement adjuvant :

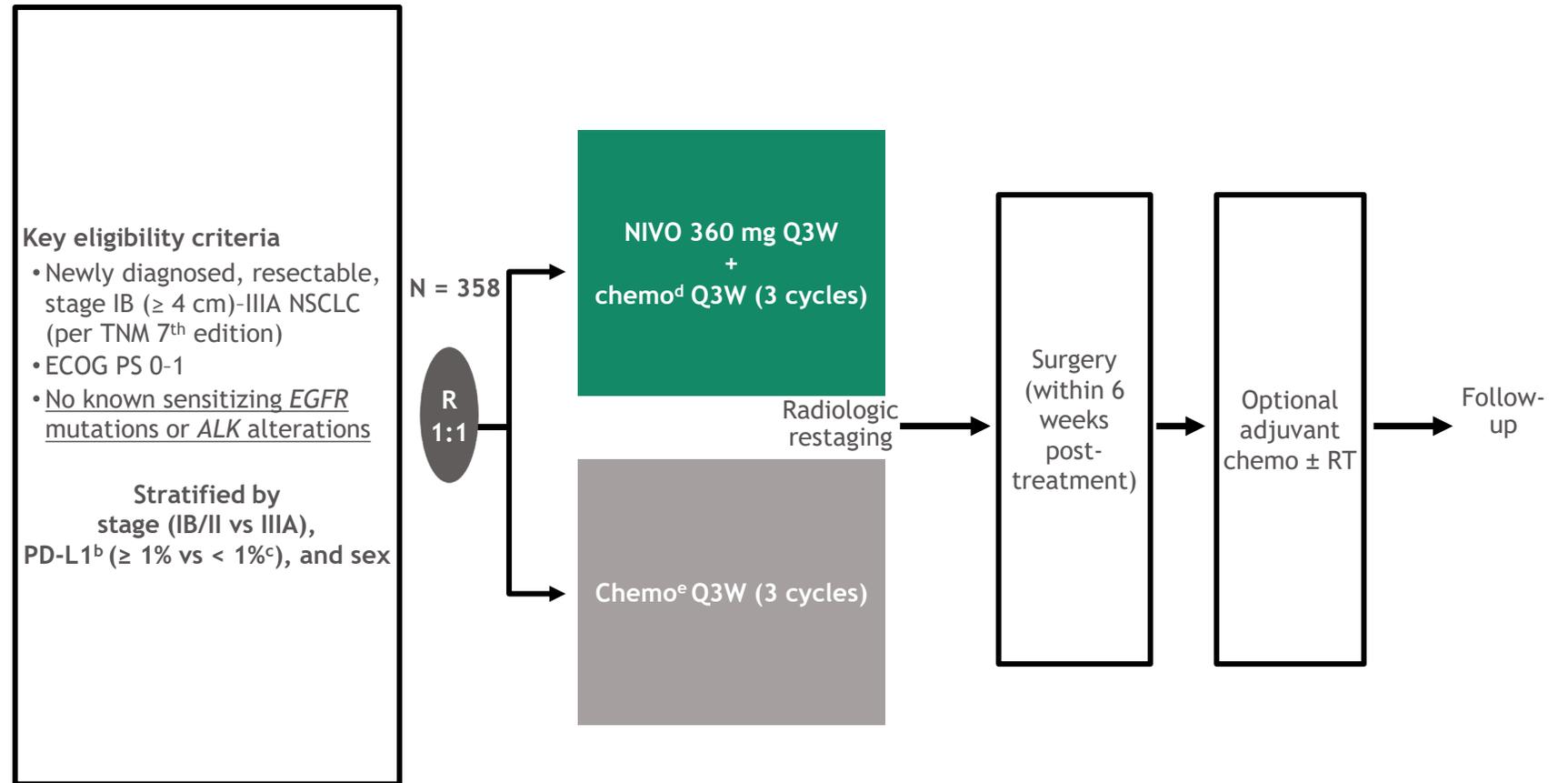


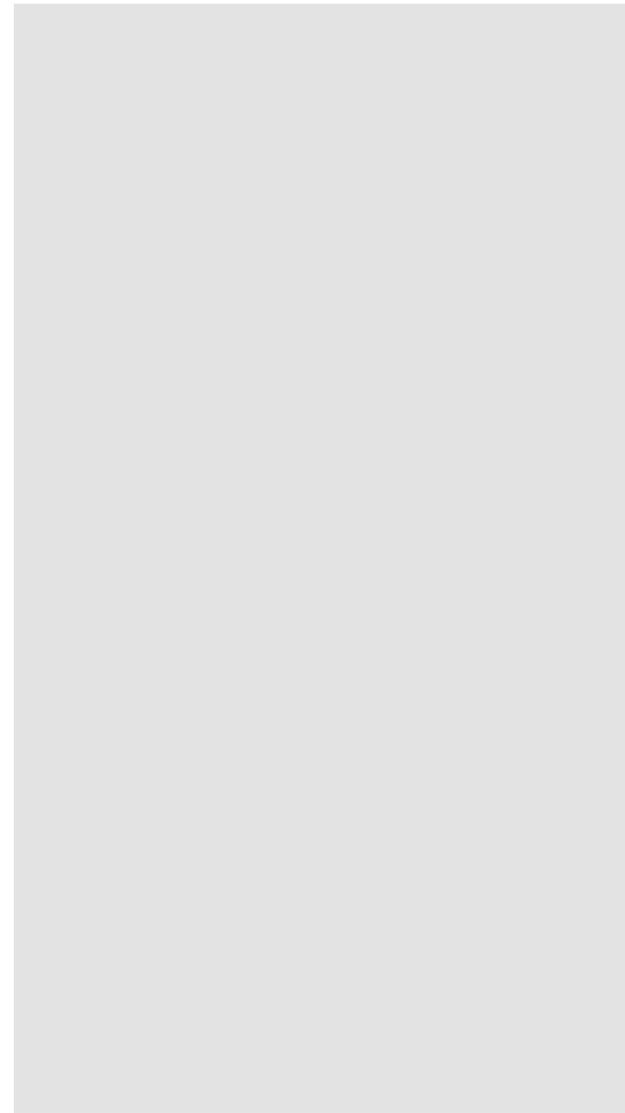
Pignon et Al JCO 2008

Rationnel :

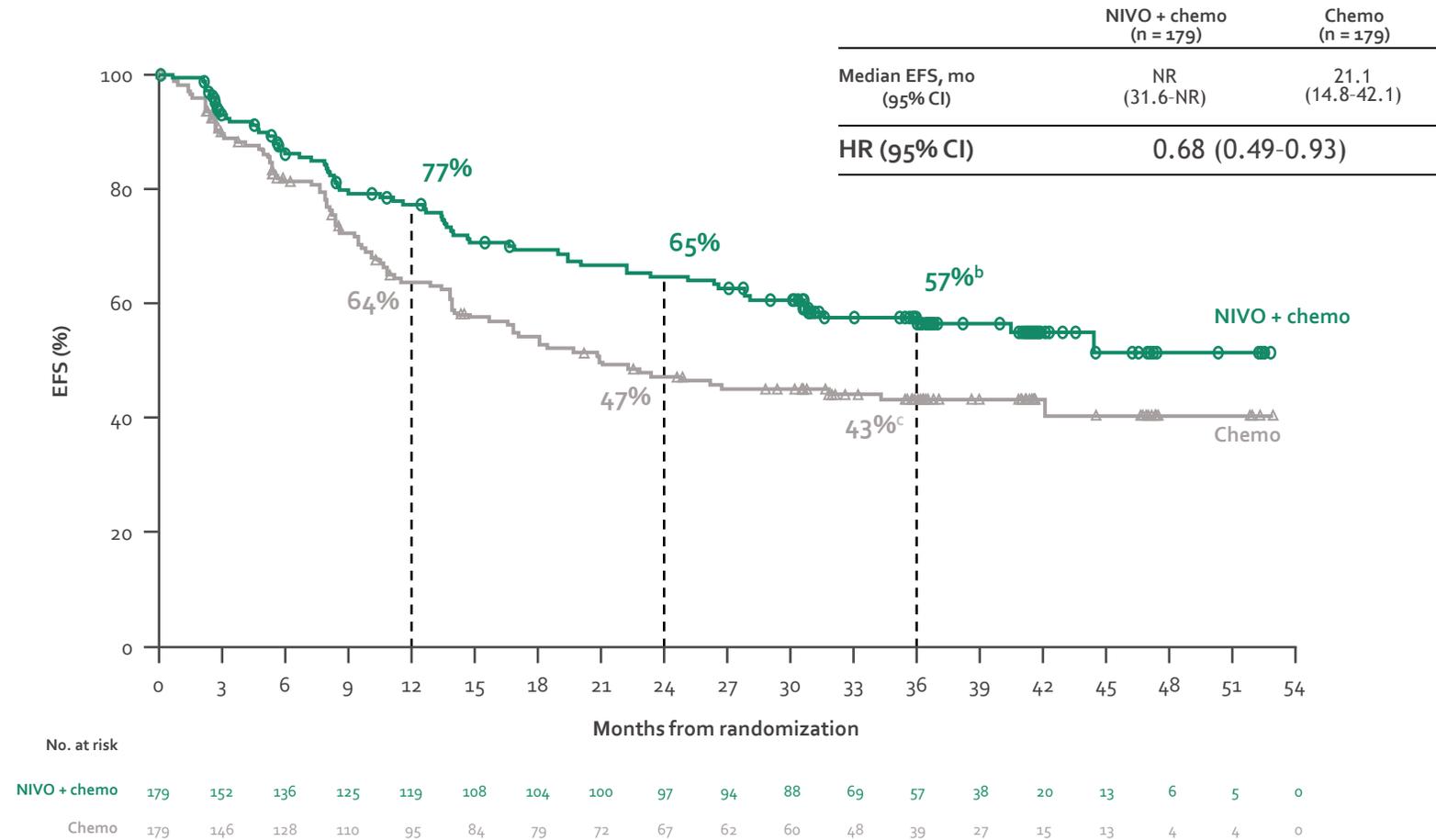
- Stade Précoce
 - Faible masse tumorale
 - Intégrité système immunitaire
 - Large répertoire antigénique
- Néo-adjuvant
 - Cibles antigénique en place, Meilleur priming

Checkmate 816 : Design





Checkmate 816 : Survie sans évènement



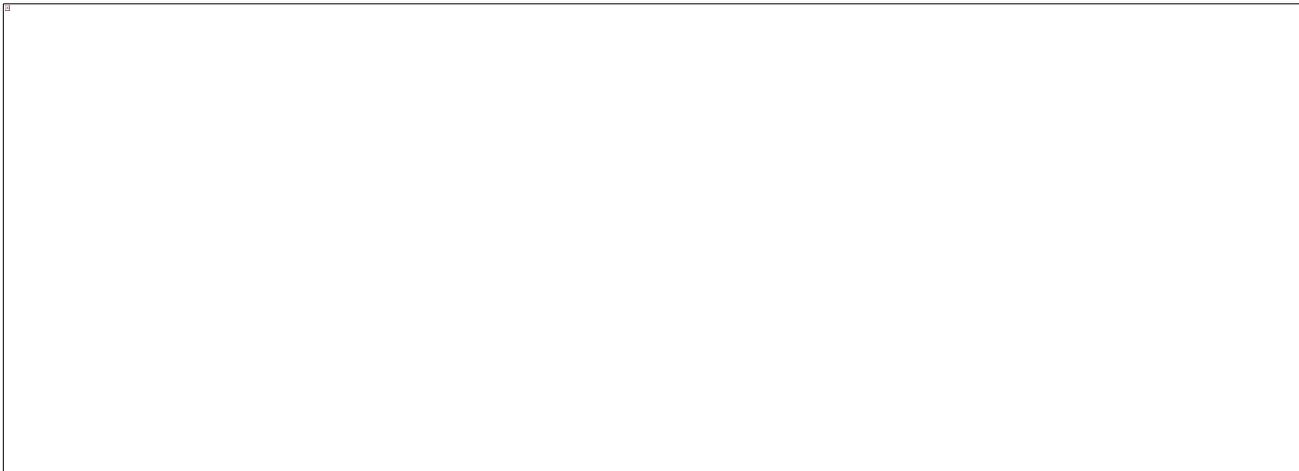
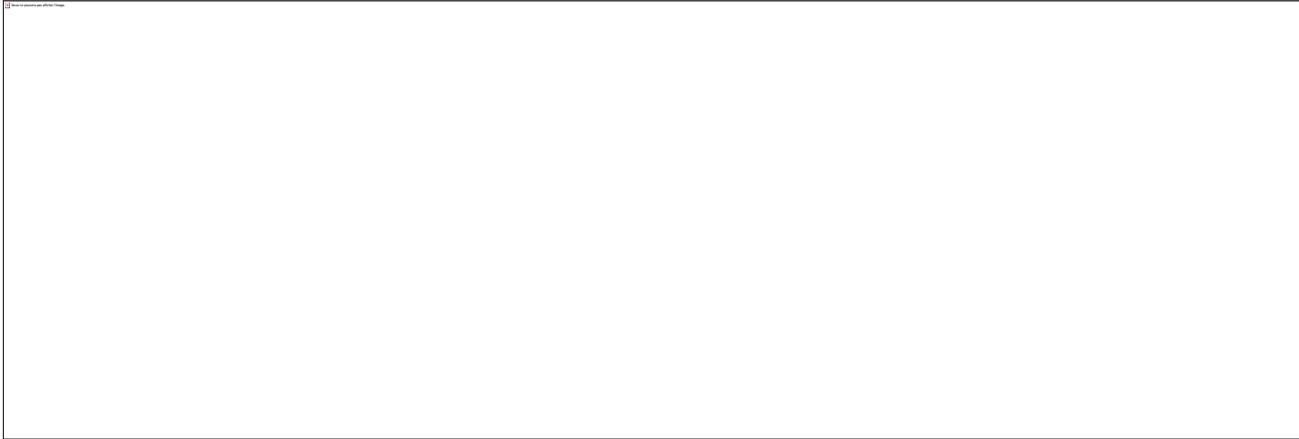
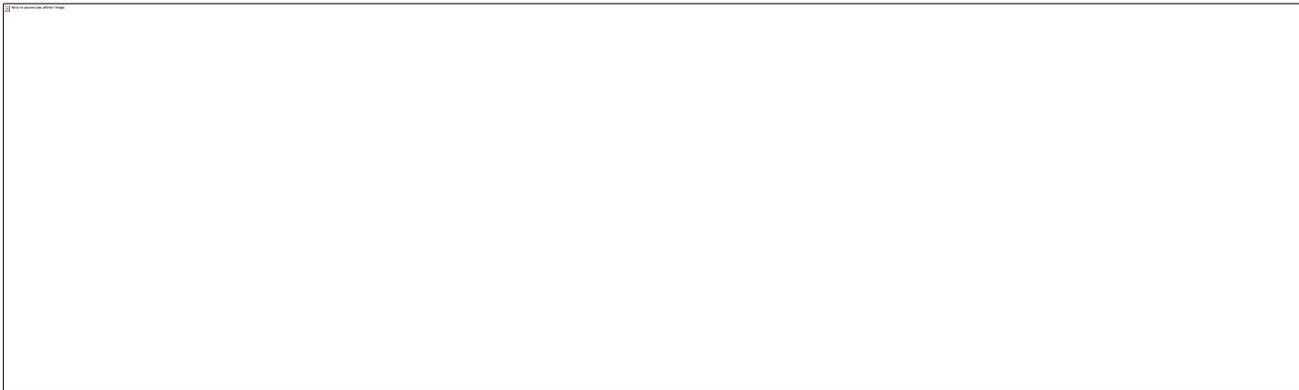
Spicer et al. ASCO 2021

Checkmate 816 : Survie Globale

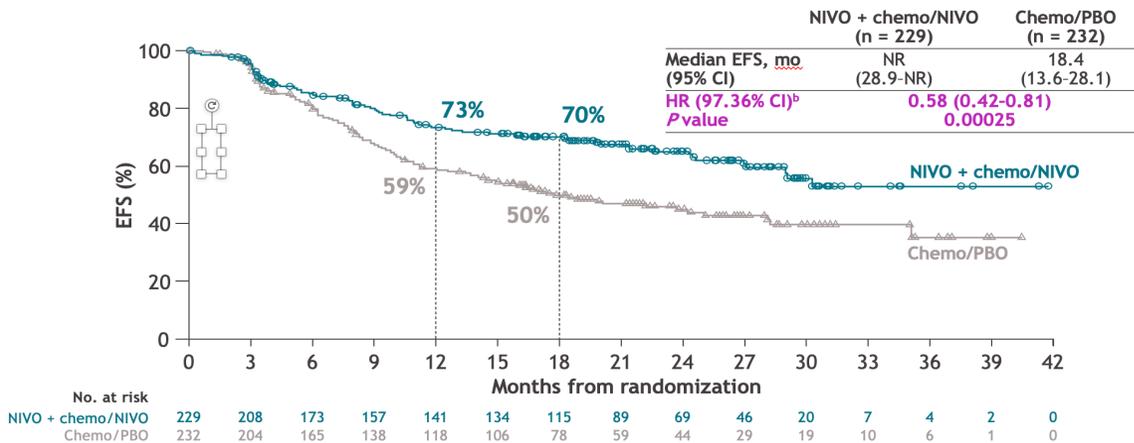
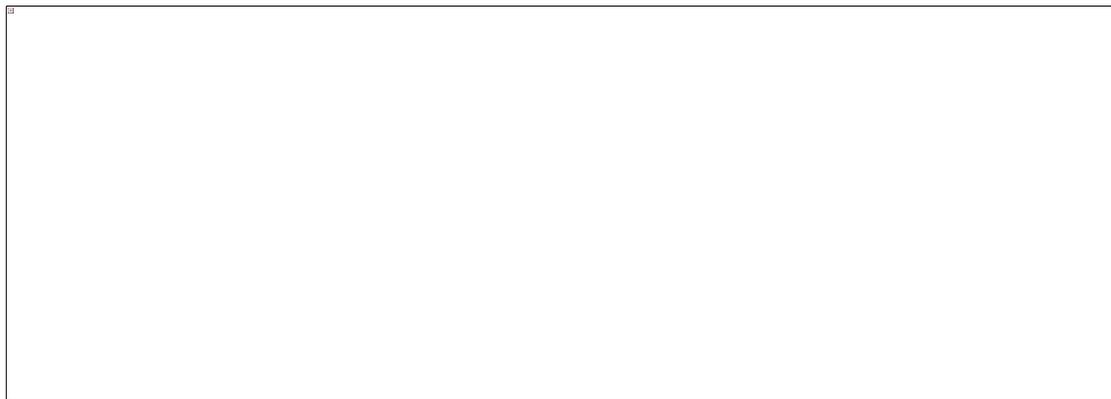


Spicer et al. ASCO 2021

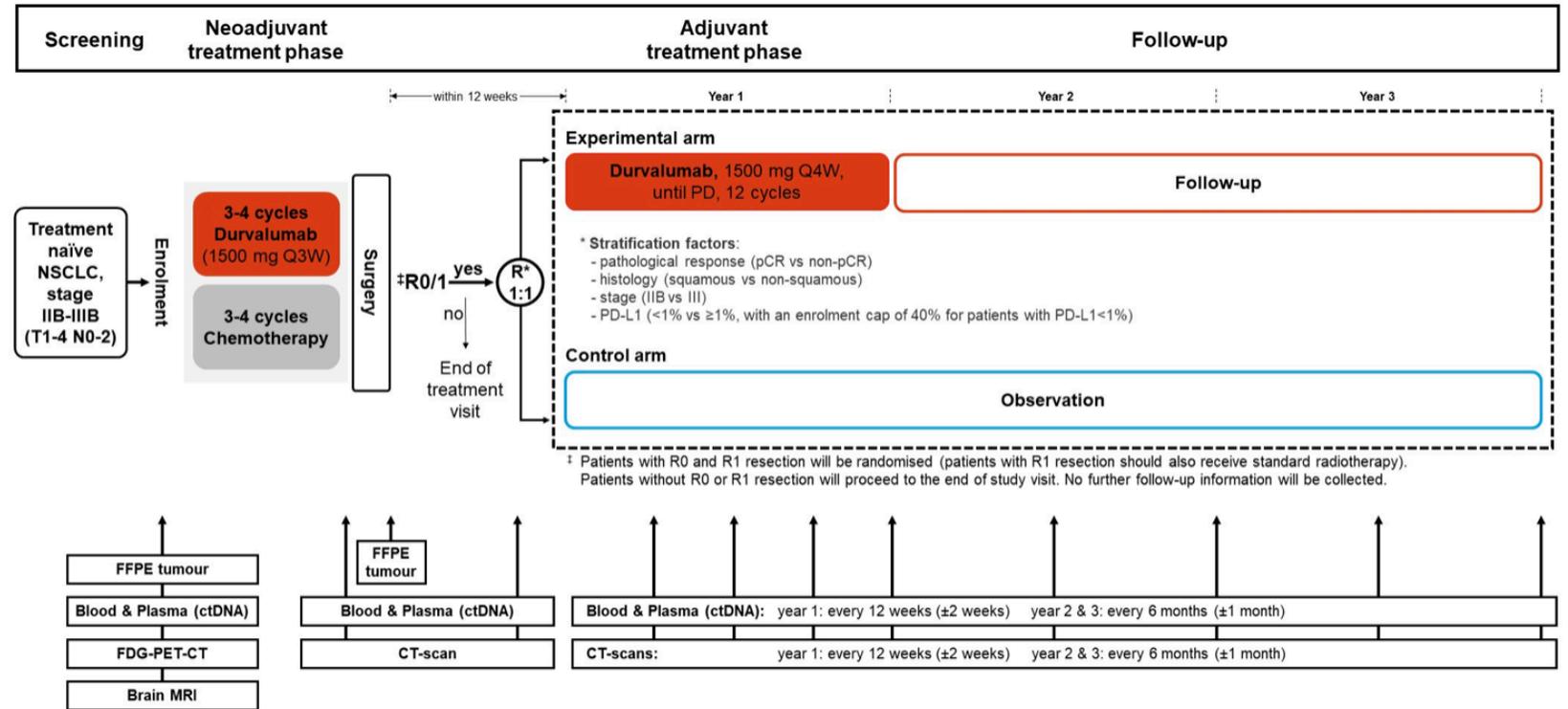
Péri-opératoire : 3 études jumelles



Résultats comparables :



Composante de phase :

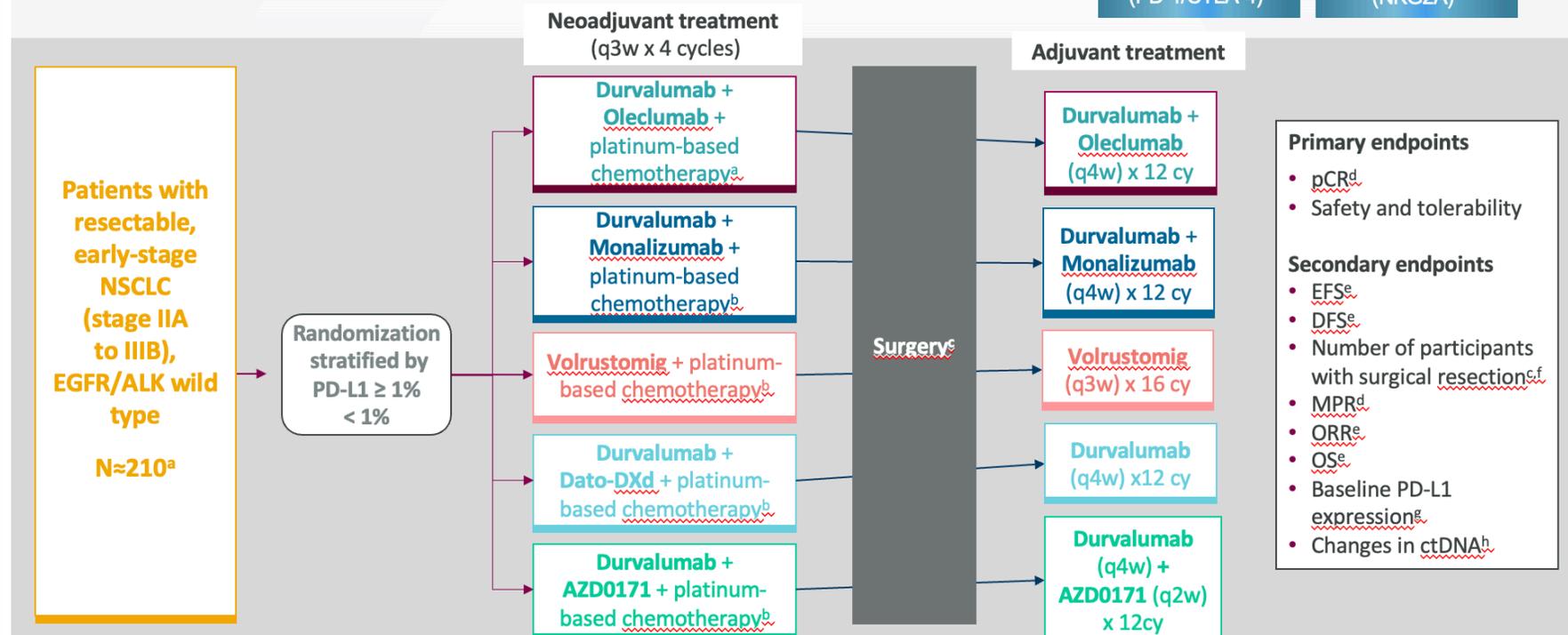


Intensification :

NeoCOAST-2

Phase II, open-label, randomized, multidrug platform study

| | |
|-------------------------------------|-------------------------------|
| Durvalumab (PD-L1) | Oleclumab (CD73) |
| Volrustomig (PD-1/CTLA-4) | Monalizumab (NKG2A) |



Dépistage :

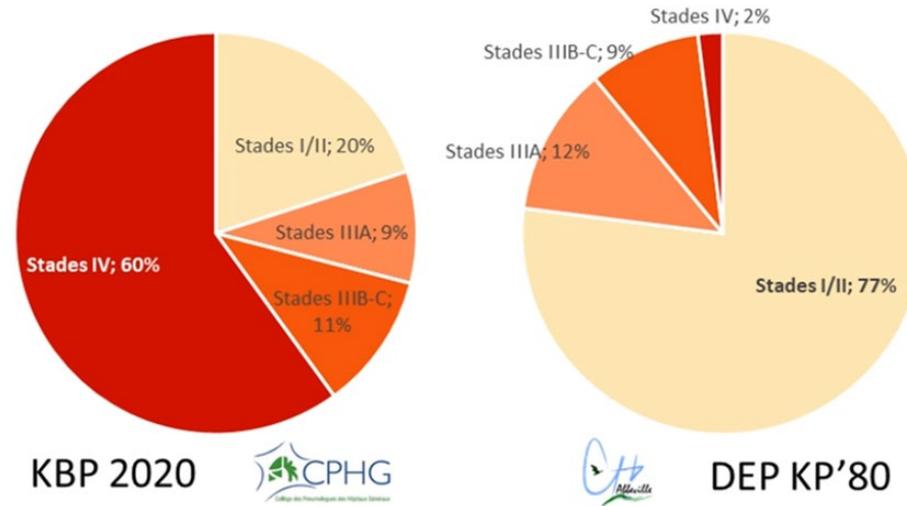


Dépistage : Rationnel

- Maladie Fréquente : 2^{ème} cancer en fréquence
- Maladie Grave : 1^{er} cancer en mortalité
- Histoire naturelle connue
- Facteur de risque identifié avec bonne corrélation risque/exposition, facilement évaluable
- Pronostic lié au stade au diagnostic
- Existence et disponibilité d'un traitement curatif : chirurgie

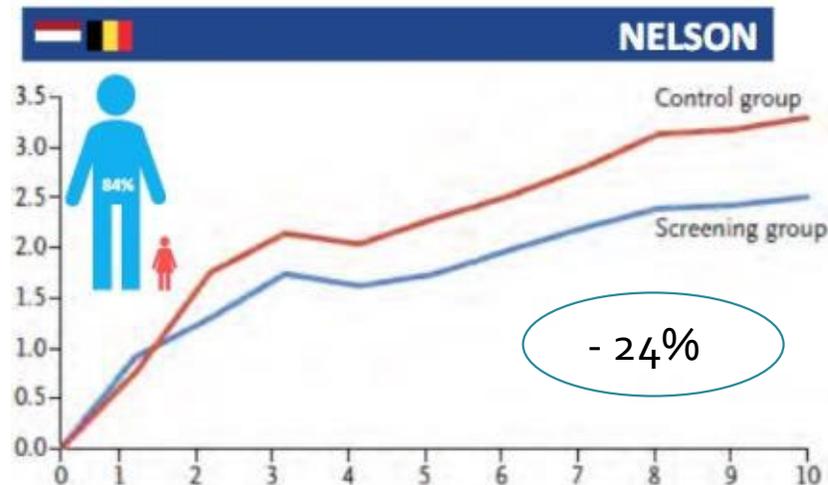
Dépistage: Résultats

- Découverte à un stade plus précoce :



Leleu et al. Clinical Lung Cancer 2019

- Amélioration de la survie spécifique :



De Koning et al, NEJM 2020

2 approches :

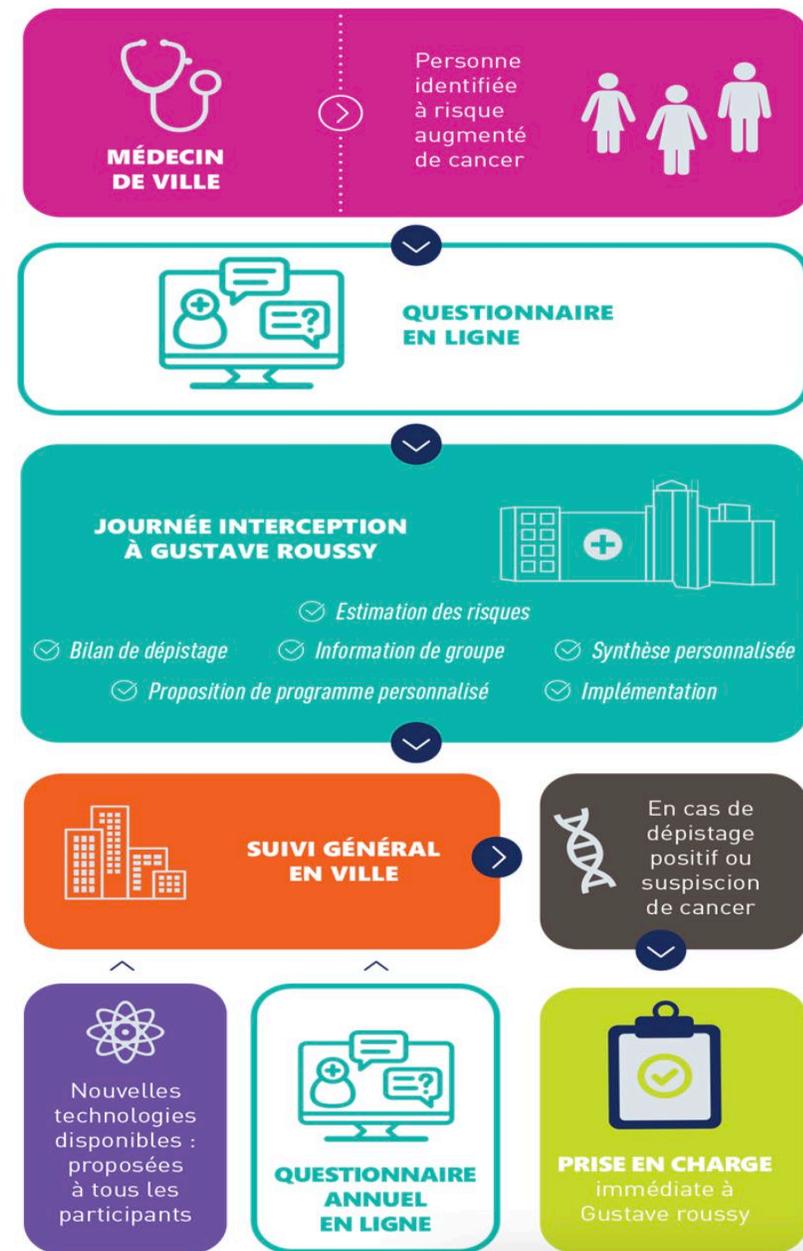
- Horizontale :

Centrée sur les différents facteurs de risques d'une pathologie (Le cancer)

- Verticale :

Centrée sur la prise en charge des différentes complications liées à un facteur de risque : le Tabac

Horizontal : Interception (Unicancer)



IMPULSION: Une étude de cohorte de type RIPH 2 de faisabilité

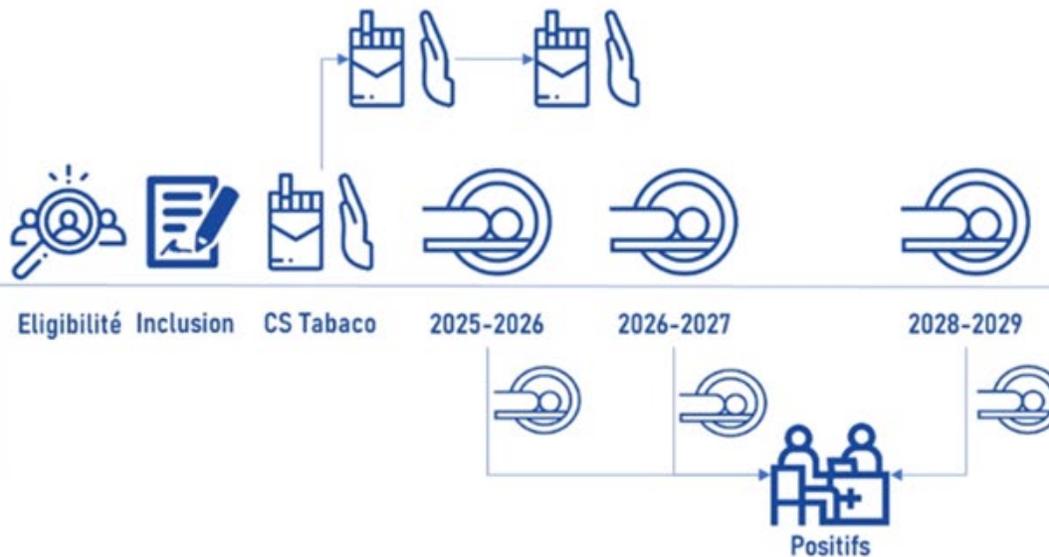


Vertical : Impulse (INCA)



- 50-74 ans
- Fumeurs ≥ 20 PA (ou ≥ 15 cig/j ≥ 25 ans ou ≥ 10 cig/j ≥ 30 ans)
- Actifs ou sévres ≤ 15 ans
- Affilié à la sécurité sociale
- Pas de critère d'exclusion définitif, temporaire ou de sortie.

N=20 000



Objectif principal:
-Taux de détection

- Objectifs secondaires:
- Performance
 - Modalités d'invitation et de repérages
 - Adhésion
 - Taux de complication (positifs)
 - Double lecture et IA
 - Taux de lésion incidente
 - Coûts
 - Scores de risque
 - Ultra basse dose



| | | | |
|-----------|--------------------|-------------|----------------------|
| Emphysème | Calcif. coronaires | Ostéoporose | Autres L. incidentes |
|-----------|--------------------|-------------|----------------------|

Collecte de données :



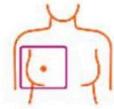
Cohortes Traditionnelles :

- Cohorte KBP –CPHG :
 - Réseau du collège des pneumologues des hôpitaux généraux
 - Données tous les 10 ans
 - En 2020 : 81 centres, 8491 patients



- ESME :

Décrire les parcours thérapeutiques en pratique courante



2014

30 000 patients
20 établissements (CLCC)

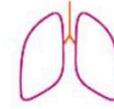
Femmes ou hommes adultes
ayant une prise en charge
initiale pour un **cancer du
sein métastatique**



2017

13 000 patients
20 établissements (CLCC)

Femmes adultes ayant
reçu une thérapie ou une
chirurgie ou
diagnostiquées d'un
cancer ovarien



2017

40 000 patients
39 établissements

Femmes ou hommes adultes
ayant une prise en charge initiale
pour un **cancer du poumon**, ou
diagnostic d'un **cancer du
poumon métastatique**

Cohorte
traditionnelle :

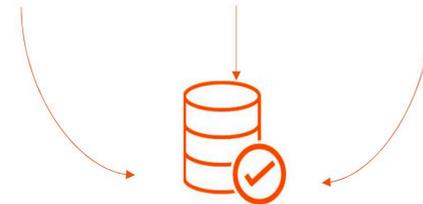
Données collectées

ESMÉ

Base patients

Base traitements

Base séjours



Plateforme ESME

La gestion des données se fait à l'aide d'un logiciel
Oracle hébergé par un Hébergeur certifié de données de
santé personnelles

Base Patients (200+)

- Collecte manuelle des données
- Retour systématique au dossier patient
- Données patients, tumeur primitive, récurrences, histologie, maladie métastatique, prise en charge thérapeutique avec motifs d'arrêt, événements cliniques,...

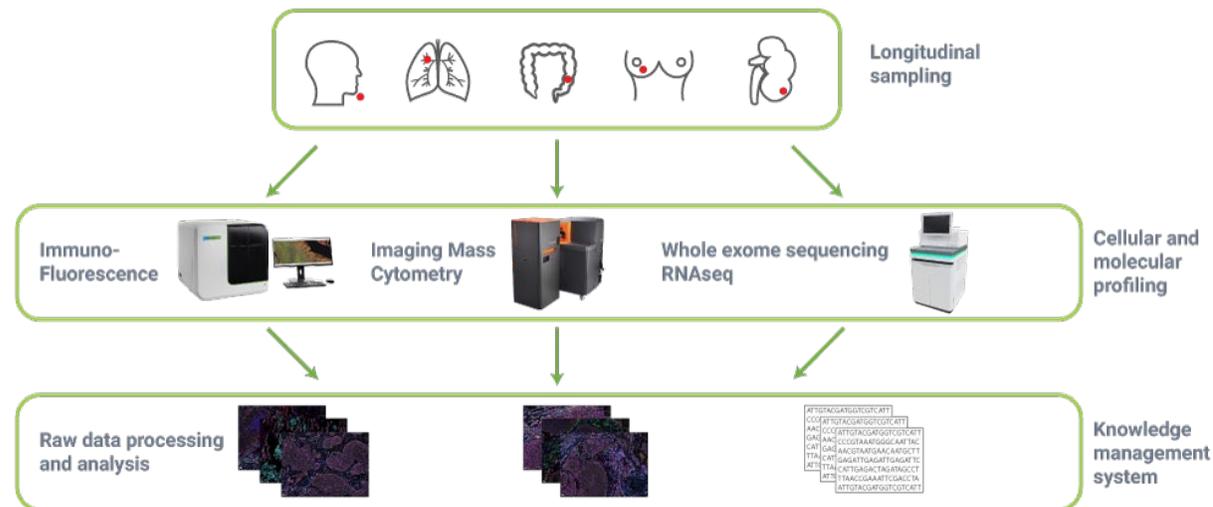
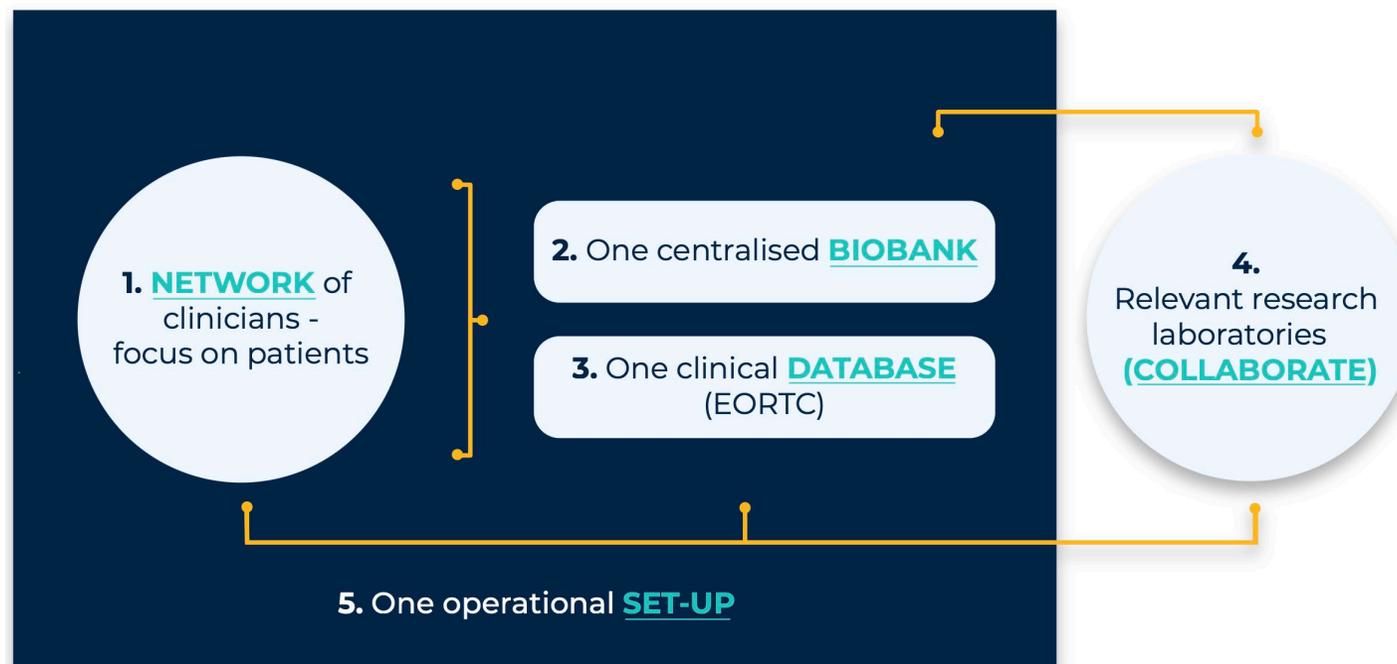
Base traitement(10+)

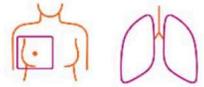
- Mise en place de connecteurs (registres de la pharmacie)
- Dates, spécialités, protocoles et traitements concomitants

Base séjours (20+)

- Mise en place de connecteurs
- Hospitalisations, diagnostics
- Actes réalisés dont séances de radiothérapie

Cohortes Biocentrées :





2 indications Sein & Poumon
avant extension à d'autres organes

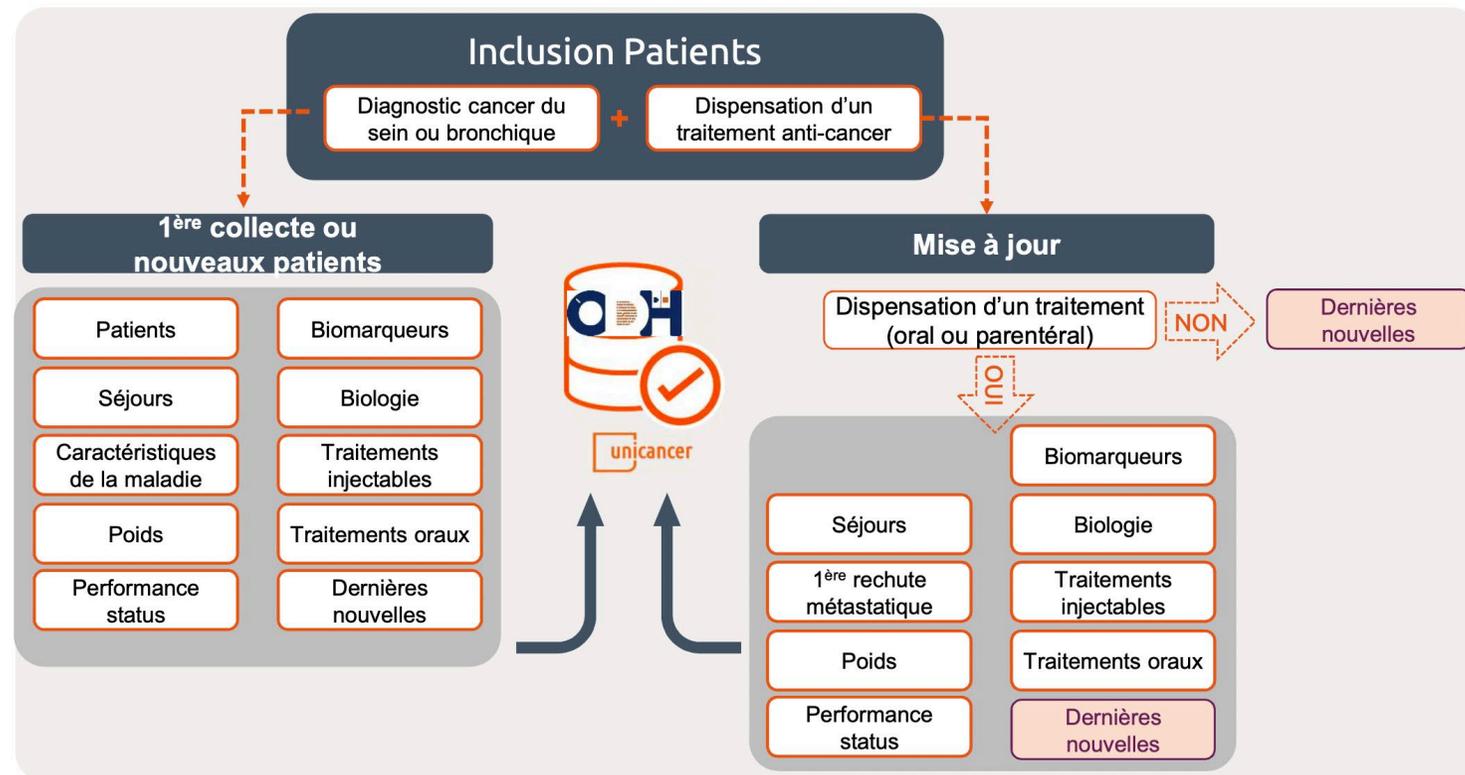


60 établissements de santé représentatifs en 2024 (CHU, CH, CLCC et autres ESPIC, Cliniques)



Collecte automatisée des données pour une mise à disposition en moins de 6 mois

Cohorte automatisée :



Projet LUCC - Cohorte Cancer du poumon

→ Un partenariat stratégique pour accélérer la recherche en oncologie

Objectif : Mieux comprendre l'évolution du cancer du poumon et accélérer l'innovation thérapeutique

Sponsor : Gustave Roussy (GR) - Pr. Benjamin Besse

Caractéristiques de l'étude :

- Étude rétrospective et observationnelle sur 5 ans
- Multicentrique ouverte à tout type d'établissement
- Variables couvrant : données démographiques, facteurs de risques, diagnostics, antécédents, traitements, biologie

Population cible :

Patients suivis pour un cancer du poumon diagnostiqué

+6200

Patients inclus et structurés (Fev 24)

1 an & 5 mois

d'années de suivi médian

22 Établissements signataires

- Gustave Roussy
- CH la Rochelle
- CH Versailles
- CH Auxerre
- CH Côté Basque
- CH Toulon
- Paris - St Joseph
- Ramsay Santé
- ICO
- CHU Nantes
- CH Avignon
- Hôpital Foch
- CHU Caen

Jalons clés



lifen

Lifen DataLab

Cohortes automatisées :

Conclusions :

Merci de votre
attention

