

POST ESMO 2023

Cancers digestifs



Dr Denis SMITH
Oncologie Digestive
Centre Magellan
CHU Bordeaux

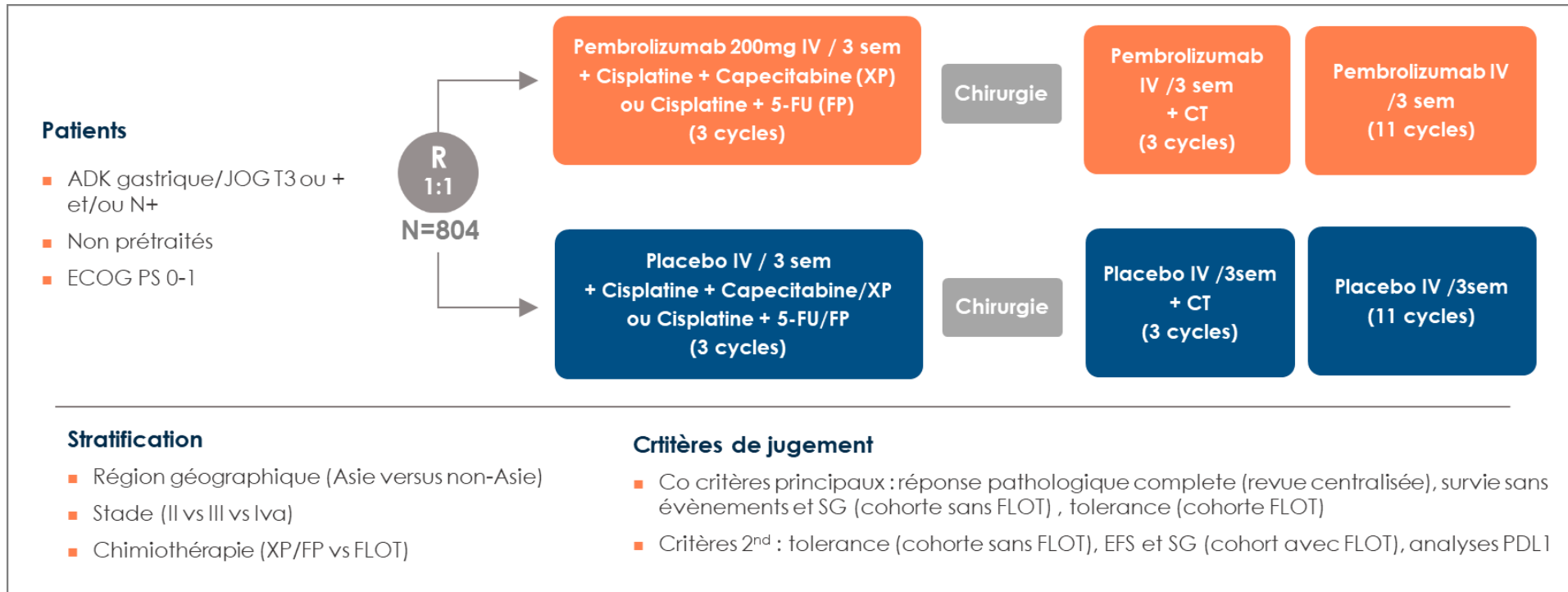


Conflits d'intérêt

- AAA
- IPSEN
- AMGEN
- SERVIER
- Pierre FABRE
- MSD
- DECIPHERA

Pembrolizumab plus chimiothérapie vs chimiothérapie en néoadjuvant et adjuvant dans les ADK gastriques et de la jonction : Etude de phase 3 KEYNOTE-585

CT (5FU/platine ou CAPOX ou FLOT) +/- pembrolizumab en néoadjuvant des ADK gastriques/JOG opérables

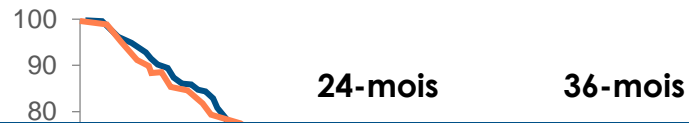


CT +/- pembro en néoadjuvant des ADK gastriques/JOG opérables

KEYNOTE-585 : critère principal : survies (cohorte principale + FLOT)

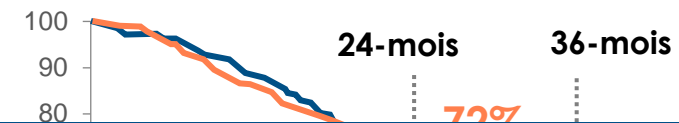
Survie sans évènements

	Events	Median (95% CI), mo
Bras Pembrolizumab	44%	45.8 (35.9-NR)
Bras Placebo	52%	25.7 (21.9-33.9)

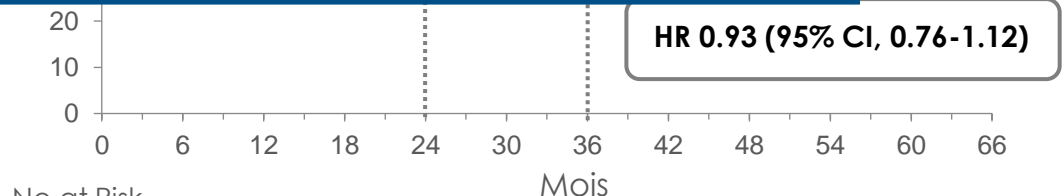
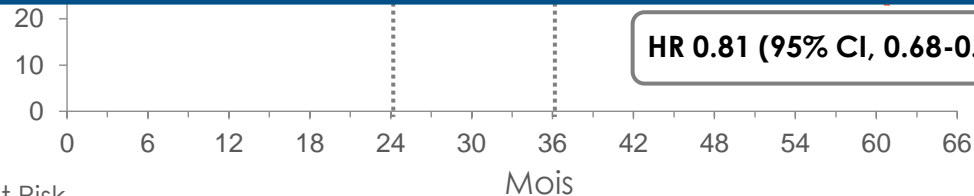


SG

	Events	Median (95% CI), mo
Bras Pembrolizumab	44%	45.8 (35.9-NR)
Bras Placebo	52%	25.7 (21.9-33.9)



**Etude négative malgré des signaux de forts signaux d'efficacité.
L'intérêt de l'immunothérapie associée à la CT en situation néoadjuvante reste à démontrer.**



No. at Risk

502	410	353	300	261	204	162	132	88	37	3	0
505	423	345	282	235	176	142	120	77	26	3	0

No. at Risk

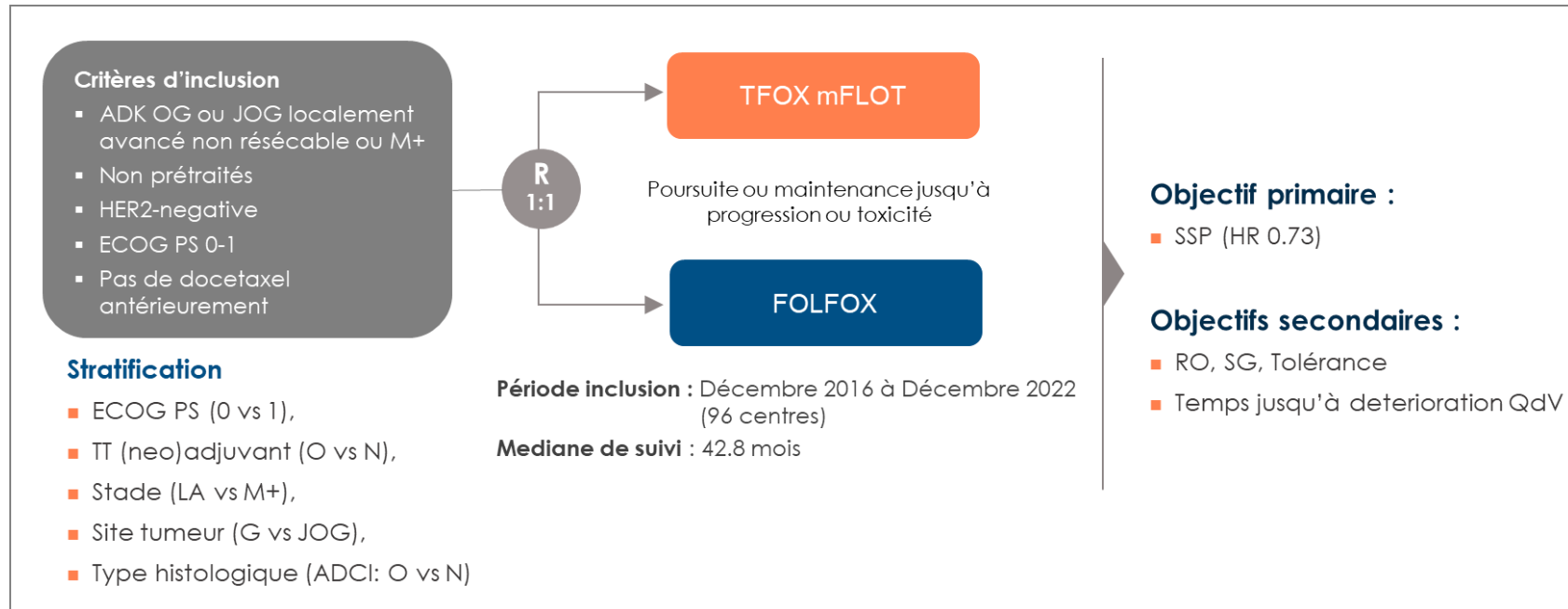
502	477	427	391	355	281	230	179	135	65	14	0
505	488	447	395	353	275	218	167	115	52	13	0

- Différence numérique mais non significative
- Toxicités immuno-religées grade 3/4 : 11% versus 3%, aucun décès toxique

5-fluorouracile + oxaliplatine avec ou sans docétaxel en L1 des ADK gastriques/JOG localement avancés/métastatiques non résécables, HER2- :

Phase 3 FFCD GASTFOX-PRODIGE 51

GASTFOX (FFCD – PRODIGE 51) : TFOX vs FOLFOX en L1 des ADK OG avancés, HER2-



Evaluation réponse par investigateur RECIST v1.1.

TFOX (équivalent mTFOX): docetaxel 50 mg/m², oxaliplatine 85 mg/m², folinic acid 400 mg/m², 5FU continuous at 2.400 mg/ m² 46h (q2w)

FOLFOX: oxaliplatine 85 mg/m², folinic acid 400 mg/m², 5FU bolus 400 mg/m² followed by 5FU continuous at 2.400 mg/ m² 46h (q2w)

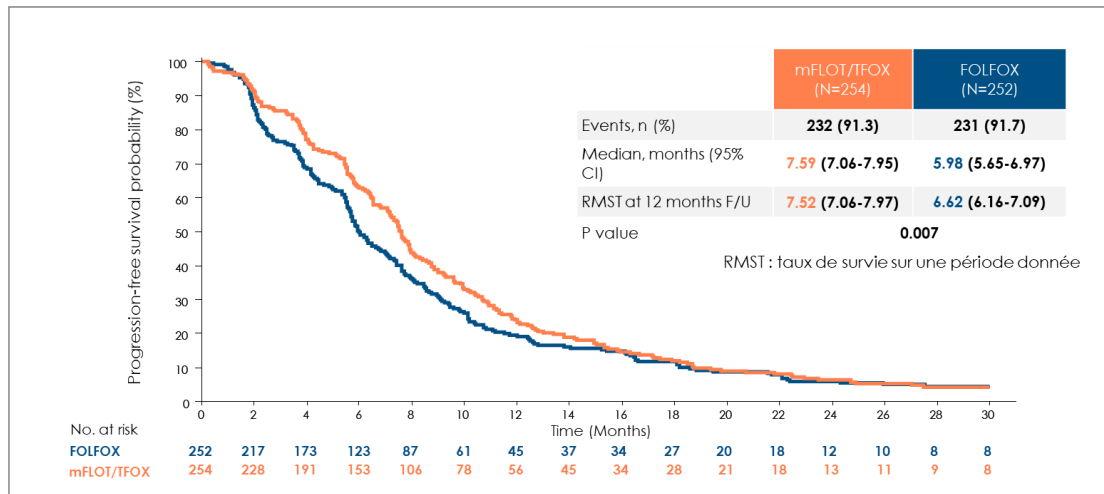
TFLOX vs FOLFOX en L1 de l'ADK OG avancé HER2-

Phase III GASTFOX : taux de réponse (revue investigaterus)

	TFOX N=254	FOLFOX N=252
Patients Evaluables, n (%)	237 (93.3%)	235 (93.2%)
RO, % (95% CI)	66.2 (59.8-72.4)	57.5 (50.9-63.9)
	P=0.04	
Meilleure réponse, n (%)		
RC	16 (6.7%)	19 (8.1%)
RP	141 (59.5%)	116 (49.4%)
SD	62 (26.2%)	60 (25.5%)
PD	18 (7.6%)	40 (17.0%)
Taux de contrôle, % (95% CI)	92.4 (88.3-95.4)	83.0 (77.7-87.6)
	P=0.02	

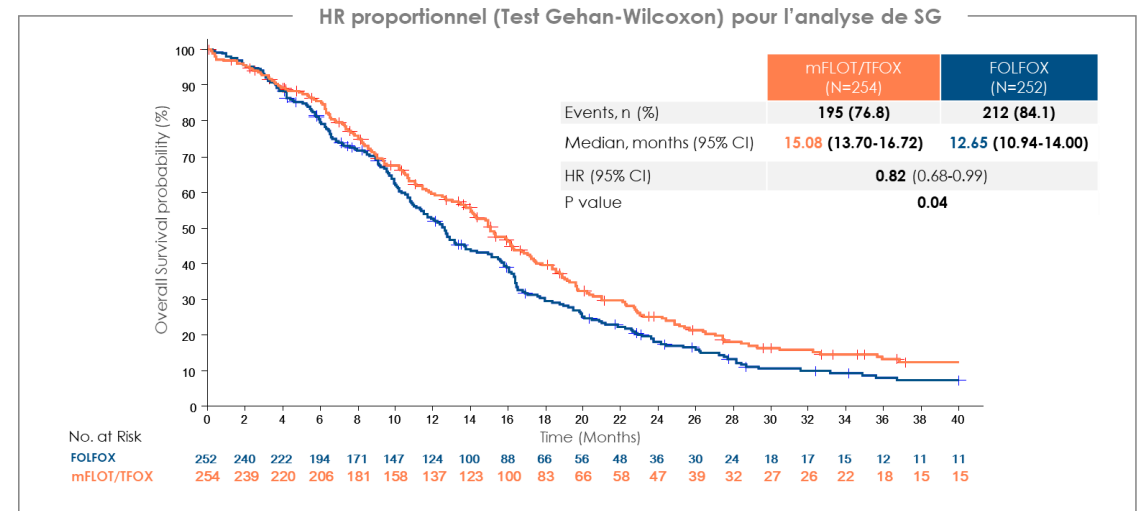
TFLOX vs FOLFOX en L1 de l'ADK OG avancé HER2- Phase III GASTFOX : design

TFLOX vs FOLFOX en L1 de l'ADK OG avancé HER2- Phase III GASTFOX : SSP (critère principal)



Etude positive sur son critère principal

TFLOX vs FOLFOX en L1 de l'ADK OG avancé HER2- Phase III GASTFOX : SG



Etude positive en SG

TFLOX vs FOLFOX en L1 de l'ADK OG avancé HER2-

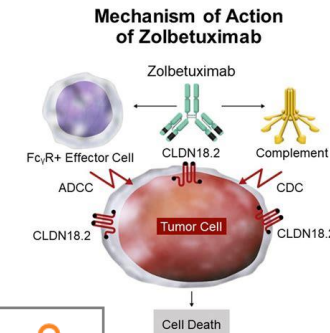
Phase III GASTFOX : Conclusion

- Phase III positive avec un bénéfice du bras TFOX vs FOLFOX:
 - ▶ En SSP : 7.52 vs 6.62 mois
 - ▶ En SG : 15.08 vs 12.65 mois
 - ▶ En taux de réponse objective : 66.2 vs 57.5%
 - ▶ Sur le temps jusqu'à détérioration de la QdV : 17.02 vs 13.67 mois
- Tolérance TFLOX vs FOLFOX:
 - ▶ Plus de neutropénie mais pas pour la neutropénie fébrile
 - ▶ Plus de neuropathie périphérique

TFOX est le nouveau standard à considérer en L1 des ADK OG avancé, HER2-chez les patients éligibles à la triCT et en avec statut MSS et CPS \leq 5.

Zolbetuximab +/- CAPOX/mFOLFOX6 dans les ADK OG avancés CLDN18.2+, HER2-

SPOTLIGHT et GLOW : Données nouvelles de 2023



Zolbetuximab plus mFOLFOX6 in patients with CLDN18.2-positive, HER2-negative, untreated, locally advanced unresectable or metastatic gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma (SPOTLIGHT): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial

Kohei Shitara, Florian Lordick, Yung-Jue Bang, Peter Enzinger, David Ilson, Manish A Shah, Eric Van Cutsem, Rui-Hua Xu, Giuseppe Aprile, Jianming Xu, Joseph Chao, Roberto Pazo-Cid, Yoon-Koo Kang, Jianning Yang, Diarmuid Moran, Pranob Bhattacharya, Ahsan Arozullah, Jung Wook Park, Mok Oh, Jaffer A Ajani

Shitara K et al, Lancet Oncol 2023

nature medicine



Article

<https://doi.org/10.1038/s41591-023-02465-7>

Zolbetuximab plus CAPOX in CLDN18.2-positive gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: the randomized, phase 3 GLOW trial

Received: 5 May 2023

Accepted: 15 June 2023

Published online: 31 July 2023

Check for updates

Manish A. Shah¹, Kohei Shitara², Jaffer A. Ajani³, Yung-Jue Bang⁴, Peter Enzinger⁵, David Ilson⁶, Florian Lordick⁷, Eric Van Cutsem⁸, Javier Gallego Plazas⁹, Jing Huang¹⁰, Lin Shen¹¹, Sang Cheul Oh¹², Patrapim Sunpaweravong¹³, Hwoei Fen Soo Hoo¹⁴, Haci Mehmet Turk¹⁵, Mok Oh¹⁶, Jung Wook Park¹⁶, Diarmuid Moran¹⁶, Pranob Bhattacharya¹⁶, Ahsan Arozullah¹⁶ & Rui-Hua Xu¹⁷✉

Shah M. et al, Nat Med 2023

- Marquage Claudine 18,2 positif $\geq 75\%$ en IHC : soit 38% des patients screenés
- CPS PDL1 $\geq 5\%$: **13%** dans **SPOTLIGHT** et **21%** dans **GLOW**
- Population asiatique : **61% GLOW** (50% Chine) et **31% SPOTLIGHT**
- JOG : **16% GLOW**, **24% SPOTLIGHT**

Florian Lordick et al., ESMO[®] 2023, Abs # LBA81

Jaffer A. Ajani et al., ESMO[®] 2023, Abs # LBA82

Zolbetuximab +/- CAPOX/mFOLFOX6 dans les ADK OG avancés CLDN18.2+, HER2- SPOTLIGHT et GLOW : synthèse résultats actualisés

+ 8,7 mois de suivi pour GLOW, 9,7 mois pour SPOTLIGHT

	GLOW CAPOX + Zolbetuximab vs CAPOX + placebo	SPOTLIGHT mFOLFOX6 + Zolbetuximab vs mFOLFOX6 + placebo
Patients	N=254 vs 253	N=283 vs 282
Médiane SSP	8,28 vs 6,8 mois HR=0,682 (95% CI: 0,545-0,854) p=0.0004	11,04 vs 8,94 mois HR=0,730 (95% CI: 0,587-0,907) p=0.0022
Médiane SG	14,32 vs 12,16 mois HR=0,771 (95% CI: 0,624-0,952) p=0.0079	18,2 vs 15,6 mois HR=0,778 (95% CI: 0,637-0,949) p=0.0067
Réponse objective (RC+RP)	54,1% vs 48,5%	61,1% vs 62,4%

**Bénéfice clinique du zolbetuximab +/- CAPOX/mFOLFOX6 dans les ADK OG avancés
CLDN18.2+, HDER2- . EN attente d'autorisation.**

Trastuzumab + Chimiothérapie +/- Pembrolizumab en L1 de l'adénocarcinome gastrique/JOG avancé/métastatique HER2+ :

Résultats de l'étude de phase 3 KEYNOTE-811

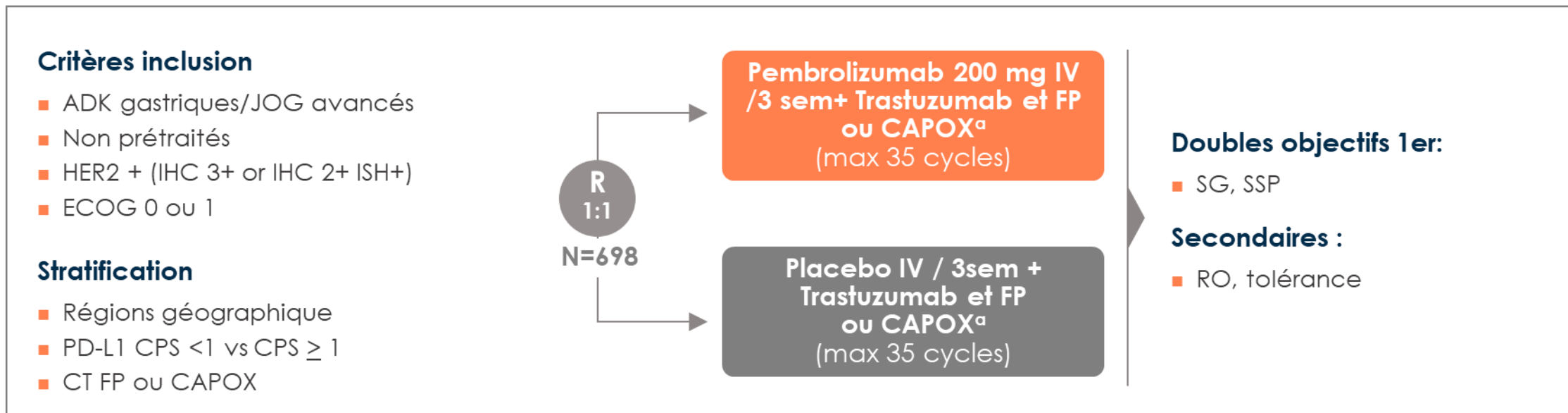
Trastuzumab + CT +/- pembrolizumab en L1 de l'ADK oesogastrique avancé HER2+

- Surexpression du récepteur HER2:
 - ▶ Environ 20% des ADK œsogastriques
- Place actuelle en France des antiHER2 dans les ADK œsogastriques HER2+
 - ▶ Formes localisées : aucune
 - ▶ Formes avancées
 - L1 trastuzumab + CT (5FU-platine)
 - L2 ou + : trastuzumab-deruxtecan
 - ▶ Synergie de l'association Pembrolizumab + Trastuzumab
 - 2 phases II : *Janjigian et al Lancet Oncol 2020;21:821-31* ; *Rha et al. JCO 2020 #3081*

KEYNOTE-811 : 1° phase III évaluant l'association trastuzumab + CT +/- pembrolizumab en L1 de l'ADK gastrique/JOG HER2+

Trastu + CT +/- pembro en L1 de l'ADK OG avancé HER2+

KEYNOTE-811 : design



- ESMO 2023 : résultats suite à la 3^{ème} analyse intermédiaire (29 mai 2023)

- Doubles objectifs :
 - ▶ SSP : HR **0.70** ($p \leq 0.003$)
 - ▶ SG : HR **0.75** ($p \leq 0.02$)

^a Trastuzumab: 8mg/kg à la première cure puis 6 mg/kg

FP: 5-fluorouracil 800 mg/m² IV J1-J5 /3sem + cisplatine 80 mg/m² IV /3sem, CAPOX: capecitabine 1000 mg/m² x2/j de J1-J14 + oxaliplatine 130 mg/m² IV /3 sem.

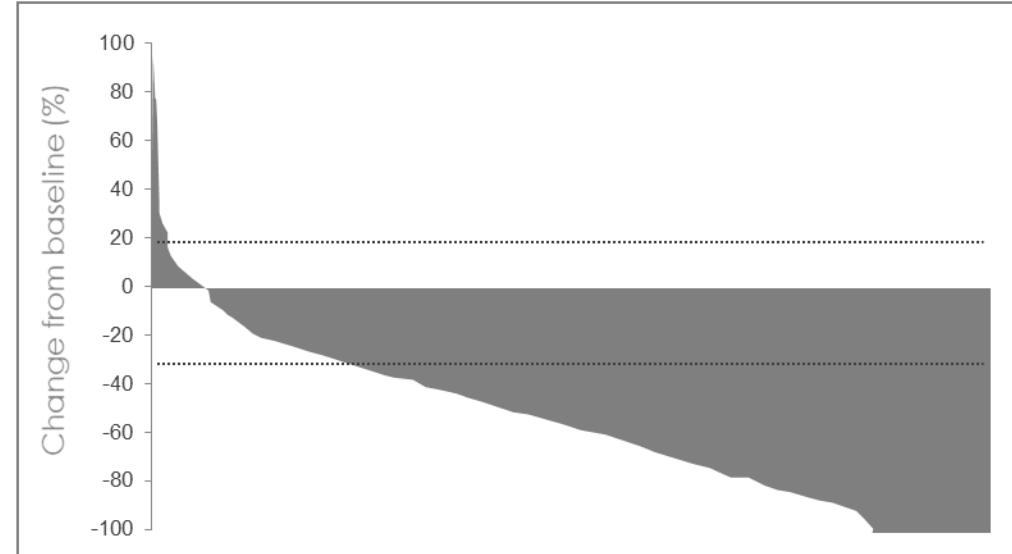
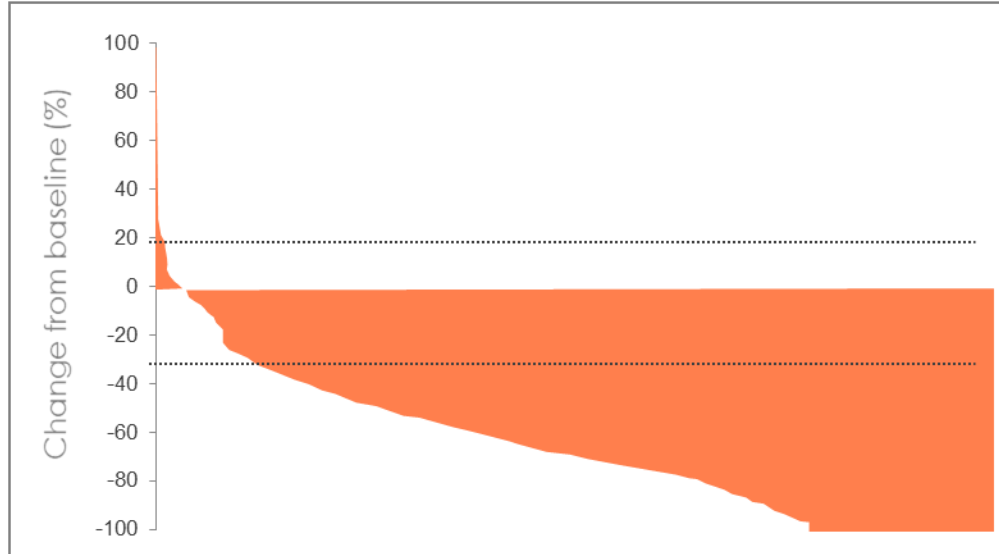
Trastu + CT +/- pembro en L1 de l'ADK OG avancé HER2+

KEYNOTE-811 : caractéristiques des patients

		Pembrolizumab (n=350)	Placebo (n=348)
Age, median (range)		62 (19-85)	63 (32-85)
≥ 65 ans		41%	45%
Sexe M		81%	80%
ECOG PS 1		58%	58%
Region	Australie/Europe/Israël/Amérique du Nord	32%	32%
	Asie	34%	34%
	Reste du monde	34%	34%
Type histo.	Diffus	19%	15%
	Intestinal	57%	54%
	Indéterminé/ND	24%	31%
TP gastrique		69%	65%
PD-L1 CPS ≥1		85%	85%
HER2 IHC 3+		82%	75%
HER2 IHC 2+ ISH+		18%	24%
MSI-H		2%	1%
Chimiothérapie	CAPOX	85%	86%
	FP	15%	14%

Trastu + CT +/- pembro en L1 de l'ADK OG avancé HER2+

KEYNOTE-811 : taux de réponse objective

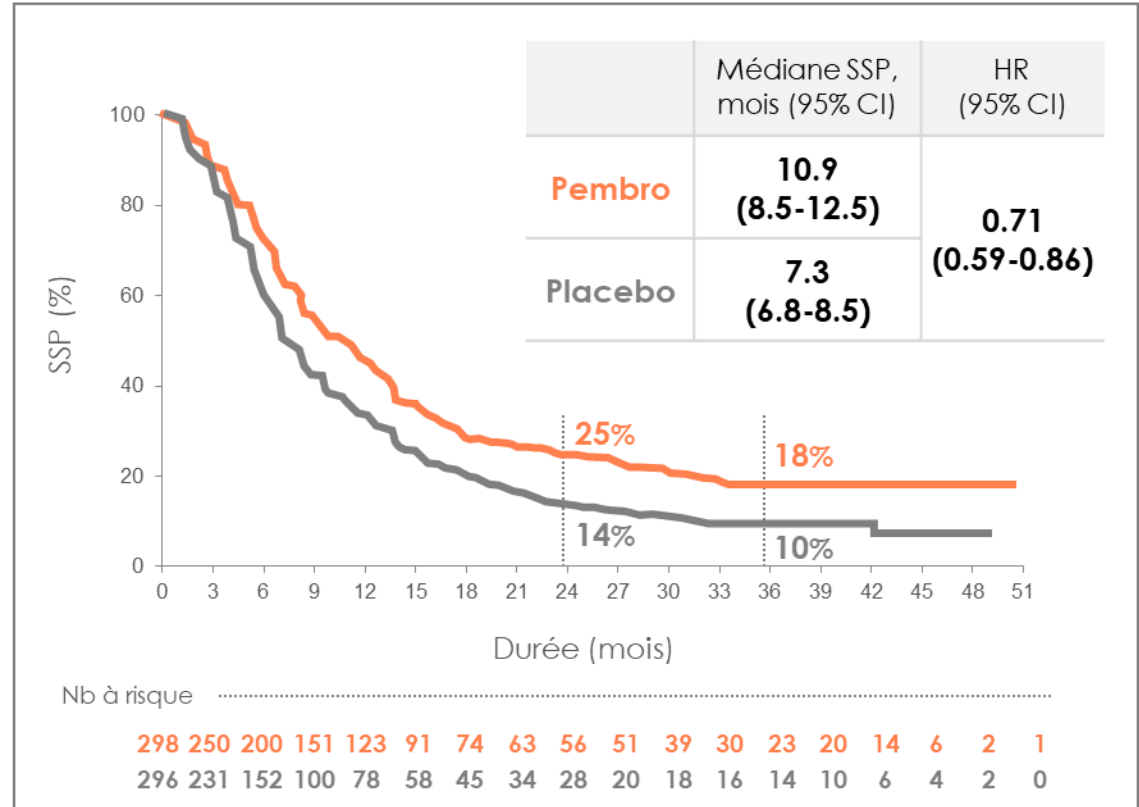
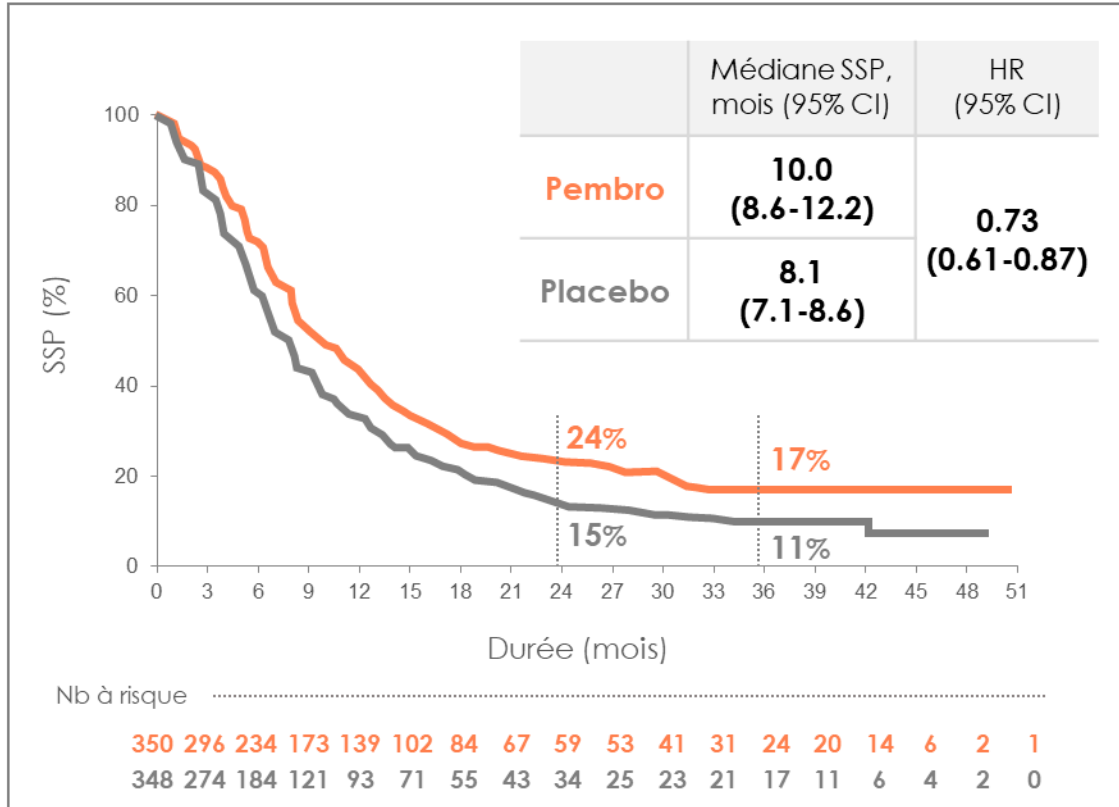


Response and duration		Pembrolizumab (n=350)	Placebo (n=348)
Réponse objective, % (95% CI)		73 (68-77)	60 (55-65)
Meilleure réponse, n (%)	RC	58 (17)	39 (11)
	RP	196 (56)	170 (49)
	S	67 (19)	95 (27)
Taux de contrôle, % (95% CI)		92 (88-94)	87 (83-91)
Durée contrôlée, median (range), m		11.3 (1.1+ to 49.7+)	9.5 (1.4+ to 48.7+)

Augmentation du taux de réponse dans le bras pembrolizumab

Trastu + CT +/- pembro en L1 de l'ADK OG avancé HER2+

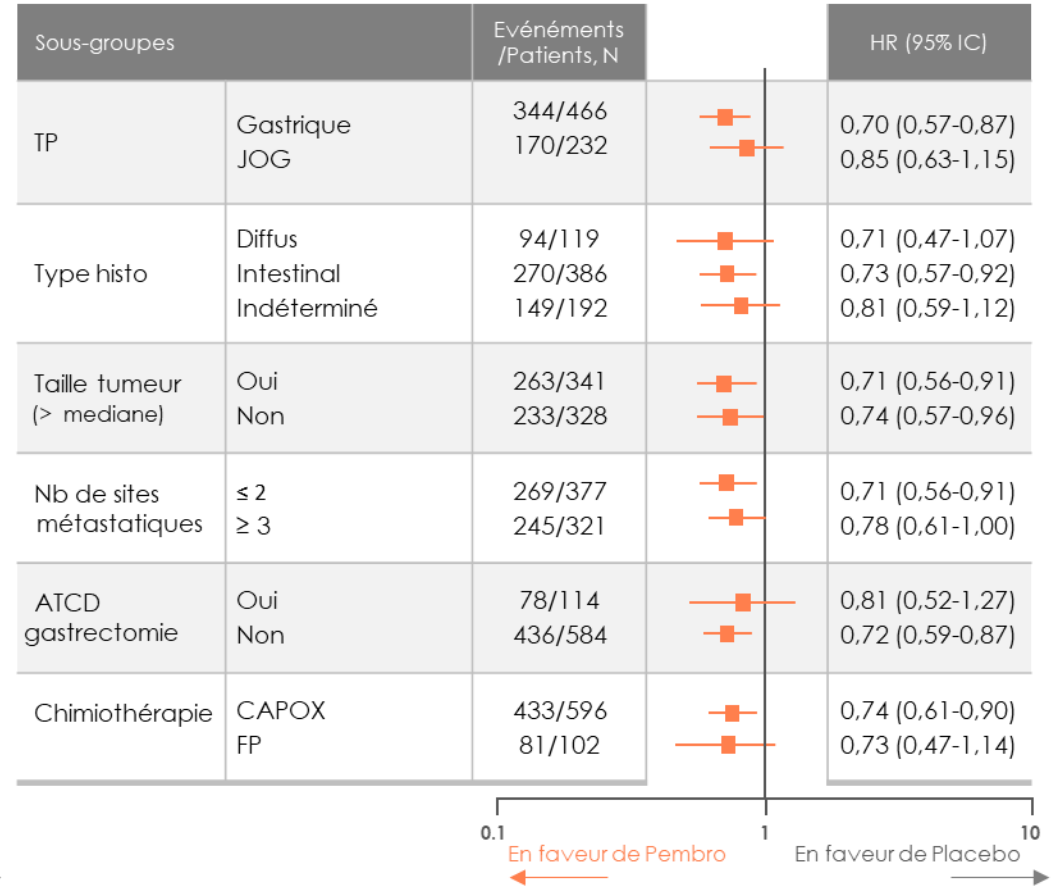
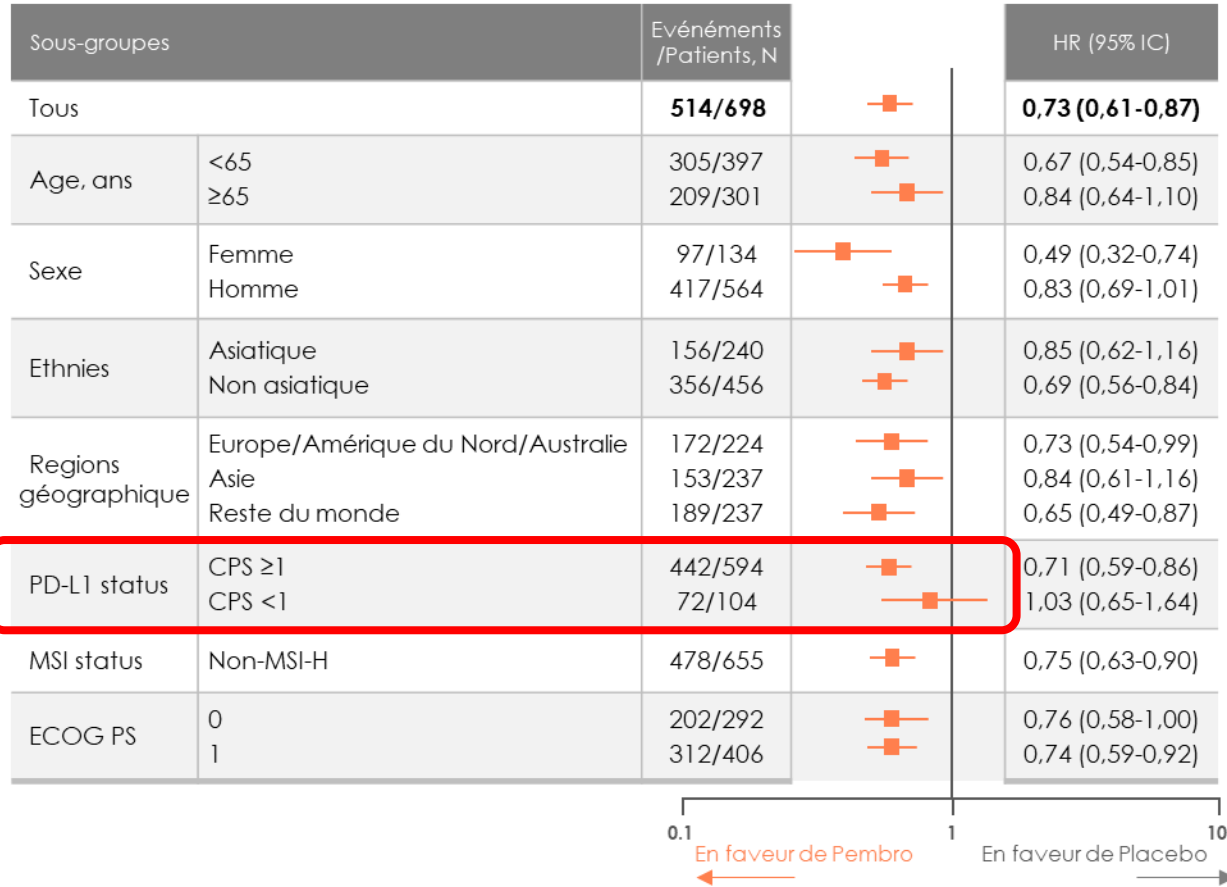
KEYNOTE-811 : SSP (en ITT, population globale et CPS PDL1 ≥ 1)



Etude positive en SSP en population globale et sous-groupe CPS PDL1 ≥ 1

Trastu + CT +/- pembro en L1 de l'ADK OG avancé HER2+

KEYNOTE-811 : sous groupe SSP (en ITT, population globale et PDL1 ≥1)



Bénéfice dans l'ensemble des sous-groupes

Trastu + CT +/- pembro en L1 de l'ADK OG avancé HER2+

KEYNOTE-811 : SG (en ITT, population globale et PDL1 ≥1)



Nb à risque

350	339	311	281	2
348	327	292	259	2

Etude né



Florian Landick, Leipzig, Germany

Content of this presentation is copyright and responsibility of the author. Permission is required for reuse.

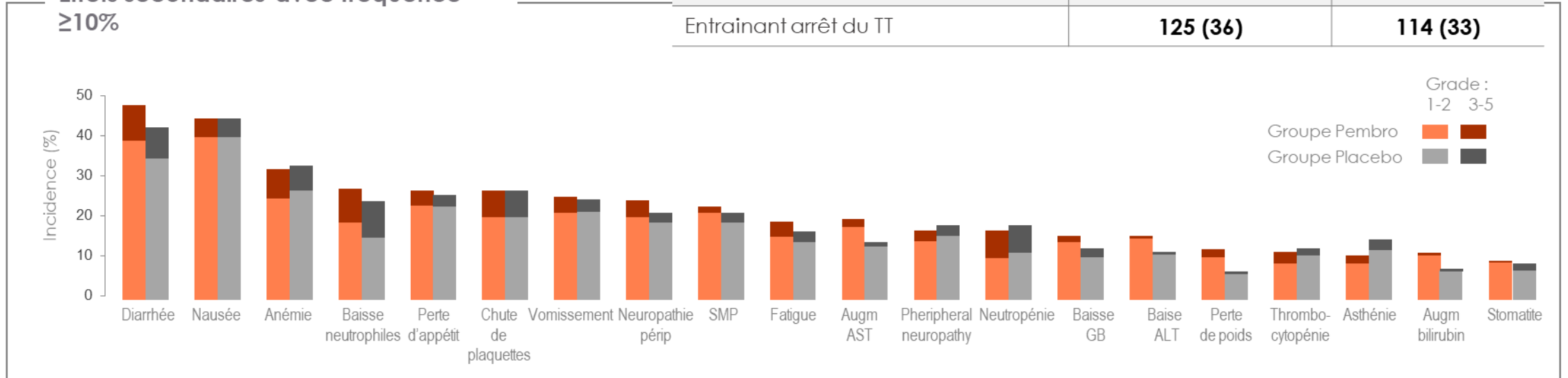
S PDL1 ≥ 1

Trastu + CT +/- pembro en L1 de l'ADK OG avancé HER2+

KEYNOTE-811 : Tolérance

Toxicités, n (%)	Pembrolizumab (n=350)	Placebo (n=346)
Tous Grades	348 (99)	346 (100)
Reliées au traitement	341 (97)	334 (97)
SAE	91 (26)	79 (23)
Grade 3-4	202 (58)	173 (50)
Grade 5	4 (1)	3 (1)
Entrainant arrêt du TT	125 (36)	114 (33)

Effets secondaires avec fréquence ≥10%



Profile de toxicité-attendu
Pas de majoration des effets 2nd avec l'association

Trastu + CT +/- pembro en L1 de l'ADK OG avancé HER2+

KEYNOTE-811 : Conclusion

- Sur l'ensemble de la population:
 - ▶ Bénéfice statistiquement significatif en SSP du bras pembrolizumab + trastuzumab + CT par rapport au bras standard, mais pas pour la SG.
 - ▶ Etude publiée dans *The Lancet* au décours de la présentation
- Dans le sous-groupe CPS \geq 1
 - ▶ Gain significatif à la fois en SSP et de SG dans ce sous-groupe
 - ▶ AMM Européenne obtenue dans ce sous-groupe
 - ▶ Effet délétère en SG du bras Pembrolizumab dans le groupe CPS PDL1<1%
 - ▶ Données en attente : autres seuils de PDL1 (5%, 10%, ...), données matures en SG

L'association pembrolizumab + trastuzumab + CT représente une nouvelle option en L1 ADK gastriques/JOG HER2+ et CPS \geq 1.

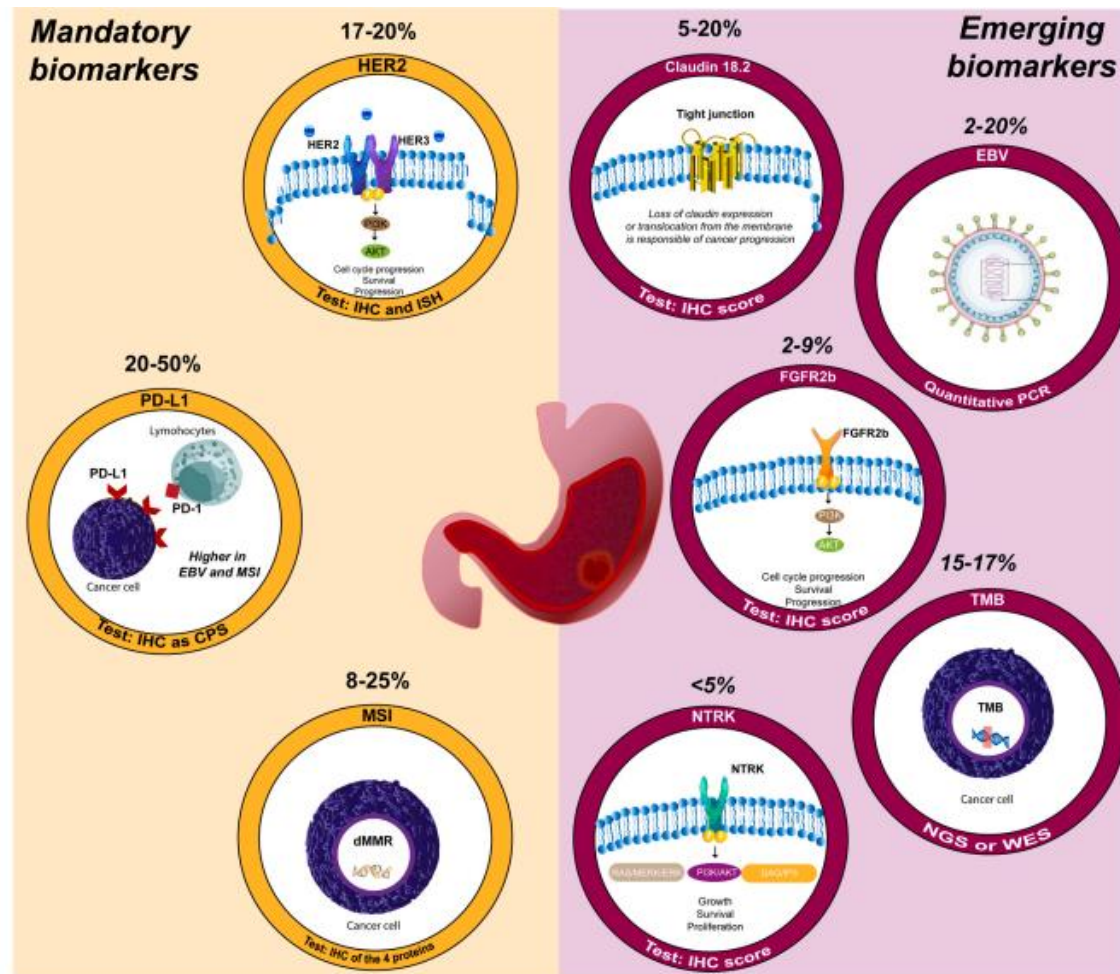


Fig. 1. Mandatory and emerging biomarkers for gastric cancer treatment. IHC: Immunohistochemistry; ISH: in situ hybridisation; CPS: Combined Positive Score; MSI: Microsatellite instability; PCR: polymerase chain reaction; TMB: tumour mutational burden; EBV: Epstein Bar virus; NGS: next generation sequencing; WES: whole exome sequencing.

Nab-paclitaxel plus gemcitabine versus FOLFIRINOX modifié ou S-IROX cancer du pancréas métastatique ou récurrent (JCOG1611, GENERATION 3)

Essai multicentrique, randomisé, ouvert, à trois bras, de phase 2/3

- 1^{ère} ligne du cancer du pancréas avancé ; 2 schémas validés en phase III (vs Gem) :
 - ▶ **FOLFIRINOX** (Conroy T et al., N Engl J Med 2011)
 - ▶ **Gemcitabine – Nab-Paclitaxel** (Von Hoff D et al. N Engl J Med 2013)
- Etude NAPOLI-3 : NALIRIFOX (5FU/LV + Nal-Iri + oxaliplatine) > GemNabPacli
 - ▶ SG: 11,1 vs 9,2 mois (HR 0,83; IC95: 0,70-0,99) (Weinberg et al. Lancet 2023; 402: 1272-81)
- Pas de comparaison directe du FOLFIRINOX et GemNabPacli à ce jour

ADK pancréas GemNabPacli vs FOLFIRINOX ou S-IROX

Essai JCOG1611, GENERATE

Ph2/3 multicentrique japonaise

AK pancréas

- ADK pancreas M+
- Non pré-traité
- PS 0-1
- 20-75 ans
- Mesurable

R
1:1/1
N=527

**Nab-paclitaxel (125 mg/m²)
+ Gemcitabine (1,000 mg/m²) J1J8J15**
ttes les 4 sem

FOLFIRINOXm
oxaliplatine 85 mg/m², irinotecan 150 mg/m²,
5FU 2,400 mg/m² J1 ttes les 2 sem

S-IROX
oxaliplatine 85 mg/m², irinotecan 150 mg/m²,
et S-1 80 mg/m²/j J1-J7 ttes les 2 sem

Objectif principal ph III :

- Survie globale

Objectifs secondaires :

- SSP
- ORR
- Toxicité
- Dose intensité

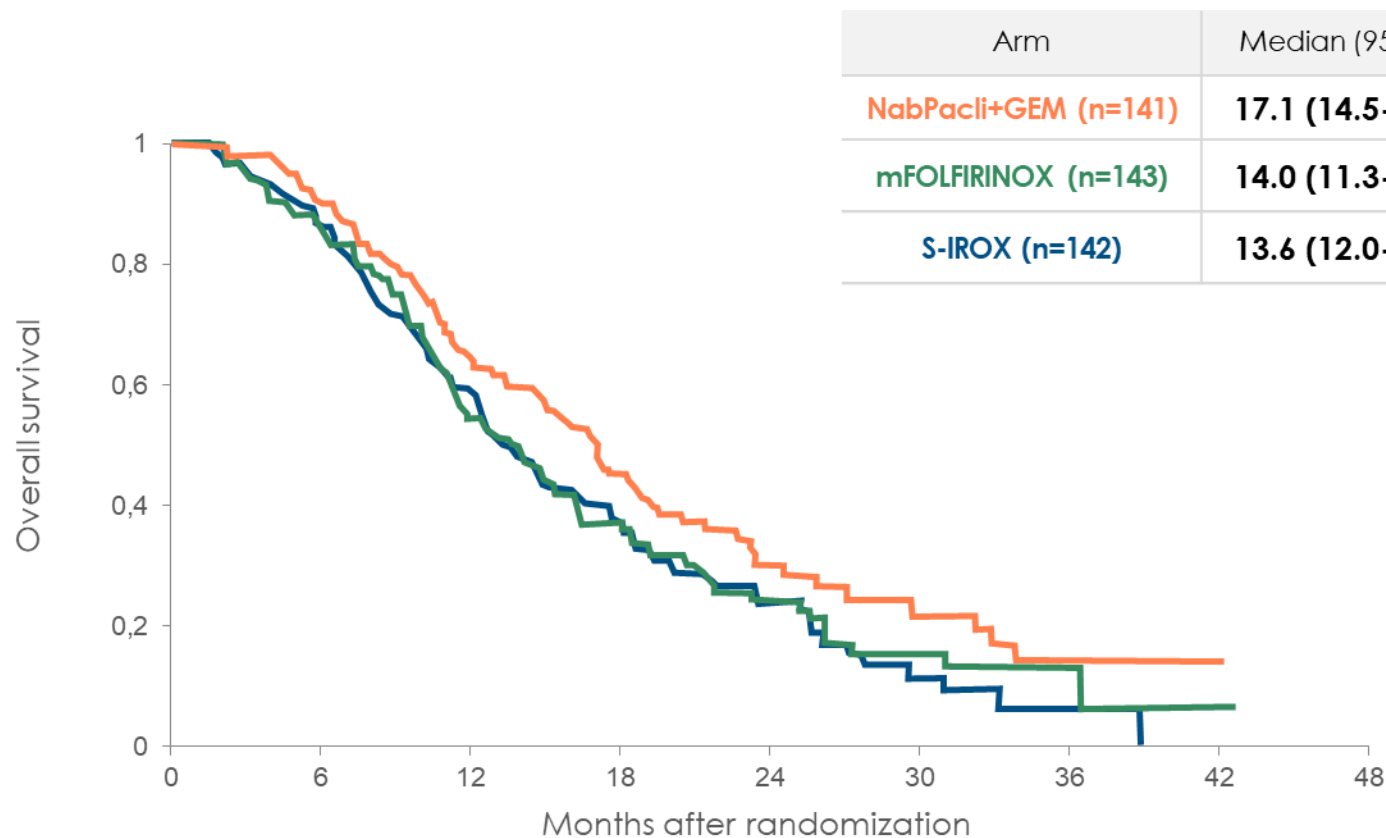
Phase II : Objectif principal = ORR du bras S-IROX (n=45; ORR attendu de 40%). Objectif atteint en 06/20 -> ph III

Phase III Obj principal SG (11m GemNabPacli -> 15m Folfirinox et S-IROX (HR 0,73), 732 pts prévus

Etude close pour futilité après résultats de l'analyse intermédiaire (50% des inclusions) présentée ici

ADK pancréas GemNabPacli vs FOLFIRINOX ou S-IROX

Essai JCOG1611, GENERATE



Arm	Median (95% CI)	HR (95% CI)* ¹	One-sided p* ²
NabPacli+GEM (n=141)	17.1 (14.5-19.2)	-	
mFOLFIRINOX (n=143)	14.0 (11.3-16.2)	1.31 (0.97-1.77)	0.9622
S-IROX (n=142)	13.6 (12.0-16.4)	1.35 (1.00-1.82)	0.9769

*¹ By stratified Cox regression model,

*² By stratified log-rank test

- La probabilité que la supériorité soit atteinte à l'analyse finale était de **0.73%** pour le FOLFIRINOXm et **0.48%** pour le S-IROX arm
- Donc, arrêt de l'étude après l'analyse intermédiaire pour futilité sur les recommandations du comité de revue indépendant.

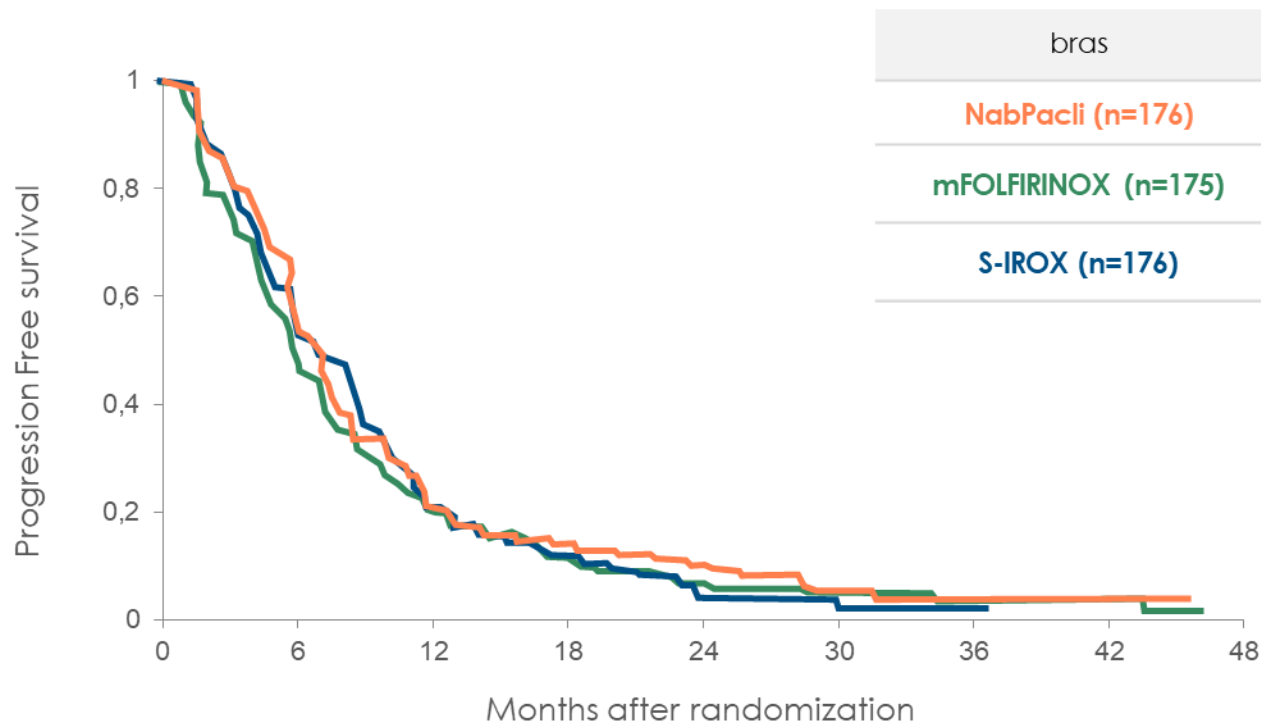
Patients at risk

NabPacli+GEM	141	110	73	44	20	9	3	1	0
mFOLFIRINOX	143	104	60	35	18	7	4	1	0
S-IROX	142	104	67	35	16	6	1	0	0

ADK pancréas GemNabPacli vs FOLFIRINOX ou S-IROX

Essai JCOG1611, GENERATE

Survie sans progression



bras	Median (95% CI)	HR (95% CI)
NabPacli (n=176)	6.7 (5.7-7.4)	-
mFOLFIRINOX (n=175)	5.8 (5.1-6.9)	1.15 (0.91-1.45)
S-IROX (n=176)	6.7 (5.7-8.3)	1.07 (0.84-1.35)

Patients at risk

NabPacli+GEM	176	78	26	16	10	5	2	1	0
mFOLFIRINOX	175	74	28	16	8	5	3	2	0
S-IROX	176	78	23	14	3	2	1	0	0

ADK pancréas GemNabPacli vs FOLFIRINOX ou S-IROX

Essai JCOG1611, GENERATE

Réponse tumorale

	NapPacli+GEM (n=175)	mFOLFIRINOX (n=170)	S-IROX (n=170)
Taux de réponse objective % 35% CI	35.4 28.4-43.0	32.4 25.4-39.9	42.4 34.8-50.2
Taux de contrôle tumoral % 95% CI	83.4 77.1-88.6	72.9 65.6-79.5	81.8 75.1-87.3
Meilleure réponse, n(%)			
Réponse complète	0 (0)	1 (0.6)	0 (0)
Réponse partielle	62 (35.4)	54 (31.8)	72 (42.4)
Stabilité	84 (48.0)	69 (40.6)	67 (39.4)
Progression	20 (11.4)	31 (18.2)	21 (12.4)
Non evaluable	9 (5.1)	15 (8.8)	10 (5.9)

ADK pancréas GemNabPacli vs FOLFIRINOX ou S-IROX

Essai JCOG1611, GENERATE

Conclusions

- FOLFIRINOX non supérieur au GemNabPacli
 - ▶ SG meilleure dans le bras GemNabPacli
 - ▶ Mais... pas de différence en SSP ni en taux de réponse
 - ▶ Et ... résultats du bras GemNabPacli meilleurs que prévus : **SG 17 mois, ORR 35,4%** (vs 8,9 mois et 23% dans l'étude MPACT)
- Raisons de cette différence?
 - ▶ Population asiatique (NAPOLI-3: 5% d'asiatiques)
 - ▶ Dose d'irinotecan + faible que dans NAPOLI-3 et PRODIGE (150 mg/m² vs 180 mg/m²)
 - ▶ Quelles chimiothérapies de 2^{ème} lignes?
- **Le FOLFIRINOX reste « notre » standard de 1^{ère} ligne en France**

Chimiothérapie néoadjuvante avec CAPOX versus radiochimiothérapie pour le cancer du rectum localement avancé avec fascia recti non envahi (CONVERT)

Résultats finaux d'un essai de phase III

- Traitement néoadjuvant total par Chimiothérapie + RCT = traitement néoadjuvant de référence dans les ADK du rectum loc avancés
 - PRODIGE 23 : Folfirinox x6 puis CAP50. *Conroy et al. Lancet Oncol 2021*
 - RAPIDO : RT 5 x5Gy puis XELOX x6/FOLFOX x9. *Bahadoer et al. Lancet Oncol 2021*
- Plusieurs essais suggèrent qu'une chimio néoadj seule pourrait être une alternative à la RCT (+/- Chimio)
 - Essai PROSPECT. *Schrag et al. NEJM 2023*

Cancer du rectum : Chimio vs Radiochimio en néo-adjuvant:

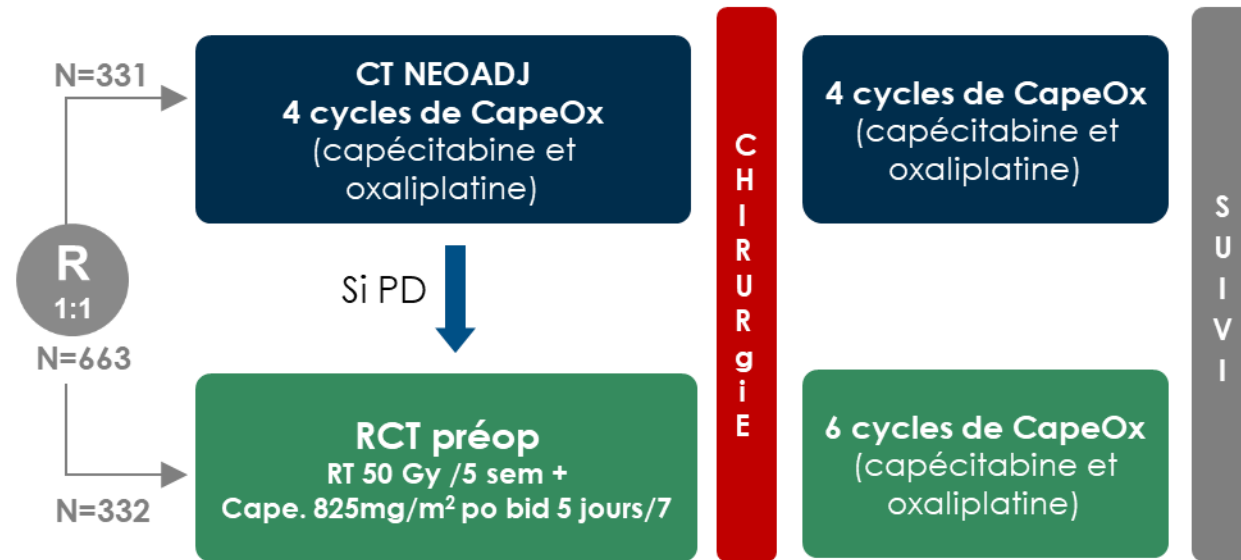
Phase III CONVERT : design

Inclusion

- ADK localement avancé
- Stade II/III & sans envahissement du fascia recti
- 5-12 cm (marge anale) jusqu'à Avril 2019 ; <12 cm après Avril 2019
- 18-75 ans
- ECOG ≤ 1

Staging :

- IRM



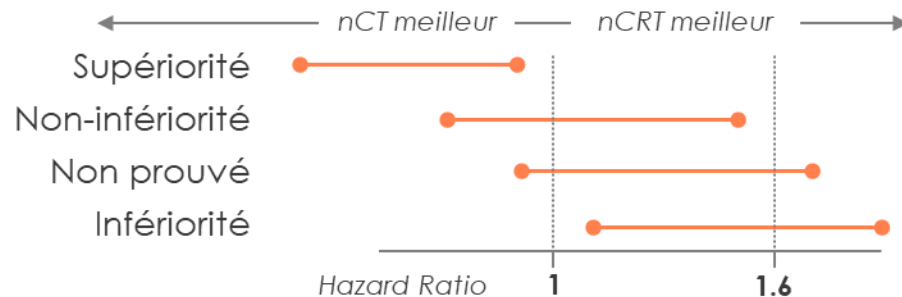
Objectif principal :

- Survie sans récidence locale à 3 ans

Objectifs secondaires :

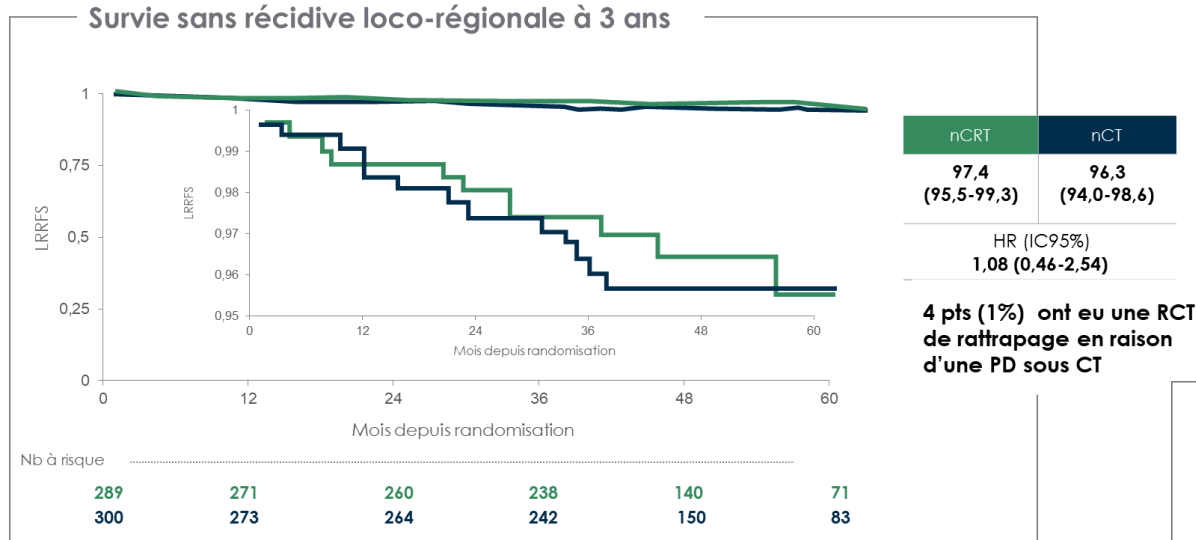
- SSP, SG, pRC TRG, sans atteinte du fascia recti, tx de résection R0, sécurité, compliance, et taux d'iléostomie préventive.

Essai de non infériorité



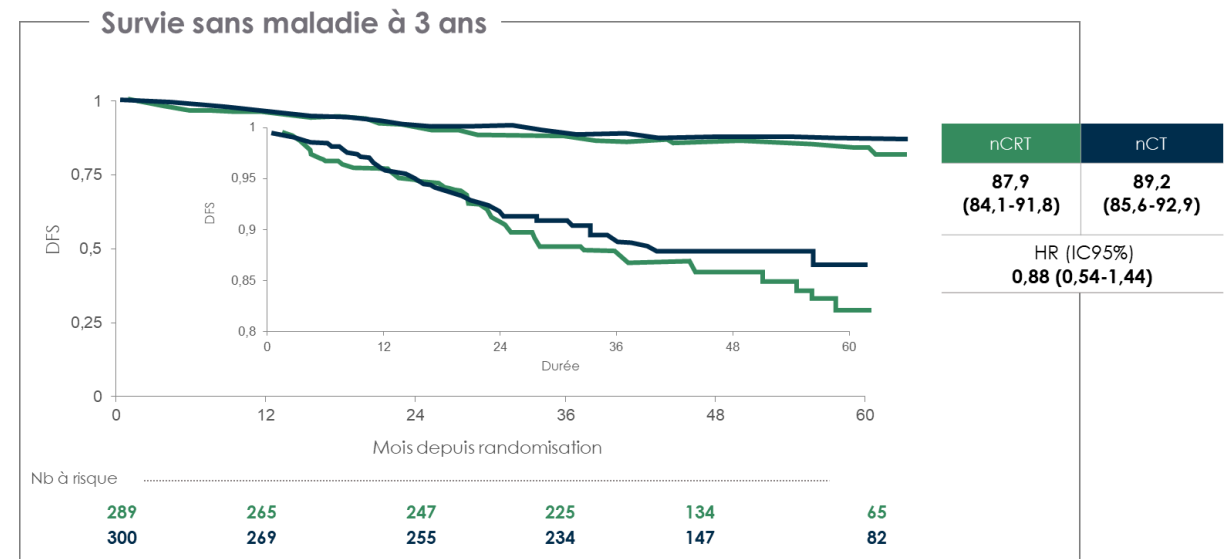
Critère de non-infériorité : borne sup de IC à 1.6
puissance 80%
two-sided alpha 0,05
589 pts traités en per protocole

Cancer du rectum : Chimio vs Radiochimio en néo-adjuvant: Phase III CONVERT : Objectif principal



Toxicité à long terme

Toxicité, %	nCRT (n=289)	nCT (n=300)	RR	p value
Grade 2	24.7	15.7	1.30 (1.08-1.54)	0.007
Grade 3	4.2	3.0	1.17 (0.75-1.58)	0.45
Grade 4	0.3	0.3	1.02 (0.19-1.87)	0.98



Cancer du rectum : Chimio vs Radiochimio en néo-adjuvant :

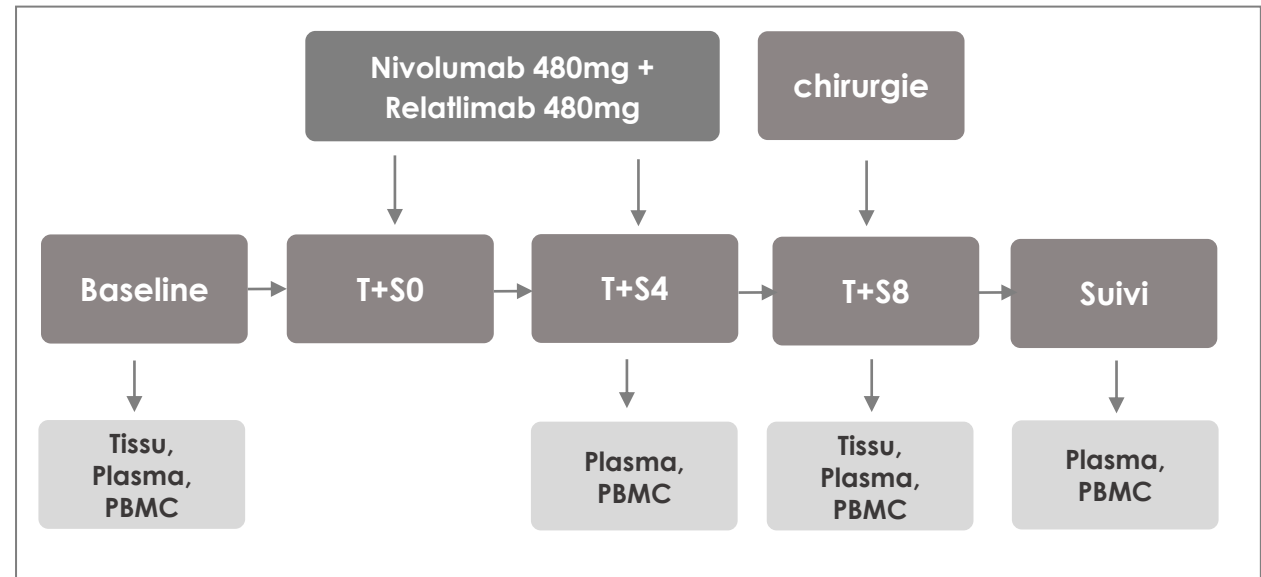
Phase III CONVERT : conclusion

- Non-infériorité de la Chimio néoadjuvante non démontrée en termes de survie sans récurrence loco-régionale
- Cependant :
 - ▶ Faible taux de récurrence loco-régionale : **2.6% et 3.7% respectivement**
 - ▶ Survie sans maladie relativement similaire dans les 2 bras
 - ▶ Recours à la radiochimio de rattrapage très faible (**1%**) dans le bras Chimio
 - ▶ Toxicité de la Chimio plus faible à long termes
- La chimio néoadjuvante doit continuer à être évaluée dans cette situation
 - ▶ Essai randomisé NORAD-01 en cours en France : Folfirinox 3 mois +/- RCT CAP50

Nivolumab néo-adjuvant plus Relatlimab (anti-LAG3) dans les cancers du côlon localement avancés MSI-H

Etude NICHE-3

- Critères inclusion :
 - ▶ Adénocarcinome du colon
 - ▶ dMMR par IHC
 - ▶ Résécable
 - ▶ Non métastatique
 - ▶ Localement avancé ($\geq cT3$ et N+)

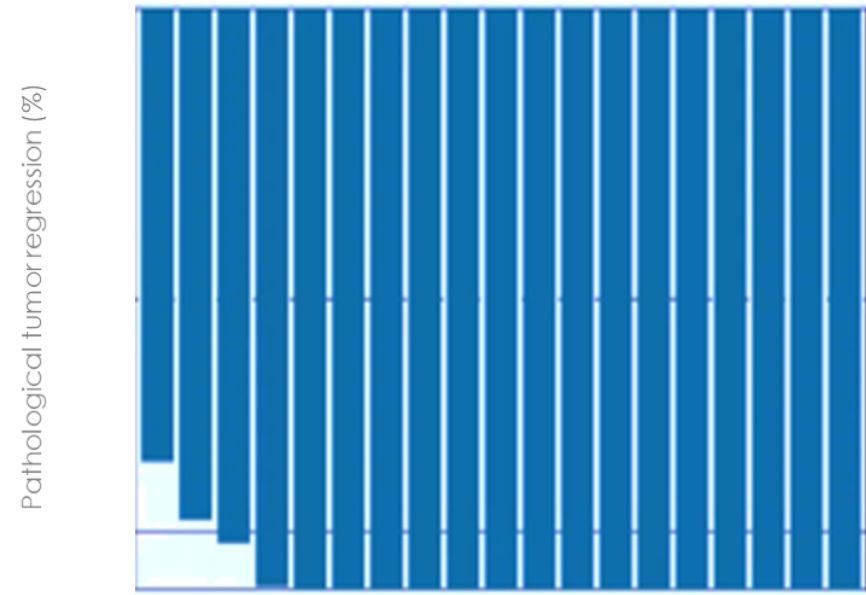


Traitement Néoadjuvant dans le cancer du colon dMMR/MSI

NICHE-3: Nivolumab plus relatlimab (anti-LAG3)

- Réponse pathologique : 100%
 - ▶ 79% réponse complète pathologique
 - ▶ N=19

Réponse Pathologie (RVT)	Patients n=19
oui ($\leq 50\%$)	19 (100%)
majeure ($\leq 10\%$)	17 (89%)
Complète (0%)	15 (79%)
Partielle (10-50%)	2 (11%)
Non ($>50\%$)	0



**Association avec une tolérance acceptable
et un taux de réponse pathologique de 100%**

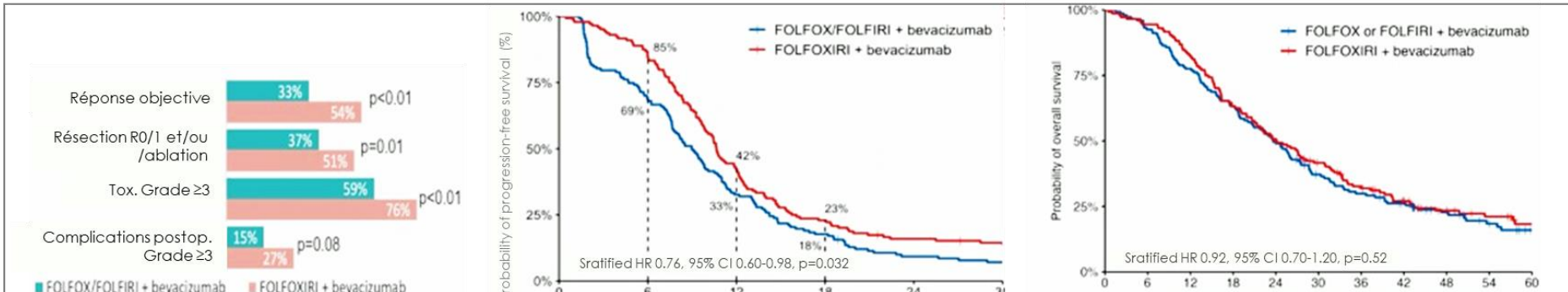
Traitement de L1 dans le CCRm avec métastases hépatiques exclusives non résécables d'emblée: Données de survie globale de la phase III CAIRO5

Phase III CAIRO 5 : résultats de survie globale

Cornelis J. Punt et al., WCGI® 2023, Abs. #LBA27

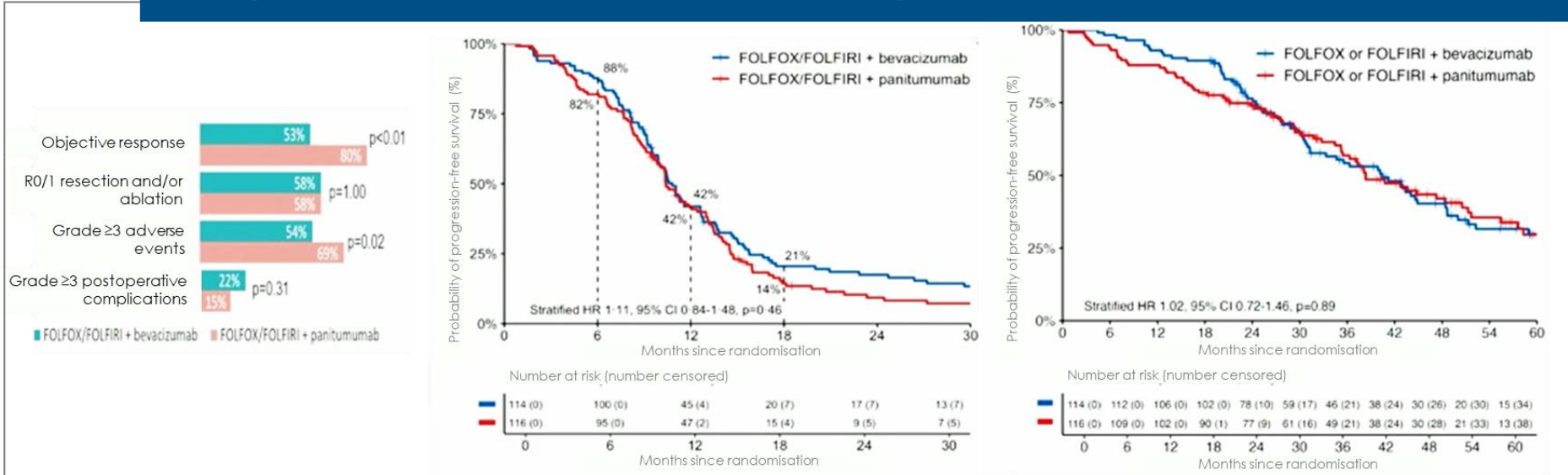
Triplet ou doublet CT + beva ou Pani dans le CCRm limité au foie

CAIRO5 : résultats triplet + beva vs doublet + beva : RASm/BRAFm/colon D



Pas de modification de nos pratiques:

- Triplet + BV peut être proposé dans le CCRm RASm/BRAFm ou colon D
- Doublet + antiEGFR doit être privilégié dans le CCRm RASWT-colon G, que la maladie soit limitée au foie ou pas.



SSP : 10.8 vs 10.4 m

SG : 40.4 vs 38.3 m, HR 1.02, p=0.89

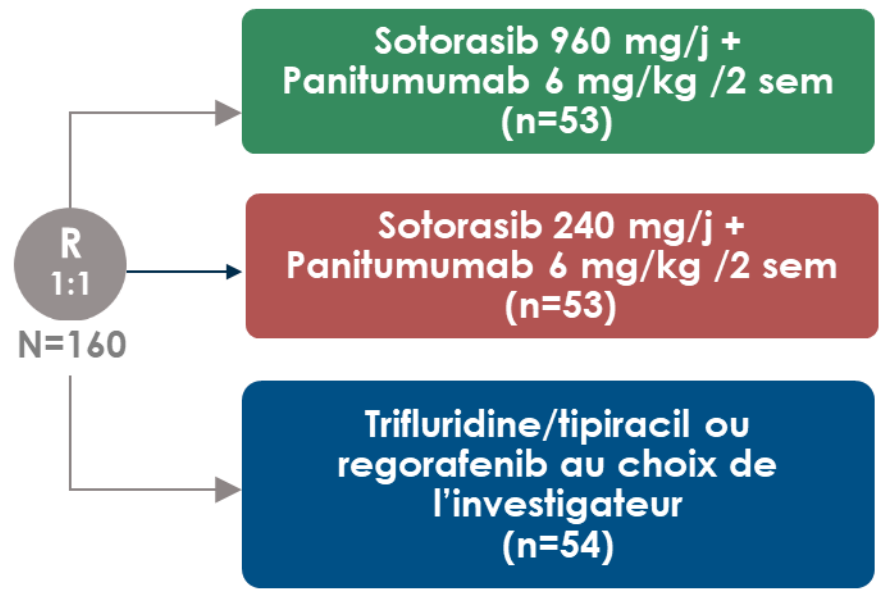
Sotorasib plus panitumumab versus traitement standard pour le cancer colorectal métastatique muté KRAS G12C (mCRC) chimioréfractaire

Étude de phase 3 - CodeBreak 300

- Mutations de KRAS G12C: 3% des CCRm
- Sotorasib : Inhibiteur de KRAS G12 C
 - ▶ Activité mais modeste dans les CCRm KRAS G12C muté chimioréfractaires
 - ▶ Synergie d'activité démontrée en association avec un anti-EGFR
 - ▶ ORR 30% et SSPm de 5,7 mois en association avec le panitumumab dans l'essai de phase 1b CodeBreak 101
- Résultats similaires avec l'association Adagrasib + Cetuximab dans l'essai KRYSTAL-1
- Pas de comparaison avec les traitements standards dans cette situation

Phase III internationale

- CCRm muté G12C
- ≥ 1 ligne antérieure ou PD après 5FU, irinotecan, oxaliplatine
- ECOG PS 0-1
- Maladie mesurable (RECIST)
- Pas de ttt antérieur par inh de G12C



Objectif primaire :

- Survie sans progression (revue independent centralisée)

Objectifs secondaires :

- Survie globale
- Tx de réponse

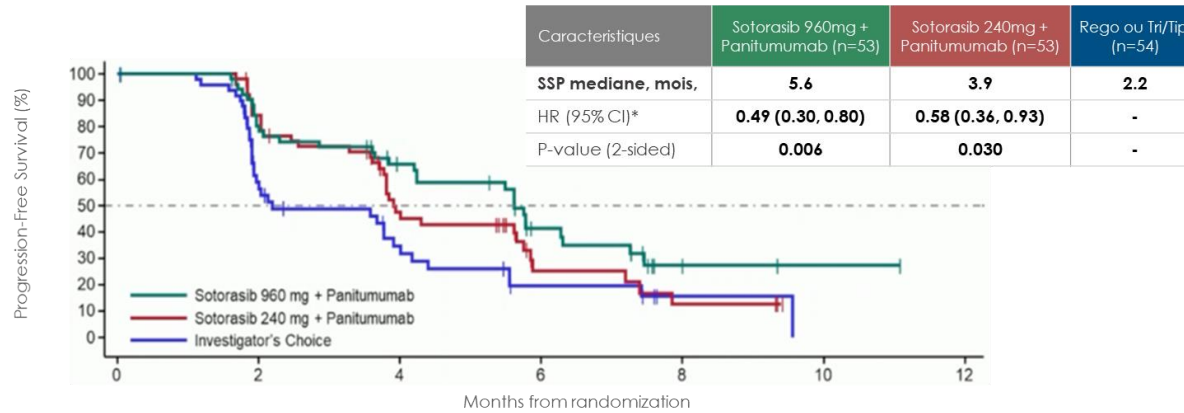
Facteur de stratification

- Antiangiogénique antérieur ou non, temps depuis le diagnostic (≥ ou < 18 mois), PS (0 vs 1-2)

CCRm KRAS G12C

Sotorasib + Panitumumab en ligne avancée

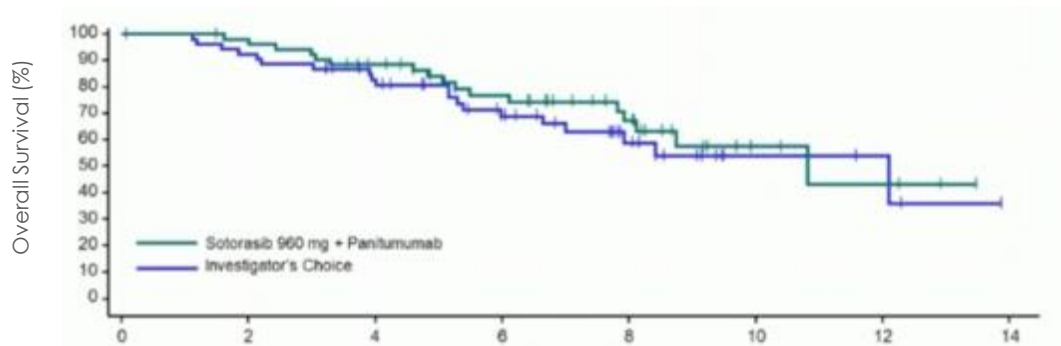
Survie sans progression



Nb à risque

	0	2	4	6	8	10	12
Sotorasib 960mg + Panitumumab	53	40	28	13	2	1	0
Sotorasib 240mg + Panitumumab	53	43	20	6	3	0	
Investigator's choice	54	24	12	5	1	0	

Réponse	Sotorasib 960mg + Panitumumab (n=53)	Sotorasib 240mg + Panitumumab (n=53)	Investigator's choice (n=54)
ORR, % (95% CI)*†	26 (15.3-40.3)	6 (1.2-15.7)	0 (0-6.6)
Réponse complète, n (%)	1 (2)	0	0
Réponse partielle, n(%)	13 (25)	3 (6)	0
Stabilisation, n (%)	24 (45)	33 (62)	25 (46)
Progression, n(%)	12 (23)	13 (25)	17 (31)
Non évaluable / non fait, n(%)	3 (6)	2 (4)	11 (20)
Taux de contrôle tumoral, % (95% CI)*	72 (57.7-83.2)	68 (53.7-80.1)	46 (32.6-60.4)



Nb. of patients à risque

	0	2	4	6	8	10	12	14
Sotorasib 960mg + Panitumumab	53	51	43	31	19	5	3	0
Investigator's choice	54	49	40	27	14	4	3	0

	Sotorasib 960mg + Panitumumab (n=53)	Sotorasib 240mg + Panitumumab (n=53)	Investigator's choice (n=54)
HR (95% CI)*	0.77 (0.41, 1.41)	0.91 (0.48, 1.71)	-
Décès, n(%)	17 (32)	18 (34)	20 (37)
Suivi médian, mois(95% CI)	8.1 (6.7, 8.7)	7.7 (6.2, 8.3)	7.8 (6.5, 8.5)

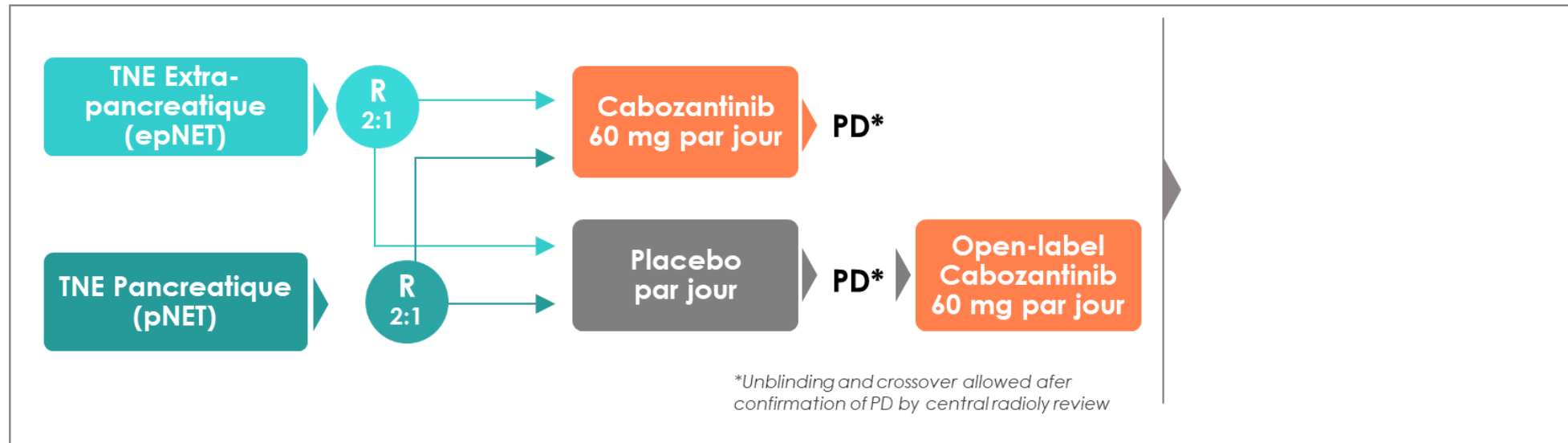
CCRm KRAS G12C

Sotorasib + Panitumumab en ligne avancée: conclusions

- Sotorasib + Panitumumab > Regorafenib ou Trifluridine/Tipiracil en termes de SSP, ORR, DCR et fonte tumorale
- Pas d'impact sur la SG mais données non matures
- Sous réserve d'une démonstration de sa supériorité sur le nouveau standard Trifluridine/Tipiracil + Bevacizumab (pour le sous-groupe KRAS G12C muté dont on ne connaît pas la survie) et d'un bénéfice en SG, l'association Sotorasib + Panitumumab constitue une réelle avancée pour le traitement des CCRm KRAS G12C muté

Étude de phase III, en double aveugle, du cabozantinib par rapport à un placebo pour les tumeurs neuroendocrines (TNE) avancées après progression lors d'un traitement antérieur (CABINET)

Alliance A021602



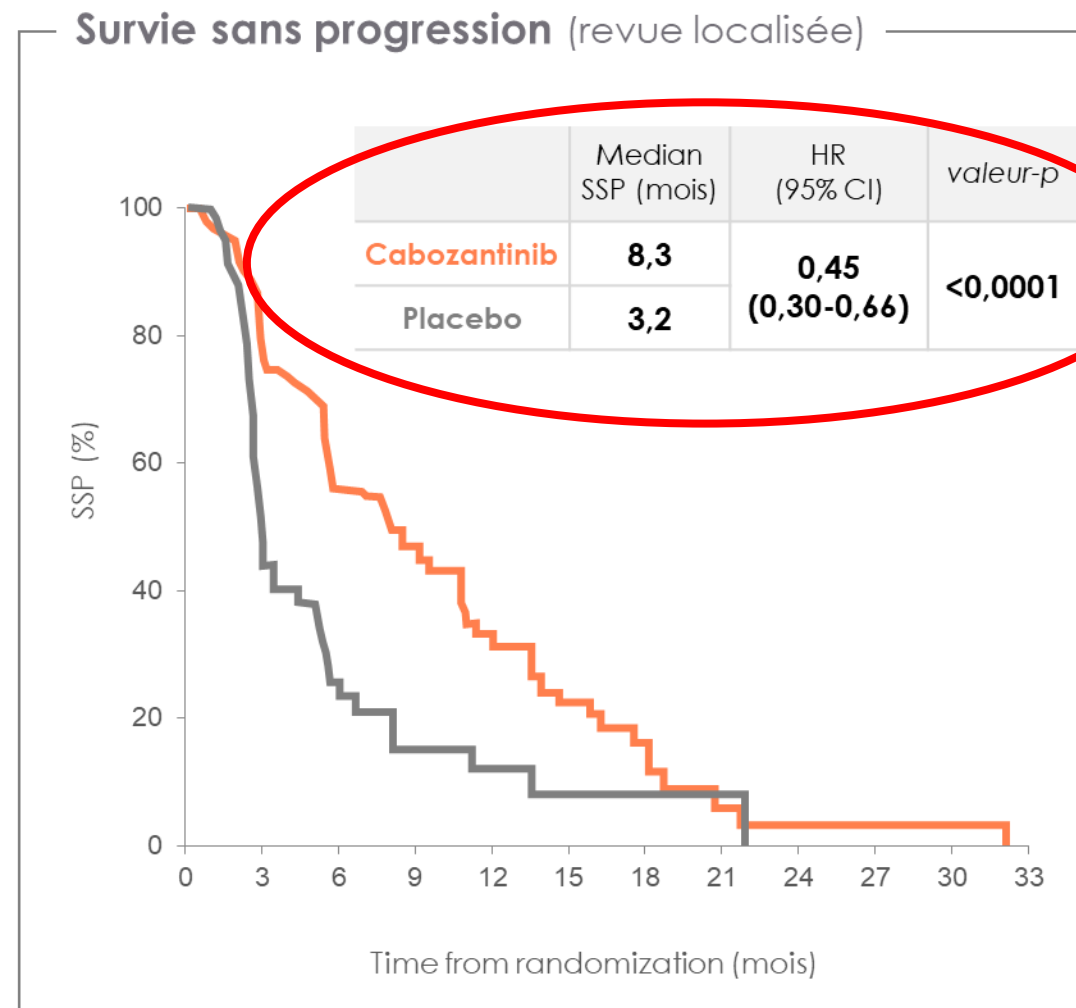
Facteurs de Stratification:

- epNET : Concurrent SSA & Primary site (mid/lung/unknown vs. non-midgut GI/lung/other)
- pNET : Concurrent SSA & Prior sunitinib

Cabozantinib vs Placebo dans les TNE

TNE extra pancréatique – Phase III

		Cabozantinib (N=129)	Placebo (N=68)
Temps médian entre diagnostic et randomisation, mois (range)		87 (10-489)	83 (13-340)
Age, années, médiane (range)		66 (28-86)	66 (30-82)
Genre (femme)		74 (57%)	31 (46%)
Differentiation	Well	101 (79%)	56 (84%)
	Moyennement	7 (6%)	5 (8%)
	Peu	2 (2%)	0
	inconnu	18 (14%)	6 (9%)
Grade	G1	35 (27%)	14 (21%)
	G2	80 (63%)	44 (66%)
	G3	7 (6%)	6 (9%)
	Inconnu	6 (5%)	3 (5%)
Localisation de la tumeur Primitive	Intestin Grêle	64 (50%)	45 (66%)
	Poumon	27 (21%)	12 (18%)
	Inconnu	20 (16%)	1 (1%)
	Autre	18 (14%)	10 (15%)

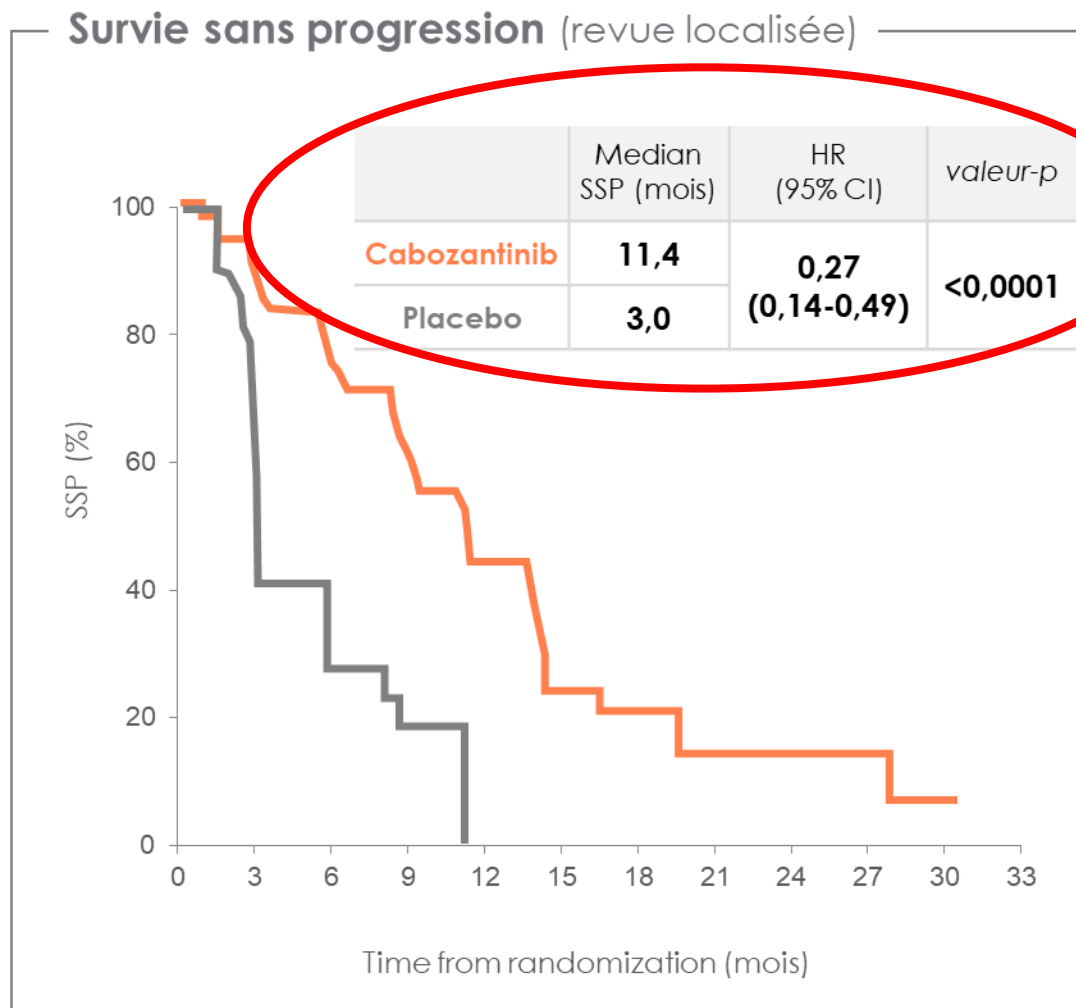


Phase III Positive validant cette option dans les TNE extra pancréatiques surtout G1-G2

Phase III : Cabozantinib vs Placebo dans les TNE pancréatique

TNE pancréatique – Phase III

		Cabozantinib (N=62)	Placebo (N=31)
Time from diagnosis to randomization, months Median (range)		84 (1-213)	83 (18-197)
Age, years, median (range)		60 (29-79)	64 (39-79)
Genre (femme)		44	42
Differentiation	Bien	56 (90%)	29 (97%)
	Moyennement	4 (7%)	0
	Non spécifié	2 (3%)	6 (3%)
Grade	G1	14 (23%)	5 (17%)
	G2	39 (63%)	19 (63%)
	G3	6 (10%)	3 (10%)
	Inconnu	3 (5%)	3 (10%)
TTT systémique antérieur	N Median (range)	3 (1-9)	2 (0-7)
	Everolimus	51 (82%)	24 (77%)
	Lu-117 dotatate	34 (55%)	18 (58%)
	Sunitinib	18 (29%)	7 (23%)
	Tem+/- Capecitabine	42 (68%)	16 (52%)



Phase III Positive validant cette option dans les TNE pancréatiques surtout G1-G2

Merci de votre attention