

Ce contenu est un rapport et/ou un résumé de communications d'un congrès dont l'objectif est de fournir des informations sur l'état actuel de la recherche ; les données présentées ici sont susceptibles de ne pas être validées par les autorités sanitaires et, à ce titre, ne doivent pas être utilisées en pratique.



# Post ESMO 2020 digestif

6 octobre 2020

**Niort**

**Pr David Tougeron**

# Cancer du rectum

- **PRODIGE 23 : Données actualisées**

# Folfirinox en néo-adjuvant à la RCT dans le cancer du rectum

Données actualisées de PRODIGE 23

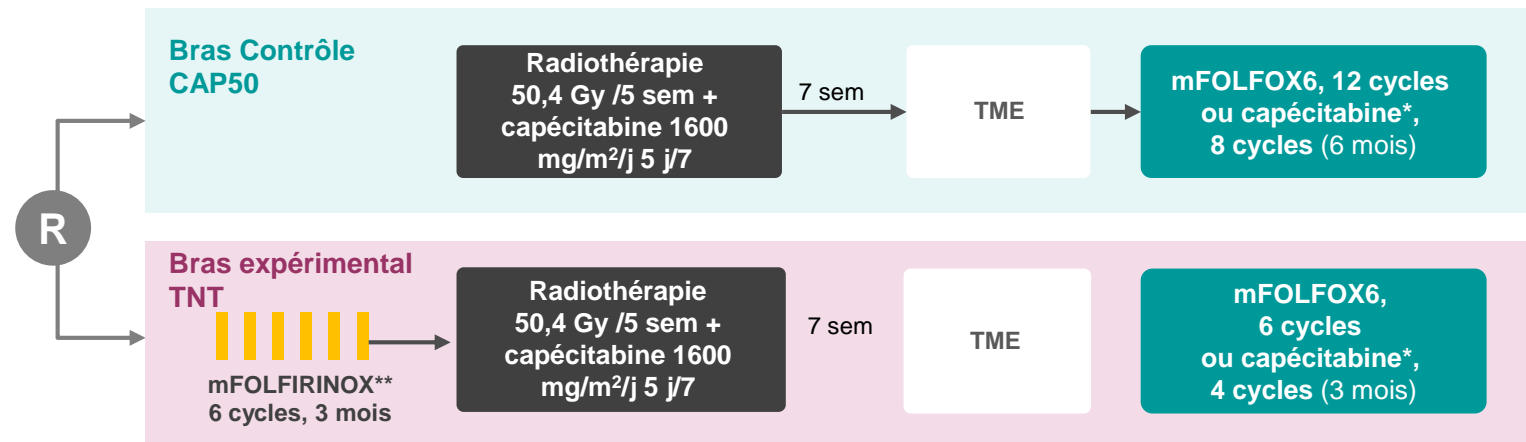
Résultats présentés à ASCO®2020 (Abs.#4007) et WCGI®2020

## Design - rappel

461 pts

Cancer du rectum, M0

- ▶ 18-75 ans, PS 0-1
  - ▶ cT3 Ht risque or cT4
  - ▶ <15 cm de la marge
- 35 centres 2012-2017



\*selon le choix du service, CT adjuvante quel que soit ypTN

\*\*mFOLFIRINOX: à J1, oxaliplatine 85 mg/m<sup>2</sup>, leucovorine 400 mg/m<sup>2</sup>, Irinotécan 180 mg/m<sup>2</sup>; Fluorouracile IV en continu 2,4 g/m<sup>2</sup> sur 46 heures (pas de bolus)

## Objectif principal :

- ▶ Survie sans maladie (SSM)  
75% → 85% à 3 ans (HR=0,56)

## Objectifs secondaires :

- ▶ Toxicité, Réponse pathologique complète,
- ▶ Survie sans métastase, QoL, SG

# Folfirinox en néoadjuvant à la RCT dans le cancer du rectum

## Caractéristiques de la population

Caractéristiques des patients	TNT (n=231)	CRT (n=230)	p
Âge médian	61 ans	62 ans	0,32
[Min-Max]	(34-77)	[26-75]	
Âge > 70 ans	13,4%	11,7%	0,59
Sexe masculin	64,9%	67,8, %	0,51
OMS 0	77,7%	80,5%	0,46

Tumeur	TNT (n=231)	CRT (n=230)	p
<b>Distance de la marge anale</b>			
≤ 5 cm	37,7%	36,1%	0,92
5,1-10 cm	49,3%	51,3%	
10,1-15 cm	13,0%	12,6%	
<b>Stade mrT</b>			
T2/T3	1.3%/80.9%	0.9%/83.6%	0,70
T4	17,8%	15,6%	
<b>Stade cN</b>			
N+	89,1%	90,0%	0,52
<b>Marge latérale prévue</b>			
≤ 1 mm	26,0%	27,7%	0,70

**Patients < 70 ans dans environ 85-90% des cas  
T4 = 15-17%, T3 dans 80% environ et 2/3 de N+**

# Folfirinox en néo-adjuvant à la RCT dans le cancer du rectum

## Résultat : Réponse histologique (objectif secondaire)

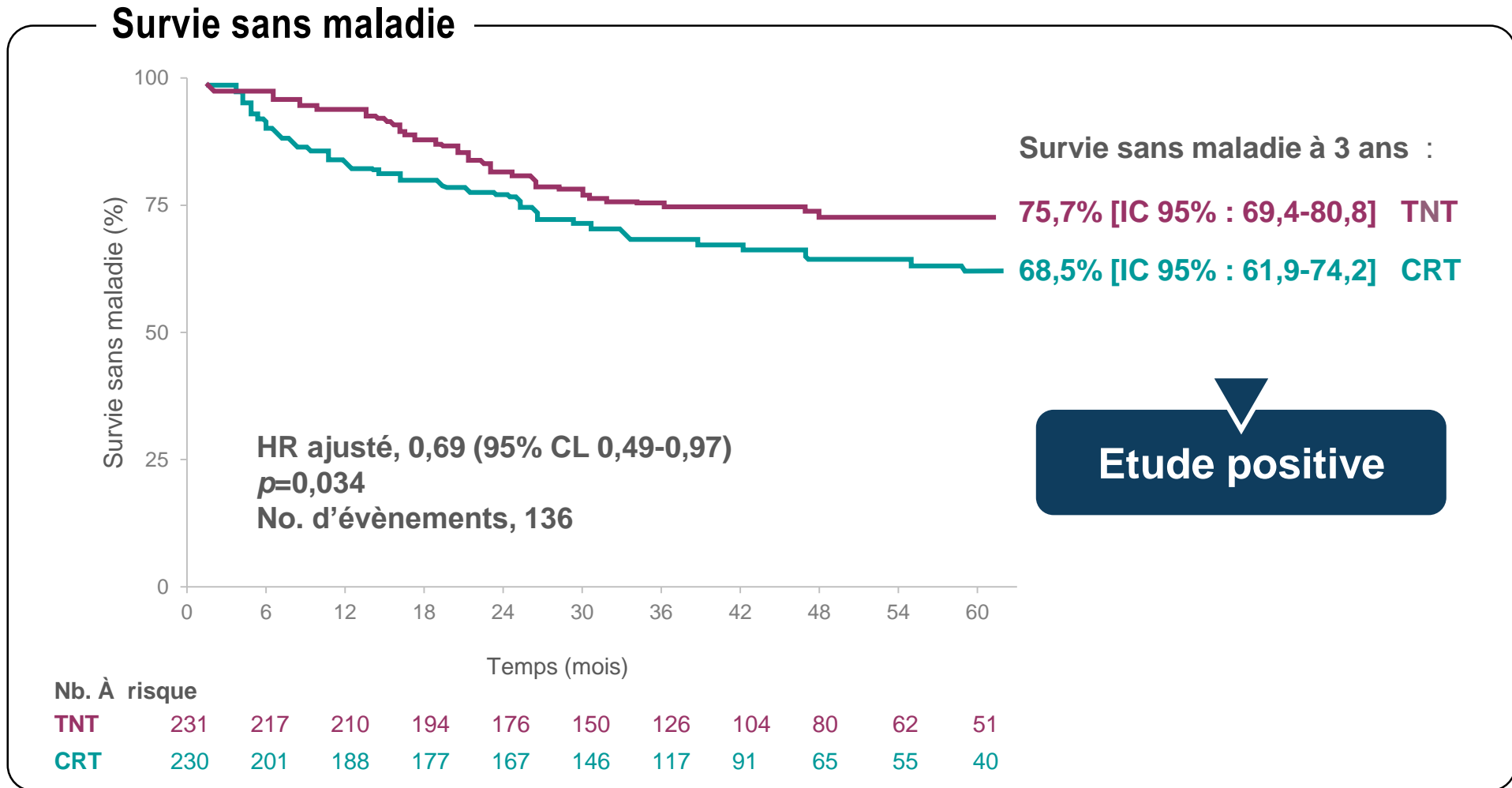
Paramètres	TNT (n=213)	CRT (n=218)	<i>p</i>
Grade 1 modified Dworak's tumor regression	47,6%	31,8%	0,003
ypT0	28,3%	12,6%	< 0,001
ypN0	82,6%	67,4%	< 0,001
ypT0N0	27,8%	12,1%	< 0,001

**Réponse pathologique augmentée dans le bras mFOLFIRINOX**



# Folfirinox en néo-adjuvant à la RCT dans le cancer du rectum

## Résultats : Survie sans maladie (critère principal)



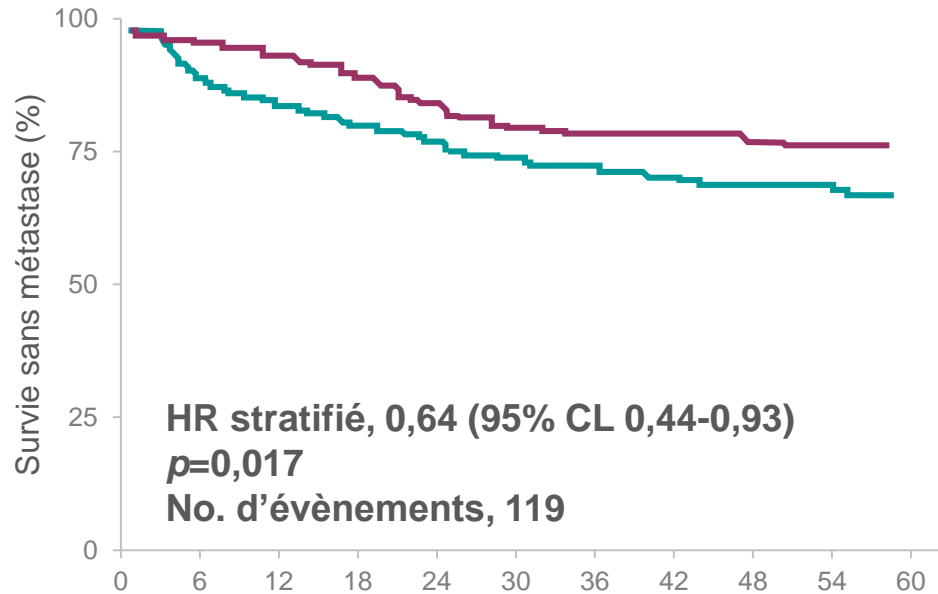
Ce contenu est un rapport et/ou un résumé de communications d'un congrès dont l'objectif est de fournir des informations sur l'état actuel de la recherche ; les données présentées ici sont susceptibles de ne pas être validées par les autorités sanitaires et, à ce titre, ne doivent pas être mises en pratique.



# Folfirinox en néo-adjuvant à la RCT dans le cancer du rectum

## Résultat : Survie sans métastase (objectif secondaire)

### Survie sans maladie



Taux de survie sans métastase à 3 ans :

**78,8% [IC 95% : 72,7-83,7] TNT**  
**71,7% [IC 95% : 65,3-77,2] CRT**

Notes :

- ▶ 54,2% des patients en rechute vivants à l'analyse
- ▶ Pas de différence en rechute locale : 4,8 vs 7%

Taux de survie globale à 3 ans :  
**91% vs 88%**  
 HR 0,65 -  $p=0,077$

**Diminution du taux de récurrence métastatique dans le bras mFOLFIRINOX**

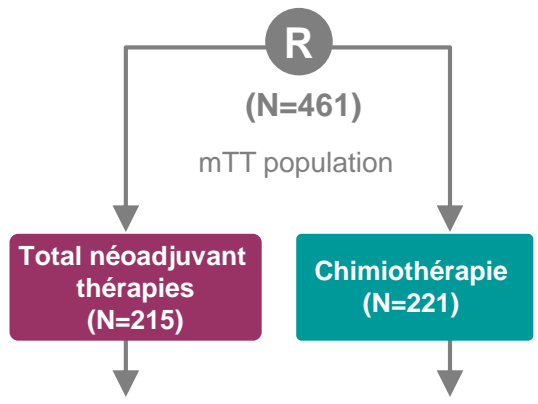
Le contenu est un rapport et/ou un résumé de communications d'un congrès dont l'objectif est de fournir des informations sur l'état actuel de la recherche ; les données présentées ici sont susceptibles de ne pas être validées par les autorités sanitaires et, à ce titre, ne doivent pas être mises en pratique.



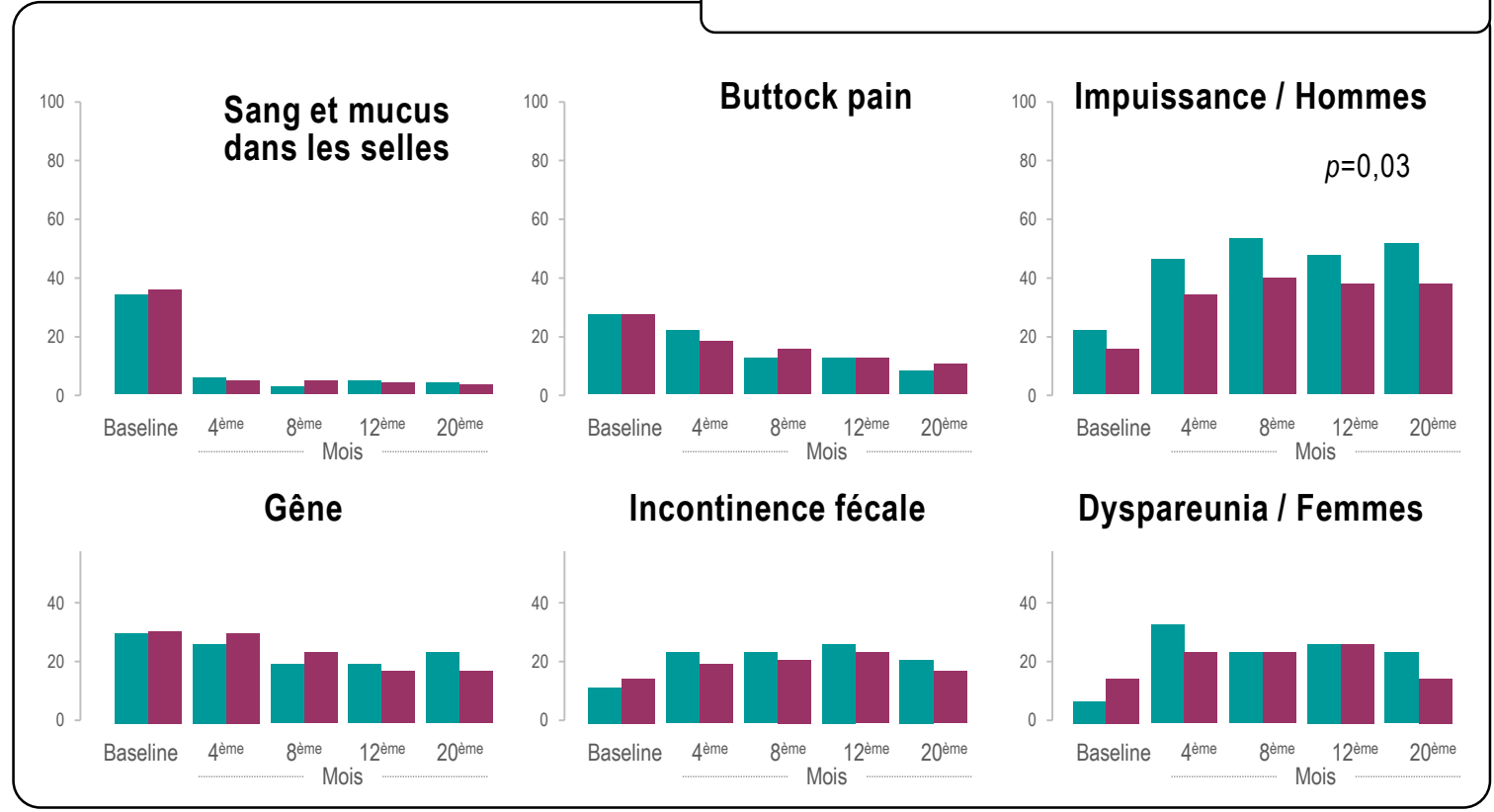
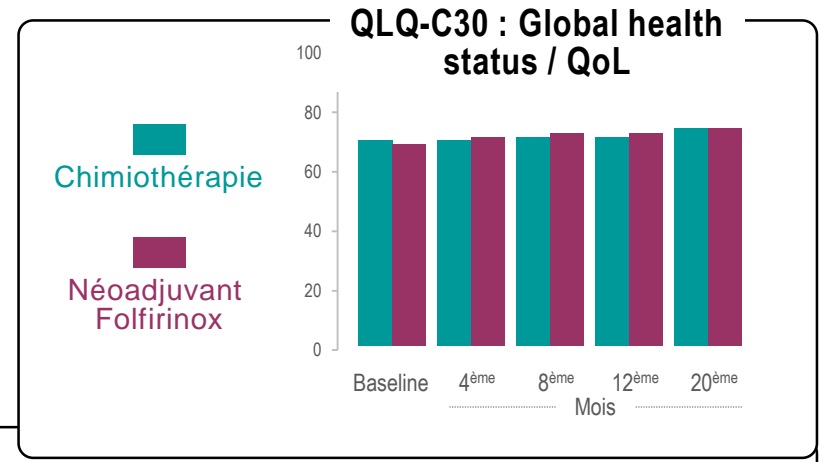
# Folfirinox en néo-adjuvant à la RCT dans le cancer du rectum

Résultat : QdV (objectif secondaire)  
Pas de différence

Ce contenu est un rapport et/ou un résumé de communications d'un congrès dont l'objectif est de fournir des informations sur l'état actuel de la recherche ; les données ne peuvent pas être validées par les autorités sanitaires et ne doivent pas être mises en pratique.



	QLQ-C30	QLQ-CR29	QLQ-C30	QLQ-CR29
Baseline	183/215 (85%)	179/215 (83%)	186/221 (84%)	184/221 (83%)
4 <sup>ème</sup> mois	109/210 (52%)	110/210 (52%)	92/210 (44%)	91/210 (43%)
8 <sup>ème</sup> mois	110/209 (53%)	112/209 (54%)	100/207 (48%)	100/207 (48%)
12 <sup>ème</sup> mois	96/207 (46%)	97/207 (47%)	97/205 (47%)	97/205 (47%)
20 <sup>ème</sup> mois	96/193 (50%)	99/193 (51%)	91/197 (46%)	91/197 (46%)





# Folfirinox en néo-adjuvant à la RCT dans le cancer du rectum

## Conclusion : Étude positive

- ▶ La séquence mFOLFIRINOX → RCT (5 sem) → CT adj (Folfox ou cape) :
  - Augmente la survie sans maladie à 3 ans : **75,7 vs 68,5%**
  - Augmente le taux de réponse pathologique complète : **27,8 vs 12,1%**
  - Augmente la survie sans métastase à 3 ans : **78,8 vs 71,7%**
  - Pas de différence en rechute locale : **4,8 vs 7%**
  - Pas de différence de QoL (QLQ-C30 ; QLQ-CR29)

**Nouveau standard pour les T3 fort-T4 et/ou N+**

# Cancer colique localisé

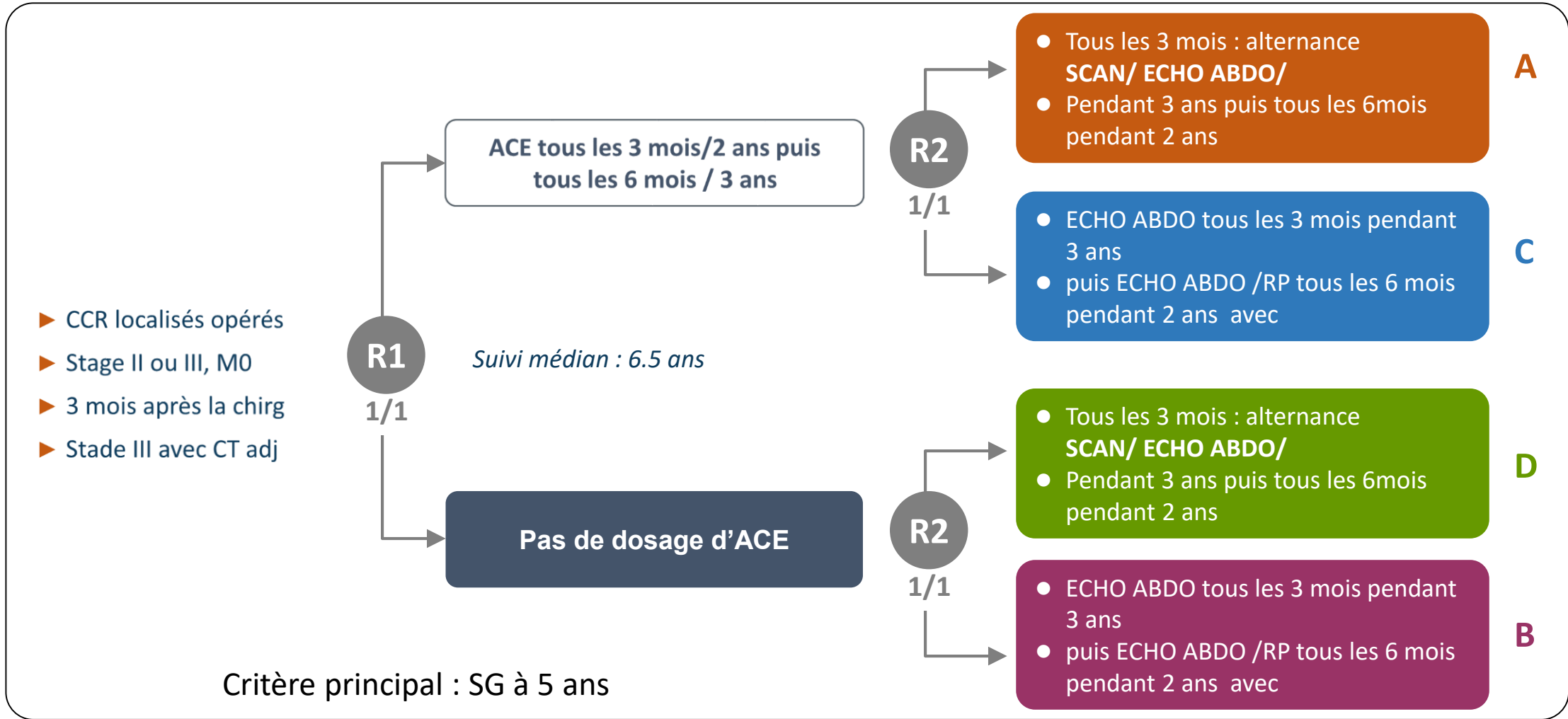
Quelles modalités de surveillance : PRODIGE 13



# PRODIGE 13 : stratégies de surveillance du CCR localisé

## Design à double randomisation (ACE/imagerie) : scanner ou echo/RP +/- ACE

Ce contenu est un rapport et/ou un résumé de communications d'un congrès dont l'objectif est de fournir des informations sur l'état actuel de la recherche ; les données présentées ici sont susceptibles de ne pas être validées par les autorités sanitaires et, à ce titre, ne doivent pas être mises en pratique.

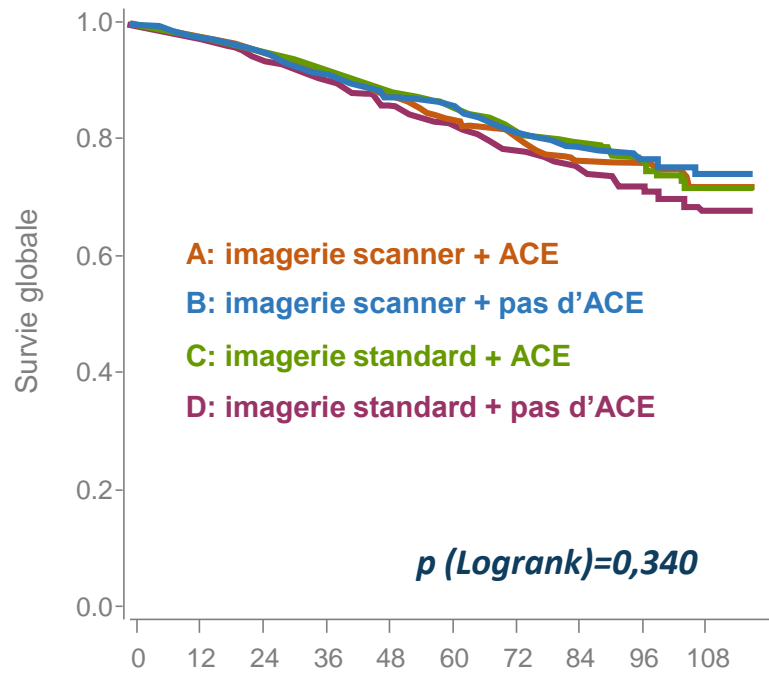




# PRODIGE 13 : stratégies de surveillance du CCR localisé

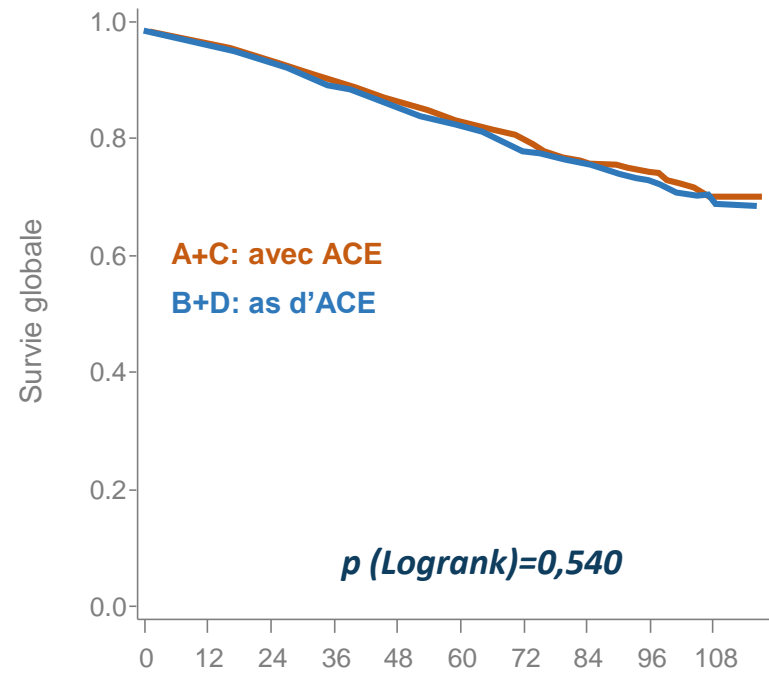
## Critère principal : Survie Globale à 5 ans : pas de différence

### SG par bras de randomisation



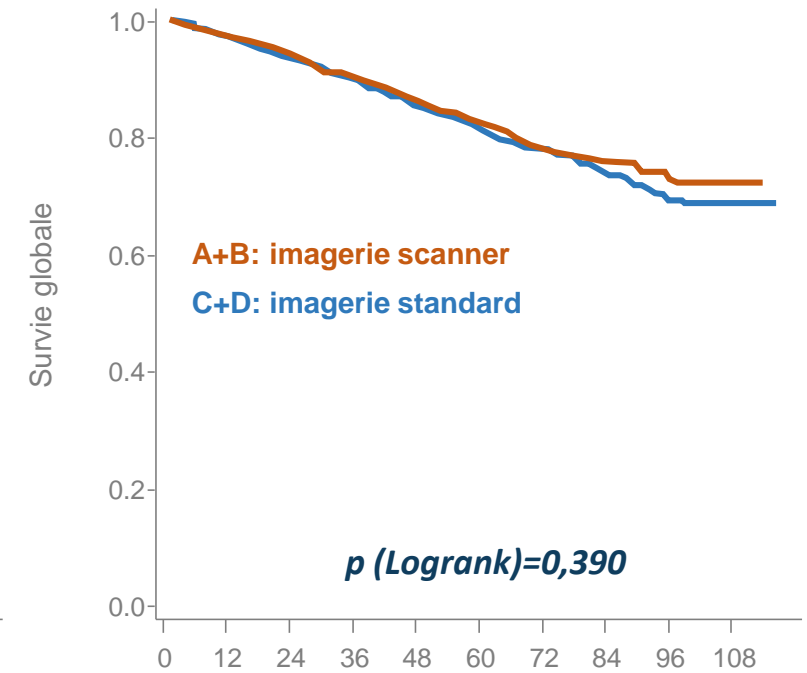
501	487	471	449	408	310	216	145	75	11
497	482	467	446	411	316	242	152	70	10
498	484	465	448	415	315	235	143	66	7
499	487	466	447	396	311	227	139	65	10

### SG : ACE vs pas ACE



999	971	936	897	823	625	451	288	141	18
996	969	933	893	807	627	469	291	135	20

### SG: scanner vs pas de scanner



998	969	938	895	819	626	458	297	145	21
997	971	931	895	811	626	462	282	131	17

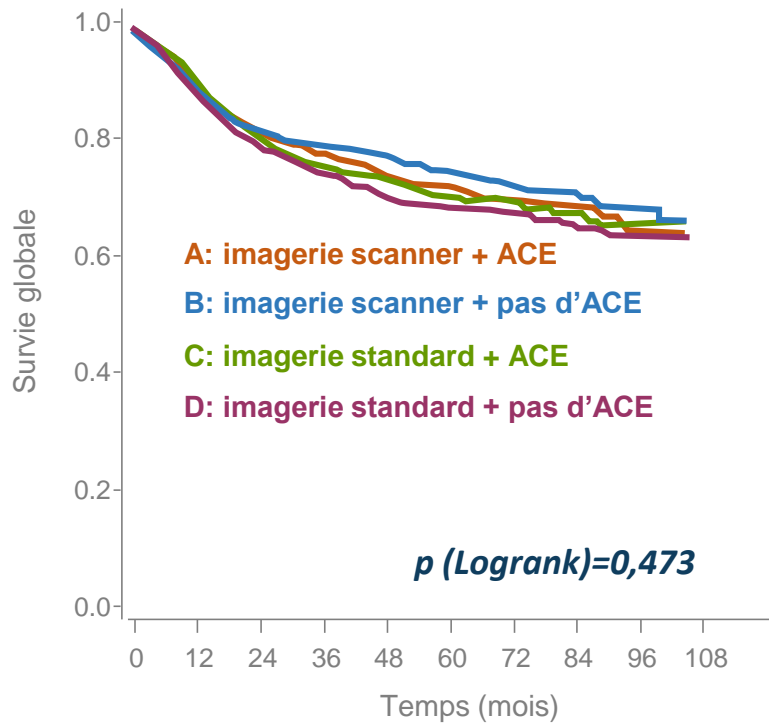
Ce contenu est un rapport et/ou un résumé de communications d'un congrès



# PRODIGE 13 : stratégies de surveillance du CCR localisé

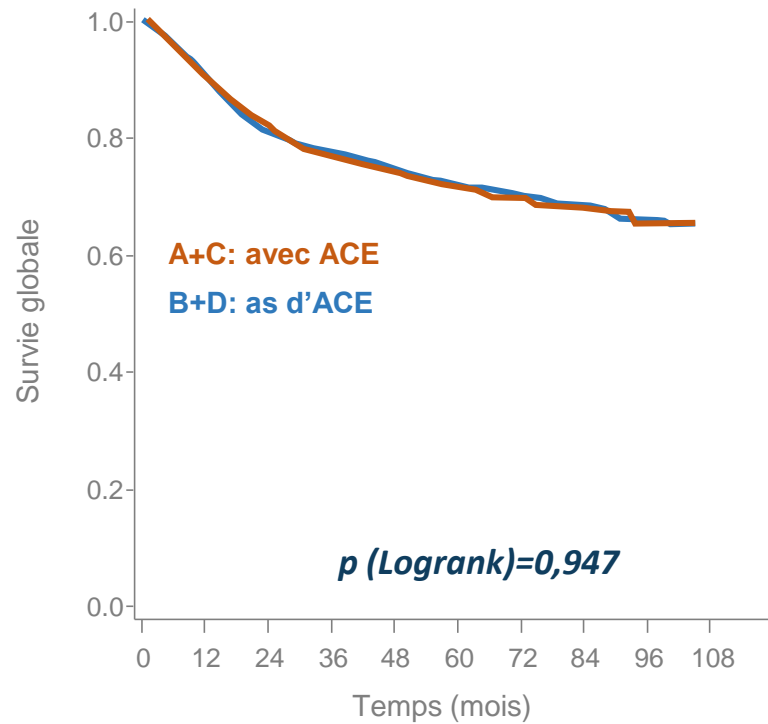
## Critère secondaire: SSR : pas de différence

### SSR par bras de randomisation



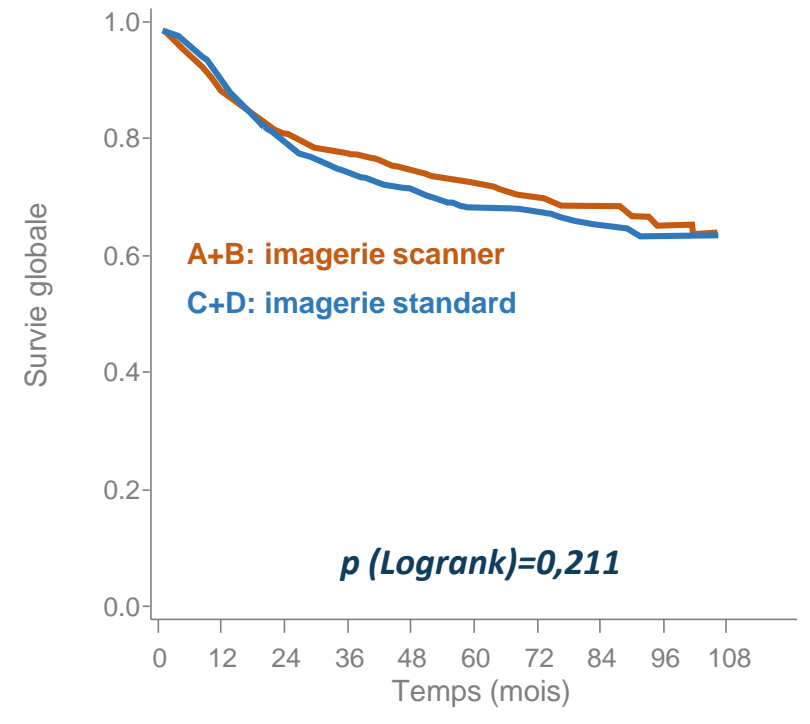
501	449	413	388	361	272	196	135	71	10
497	447	405	393	367	279	221	138	65	9
498	454	399	378	352	262	204	126	59	7
499	453	400	374	334	265	201	129	60	10

### SSR : ACE vs pas d'ACE



999	903	812	766	703	534	400	261	130	17
996	900	805	767	701	544	422	267	125	19

### SSR : scanner vs pas de scanner



998	869	818	781	718	551	417	273	136	19
997	907	799	752	686	527	406	255	119	17

Ce contenu est un rapport et/ou un résumé de communications d'un congrès



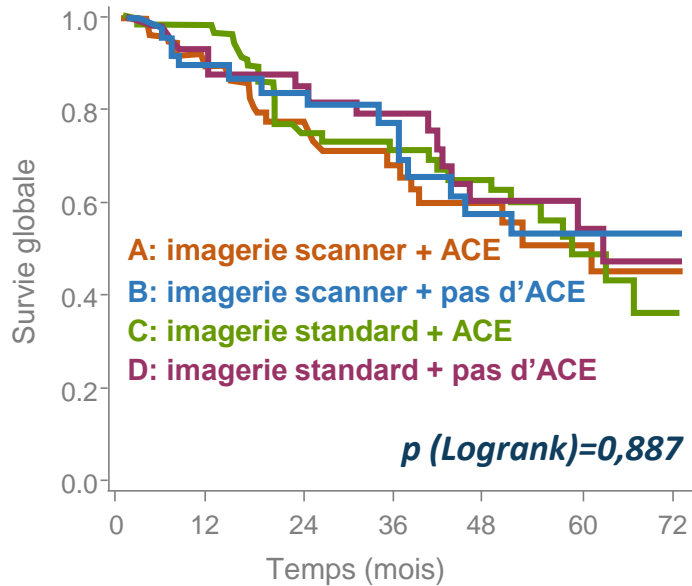
# PRODIGE 13 : stratégies de surveillance du CCR localisé

## SG chez les patients avec récurrence opérée : pas de différence entre les bras

Plus de récurrence avec ACE →

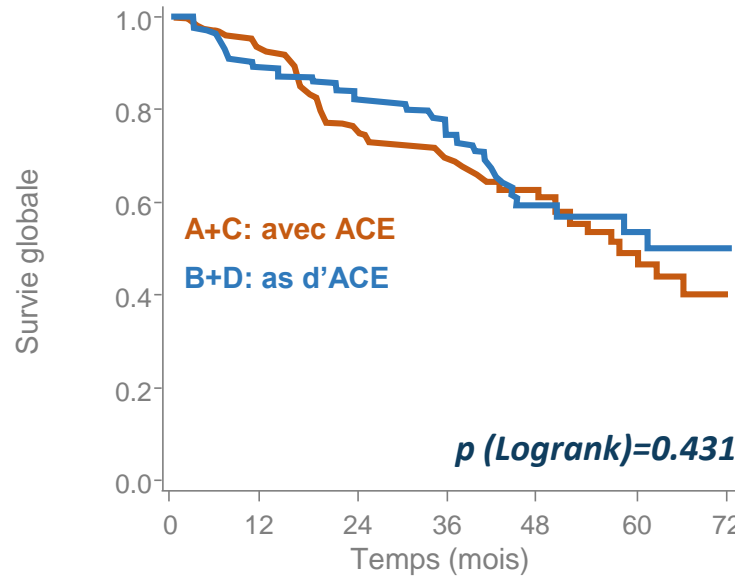
		Scanner +ACE	Scanner	Standard + ACE	Standard	p
Colon	N=356	59,5	50,7	66,3	40,9	0,0035
Rectum	N=83	47,8	55,0	57,9	42,9	NS

### SG par bras de randomisation



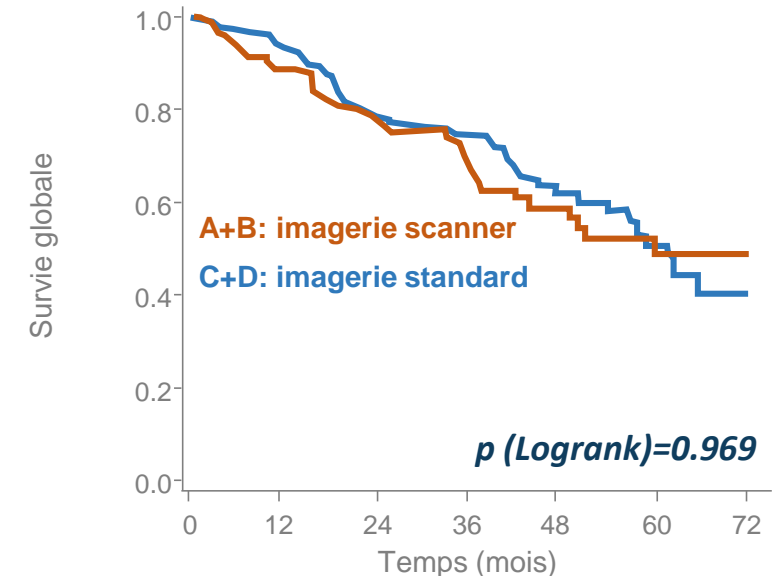
50	43	35	25	14	9	3
38	33	27	18	13	7	6
60	56	40	34	13	9	4
43	35	30	23	14	8	4

### SG : ACE vs pas d'ACE



110	99	75	49	37	18	7
81	68	57	41	27	15	10

### SG : scanner vs pas de scanner



88	76	62	43	27	16	9
103	91	70	57	37	17	8

Ce contenu est un rapport et/ou un résumé de communications d'un congrès

# PRODIGE 13 : conclusions

- ▶ Pas de différence des modalités de surveillance (scanner ou echo/RP +/- ACE) sur la SG chez les patients traités pour un CCR stade II et III.
- ▶ Récidives opérées plus fréquentes dans les bras surveillance ACE mais sans impact sur la SG dans l'étude
- ▶ **Standard = écho+RP +/- ACE à moduler si T4, N2, autres biomarqueurs (ADNct) ?**

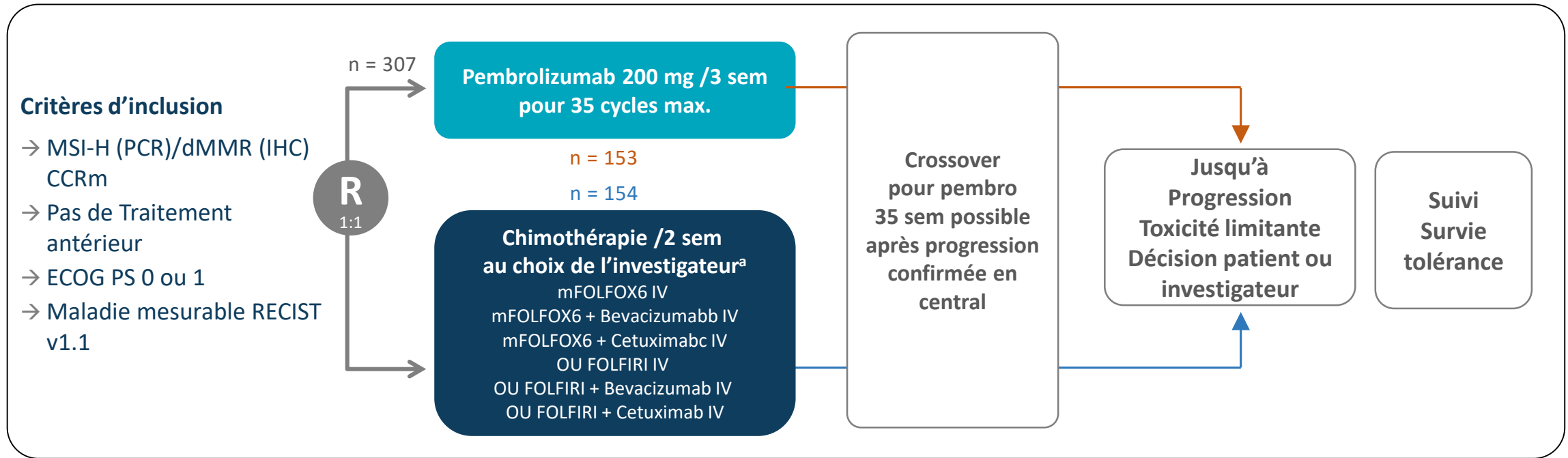
# Cancer colorectal métastatique

- **Pembrolizumab vs CT en L1 CCRm MSI : efficacité et QdV: Etude KEYNOTE-177**



# Pembrolizumab versus traitement standard en L1 du CCRm MSI : données de Qualité de Vie : ETUDE KEYNOTE-177

## Rappel design



### Double objectif principal :

- ▶ PFS RECIST v1.1 en revue centralisée (en aveugle du Ttt) et SG  
- objectif HR 0.55 pour la PFS

### Objectifs secondaires :

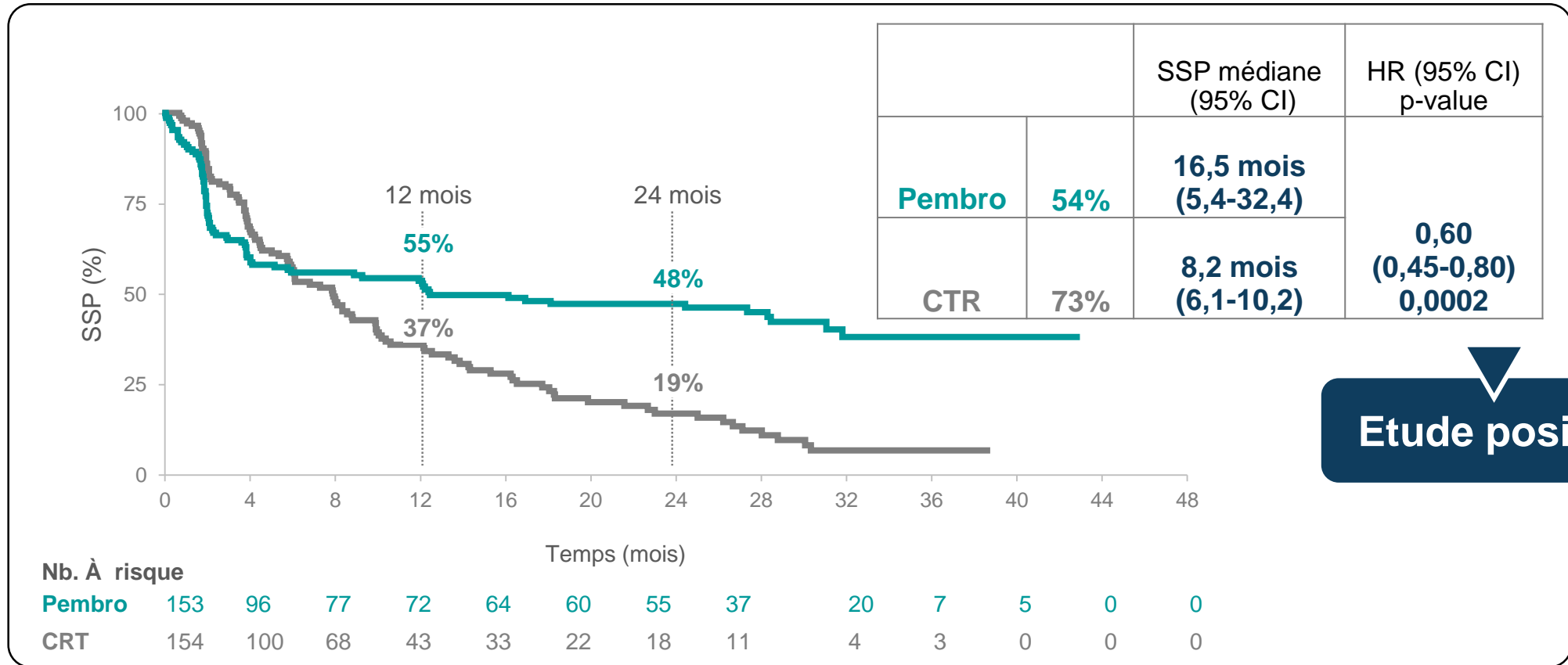
- ▶ ORR RECIST v1.1 par revue centralisée, tolérance, **QdV**

La réponse tumorale était évaluée toutes les 9 semaines de manière indépendante selon RECIST v1.1

Résultats critère principale communiqué à l'ASCO® 2020 (LBA4)

# Pembrolizumab versus traitement standard en L1 du CCRm MSI : données de Qualité de Vie : ETUDE KEYNOTE 177

Rappel résultat critère principal : SSP



**Etude positive**

Suivi median : 32,4 mois (24,0 – 48,3);

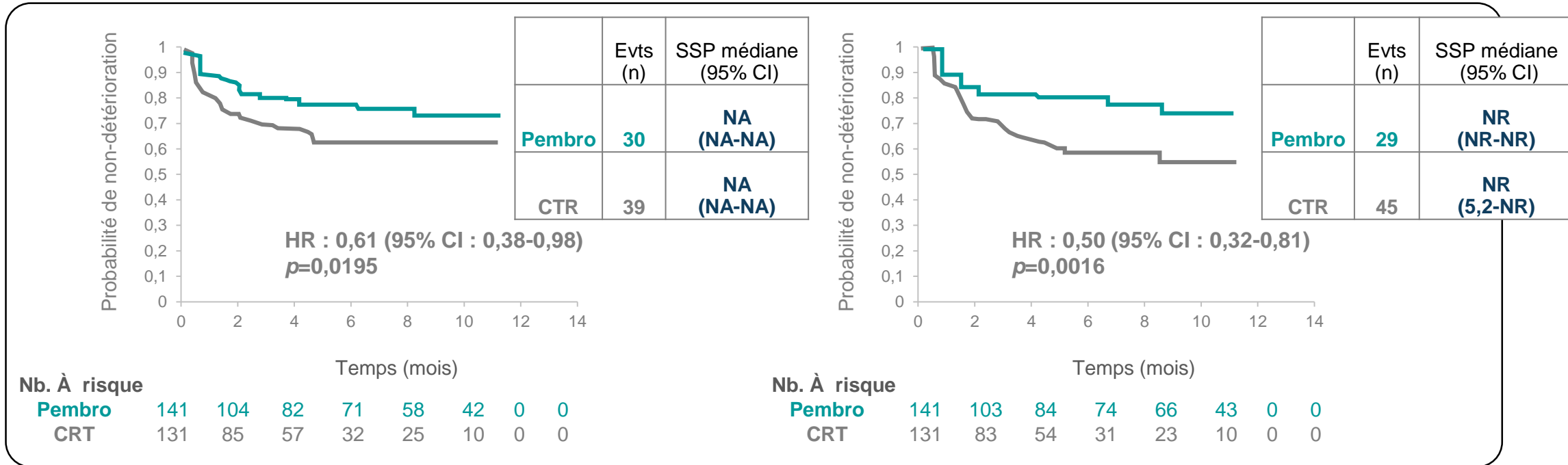
PFS (time from randomization to first documented disease progression or death) assessed per RECIST v1.1 by BICR.

Superiority of pembrolizumab vs chemotherapy for PFS was demonstrated at the pre-specified one-sided  $\alpha = 0.0117$ ; Data cut-off: 19Feb2020.

# Pembrolizumab *versus* traitement standard en L1 du CCRm MSI : données de Qualité de Vie : ETUDE KEYNOTE-177

## Analyse temps jusqu'à détérioration

### Exemple QLQ-C30 et capacités physiques



**Profil en faveur du bras Pembro**

### Conclusion

- ▶ Différence significative des indicateurs de QdV en faveur du bras Pembro.
- ▶ Reflet du bénéfice clinique et profil de tolérance du traitement.

# Pembrolizumab *versus* traitement standard en L1 du CCRm MSI : : ETUDE KEYNOTE-177

## Conclusion

- ▶ Le pembrolizumab devient le standard de 1<sup>ère</sup> ligne dans les CCRm MSI/dMMR
  - Doublement de la SSP médiane : 16.5 vs 8.2 mois (HR 0.60, p=0.0002)
  - SSP à 2 ans : 48.3% vs 18.6 %
  - Taux de réponse 44% (dont 11% de RC) vs 33.1%
  - Amélioration des données de QdV
  - Données de SG en attente
- ▶ **Pembrolizumab = standard de L1 CCRm MSI/dMMR (AMM début 2021)**

# Cancer de l'estomac immunothérapie

**CT + immunothérapie en 1<sup>ère</sup> ligne :**

- CheckMate 649
- ATTRACTION-4



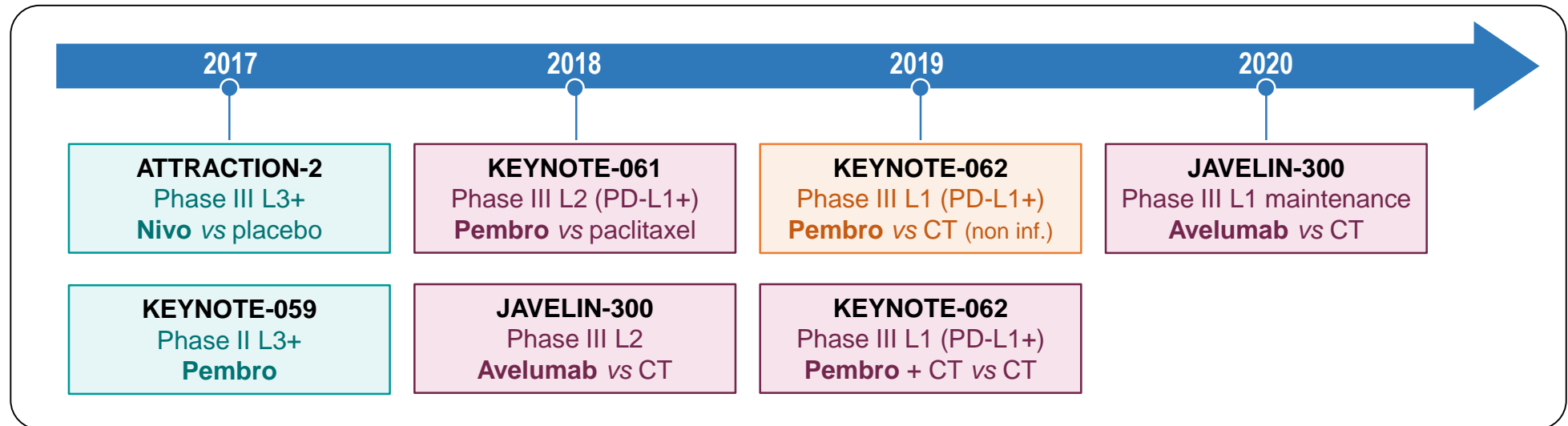
# Immunothérapie des adénocarcinomes gastriques et de la JOG en L1

## Études CheckMate 649 (LBA6) et ATTRACTION-4 (LBA7)

### ► Contexte

- Chimiothérapie par 5FU platine = standard en L1 des cancers gastriques métastatiques HER2-
- SG médiane courte < 12 mois
- La majorité des patients hors Asie ne reçoivent qu'une ligne de traitement (40% L2, <20% L3)

### ► Immunothérapie



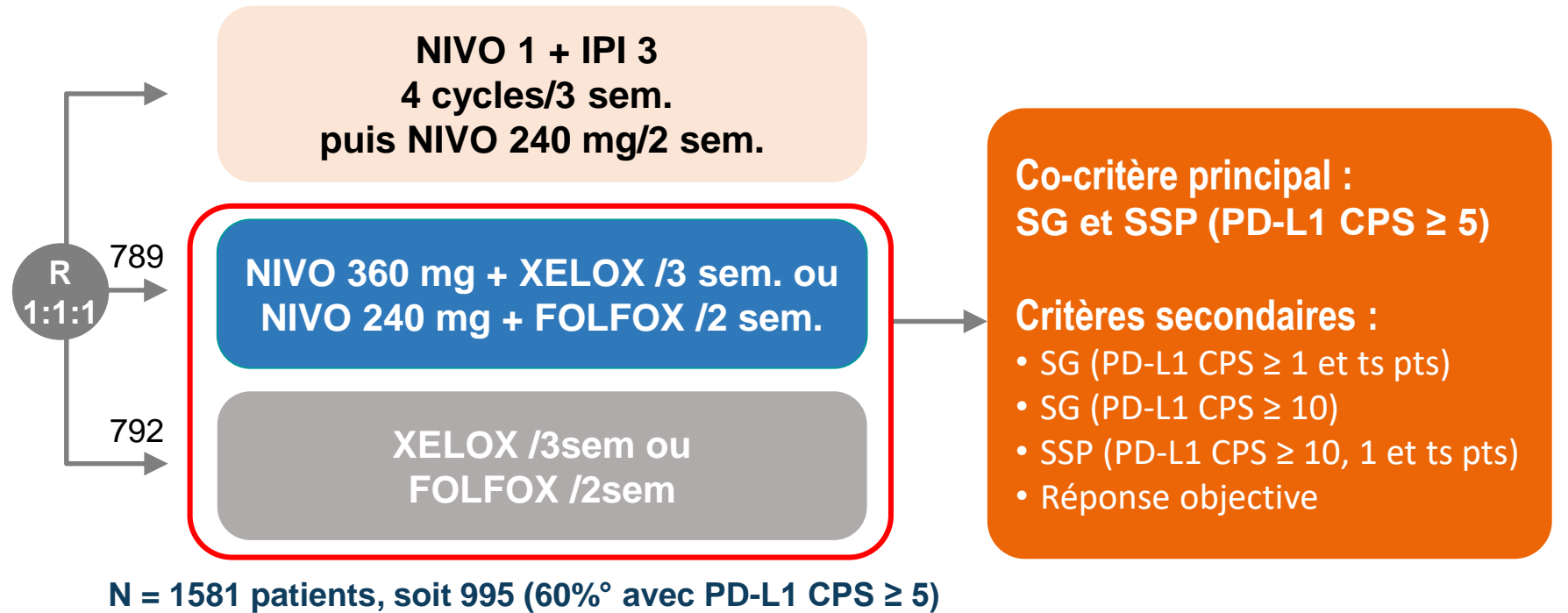
Ce contenu est un rapport et/ou un résumé de communications d'un congrès dont l'objectif est de fournir des informations sur l'état actuel de la recherche ; les données présentées ici sont susceptibles de ne pas être validées par les autorités sanitaires et, à ce titre, ne doivent pas être mises en pratique.

# Nivolumab +/- CT en L1 des ADK œso-gastriques avancés

## Etude CheckMate 649 : design

### Critères inclusion

- ADK gastriques/JOG/œsophage
- Non résécables/avancés ou métastatiques
- HER2 –
- ECOG 0-1
- Non prétraités



**Stratification :** PD-L1 (≥1% vs <1%); région (Asie vs le reste); ECOG 0 vs 1, CT (FOLFOX vs XELOX)

Cut off des données : 27 mai 2020, suivi minimum de 12.1 mois

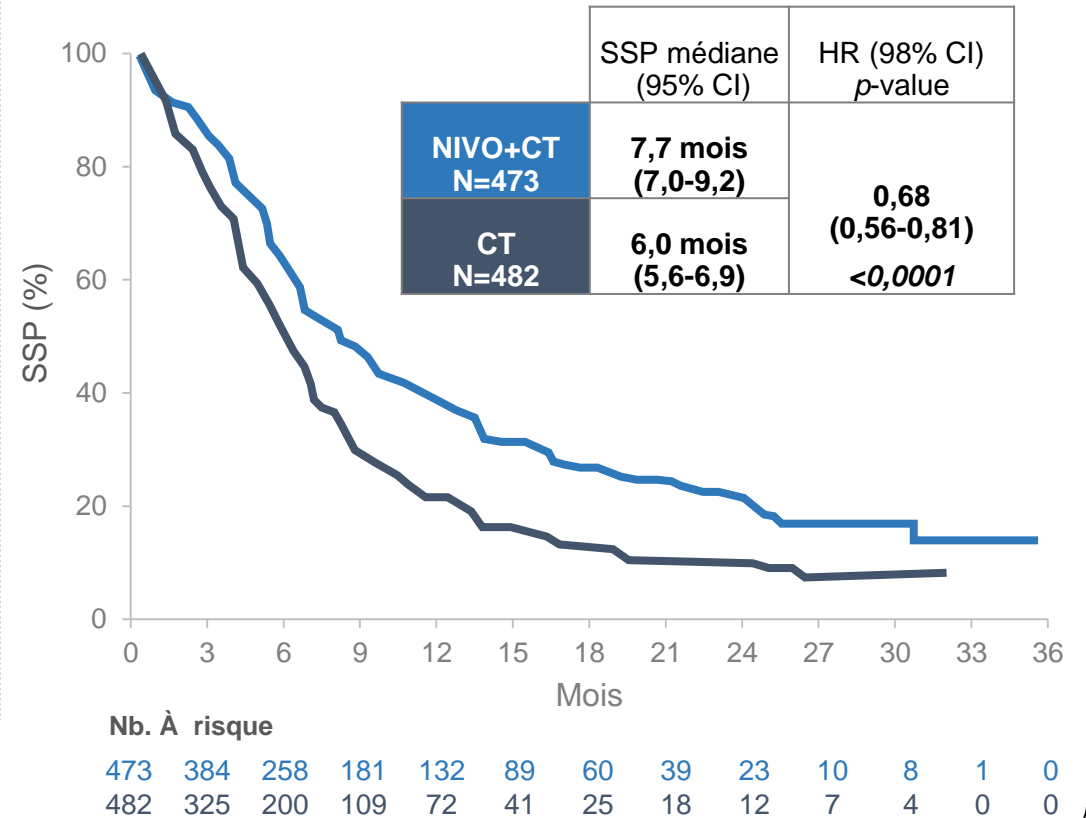
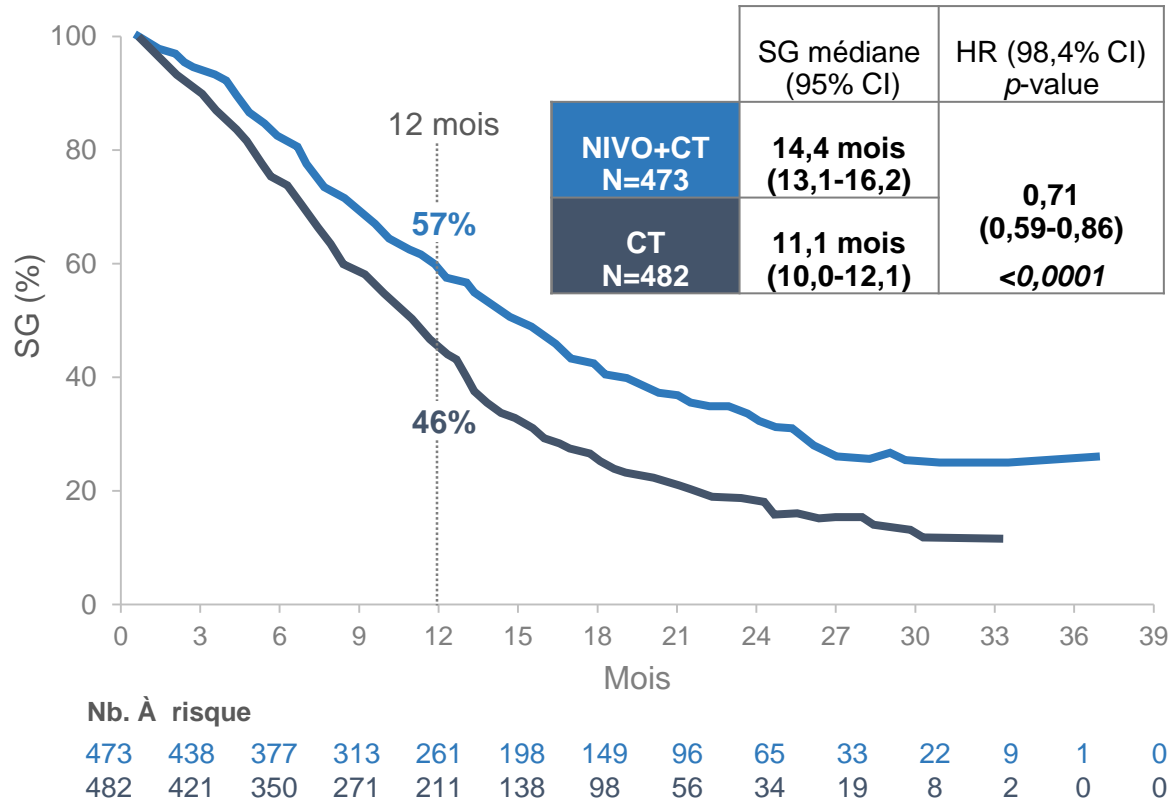
- ▶ **2 critères principaux :** SG et SSP chez les patients avec score CPS ≥ 5
- ▶ Analyse SG chez patients avec score CPS ≥ 1 si critère principal positif



# Nivolumab +/- CT en L1 des ADK œso-gastriques avancés

## Etude CheckMate 649 : SG et SSP score CPS ≥ 5 : étude positive

### Critère principal (PD-L1 CPS ≥ 5)



► Bénéfice de SG et SSP chez les patients PD-L1 CPS ≥ 5

Taux de SG à 12 mois : NIVO-CT : 36%; CTR : 22%

Ce contenu est un rapport et/ou un résumé de communications d'un congrès dont l'objectif est de fournir des informations sur l'état actuel de la recherche ; les données présentées ici sont susceptibles de ne pas être validées par les autorités sanitaires et, à ce titre, ne doivent pas être mises en pratique.

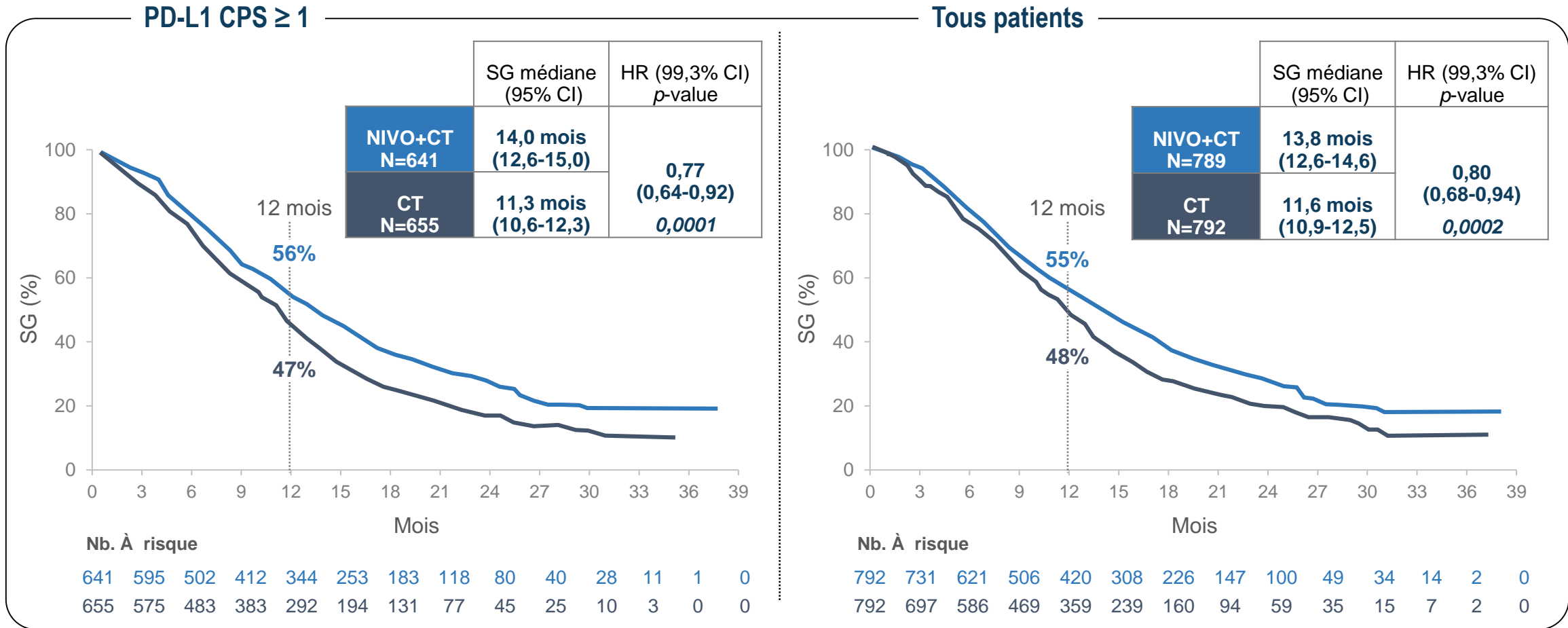




# Nivolumab +/- CT en L1 des ADK œso-gastriques avancés

## Etude CheckMate 649 : critères secondaires SG score CPS ≥ 1 et tous patients

Ce contenu est un rapport et/ou un résumé de communications d'un congrès dont l'objectif est de fournir des informations sur l'état actuel de la recherche ; les données présentées ici sont susceptibles de ne pas être validées par les autorités sanitaires et, à ce titre, ne doivent pas être mises en pratique.



► Bénéfice de SG chez les patients PD-L1 CPS ≥1 et chez tous les patients avec NIVO + CT vs. CT

# Nivolumab +/- CT en L1 des ADK œso-gastriques avancés

## Etude CheckMate 649 : conclusion

Étude positive sur son double critère de SSP et SG dans la population CPS  $\geq 5$   
La CT + NIVO est associée à une augmentation significative :

- de la SG : 14,4 vs. 11,1 mois (HR 0.71, IC95 : 0.59-0.86,  $p < 0,0001$ )
  - Bénéfice également sur l'ensemble de la population (CPS  $\geq 1$ , tous patients) et l'ensemble des sous-groupes
- de la SSP : 7,7 vs. 6 mois (HR 0.68, IC95 : 0.56-0.51,  $p < 0,0001$ )
- du taux de réponse : 60 vs. 45%,  $p < 0,0001$  avec une durée de réponse de 9,5 mois contre 7 mois dans le groupe CT

**L'association FOLFOX/XELOX + NIVO représente un nouveau standard thérapeutique en L1 des ADK gastriques/JOG/œsophage avancés avec CPS  $\geq 5$  ?**

# Cancer de l'œsophage immunothérapie

- **CT + immunothérapie en 1<sup>ère</sup> ligne :**
- **KEYNOTE-590**

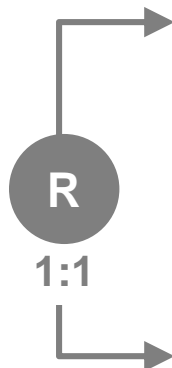
# Cancer de l'œsophage avancé: CT+/-pembrolizumab KEYNOTE-590 (NCT030189719)

## Critères d'inclusion

- ▶ Carcinomes épidermoïdes ou ADK de l'œsophage ou de la JOG Siewert 1
- ▶ Non prétraités
- ▶ ECOG PS 0 ou 1
- ▶ Maladie mesurable (RECIST v1.1)

## Facteurs de stratification:

- Asie vs Non-As
- Epidermoïde vs ADK
- ECOG PS 0 vs 1



**Pembrolizumab 200 mg IV Q3W ≤ 35 cycles  
+ CT**

**5-FU 800 mg/m<sup>2</sup> IV J1-5 Q3W pour ≤ 35 cycles +  
Cisplatine 80 mg/m<sup>2</sup> IV Q3W pour ≤ 6 cycles**

**Placebo<sup>a</sup>  
+ CT**

**5-FU 800 mg/m<sup>2</sup> IV J1-5 Q3W pour ≤ 35 cycles +  
Cisplatine 80 mg/m<sup>2</sup> IV Q3W pour ≤ 6 cycles**

## Critères principaux :

- ▶ SG et SSP (RECIST V1.1, investigator)

## Critères secondaires :

- ▶ Taux de réponse (RECIST v1.1, investigator)
- ▶ Taux de réponse à 9 semaines (RECIST v1.1, investigator)

# Cancer de l'œsophage avancé/ CT+/-pembrolizumab KEYNOTE-590 (NCT030189719)

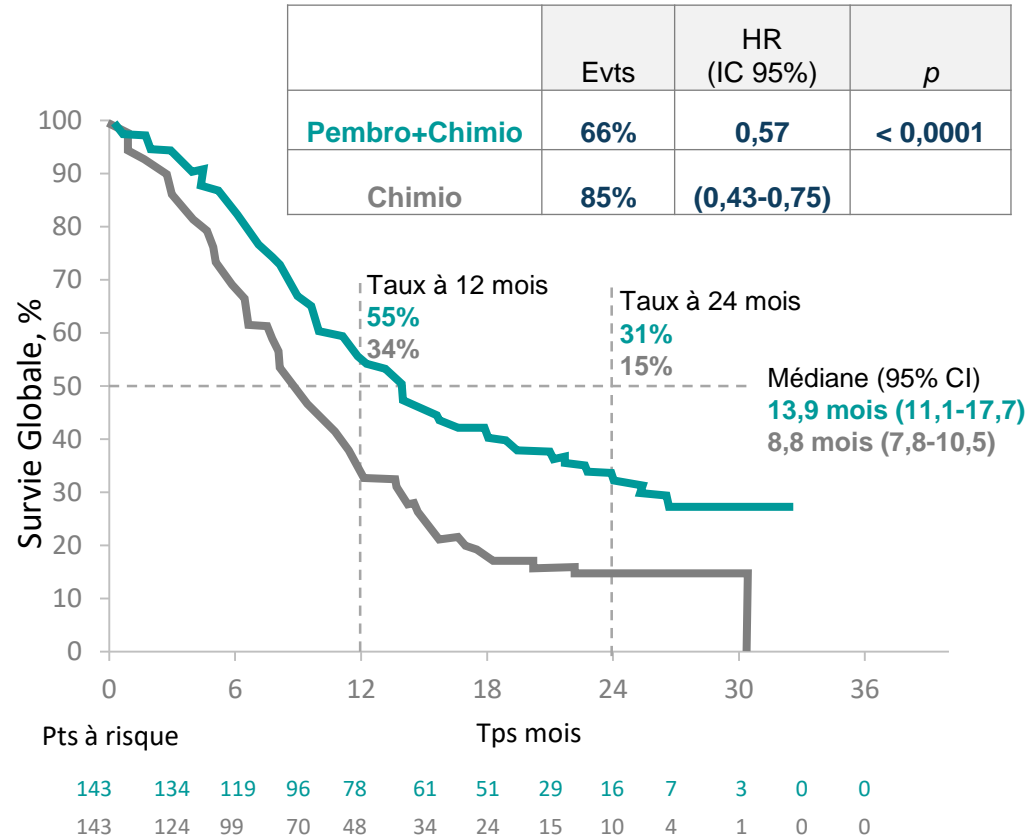
## Caractéristiques des Patients (ITT)

Caractéristiques, n (%)	Pembro + CT (n=373)	CT (n=376)
<b>Âge moyen, ans (intervalle)</b>	<b>64,0 (28-94)</b>	<b>62,0 (27-89)</b>
<b>≥65 ans</b>	<b>172 (46)</b>	<b>15 (40)</b>
<b>Hommes</b>	<b>306 (82,0)</b>	<b>319 (84,8)</b>
<b>Asie</b>	<b>196 (52,5)</b>	<b>197 (52,4)</b>
<b>ECOG PS 1</b>	<b>223 (59,8)</b>	<b>225 (59,8)</b>
<b>Maladie métastatique</b>	<b>344 (92,2)</b>	<b>339 (90,2)</b>
<b>Non résécables, localement avancés</b>	<b>29 (7,8)</b>	<b>37 (9,8)</b>
<b>Epidermoïdes</b>	<b>274 (73,5)</b>	<b>274 (72,9)</b>
<b>Adénocarcinomes</b>	<b>99 (26,5)</b>	<b>102 (27,1)</b>
<b>œsophage</b>	<b>58 (15,5)</b>	<b>52 (13,8)</b>
<b>Jonction</b>	<b>41 (11,0)</b>	<b>50 (13,3)</b>
<b>PD-L1 CPS ≥ 10<sup>a</sup></b>	<b>186 (49,9)</b>	<b>197 (52,4)</b>

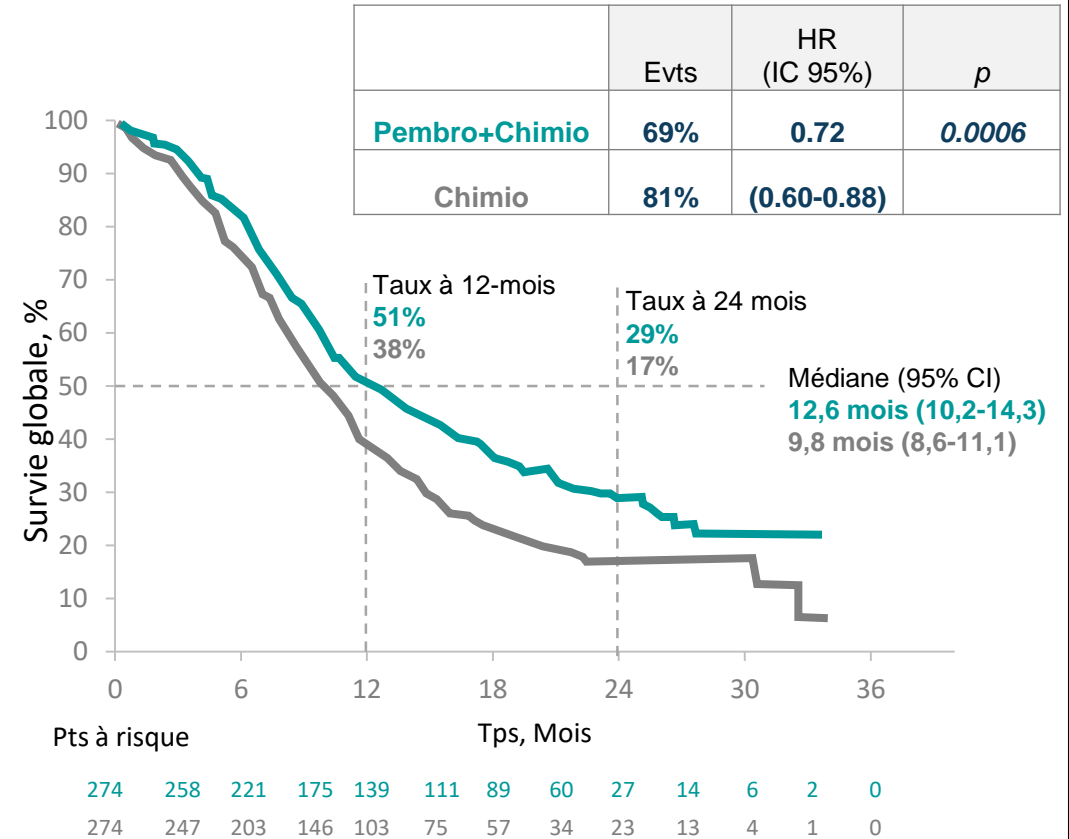
<sup>a</sup> PD-L1 status was not evaluable or missing in 12 patients in the Pembro + Chemo group and 7 patients in the chemo group.  
Date cut-off. July 2, 2020

# Cancer de l'œsophage avancés/ CT+/-pembrolizumab KEYNOTE-590 (NCT030189719) - Survie globale

### Epidermoïdes PD-L1 CPS ≥ 10



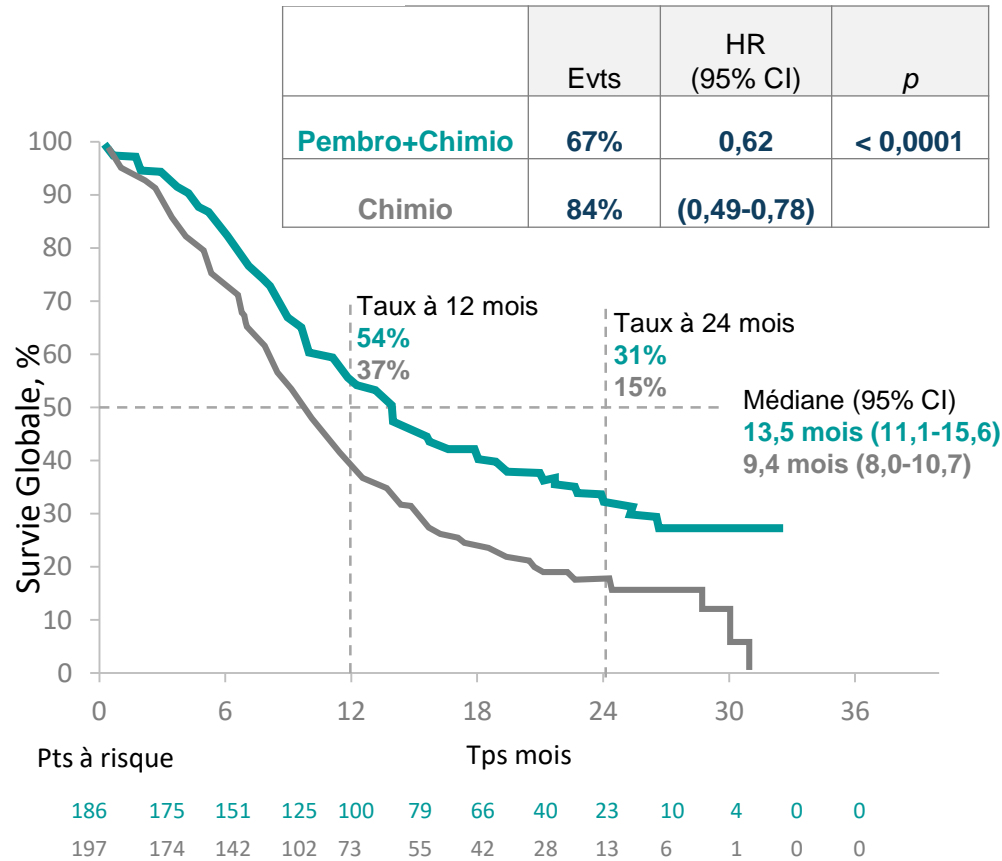
### Epidermoïdes (quel que soit CPS)



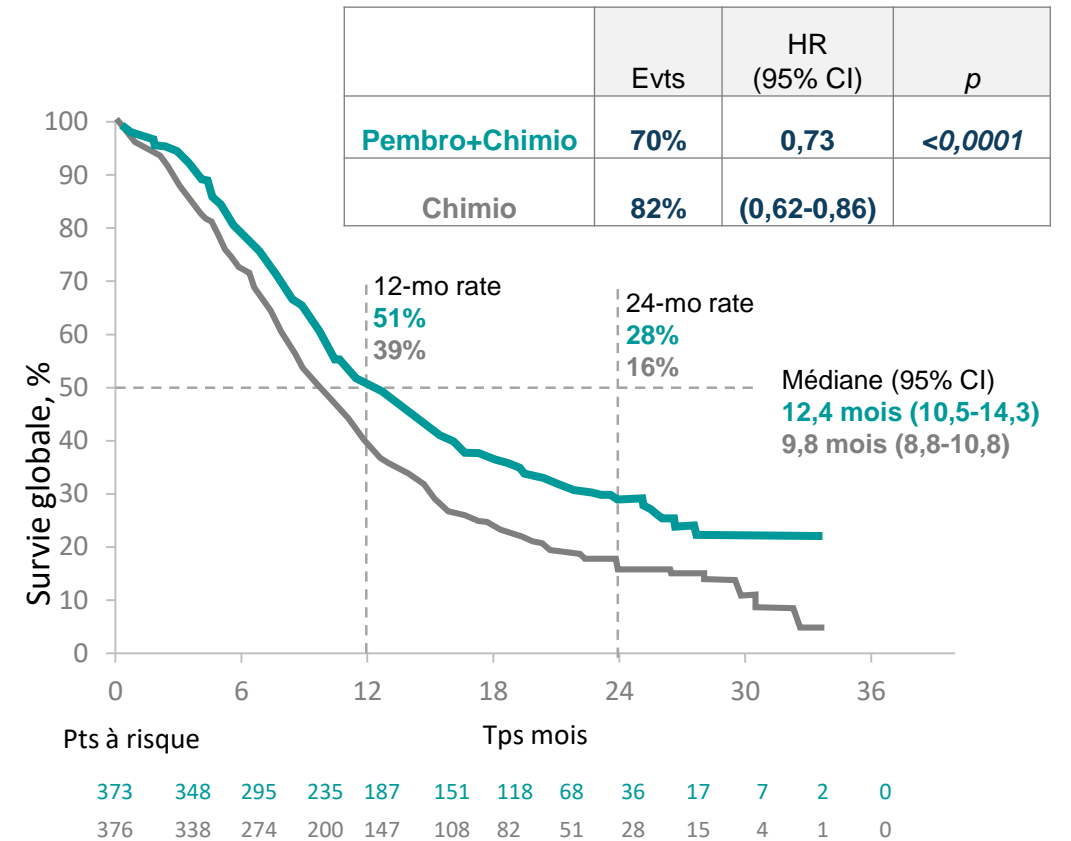
Ce contenu est un rapport et/ou un résumé de communications d'un congrès dont l'objectif est de fournir des informations sur l'état actuel de la recherche ; les données présentées ici sont susceptibles de ne pas être validées par les autorités sanitaires et, à ce titre, ne doivent pas être mises en pratique.

# Cancer de l'œsophage avancés/ CT+/-pembrolizumab KEYNOTE-590 (NCT030189719) - Survie globale

PD-L1 CPS ≥ 10



Population globale



Ce contenu est un rapport et/ou un résumé de communications d'un congrès dont l'objectif est de fournir des informations sur l'état actuel de la recherche ; les données présentées ici sont susceptibles de ne pas être validées par les autorités sanitaires et, à ce titre, ne doivent pas être mises en pratique.



# Cancer de l'œsophage avancés/ CT+/-pembrolizumab

KEYNOTE-590 (NCT030189719)

## Conclusion

Le pembrolizumab en association à la CT permet en cas de cancer de l'œsophage avancé d'augmenter significativement :

- la survie globale,
- la survie sans progression,
- le taux de réponse objective et la durée de réponse,
- avec un bénéfice quelque soit le sous-groupe analysé (type histo et CPS notamment),
- et un profil de tolérance acceptable.

**5FU cisplatine + Pembrolizumab standard de L1 si cancer épidermoïde et/ou PD-L1 CPS  $\geq$  10 ?**



# Take home message

- ▶ **FOLFIRINOX néo-adj** = standard des ADK rectum T3 haut risque/T4 et/ou N+ si moins de 75 ans et *fit*.
- ▶ **Pembrolizumab L1** = standard des CCRm MSI, en attendant l'AMM essai BMS CA209-8HW et SAMCO.
- ▶ **Écho abdo/RP +/- ACE** = standard de surveillance des CCRm stade II et III.
- ▶ **Immunothérapie et cancers oesogastriques** = standard de L1 chimiothérapie + nivolumab, AMM ?, en attendant inclusion dans les essais (BGB 306 et DURIGAST).