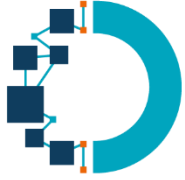


Mardi 18 octobre 2022

Dr Lola-Jade PALMIERI

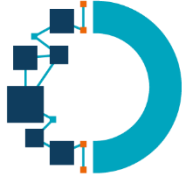
Institut Bergonié

Rétrospective Post Congrès 2022



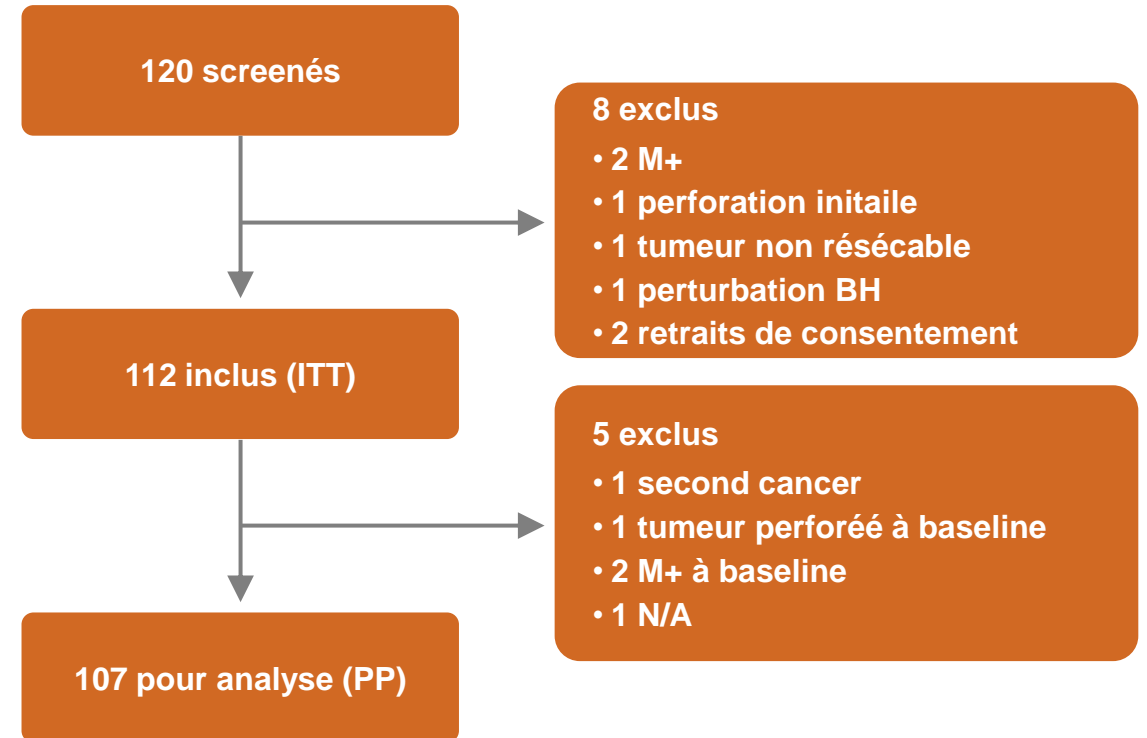
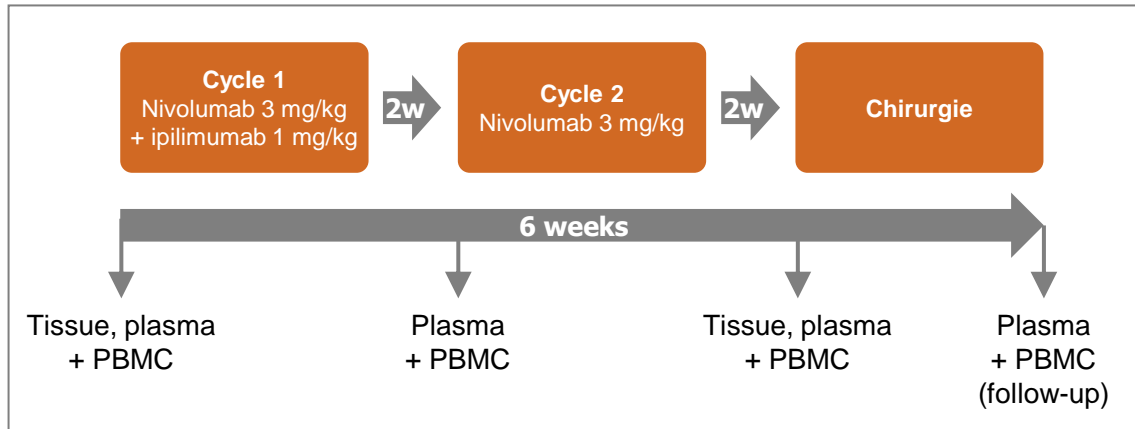
Liens d'intérêts

- Servier
- Amgen
- Merck
- Pierre Fabre
- AAA



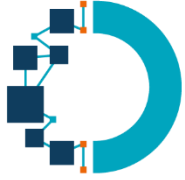
NICHE2

Nivolumab + ipilimumab en néoadjuvant des cancers coliques localisés dMMR/MSI



inclusion des patients de NICHE1

Objectif principal: co-critère : **chirurgie** réalisée pour 95% des patients sans délai > 2 semaines et **DFS à 3 ans** de 93%.

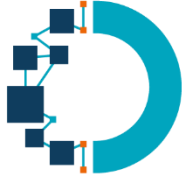


NICHE2

Nivolumab + ipilimumab en néoadjuvant des cancers coliques localisés dMMR/MSI

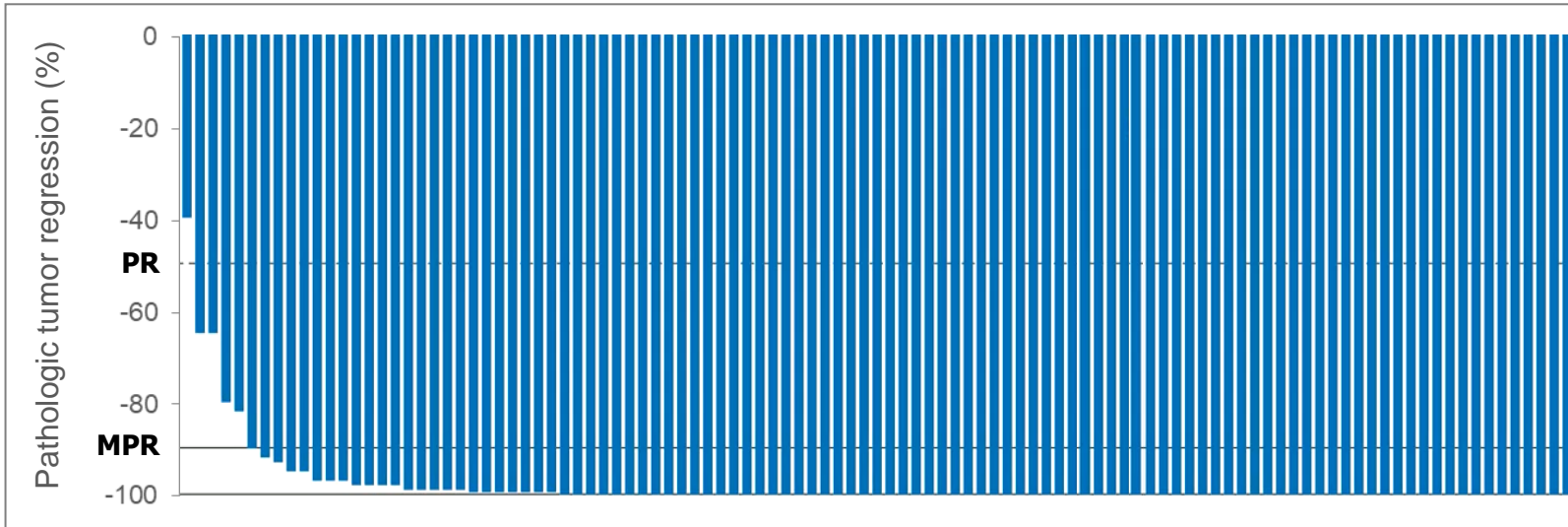
Caractéristiques	N = 112
Age médian	50 (20-82)
ECOG 0/1	97 (87) / 15 (13)
Sexe F	65 (58)
Stade radiologique I/II	14 (13)
Bas risque III	15 (13)
Haut risque III	83 (74)
Site primitif Droit	76 (68)
Gauche	36 (32)
Sd Lynch ND	35 (31) 10 (9)

T radiologique	
T2	17 (15%)
T3 + T3/4 a	25 (22%)
T4a	39 (35%)
T4b	31 (28%)
N radiologique	
N0	14 (13%)
N1	29 (26%)
N2	69 (62%)
Classés ht risque T4 et N2	54 (48%)



NICHE2

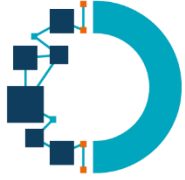
Nivolumab + ipilimumab en néoadjuvant des cancers coliques localisés dMMR/MSI



Réponse histologique		Patients n= 107
OUI	(≤ 50%)	106 (99%)
Majeure	(≤ 50%)	102 (95%)
Complete	(0%)	72 (67%)
Partielle	(10% - 50%)	4 (4%)
Non	(≥ 50%)	1 (1%)

RVT = residual viable tumor

- Réponse pathologique majeure = 95% dont 67% de réponse pathologique complète
 - 58% MSI sporadique vs 78% Lynch (p=0.056)
- Chirurgie dans 100%, seulement 2 avec un délai > 2 sem, soit un délai respecté dans 98% ; 100% de R0
- **Toxicité: tout grade : 61%, dont 4% de grade 3/4 ; grade 3/4 immuno-relié : 3% des pts.**
- Suivi médian de 13.1 mois : aucune récurrence
- Données de survie matures en attente



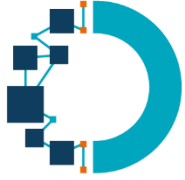
NICHE2

Nivolumab + ipilimumab en néoadjuvant des cancers coliques localisés dMMR/MSI

➤ **Nivo+Ipi puis Nivo avant chirurgie CCR localement avancé MSI**

Nouveau standard à venir !

Questions: intérêt de la préservation d'organe, suivi au long cours



FRESCO-2

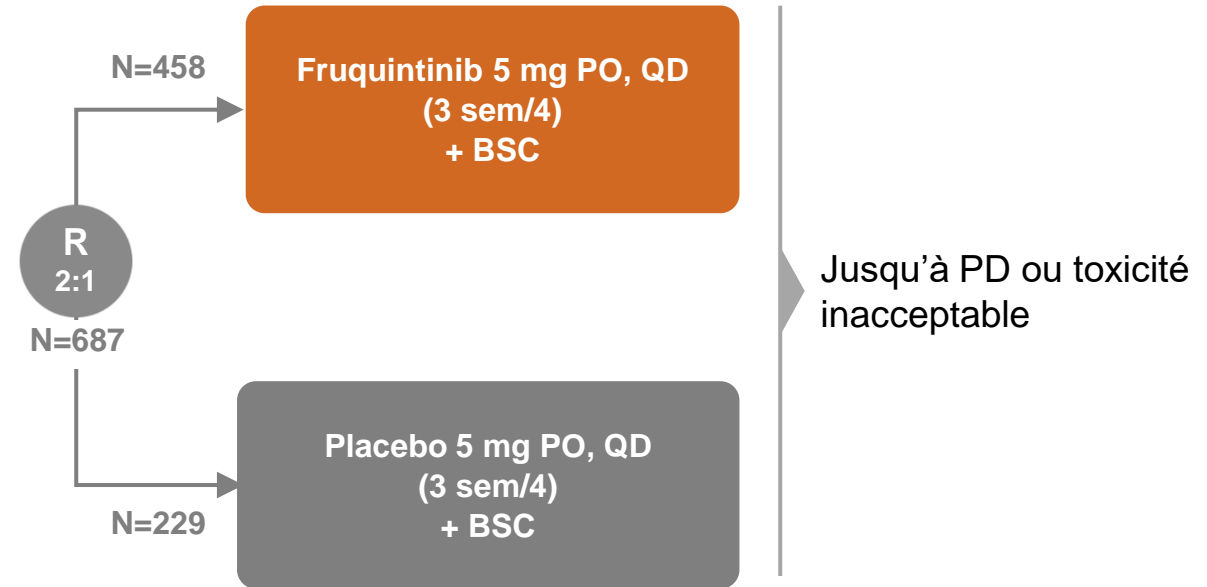
Fruquintinib chez les patients avec cancer colorectal métastatique chimioréfractaire

Critères d'inclusion:

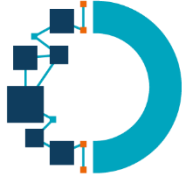
- TTT antérieur par FP, oxaliplatine et irinotecan, anti-VEGF et si RAS wild type, anti-EGFR
- Progression, ou intolérance au, TAS-102 et/ou regorafenib
- TTT antérieur avec un ICI ou BRAFi si indiqué

Facteurs de stratification:

- TTT antérieur (rego ou TAS102 ou rego et TAS102)
- Statut RAS (muté vs WT)
- Durée de la maladie métastatique (\leq ou $>$ 18 mois)



Objectif principal: Survie globale



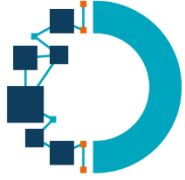
FRESCO-2

Fruquintinib chez les patients avec cancer colorectal métastatique chimioréfractaire

Caractéristiques, n (%)	Fruquintinib (n=461)	Placebo (n=230)
Age		
Median	64 (25 - 82)	64 (30,86)
≥65	214 (46,4)	111 (48,3)
Sexe		
F	216 (46,9)	90 (39,1)
H	245 (53,1)	140 (60,9)
Region		
Amérique Nord	82 (17,8)	42 (18,3)
Europe	329 (71,4)	166 (72,2)
Asie Pacifique	50 (10,8)	22 (9,6)
ECOG PS		
0	196 (42,5)	102 (44,3)
1	265 (57,5)	128 (55,7)
Site primitif		
Colon G	192 (41,6)	92 (40,0)
Colon D	97 (21,0)	53 (23,0)
Colon G+D	4 (0,9)	2 (0,9)
Colon inconnu	25 (5,4)	13 (5,7)
Rectum seul	143 (31,0)	70 (30,4)
Metastases hépatiques		
Oui	339 (73,5)	156 (67,8)

Caractéristiques, n (%)	Fruquintinib (n=461)	Placebo (n=230)
Durée de la maladie métastatique		
≤18 mo	37 (8,0)	13 (5,7)
>18 mo	424 (92,0)	217 (94,3)
RAS statut		
WT	170 (36,9)	85 (37,0)
Muté	291 (63,1)	145 (63,0)
BRAF V600E mutation		
Non	401 (87,0)	198 (86,1)
Oui	7 (1,5)	10 (4,3)
inconnu	5 (11,5)	22 (9,6)
Nb de lignes antérieures		
Mediane (range)	5 (2 - 16)	5 (2 - 12)
≤3	125 (27,1)	64 (27,8)
>3	336 (72,9)	166 (72,2)
TTT antérieurs		
VEGFi	445 (96,5)	221 (96,1)
EGFRi	180 (39,0)	88 (38,3)
TAS-102 et/ou regorafenib		
TAS-102	240 (52,1)	121 (52,6)
Regorafenib	40 (8,7)	18 (7,8)
Les 2	181 (39,3)	91 (39,6)

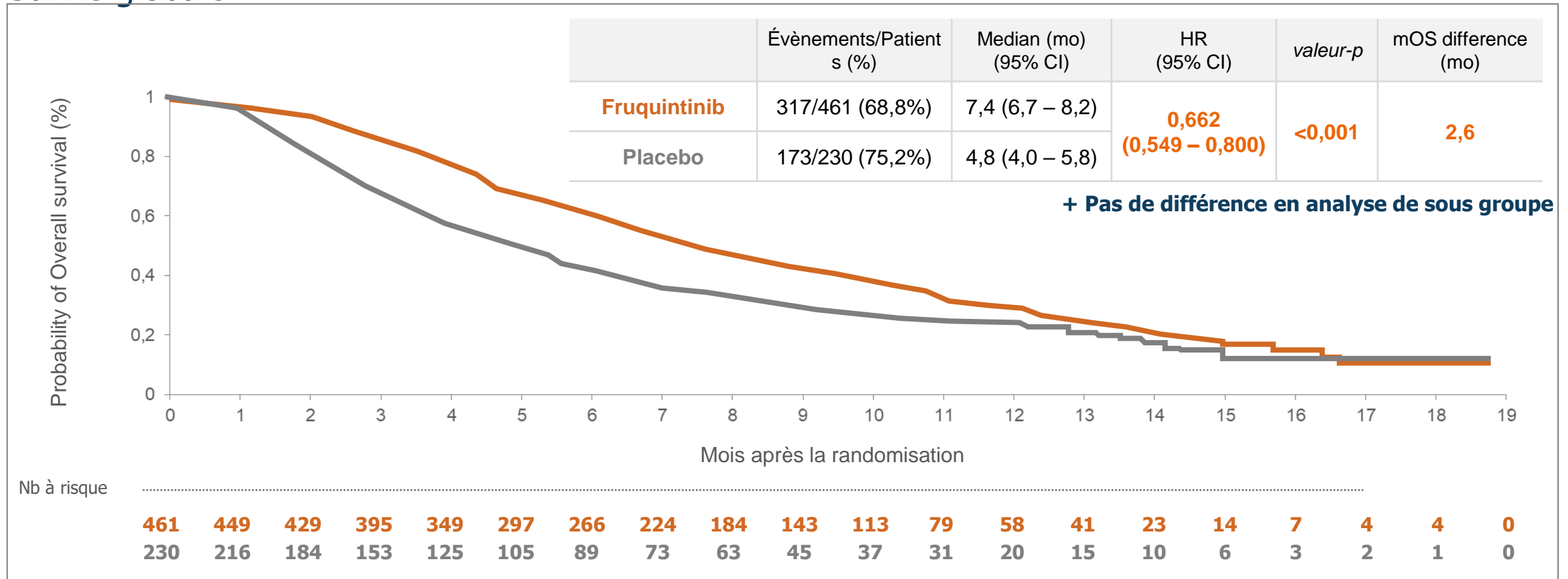
A. Dasari, et al., ESMO® 2022, Abs #LBA25

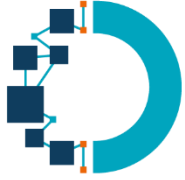


FRESCO-2

Fruquintinib chez les patients avec cancer colorectal métastatique chimioréfractaire

Survie globale

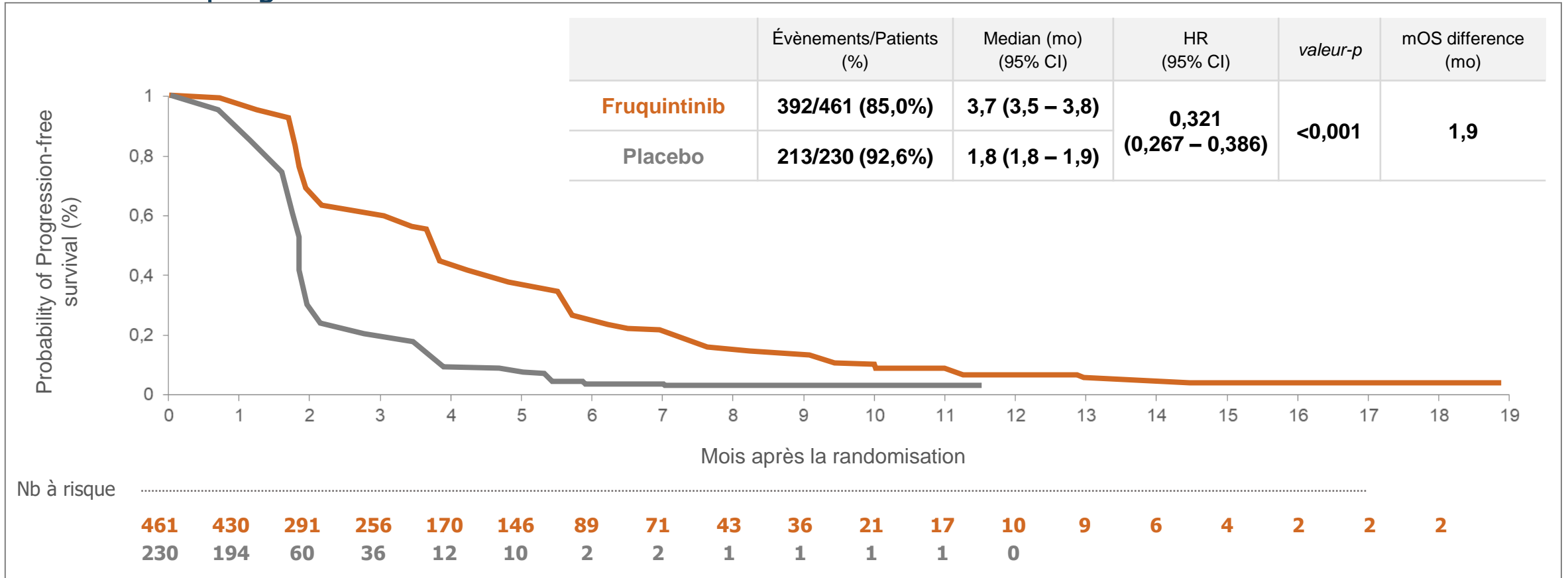


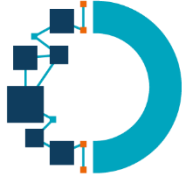


FRESCO-2

Fruquintinib chez les patients avec cancer colorectal métastatique chimioréfractaire

Survie sans progression



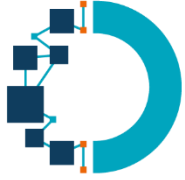


FRESCO-2

Fruquintinib chez les patients avec cancer colorectal métastatique chimioréfractaire

Category	Fruquintinib (n=461)	Placebo (n=230)
Confirmed ORR (CR + PR) Adjusted difference (95% CI) Two-sided p-value	7 (1,5) 1,5 (0,4 – 2,7) 0,059	0
Disease Control Rate (CR + PR + SD) Adjusted difference (95% CI) Two-sided p-value	256 (55,5) 39,4 (32,8 – 46,0) <0,001	37 (16,1)

Category, n (%)	Fruquintinib (n=456)	Placebo (n=230)
Any TEAE	451 (98,9)	213 (92,6)
Grade ≥3	286 (62,7)	116 (50,4)
Treatment-related Grade ≥3	164 (36,0)	26 (11,3)
Leading to death	48 (10,5)	45 (19,6)
Any serious TEAE	171 (37,5)	88 (38,3)
Grade ≥3	162 (35,5)	85 (37,0)
TEAEs leading to dose modifications		
Dose interruption	247 (54,2)	70 (30,4)
Dose reduction	110 (24,1)	9 (3,9)
Dose discontinuation	93 (20,4)	49 (21,3)

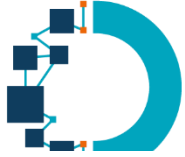


FRESCO-2

Fruquintinib chez les patients avec cancer colorectal métastatique chimioréfractaire

➤ **Fruquintinib nouveau standard dans les CCRm lourdement pré-traités après traitement par regorafenib et/ou trifluridine-tipiracil.**

En attente de l'AMM européenne et remboursement

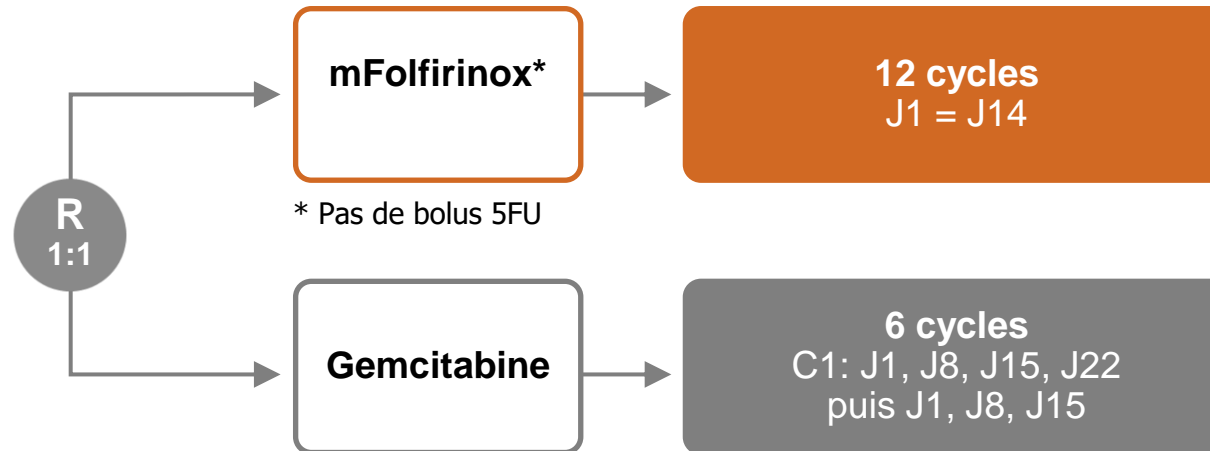


PRODIGE 29 – NEOPAN

Phase III comparant le mFolfirinox à la Gemcitabine dans les cancers du pancréas localement avancé (PC)

Phase III randomisée française

ADK du pancréas
localement avancé
non résécable
ECOG PS 0-1



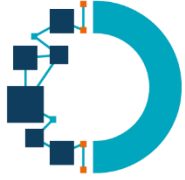
Facteurs de stratification :

- Centre
- localisation tumorale (tête vs autre)
- PS (0 vs 1)
- âge \leq ou $>$ 60 ans)

Objectif primaire :
PFS

Objectifs secondaires :

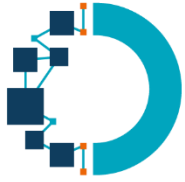
- OS
- ORR
- SAE



PRODIGE 29 – NEOPAN

Phase III comparant le mFolfirinox à la Gemcitabine dans les cancers du pancréas localement avancé (PC)

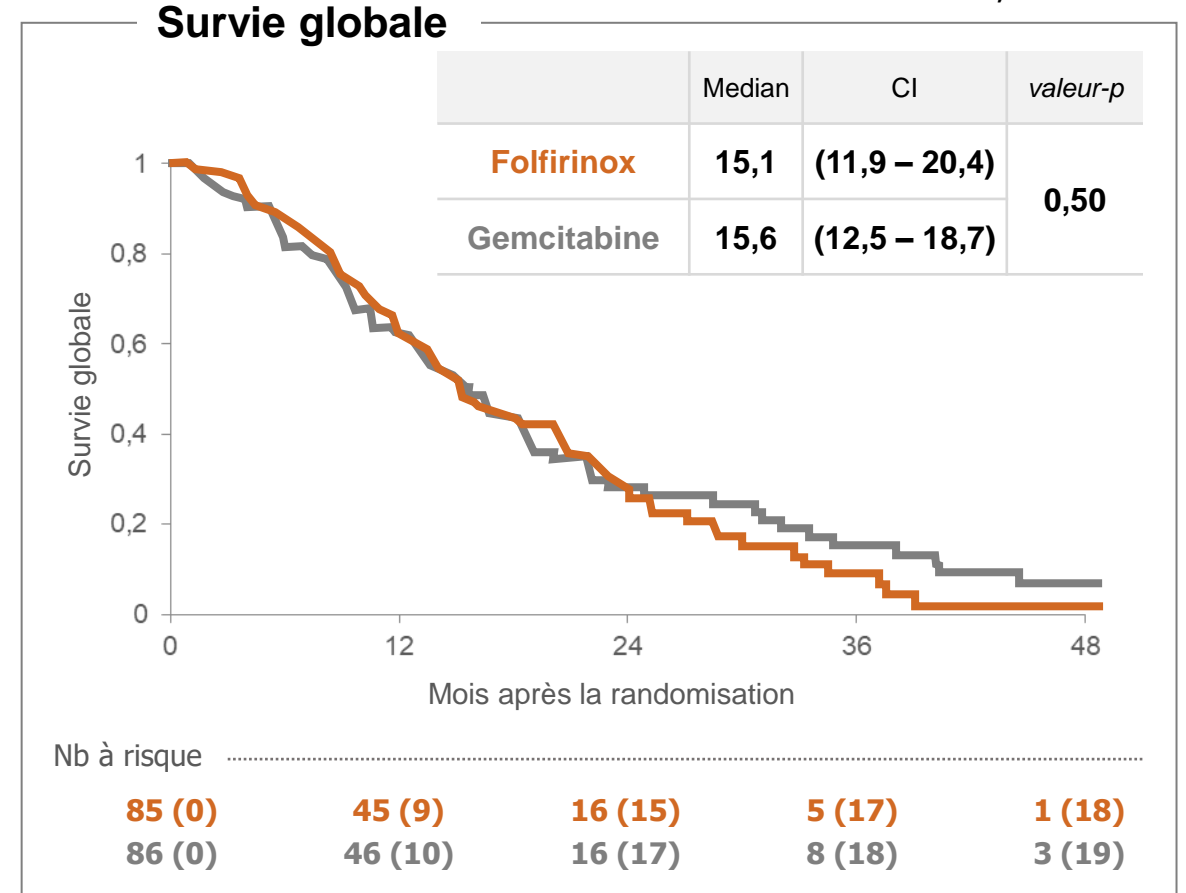
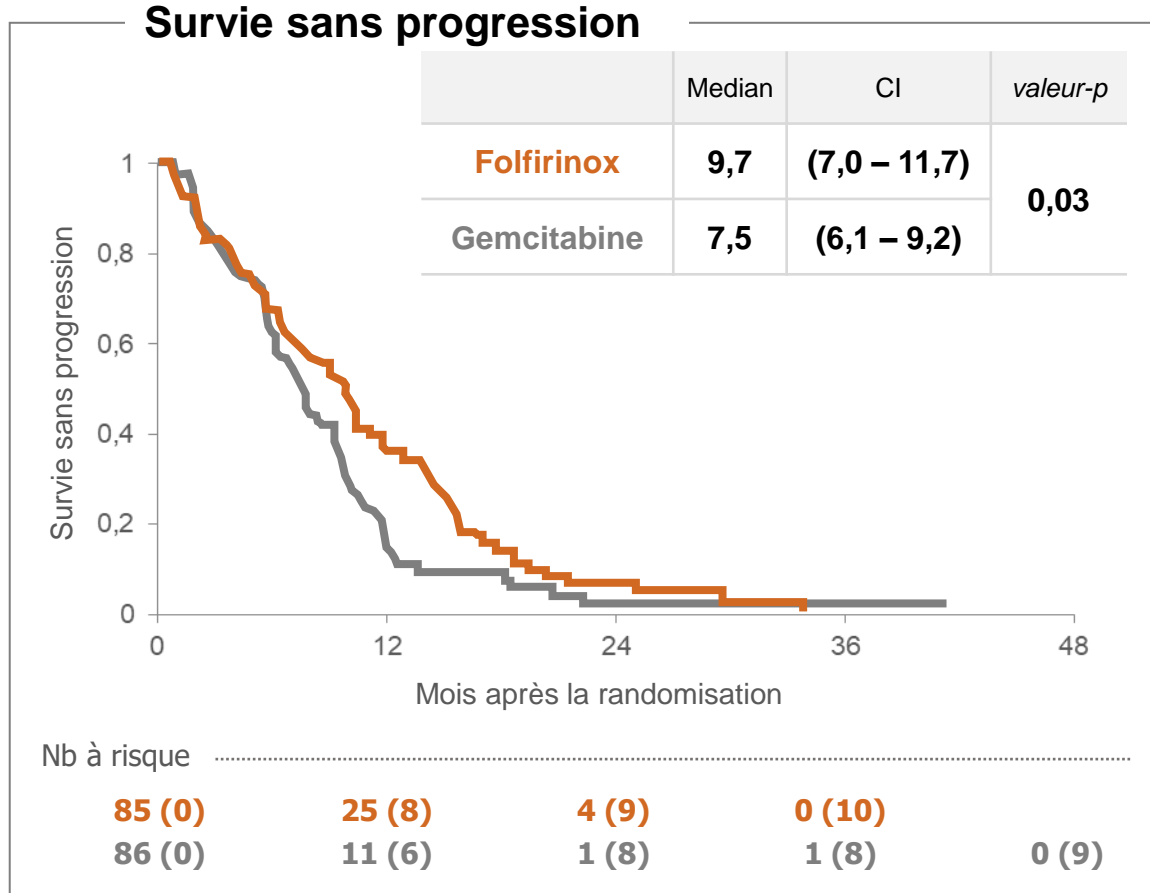
		<i>Arm A: Gemcitabine N=86</i>	<i>Arm B: Folfirinox N=85</i>	<i>Total N=171</i>
Sexe	H / F	40 (47%) / 46 (53%)	45 (53%) / 40 (47%)	85 (50%) / 86 (50%)
Age (ans)	Mediane	68	68	68
ECOG PS 0 vs 1	0 / 1	38 (45%) / 47 (55%)	37 (44%) / 48 (56%)	75 (44%) / 95 (56%)
	manquant	1	0	1
Tête du Pancréas	Yes / No	49 (57%) / 37 (43%)	44 (52%) / 41 (48%)	93 (54%) / 78 (46%)
cT	3 / 4 / X	1 (1%) / 85 (99%) / 0	2 (2%) / 82 (96%) / 1 (1%)	3 (2%) / 167 (98%) / 1 (1%)
cN	0 / 1 / X	38 (44%) / 16 (19%) / 32 (37%)	23 (27%) / 16 (19%) / 46 (54%)	61 (36%) / 32 (19%) / 78 (46%)
Type d'envahissement vasculaire	AMS	45 (52%)	37 (44%)	82 (48%)
	Tronc celiaque	42 (49%)	43 (51%)	85 (50%)
	Veine Porte	18 (21%)	24 (28%)	42 (25%)
	Veine mésentérique	34 (40%)	34 (40%)	68 (40%)
Dérivation biliaire		24 (28%)	25 (29%)	49 (29%)
Dérivation digestive		4 (5%)	0 (0%)	4 (2%)

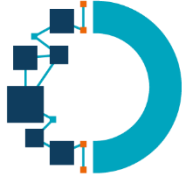


PRODIGE 29 – NEOPAN

Phase III comparant le mFolfirinox à la Gemcitabine dans les cancers du pancréas localement avancé (PC)

Suivi médian : 41,1 mois



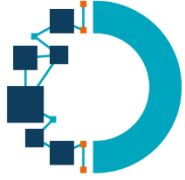


PRODIGE 29 – NEOPAN

Phase III comparant le mFolfirinox à la Gemcitabine dans les cancers du pancréas localement avancé (PC)

Traitements secondaires

	Gemcitabine N=86	Folfirinox N=85	Total N=171
TRAITEMENTS SECONDAIRES AVANT PROGRESSION			
Chimiothérapie	28 (33%)	35 (41%)	53 (31%)
Radiothérapie	8 (9%)	13 (15%)	21 (12%)
Radiochimiothérapie	11 (13%)	11 (13%)	22 (13%)
Chirurgie [#]	3 (3%)	3 (4%)	6 (4%)
TRAITEMENTS SECONDAIRES APRES PROGRESSION			
Chimiothérapie*	41 (48%)	53 (62%)	94 (55%)
Radiothérapie	2 (2%)	6 (7%)	8 (5%)
Radiochimiothérapie	5 (6%)	2 (2%)	7 (4%)

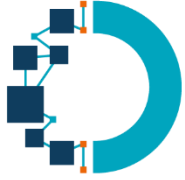


PRODIGE 29 – NEOPAN

Phase III comparant le mFolfirinox à la Gemcitabine dans les cancers du pancréas localement avancé (PC)

Traitements secondaires

	Gemcitabine N=86	Folfirinox N=85	Total N=171
TRAITEMENTS SECONDAIRES AVANT PROGRESSION			
Chimiothérapie	28 (33%)	35 (41%)	53 (31%)
Radiothérapie	8 (9%)	13 (15%)	21 (12%)
Radiochimiothérapie	11 (13%)	11 (13%)	22 (13%)
Chirurgie [#]	3 (3%)	3 (4%)	6 (4%)
TRAITEMENTS SECONDAIRES APRES PROGRESSION			
Chimiothérapie*	41 (48%)	53 (62%)	94 (55%)
Radiothérapie	2 (2%)	6 (7%)	8 (5%)
Radiochimiothérapie	5 (6%)	2 (2%)	7 (4%)



PRODIGE 29 – NEOPAN

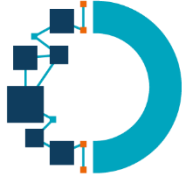
Phase III comparant le mFolfirinox à la Gemcitabine dans les cancers du pancréas localement avancé (PC)



Etude positive sur son objectif principal la survie sans progression mais absence de bénéfice en survie globale du FOLFIRINOX

Proportion plus importante de patients dans le bras Folfirinox qui ont pu recevoir une chimiothérapie d'entretien, accéder à un traitement local de type RT ou RCT avant PD, recevoir une chimiothérapie de 2ème ligne après PD

Attente des données de qualité de vie



DESTINY-Gastric02

Phase 2 monobras évaluant le Trastuzumab Deruxtecan chez les patients occidentaux avec cancer gastrique ou de la JOG avancé HER2 positif ayant progressé après une chimiothérapie à base de Trastuzumab

Critères d'inclusion

- ADK œso-gastrique, non-résécable ou M+ HER2 + avec relecture centralisée (IHC3+ ou IHC 2+/ISH+) sur biopsie
- après progression en 1^{ère} ligne avec trastuzumab
- ECOG PS 0 ou 1



T-DXd
6,4 mg/kg /3 sem.
(n=79)

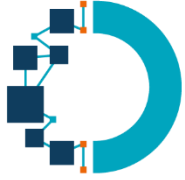


Critère principal:

- Taux de réponse objective

Critères secondaires :

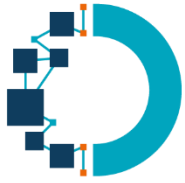
- SSP par revue indépendante
- OR
- DOR par ICR
- Tolérance



DESTINY-Gastric02

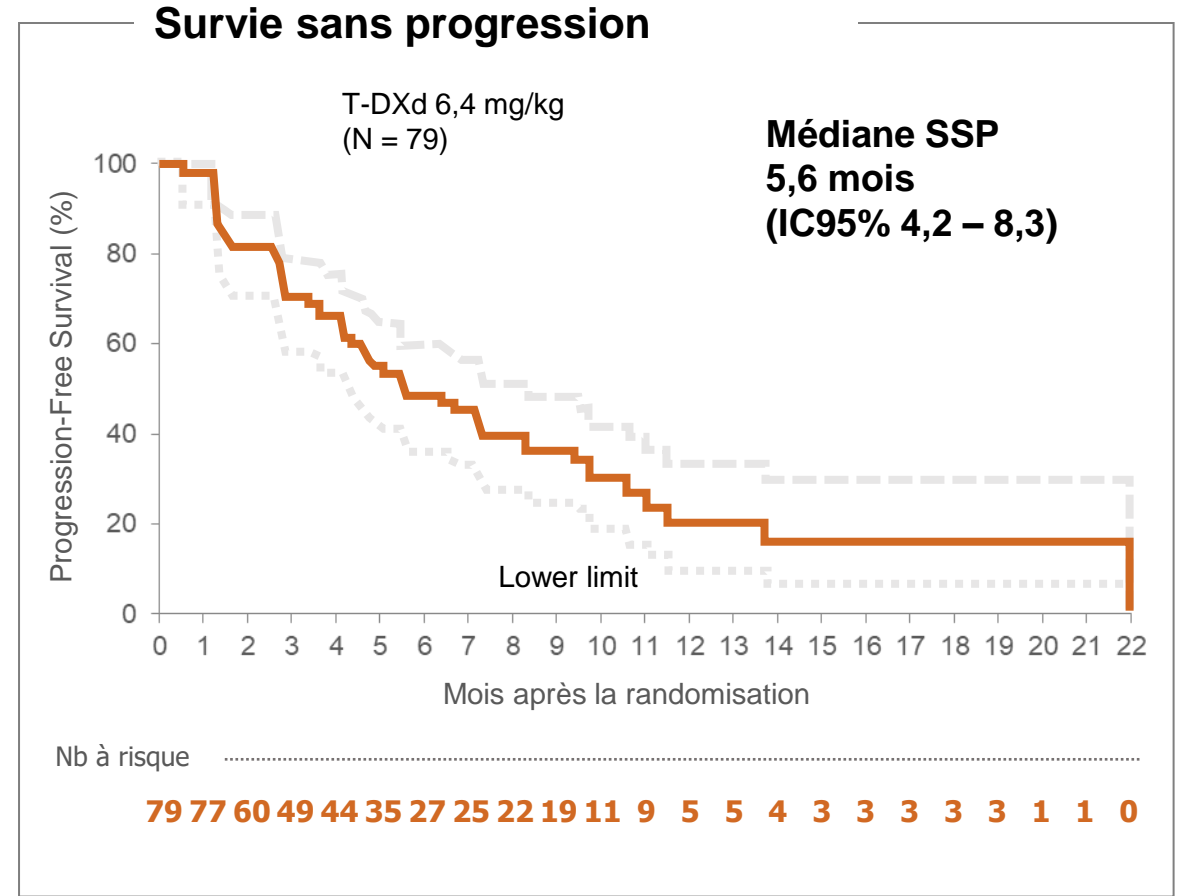
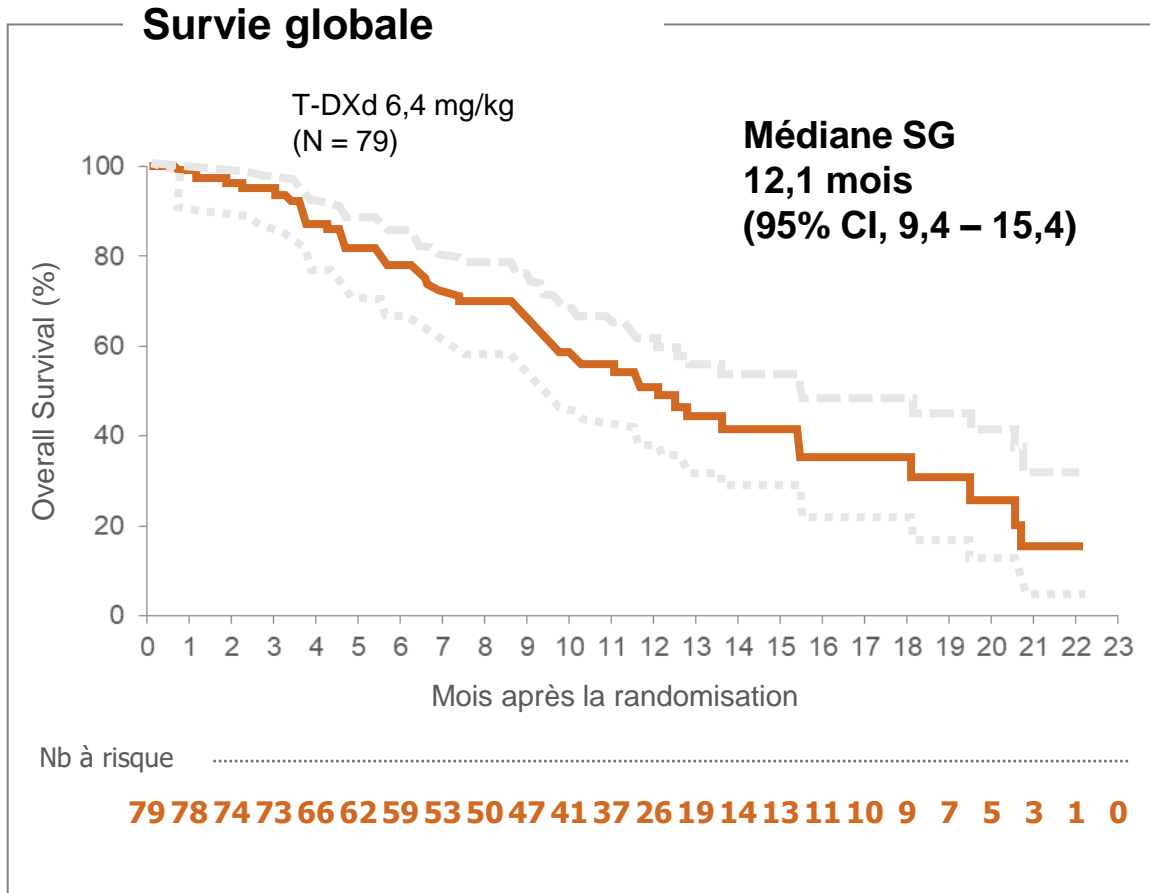
Phase 2 monobras évaluant le Trastuzumab Deruxtecan chez les patients occidentaux avec cancer gastrique ou de la JOG avancé HER2 positif ayant progressé après une chimiothérapie à base de Trastuzumab

Evaluation de la réponse/ revue centralisée indépendante	Patients (N = 79)
ORR confirmé, % (n)	41,8 % (33) (IC95%, 30,8 - 53,4)
Meilleure réponse, % (n)	
CR	5,1 (4)
PR	36,7 (29)
SD	39,2 (31)
PD	16,5 (13)
Non évaluable	2,5 (2)
Tx de contrôle tumoral % (n)	81,0 % (64) (IC95%, 70,6 – 89,0)
Durée médiane de réponse, mois	8,1 (IC95%, 5,9 – NE)^e
Temps médian jusqu'à réponse, mois	1,4 (IC95%, 1,4 - 2,7)

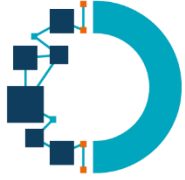


DESTINY-Gastric02

Phase 2 monobras évaluant le Trastuzumab Deruxtecan chez les patients occidentaux avec cancer gastrique ou de la JOG avancé HER2 positif ayant progressé après une chimiothérapie à base de Trastuzumab



GY. Ku, et al., ESMO® 2022, Abs #1205MO



DESTINY-Gastric02

Phase 2 monobras évaluant le Trastuzumab Deruxtecan chez les patients occidentaux avec cancer gastrique ou de la JOG avancé HER2 positif ayant progressé après une chimiothérapie à base de Trastuzumab

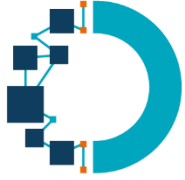
Tolérance:

- Taux de toxicité grade ≥ 3 de 24% (essentiellement nausée, vomissement, fatigue)
- Pneumopathie interstitielle tous grades : 8% → décès chez 2 patients
- Qualité de vie maintenue au cours du traitement

T-DXd:



- **Approuvé aux USA dans le cancers gastriques ou de la JOG avancés HER2 en échec du trastuzumab**
- **En cours de validation vs Paclitaxel-Ramucirumab par l'essai international de phase III DESTINY-Gastric04 (NCT04704934).**



Synthèse

CANCERS DIGESTIFS

- **NICHE-02: Nivo+Ipi puis Nivo avant chirurgie du CCR localement avancé MSI, nouveau standard à venir !**
- **FRESCO-02: Fruquintinib nouveau standard dans les CCRm lourdement pré-traités après traitement par regorafenib et/ou trifluridine-tipiracil**
- **NEOPAN: bénéfique en SSP mais pas en SG du FOLFIRINOX par rapport au gemzar dans les PDAC localement avancés**
- **DESTINY-Gastric02: T-DXd approuvé aux USA dans le cancers gastriques ou de la JOG avancés HER2 en échec du trastuzumab, attente de la phase III**



MERCI

www.onco-nouvelle-aquitaine.fr