Immunothérapie et tumeurs œsogastriques

Dr Clémentine Peyramaure, Oncologue médicale - CHU Limoges

Conflits d’intérêt

- Aucun

Plan

- Etat des lieux
- Nivolumab + chimiothérapie = nouveau standard en 1ère ligne des cancers gastro-oesophagiens (GEA) localement avancés HER2 - ?
- Pembrolizumab + chimiothérapie = nouveau standard dans les cancers œsophagiens avancés ?
- Arrivée de l'immunothérapie en situation adjuvante dans les cancers œsophagiens et de la jonction?

Etat des lieux

Cancers gastriques + jonction

- Mauvais pronostic
  - Localisés = 64.1% à 5 ans
  - Métastatiques ≤ 5% à 5 ans
- Survie moyenne < 1 an pour les cancers HER2- en 1ère ligne
- Nombre de ligne limitée:
  - L2 ≈ 40%
  - L3 < 20%

Cancer de l'œsophage

- Mauvais pronostic
  - Survie à 5 ans = 18%
  - Variation entre 4-40% selon le stade et l'histologie
- 2 histologies
  - Adénocarcinomes (ADK)
  - Carcinomes épidermoïdes (CE)

Nivolumab + chimiothérapie = nouveau standard en 1ère ligne des GEA localement avancés HER2 -?

Nivolumab + chemotherapy vs chemotherapy as first-line treatment for advanced gastric cancer /gastroesophageal junction cancer / esophageal adenocarcinoma: first results of the CheckMate 649 study

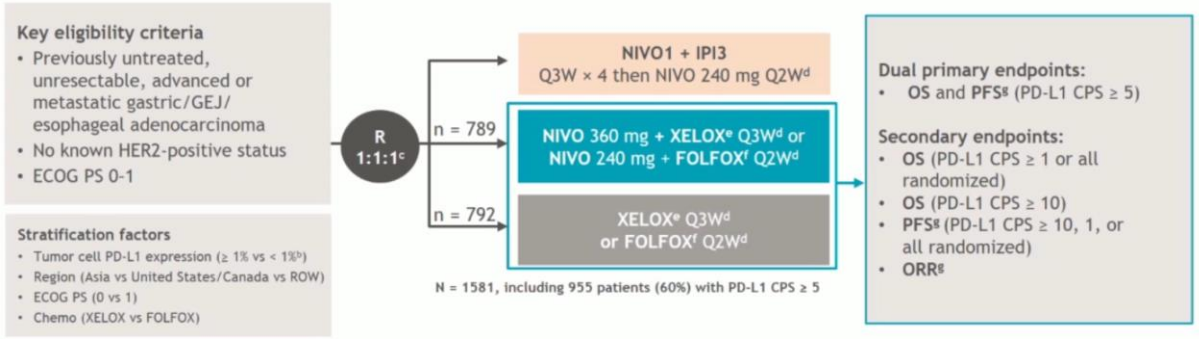
M. Moehler, K. Shitara, M. Garrido, P. Salman, L. Shen, L. Wyrwicz, K. Yamaguchi, T. Skoczylas, A.C. Bragagnoli, T. Liu, M. Schenker, P. Yanez, M. Tehfe, V. Poulart, D. Cullen, M. Lei, K. Kondo, M. Li, J.A. Ajani, Y.Y. Janjigian

Nivolumab + chemotherapy vs chemotherapy alone in patients with previously untreated advanced or recurrent gastric / gastroeophageal junction cancer: ATTRACTION-4 (ONO-4538-37) study

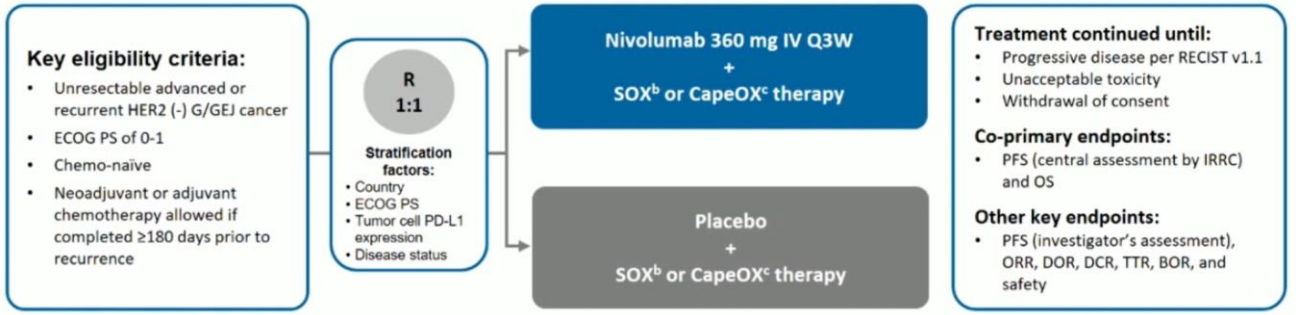
N. Boku, M.H. Ryu, D.-Y. Oh, S.C. Oh, H.C. Chung, K.-W. Lee, T. Omori, K. Shitara, S. Sakuramoto, I.J. Chung, K. Yamaguchi, K. Kato, S.J. Sym, S. Kadowaki, K. Tsuji, J.-S. Chen, L.-Y. Bai, L.-T. Chen, Y.-K. Kang

Design

CheckMate 649



ATTRACTION-4



Caractéristiques

	CheckMate 649	Attraction-4
Design de l'étude	Phase III randomisée Ouverte	Phase III randomisée Bras contrôle avec placebo
Population	Générale (75%) / Asiatique (25%)	Asiatique (Japon, Corée, Taiwan)
Site tumoral	Œsophage (12%) Jonction œsogastrique (18%) Estomac (70%)	Jonction œsogastrique (11%) Estomac (89%)
Stade	Métastatique (96%)	Avancé (77%) / Récidivant (23%)
Chimiothérapie	CAPOX (50%) FOLFOX (50%)	CAPOX (36%) SOX* (64%)
Objectif principal	OS et PFS CPS ≥ 5	OS et PFS

SOX = S-1 (Tegafur-gimeracil-oteracil potassium) + Oxaliplatine

Résultats

OS	CheckMate 649 (PDL1 CPS ≥ 5)	Attraction-4
Médiane, Mois	14.4 vs 11.1	17.45 vs 17.15
Gain, Mois	3.3	0.3
HR IC95%	0.71 (0.59 – 0.86) p< 0.0001	0.90 (0.75 – 1.08) p 0.257

PFS	CheckMate 649 (PDL1 CPS ≥ 5)	Attraction-4
ORR (%)	60 vs 45 (p < 0.0001)	57.5 vs 47.8 (p 0.0088)
Médiane, Mois	7.7 vs 6	10.45 vs 8.34
Gain, Mois	1.7	2.11
HR IC95%	0.68 (0.56 – 0.81) p < 0.0001	0.68 (0.51 – 0.90) p 0.0007

Effets indésirables (EI)

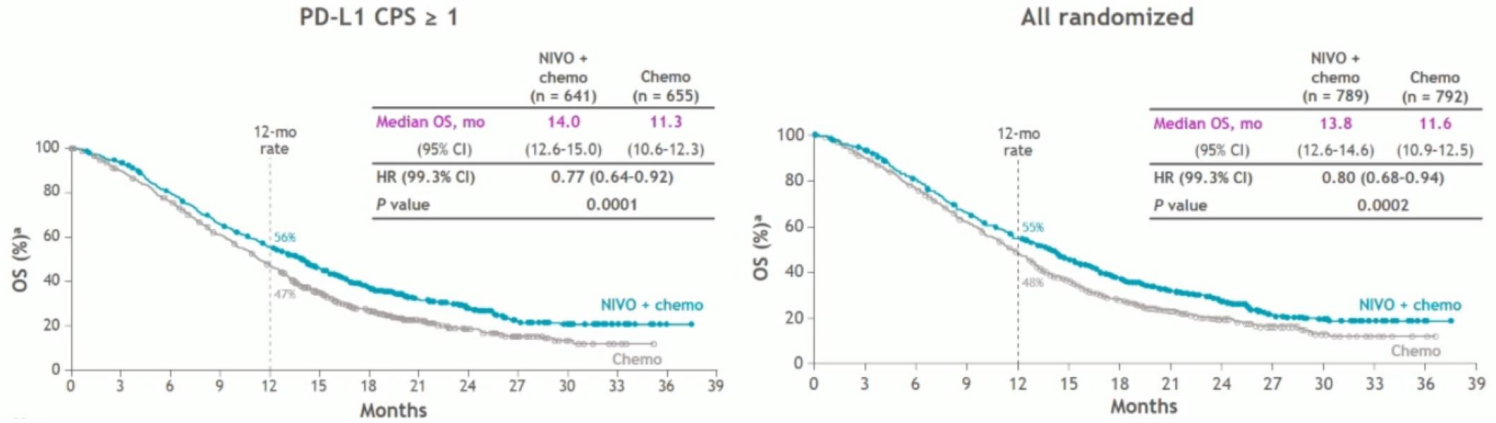
	CheckMate 649		Attraction-4	
	Nivolumab + CT	CT	Nivolumab + CT	Placébo + CT
EI grades 3/4, %	59	44	57.1	48.6
Arrêt du protocole en rapport avec EI, %	8	5	6	5
Décès lié au protocole, %	2	< 1	2	2

- Augmentation globale des EI dans le bras associant chimiothérapie (CT) et le nivolumab
- Toxicités immuno-induites attendues (endocrine, hépatique, pulmonaire…)

Conclusions

- Les 2 études ont remplie leurs objectifs principaux:
  - Checkmate 649: ↗OS et ↗PFS
  - Attraction 4: ↗ PFS mais pas d'amélioration de la survie globale

- Importance des biomarqueurs (expression de PD-L1) ?



- Nouveau standard (y compris dans les pays asiatiques?)

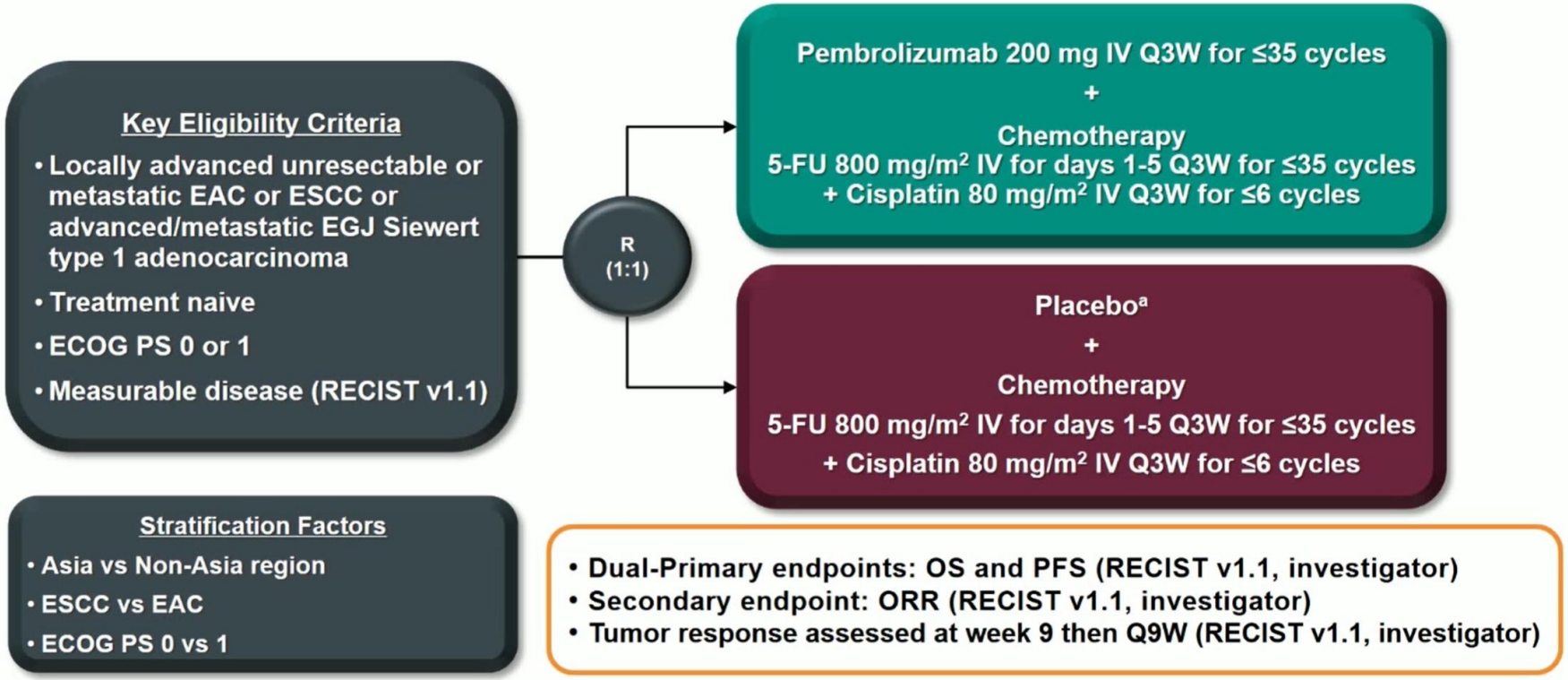
VIRTUAL 2020 ESMO congress

Pembrolizumab + Chimiothérapie = nouveau standard dans les cancers œsophagiens avancés ?

Pembrolizumab Plus Chemotherapy Versus Chemotherapy as First-Line Therapy in Patients With Advanced Esophageal Cancer: The Phase 3 KEYNOTE-590 Study

Ken Kato,[1] Jong-Mu Sun,[2] Manish A. Shah,[3] Peter Enzinger,[4] Antoine Adenis,[5] Toshihiko Doi,[6] Takashi Kojima,[6] Jean-Philippe Metges,[7] Zhigang Li,[8] Sung-Bae Kim,[9] Byoung Chul Cho,[10] Wasat Mansoor,[11] Shau-Hsuan Li,[12] Patrapim Sunpaweravong,[13] Maria Alsina Maqueda,[14] Eray Goekkurt,[15] Qi Liu,[16] Sukrut Shah,[16] Pooja Bhagia,[16] Lin Shen[17]

Design



[a]Saline IV Q3W for ≤35 cycles. All treatments were continued for the specified number of cycles or until disease progression, intolerable toxicity, withdrawal of consent, or physician decision; EAC, esophageal adenocarcinoma; EGJ, esophagogastric junction, ESCC, esophageal squamous cell carcinoma.

Caractéristiques

Design	Phase III randomisée (1:1) Bras contrôle avec placébo
Population	Générale / Asiatique (52%)
Histologie	Carcinome épidermoïde (73%) / Adénocarcinome (27%)
Stade	Métastatique (> 90%)
Performans status	PS0 (30%) / PS1 (60%)
PD-L1 CPS ≥ 10	50%
Objectifs principaux	OS + PFS
Objectif secondaire	ORR

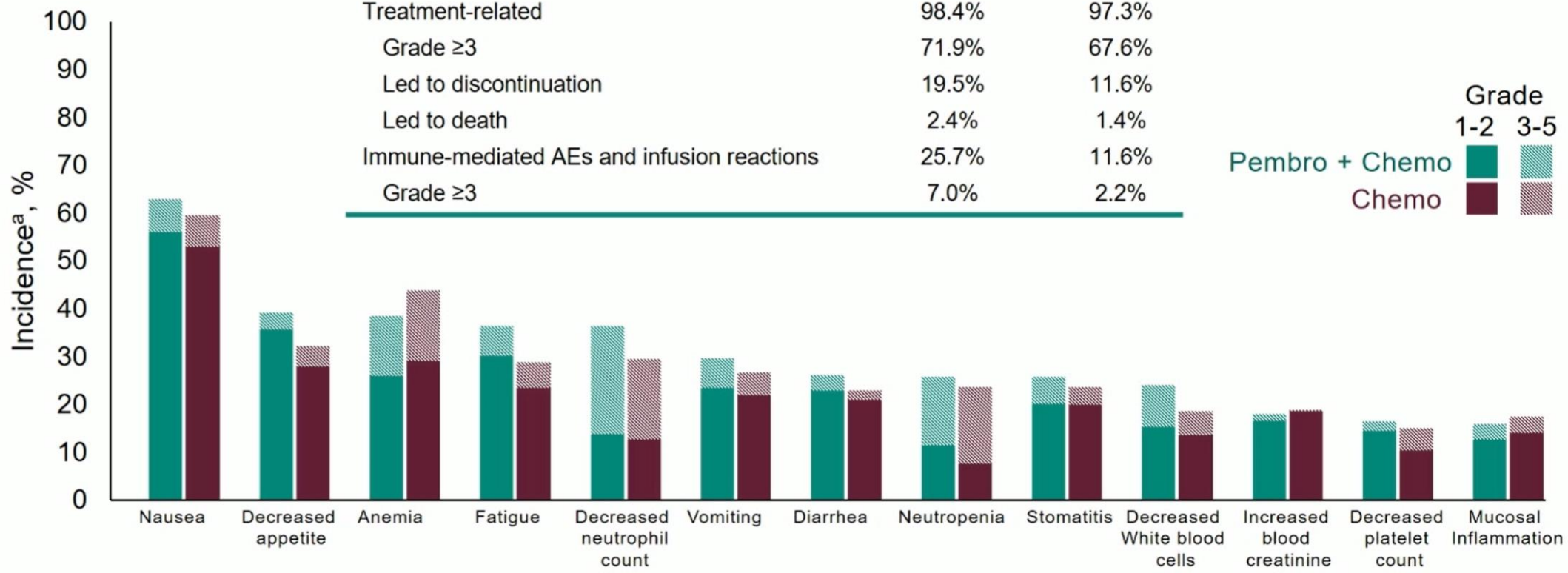
Résultats

OS, CPS ≥ 10	CE	Toutes tumeurs
Médiane, mois	13.9 vs 8.8	13.5 vs 9.4
Gain, mois	5.1	4.1
HR IC95%	0.57 (0.43-0.75) p < 0.0001	0.62 (0.49 -0.78) p < 0.0001

PFS	CPS ≥ 10	Toutes tumeurs
Médiane, mois	7.5 vs 5.5	6.3 vs 5.8
Gain, mois	2	0.5
HR IC95%	0.51 (0.41 – 0.65) p <0.0001	0.65 (0.54 – 0.78) p <0.0001

Effets indésirables

AEs	Pembro + Chemo N = 370	Chemo N = 370
Any	100%	99.5%
Treatment-related	98.4%	97.3%
Grade ≥3	71.9%	67.6%
Led to discontinuation	19.5%	11.6%
Led to death	2.4%	1.4%
Immune-mediated AEs and infusion reactions	25.7%	11.6%
Grade ≥3	7.0%	2.2%



Conclusions

- Résultats significativement positifs quel que soit le statut PD-L1
  - Survie globale à 2 ans de 29% vs 17% => non mature
- Maximum de bénéfice pour les carcinomes épidermoïdes ayant un CPS ≥ 10
- Interprétation limite pour les adénocarcinomes

VIRTUAL 2020 ESMO congress

Arrivée de l'immunothérapie en situation adjuvante dans les cancers œsophagiens et de la jonction?

Adjuvant nivolumab in resected esophageal or gastroesophageal junction cancer following neoadjuvant chemoradiation therapy: first results of the CheckMate 577 study

Ronan J. Kelly,[1] Jaffer A. Ajani,[2] Jaroslaw Kuzdzal,[3] Thomas Zander,[4] Eric Van Cutsem,[5] Guillaume Piessen,[6] Guillermo Mendez,[7] Josephine Feliciano,[8] Satoru Motoyama,[9] Astrid Lièvre,[10] Hope Uronis,[11] Elena Elimova,[12] Cecile Grootscholten,[13] Karen Geboes,[14] Jenny Zhang,[15] Lili Zhu,[15] Ming Lei,[15] Kaoru Kondo,[15] James M. Cleary,[16] Markus Moehler[17]

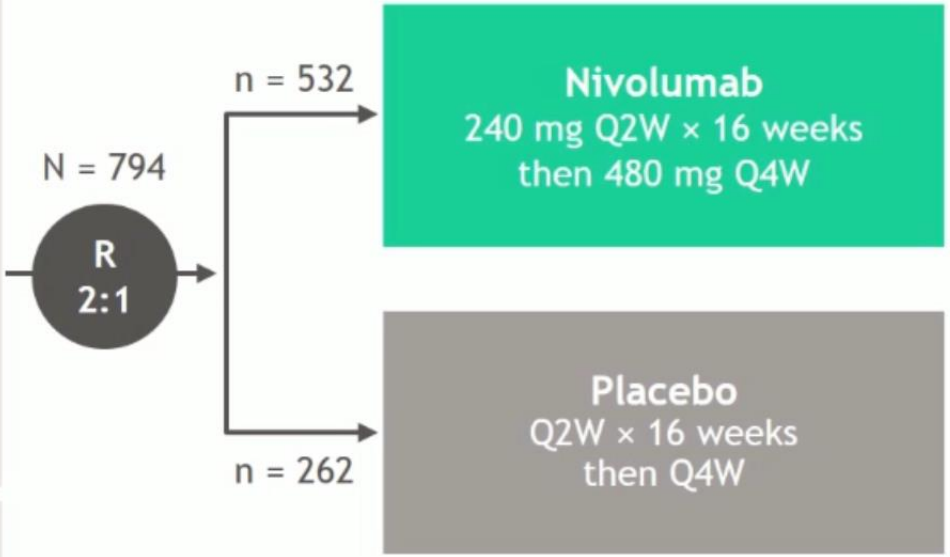
Design

Key eligibility criteria

- Stage II/III EC/GEJC
- Adenocarcinoma or squamous cell carcinoma
- Neoadjuvant CRT + surgical resection (R0,[b] performed within 4-16 weeks prior to randomization)
- Residual pathologic disease
  - ≥ ypT1 or ≥ ypN1
- ECOG PS 0-1

Stratification factors

- Histology (squamous vs adenocarcinoma)
- Pathologic lymph node status (≥ ypN1 vs ypN0)
- Tumor cell PD-L1 expression (≥ 1% vs < 1%[c])



Total treatment duration of up to 1 year[d]

Primary endpoint:

- DFS[e]

Secondary endpoints:

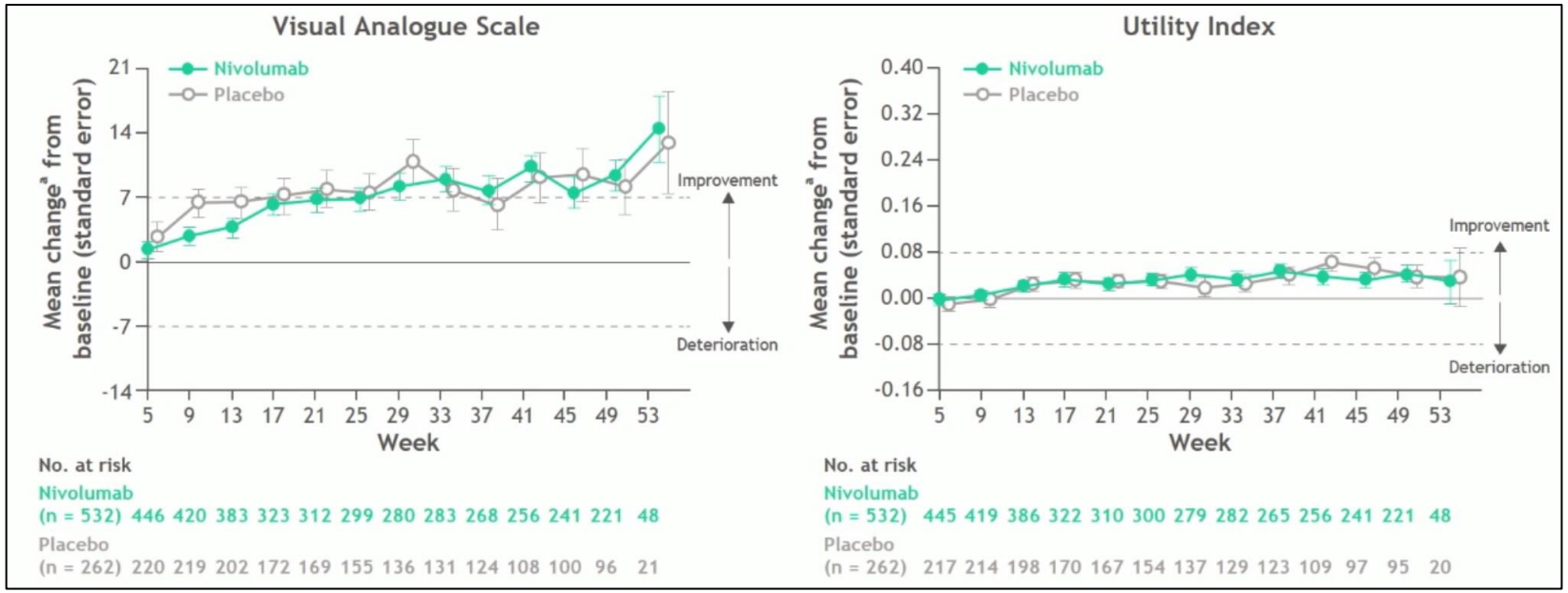
- OS[f]
- OS rate at 1, 2, and 3 years

Caractéristiques

Design	Phase III randomisée, double aveugle Bras contrôle placébo
Population	Europe (38%) / US et Canada (32%) / asiatique (13%) / autre (16%)
Histologie	CE (30%) / ADK (70%)
Stade	II (30%) / III (60%)
Performans status	0 (60%) / I (40%)
≥ ypN1	≥ 57%
PD-L1 ≥ 1%	15%
Objectifs principaux	DFS
Objectif secondaire	OS

Résultats

DFS	Résultats
Médiane, mois	22.4 vs 11
Gain, mois	11.4
HR IC95%	0.69 (0.56 – 0.86) p =0.0003



Effets indésirables

- Pas de nouveau signal de toxicité
  - EI les plus fréquents dans chaque bras: asthénie, diarrhée, prurit, rash
  - EI immuno induits: pneumopathie, rash ++++
- Grades 3-4:
  - Tout EI: 5% vs 1%
  - EI Immuno induits ≤ 1% et aucun grade 5

Conclusions

- 1ère étude positive en adjuvant pour les inhibiteurs des checkpoints dans les tumeurs gastro-intestinales
- DFS ≠ standard pour changer les recommandations dans les tumeurs œso-gastriques
  - Attente des résultats de l'OS
  - OS = objectif secondaire
- Bonne tolérance
- Qualité de vie respectée

Merci pour votre attention