

Les « scoops » en oncologie digestive

Pr David Tougeron,

Onco-gastro-entérologue - CHU de Poitiers

Dr Denis Smith

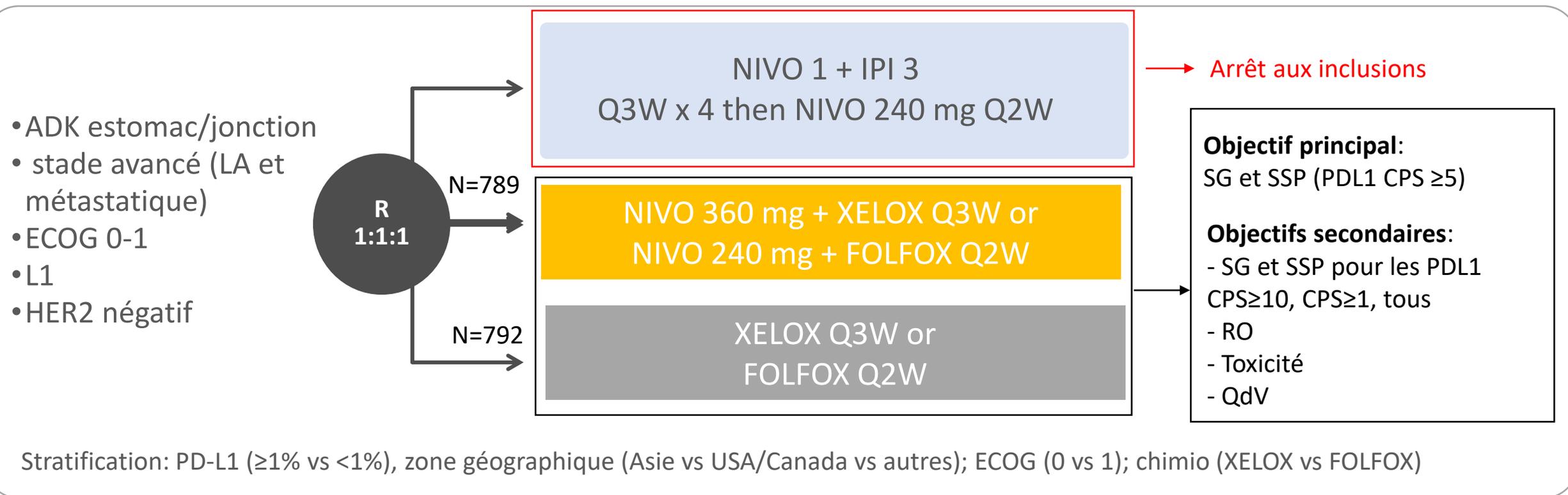
Onco-gastro-entérologue - CHU de Bordeaux

Cancers oeso-gastriques

David Tougeron
CHU de Poitiers

CHECKMATE 649: Nivo+chimio vs chimio en première ligne du cancer avancé de l'estomac

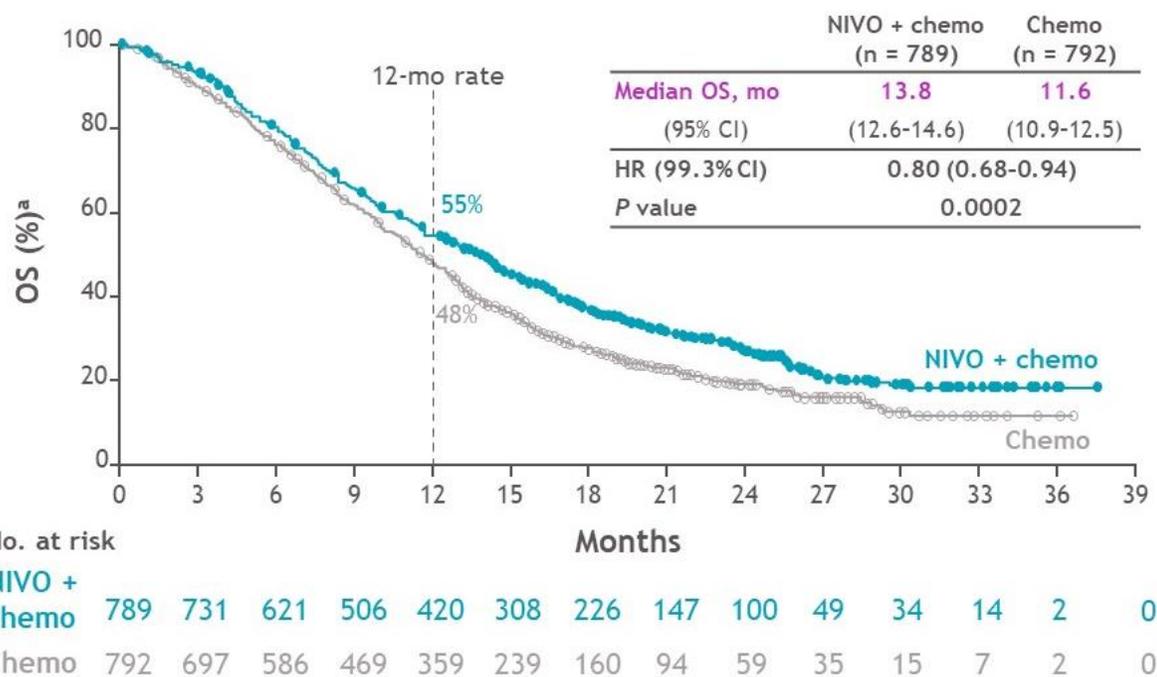
- Etude de phase III internationale.
- 1^{er} résultats communiqués à l'ESMO 2020.
- Présentation à l'ASCO 2021 des résultats pour tous les groupes CPS PD-L1.



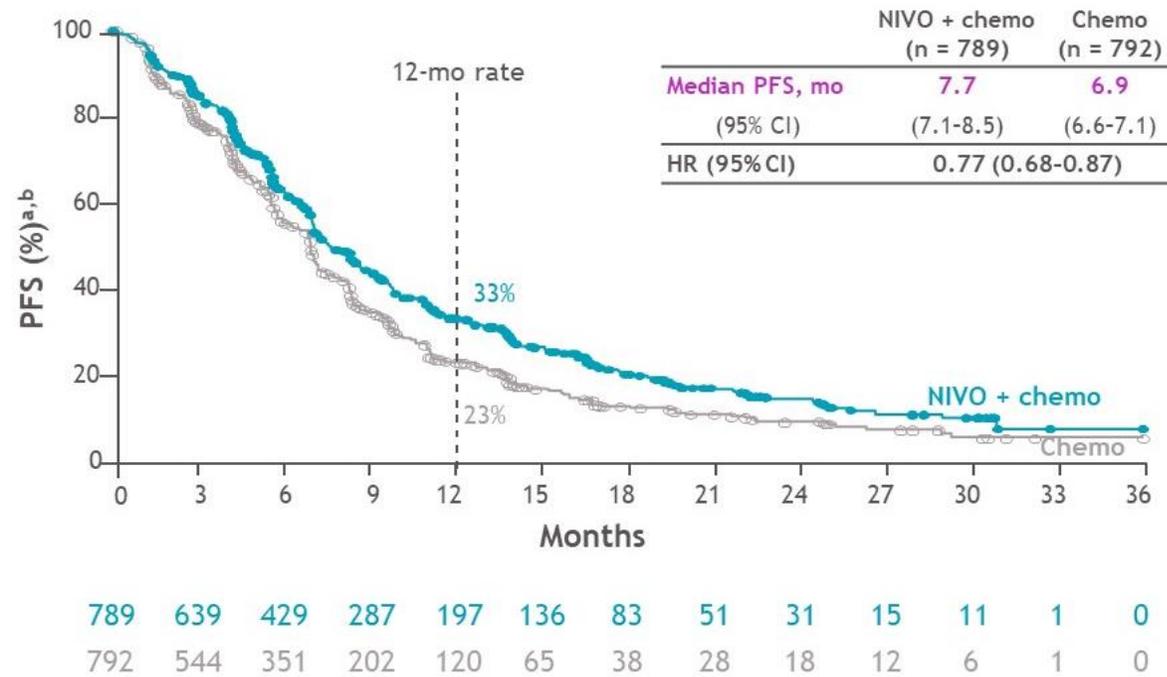
CHECKMATE 649: Nivo+chimio vs chimio en première ligne du cancer avancé de l'estomac

Tous les patients

Overall survival



Progression-free survival



→ Amélioration significative de la SG et SSP pour la population globale

CHECKMATE 649: Nivo+chimio vs chimio en première ligne du cancer avancé de l'estomac

Analyse de sous-groupes selon le CPS PDL1

PD-L1 CPS ^a	Number of patients, n	Median, months		Unstratified HR ^b	Unstratified HR (95% CI)	
		NIVO + chemo	Chemo			
Overall survival						
Overall (N = 1581)		13.8	11.6	0.79		
< 1	265	13.1	12.5	0.92		
≥ 1	1296	14.0	11.3	0.76		
< 5	606	12.4	12.3	0.94		
≥ 5	955	14.4	11.1	0.70		
Progression-free survival						
		7.7	6.9	0.77		
< 1	265	8.7	8.1	0.93		
≥ 1	1296	7.5	6.9	0.75		
< 5	606	7.5	8.2	0.93		
≥ 5	955	7.7	6.1	0.69		

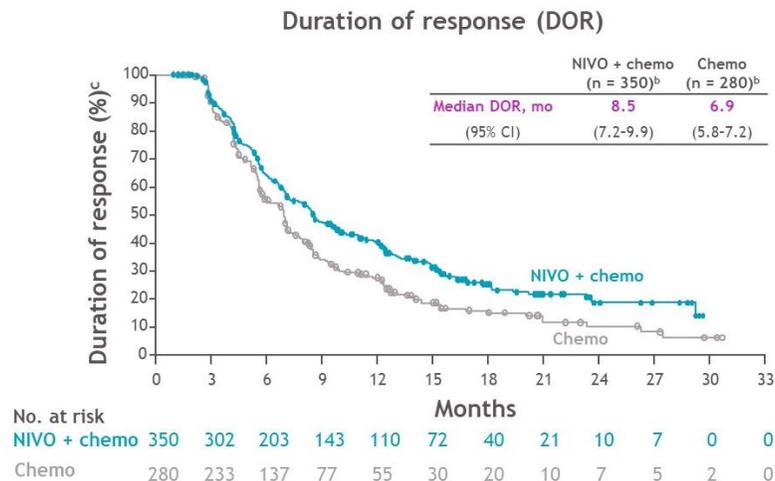
→ Amélioration significative de la SG/SSP pour les CPS≥5

→ Pas d'amélioration de la SG/SSP pour les CPS<5

CHECKMATE 649: Nivo+chimio vs chimio en première ligne du cancer avancé de l'estomac

Tous les patients

	NIVO + chemo (n = 603) ^a	Chemo (n = 608) ^a
ORR, %	58	46
95% CI	54-62	42-50
Best overall response, %		
Complete response	10	6
Partial response	48	40
Stable disease	28	33
Progressive disease	7	10
Not evaluable	7	11



→ Meilleur taux de réponse et durée de réponse plus longue pour le bras chimio+NIVO

Analyse de sous-groupes selon le CPS PDL1

PD-L1 CPS ^c	Number of patients, n	Objective response rate, %		Unweighted ORR difference, ^d %	Unweighted ORR difference, ^d % (95% CI)
		NIVO + chemo	Chemo		
Overall (N = 1211)		58	46	12	
< 1	178	51	41	9	
≥ 1	1019	60	46	13	
< 5	428	55	46	9	
≥ 5	769	60	45	15	

→ Amélioration du taux de réponse objective, et ce quelque soit le CPS PDL1

CHECKMATE 649: Nivo+chimio vs chimio en première ligne du cancer avancé de l'estomac

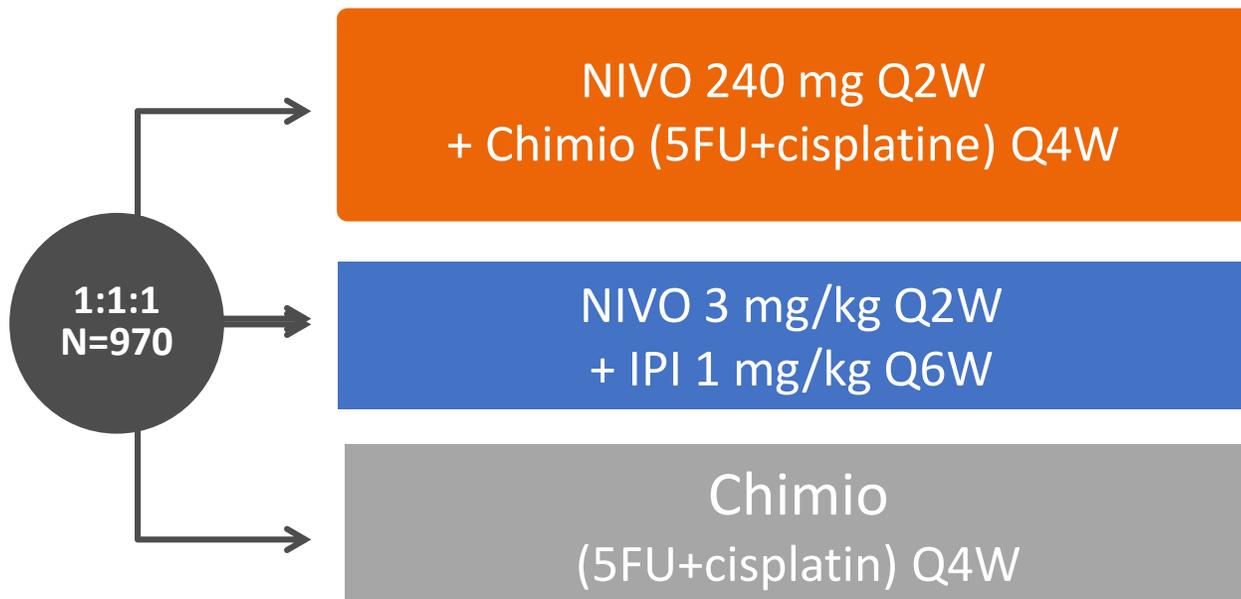
- En première ligne du cancer avancé de l'estomac:
 - La chimio + NIVO améliore significativement la SG et la SSP pour les tumeurs PDL1 CPS ≥ 5 (=objectif principal), mais pas pour les CPS < 5 .
- Le profil de tolérance est satisfaisant (toxicité grade 3-4 $< 5\%$ des patients), avec maintien de la qualité de vie.
- Résultats bien meilleurs que la combinaison 5FU-cisplatine + Pembro (KEYNOTE-062).
- Autres biomarqueurs (MSI, POLE, score immuno...) ?

→ Ces résultats valident l'intérêt du **NIVO+chimio à base d'oxaliplatine en L1 des adénocarcinomes HER2 négatif de l'estomac et la jonction oeso-gastrique métastatique PD-L1 CPS ≥ 5** : AMM et remboursement en France ?

CHECKMATE 648 : Nivo+Ipi vs Nivo+chimio vs chimio en première ligne du cancer épidermoïde de l'oesophage

Etude de phase III internationale

- CE avancé (LA et métastatique)
- ECOG 0-1
- L1
- Maladie mesurable



Objectif principal:
SG et SSP (PDL1 \geq 1%)

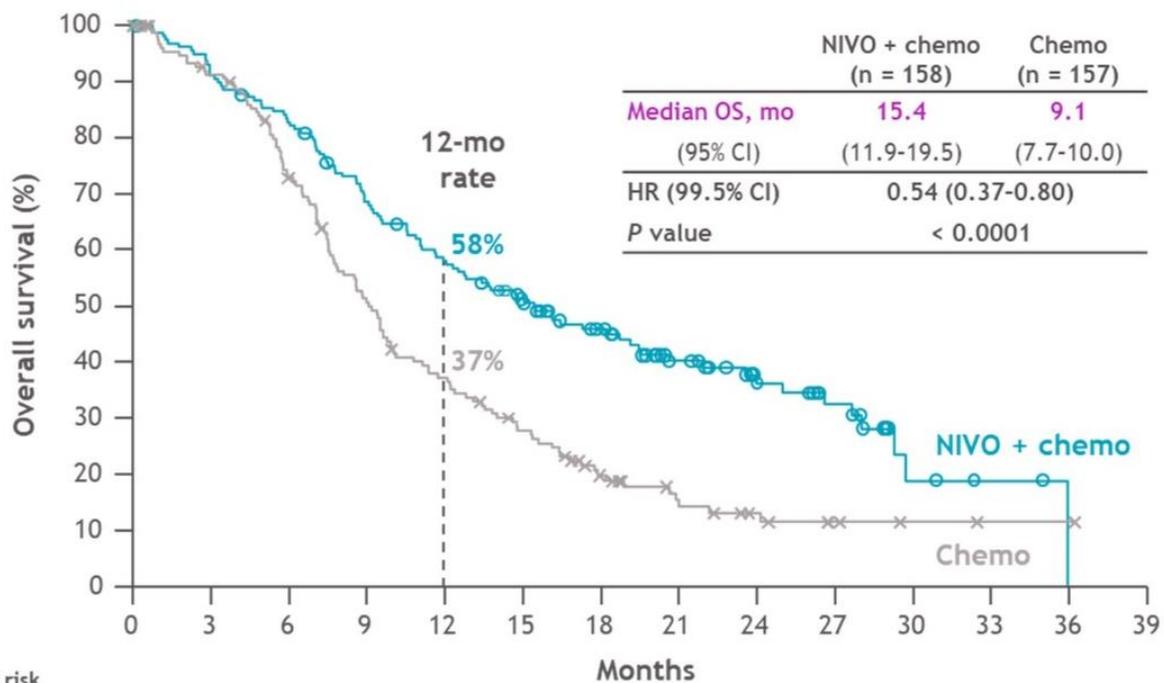
Objectifs secondaires:
SG, SSP
RO (PDL1 \geq 1% & tous)

Stratification: zone géographique (Asie Est vs reste de l'Asie vs autres); ECOG (0 vs 1); nombre de sites métastatiques (\leq 1 vs \geq 2)

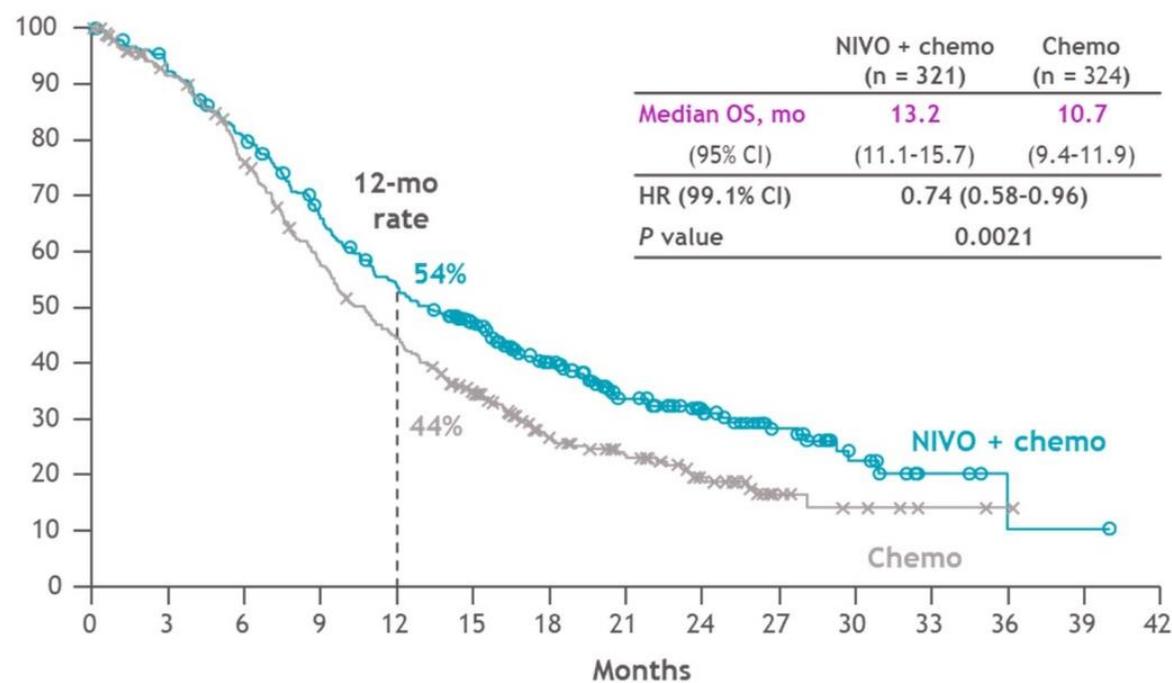
CHECKMATE 648: Nivo+Ipi vs Nivo+chimio vs chimio en première ligne du cancer épidermoïde de l'oesophage

Survie globale: NIVO+chimio vs chimio

Primary endpoint (tumor cell PD-L1 \geq 1%)^a

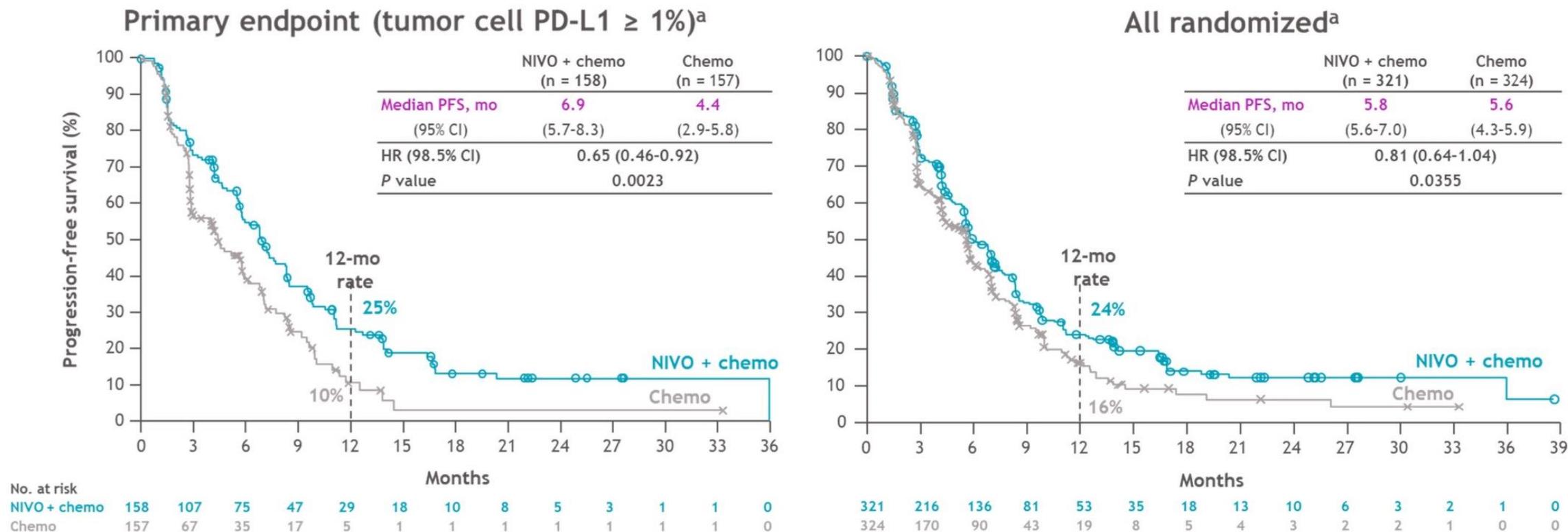


All randomized^a



CHECKMATE 648: Nivo+Ipi vs Nivo+chimio vs chimio en première ligne du cancer épidermoïde de l'oesophage

Survie sans progression: NIVO+chimio vs chimio

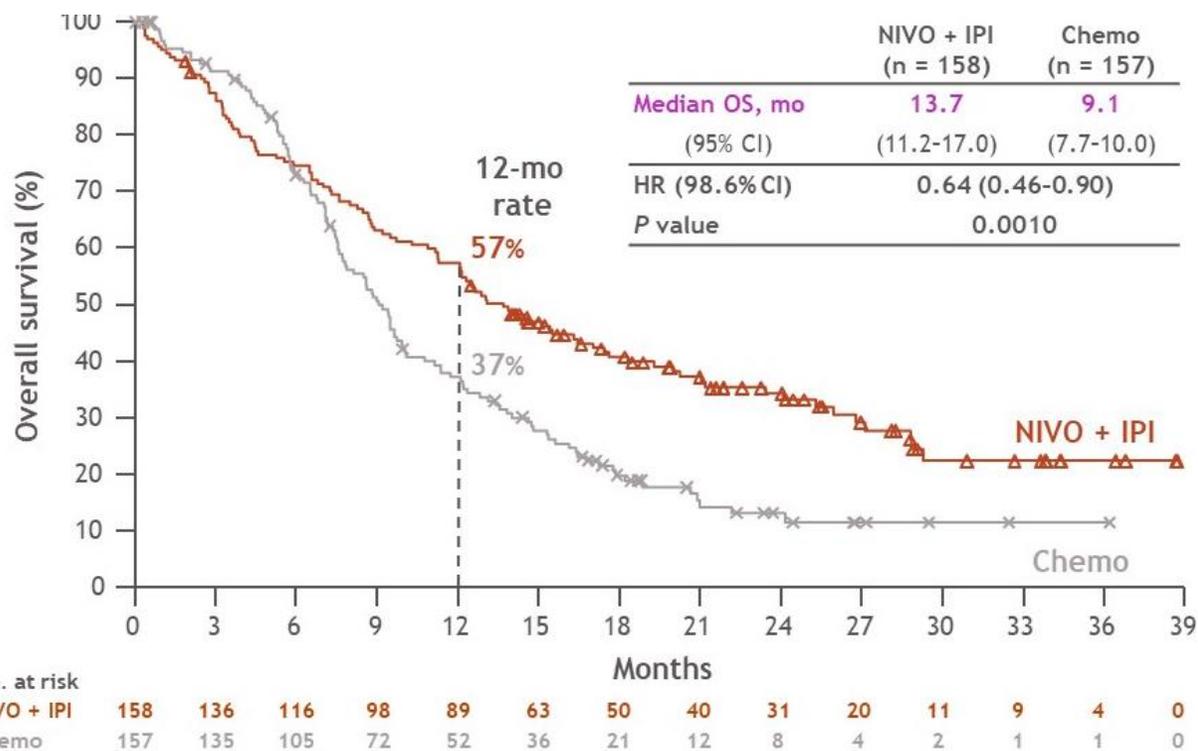


- Amélioration de la SG et SSP avec un bénéfice plus important pour les PDL1 ≥1%
- En analyse de sous groupe, pas de bénéfice pour les tumeurs PDL1<1%

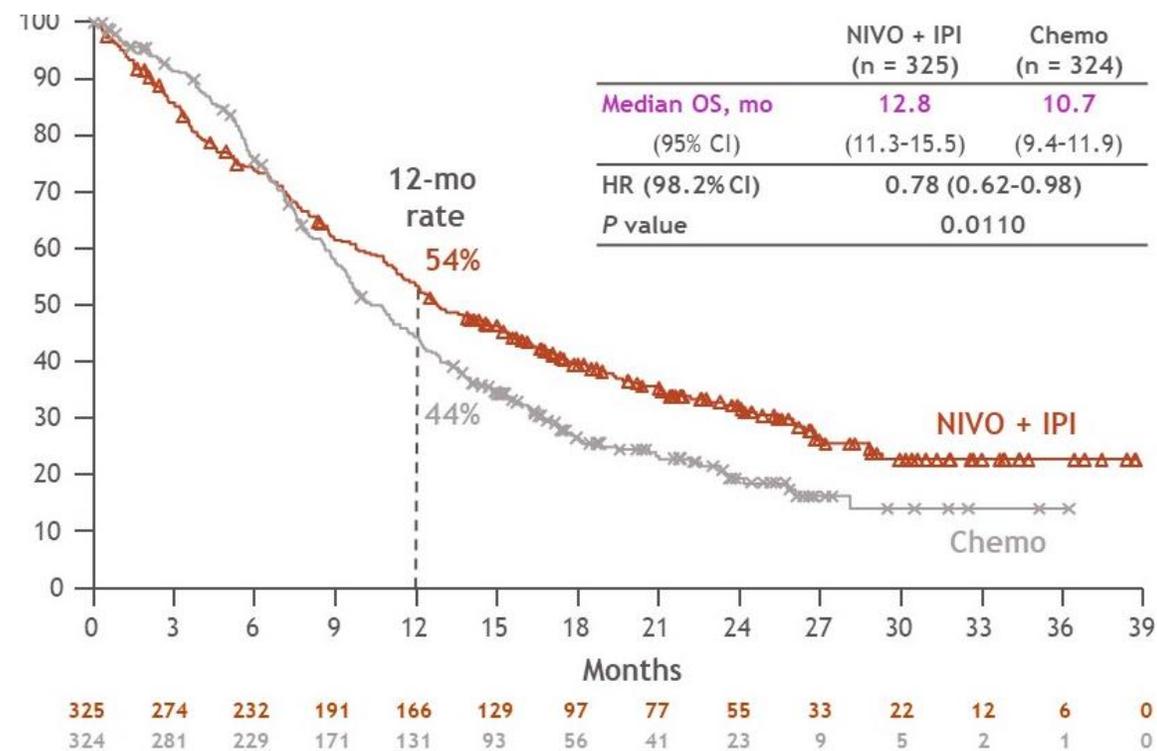
CHECKMATE 648: Nivo+Ipi vs Nivo+chimio vs chimio en première ligne du cancer épidermoïde de l'oesophage

Survie globale: NIVO+IPI vs chimio

Primary endpoint (tumor cell PD-L1 ≥ 1%)^a



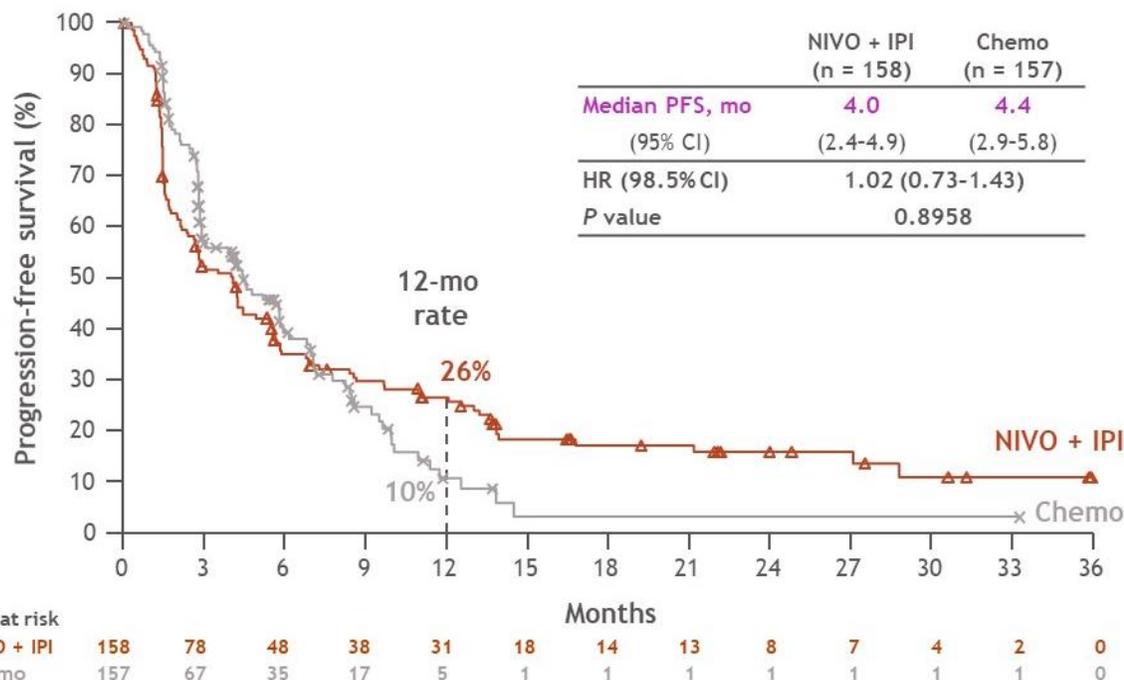
All randomized^a



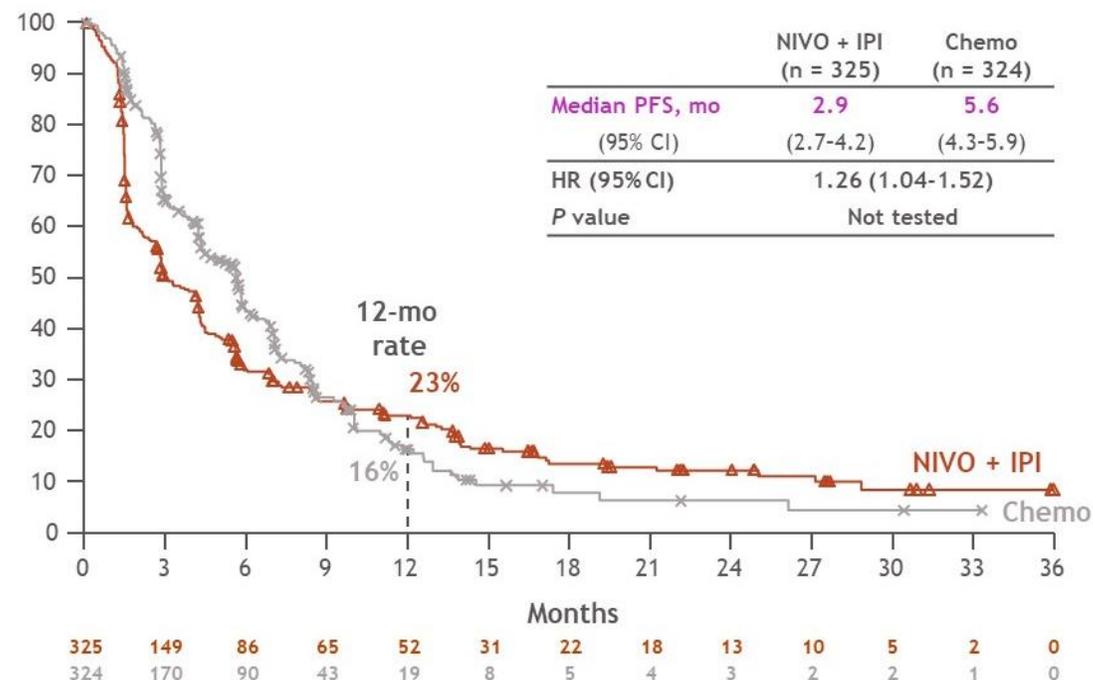
CHECKMATE 648: Nivo+Ipi vs Nivo+chimio vs chimio en première ligne du cancer épidermoïde de l'oesophage

Survie sans progression: NIVO+IPI vs chimio

Primary endpoint (tumor cell PD-L1 \geq 1%)^a



All randomized^a



- Amélioration de la SG mais pas de la SSP avec des courbes qui se croisent ...
- En analyse de sous groupe, pas de bénéfice pour les tumeurs PD-L1<1%

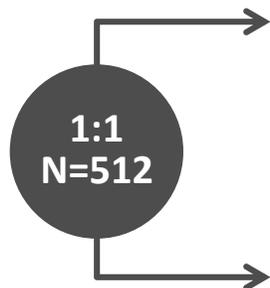
CHECKMATE 648: Nivo+Ipi vs Nivo+chimio vs chimio en première ligne du cancer épidermoïde de l'oesophage

- En première ligne du cancer épidermoïde de l'oesophage avancé, par rapport à la chimio:
 - La chimio + NIVO améliore significativement la SG et la SSP chez les PD-L1>1%.
 - La combinaison IPI+NIVO améliore la SG mais pas la SSP (croisement des courbes) chez les PD-L1>1%.
- Le taux de réponse tumorale est meilleur dans le bras chimio+NIVO mais la durée de la réponse tumorale est plus longue dans le bras NIVO+IPI (stratégie de double immuno à privilégier pour un sous-groupe de patients qui reste à identifier, PD-L1>10, CE viro-induits ?).
- Les profils de tolérance sont satisfaisants.
- Analyse du PD-L1 que sur les cellules tumorales.
- **Il s'agit donc du 2^{ème} essai international de phase III démontrant l'efficacité de l'immunothérapie en 1^{ère} ligne de traitement (KEYNOTE 590: chimio + Pembro).**

Etude RATIONALE 302: chimiothérapie vs tislelizumab en L2 du cancer épidermoïde (CE) de l'œsophage

Etude de phase III internationale

- CE avancé (LA et métastatique)
- ECOG 0-1
- L2 (pas d'immuno en L1)



TISLELIZUMAB (anti-PD1):
200 mg/m² IV Q3W

CHIMIOThERAPIE
(au choix de l'investigateur):
paclitaxel, docetaxel, irinotecan

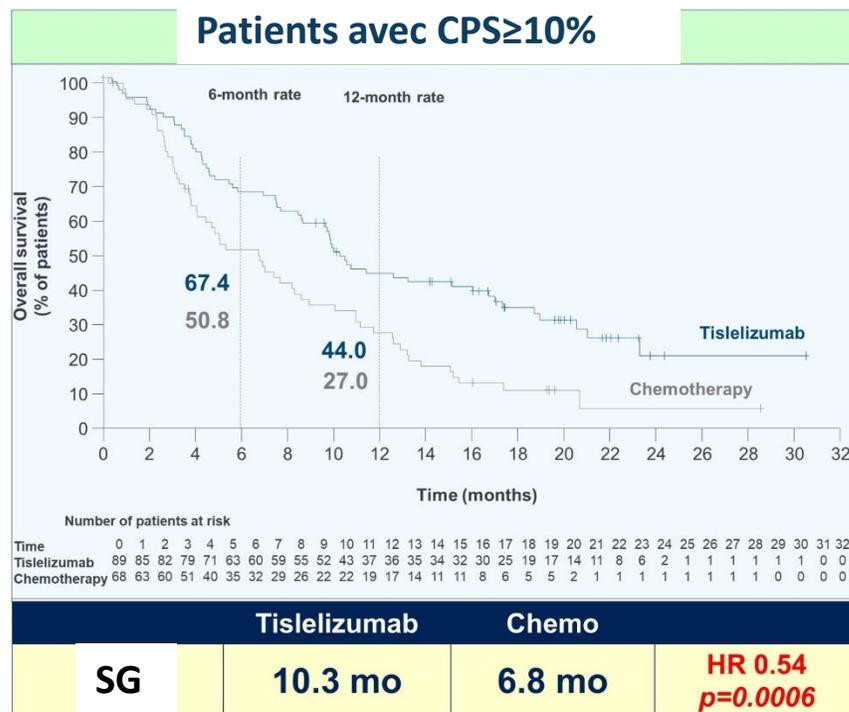
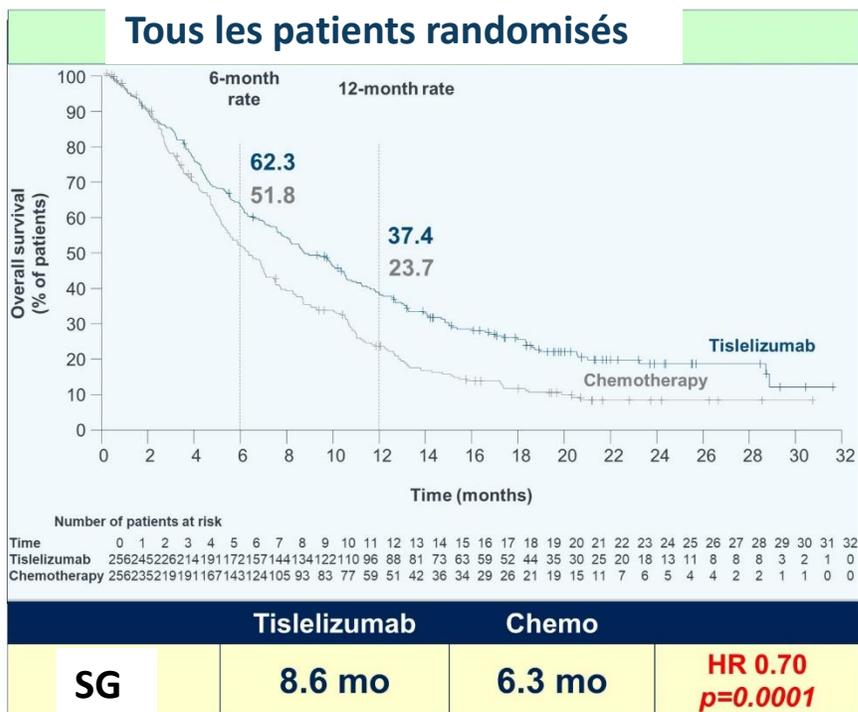
Objectif principal:
Survie globale

Objectifs secondaires:
SG CPS≥10%,
SSP, RO, toxicité

Stratification: zone géographique (Asie vs Japon vs autres); ECOG (0-1 vs 2); chimiothérapie

Etude RATIONALE 302: chimiothérapie vs tislelizumab en L2 du cancer épidermoïde (CE) de l'œsophage

Survie globale



Taux de réponse
9,8% (CT) vs 20,3% (Tislé)
HR=2,4 (95% CI, 1,4-4,0)

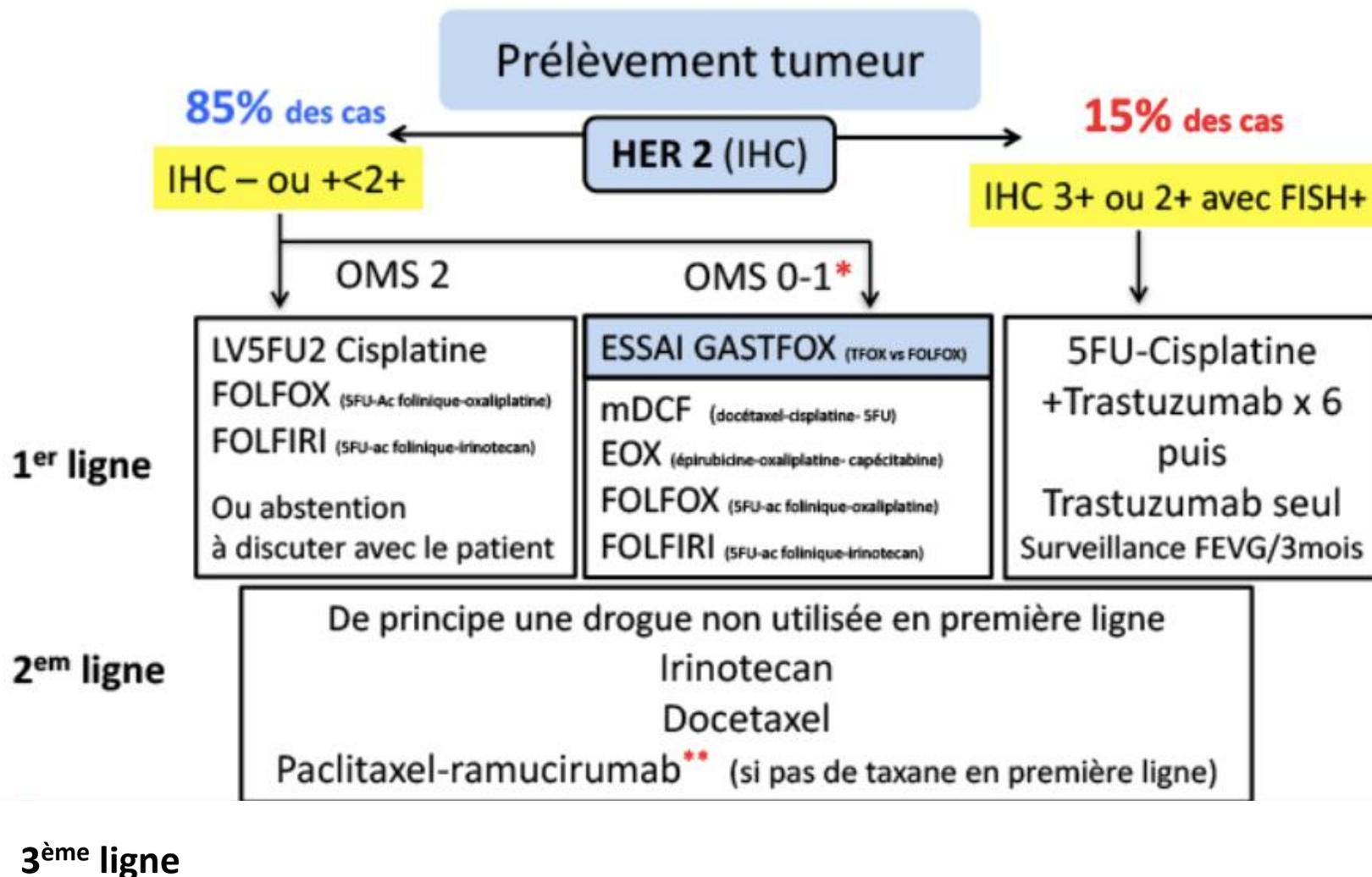
Durée de réponse
Plus durable avec Tislé
7,1 vs 4,0 mois
HR= 0,42 (95% CI, 0,23-0,75)

Tous les sous groupes bénéficiaient du Tislezumab en SG, incluant les CPS<10%

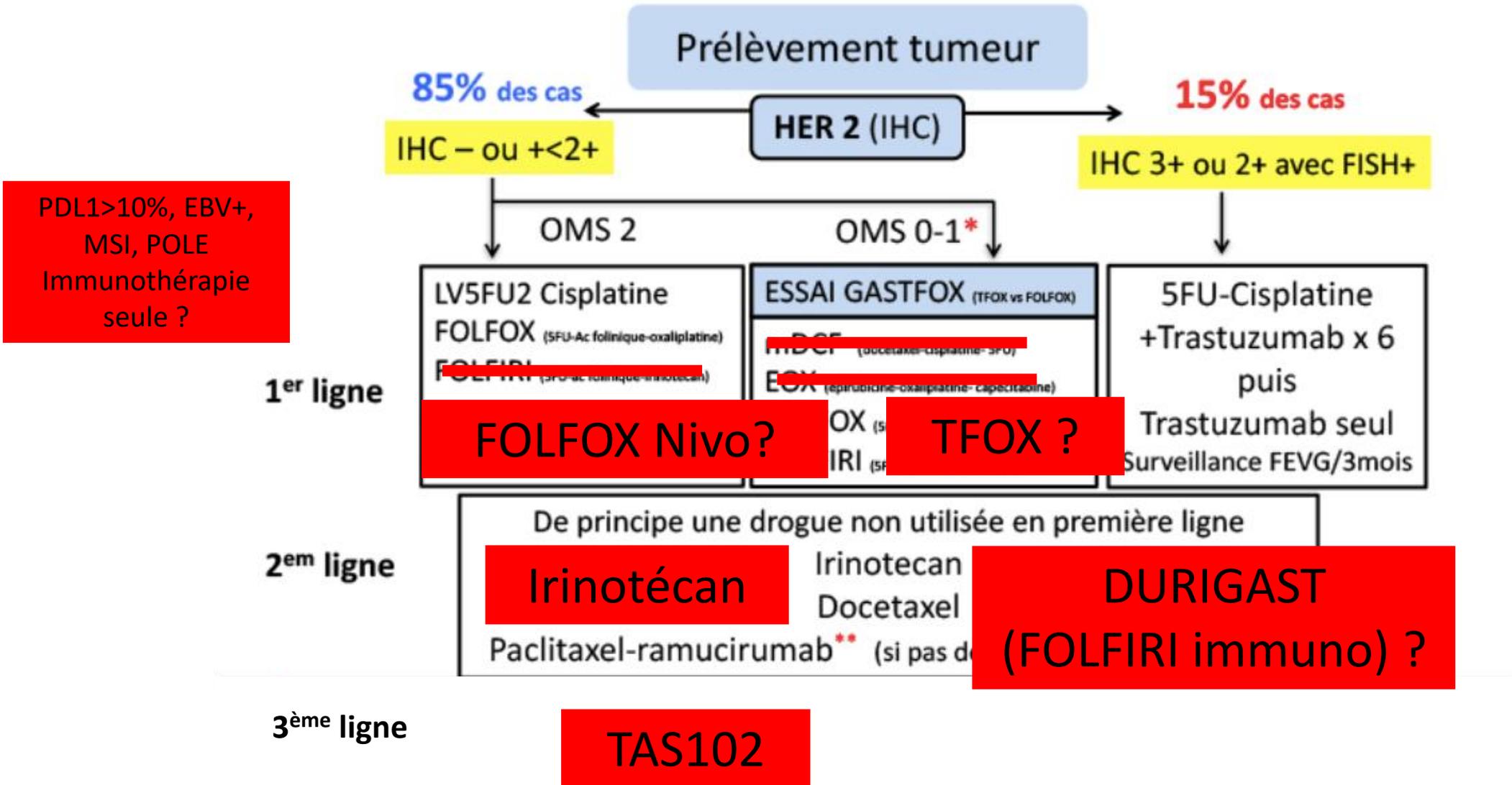
Etude RATIONALE 302: chimiothérapie vs tislelizumab en L2 du cancer épidermoïde (CE) de l'œsophage

- **Le Tislelizumab est plus efficace que la chimio en L2 du CE de l'œsophage.**
- Profil de tolérance habituel des anti-PD1.
- Le bénéfice en survie semble plus important pour les patients CPS \geq 10%.
- Ces résultats de L2 dans les CE confortent ceux des études Keynote 181 (Pembrolizumab) et ATTRACTION3 (Nivolumab).
- Discussion:
 - Tislelizumab: en évaluation actuellement avec une chimiothérapie L1.
 - Perspectives: quelles stratégies en L2 après progression sous immunothérapie (combinaison d'immunothérapie avec d'autres molécules ?).

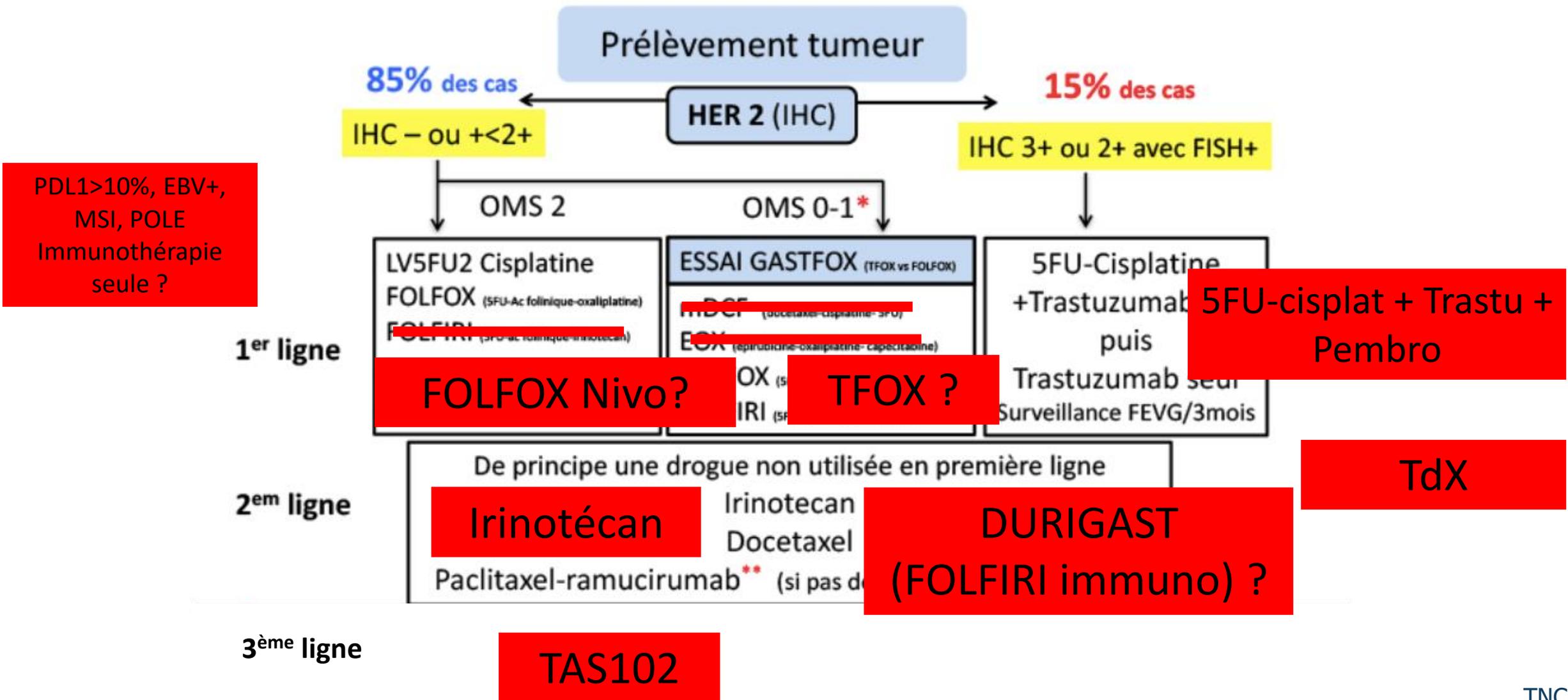
TAKE HOME MESSAGE: adénocarcinome oeso-gastrique métastatique



TAKE HOME MESSAGE: adénocarcinome oeso-gastrique métastatique



TAKE HOME MESSAGE: adénocarcinome oeso-gastrique métastatique



TAKE HOME MESSAGE: carcinome épidermoïde de l'œsophage

Protocoles utilisés : 5FU-cisplatine, LV5FU2-cisplatine, FOLFOX ou FOLFIRI. En cas d'échec de ce traitement (progression ou toxicité), carboplatine- paclitaxel.

1^{ère} ligne

5FU cisplatine
FOLFOX

2^{ème} ligne

Taxane
FOLFIRI

TAKE HOME MESSAGE: carcinome épidermoïde de l'œsophage

Protocoles utilisés : 5FU-cisplatine, LV5FU2-cisplatine, FOLFOX ou FOLFIRI. En cas d'échec de ce traitement (progression ou toxicité), carboplatine- paclitaxel.

1^{ère} ligne

5FU cisplatine
FOLFOX



5FU cisplatine + Nivo?
5FU cisplatine + Pembro?

2^{ème} ligne

Taxane
FOLFIRI



Pembro/Nivo/Tislé ?
Essai OESIRI