



Essais qui changent les pratiques en ORL

28 novembre 2024

Novotel Bordeaux Lac

Dr GARCIA Clément

CHU de Poitiers

1ere rencontre de radiothérapie en Nouvelle-Aquitaine



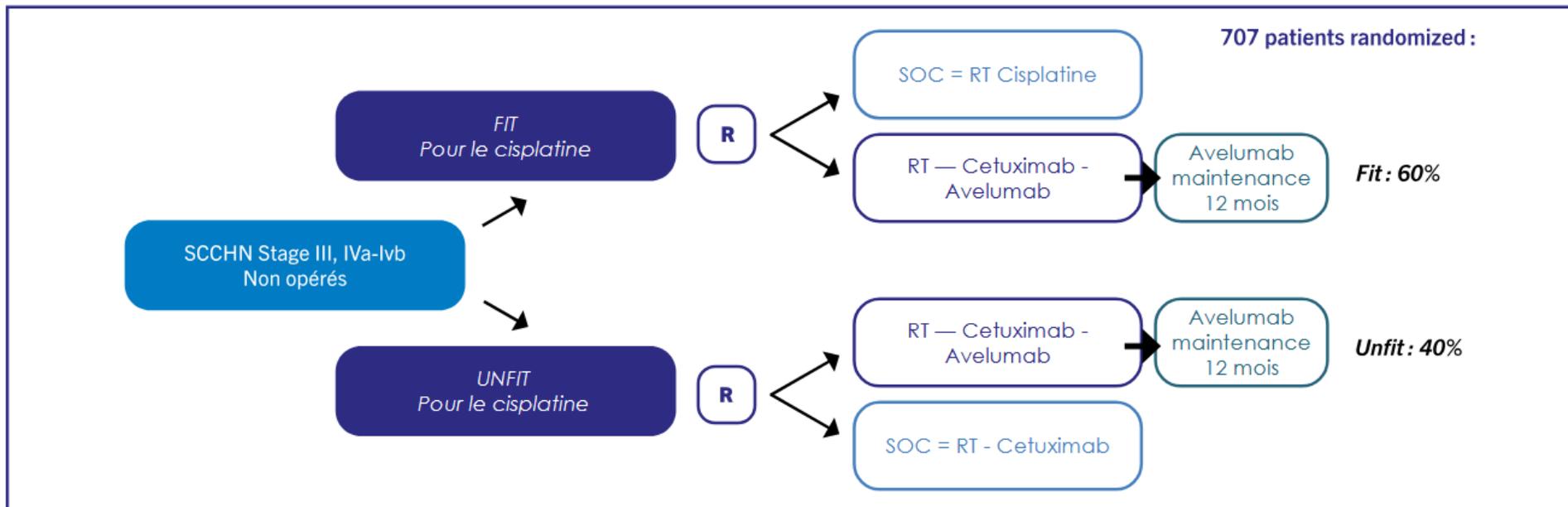
Liens d'intérêts

- Merck
- Astra Zeneca



IMMUNOTHERAPIE CONCOMITTANTE

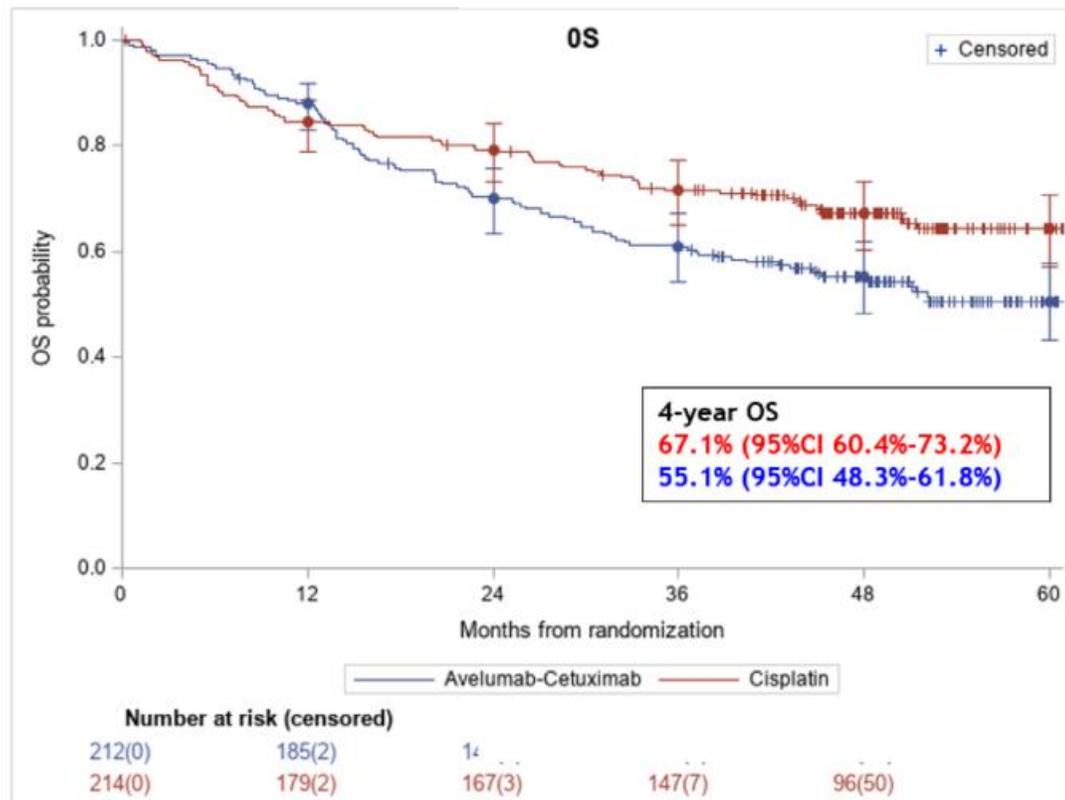
- ESSAI REACH





IMMUNOTHERAPIE CONCOMITTANTE

■ ESSAI REACH – COHORTE FIT

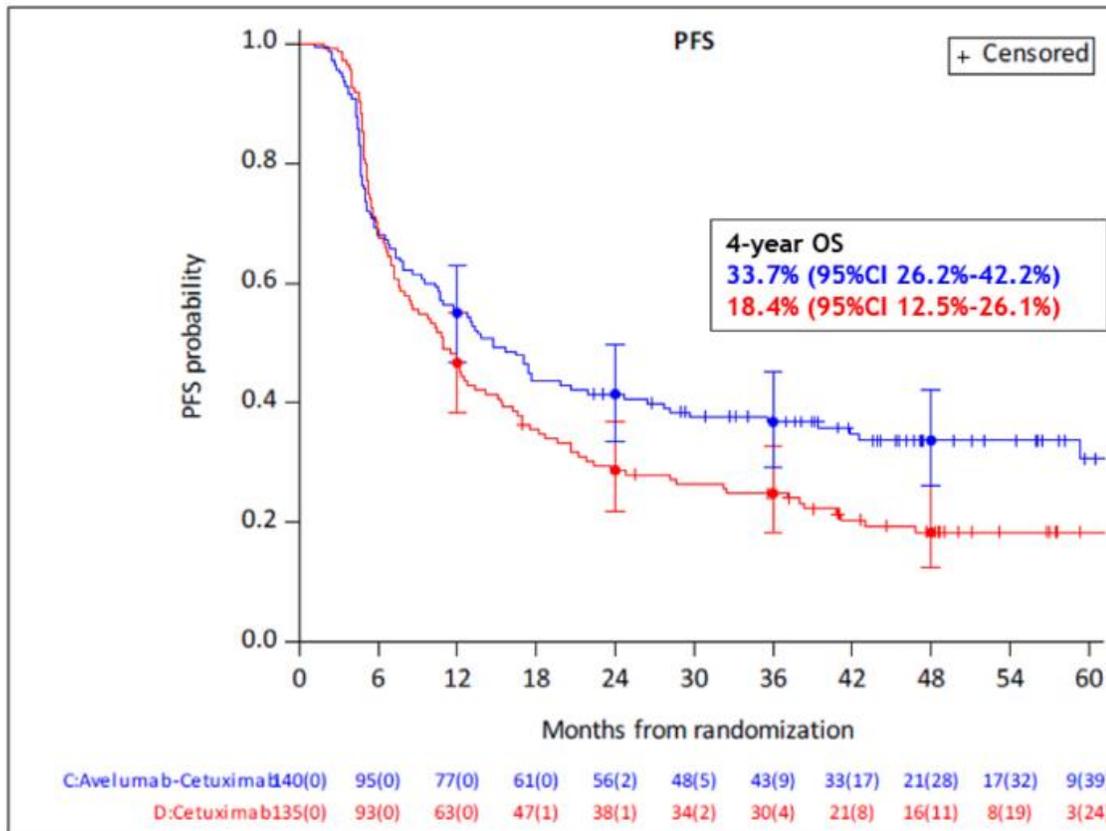


HR OS: 1.43 (95%IC
1.06;1.94) p = 0.021



IMMUNOTHERAPIE CONCOMITTANTE

- ESSAI REACH – COHORTE UNFIT

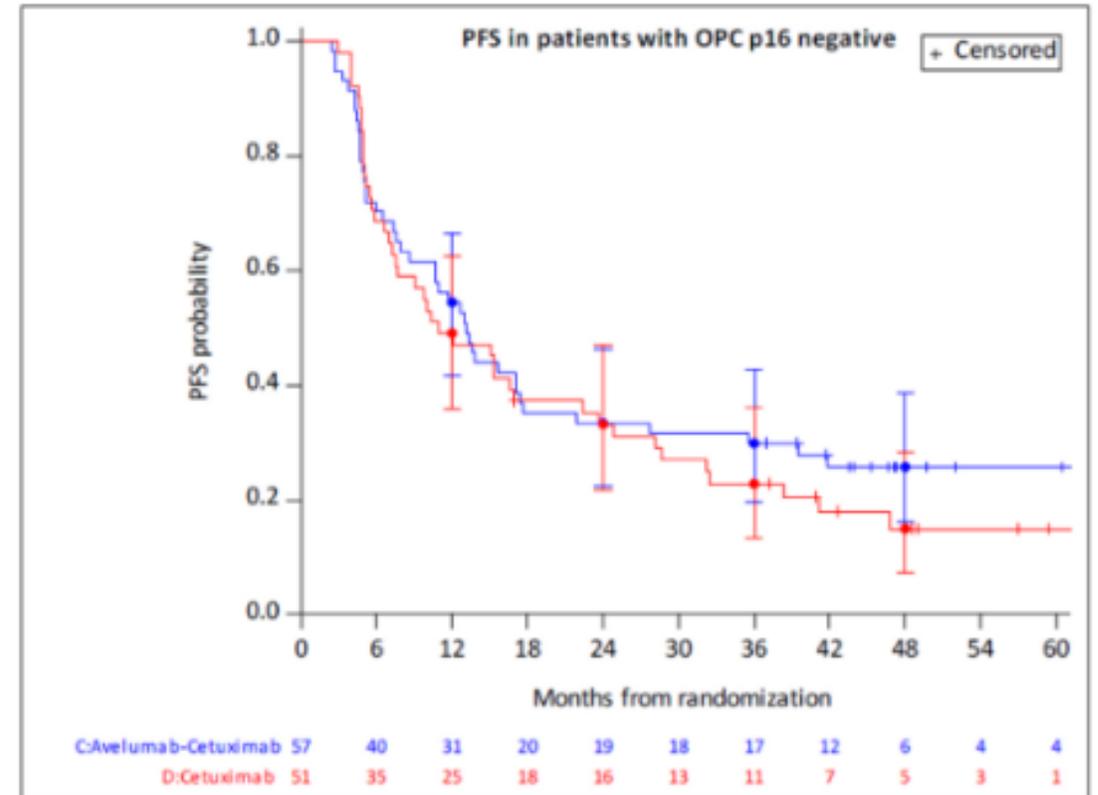
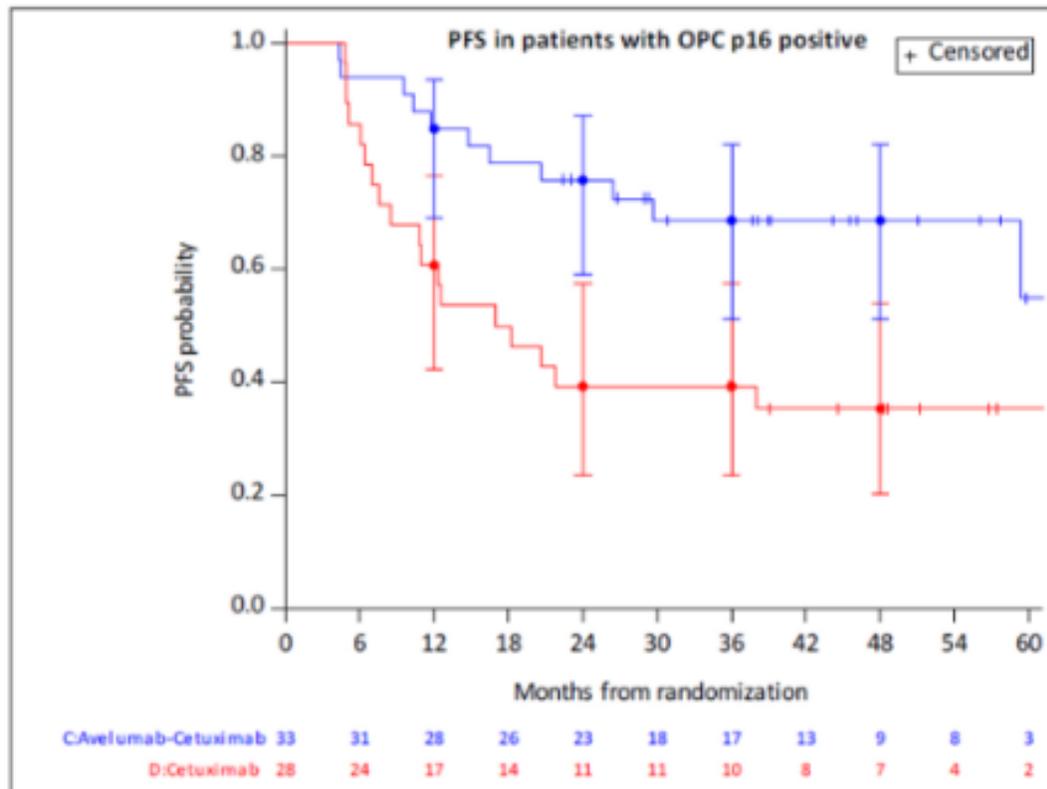


HR PFS: 0.80 (95%IC
0.63;1,01) p = 0,059



IMMUNOTHERAPIE CONCOMITTANTE

- ESSAI REACH – COHORTE UNFIT

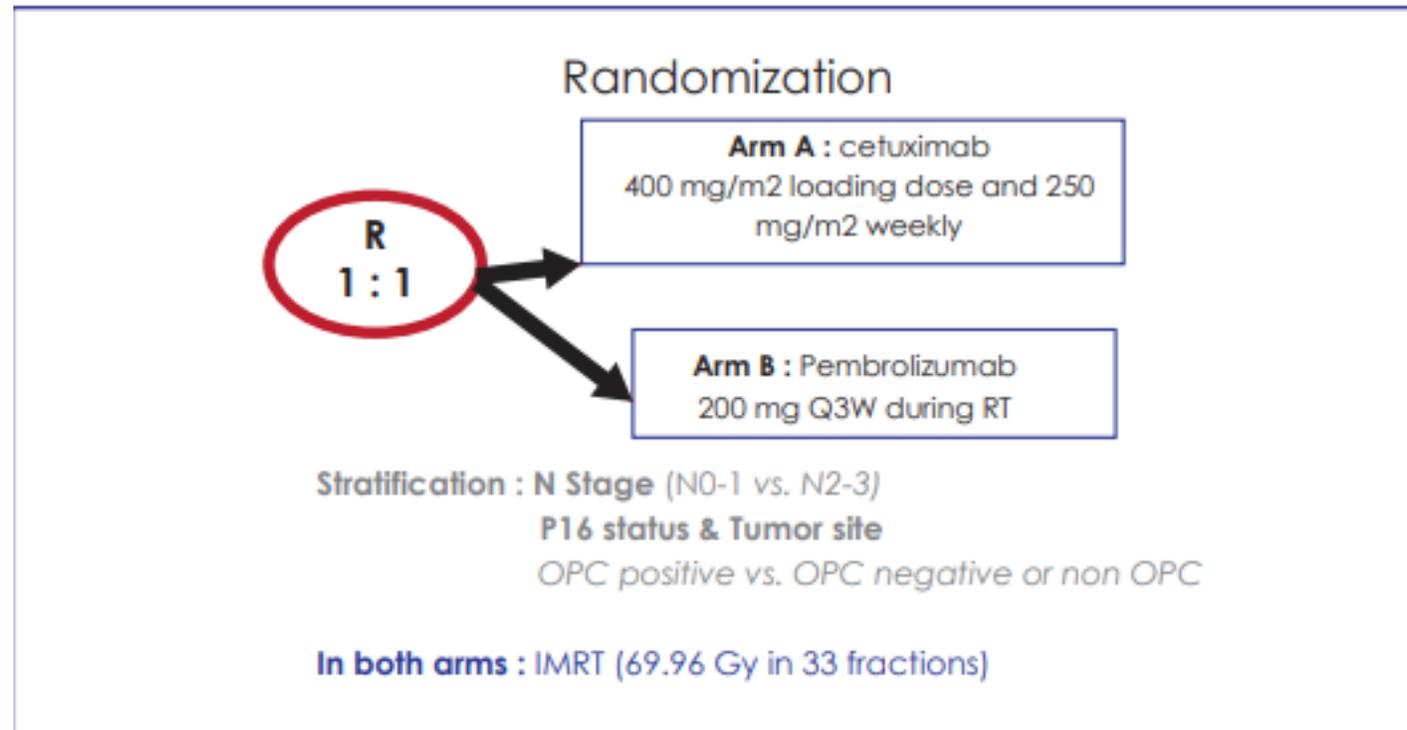




IMMUNOTHERAPIE

CONCOMITTANTE

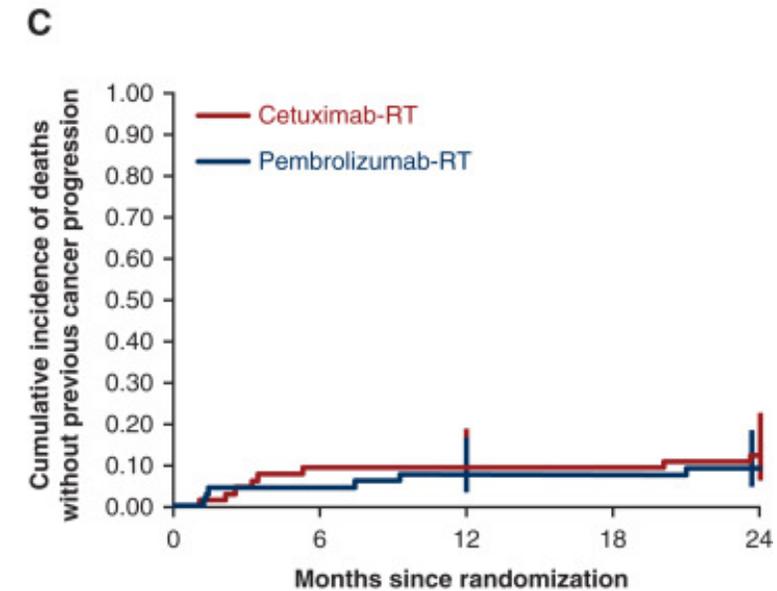
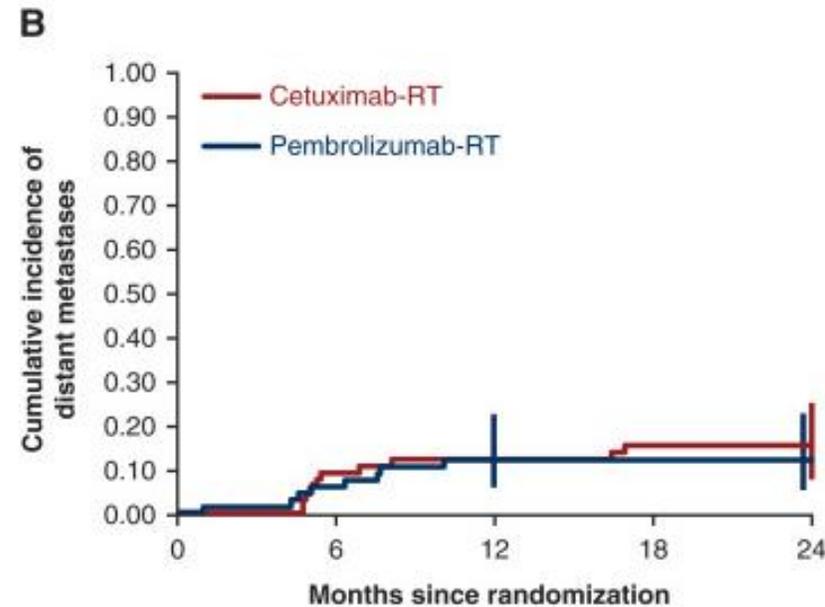
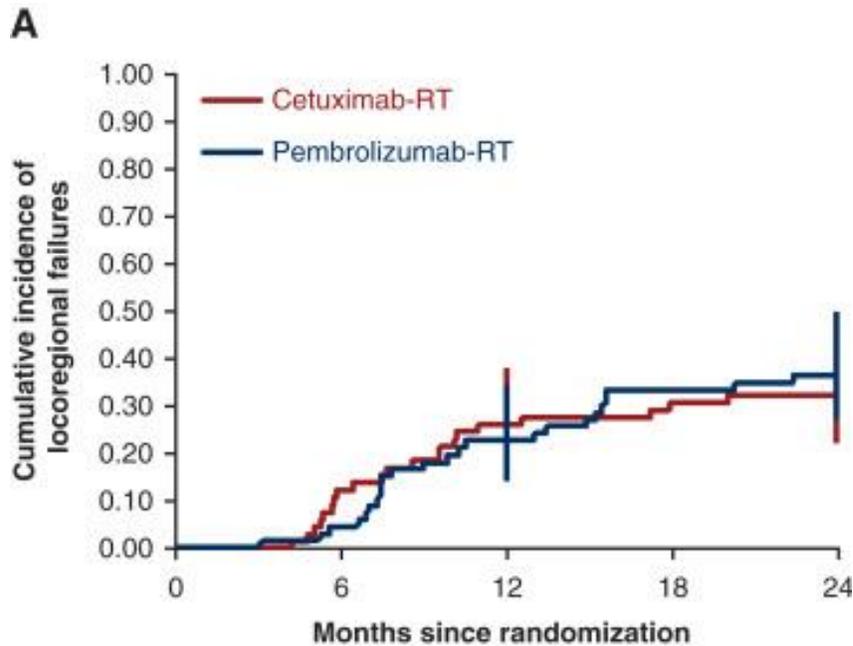
- ESSAI PEMBRORAD





IMMUNOTHERAPIE CONCOMITTANTE

- ESSAI PEMBROTORAD

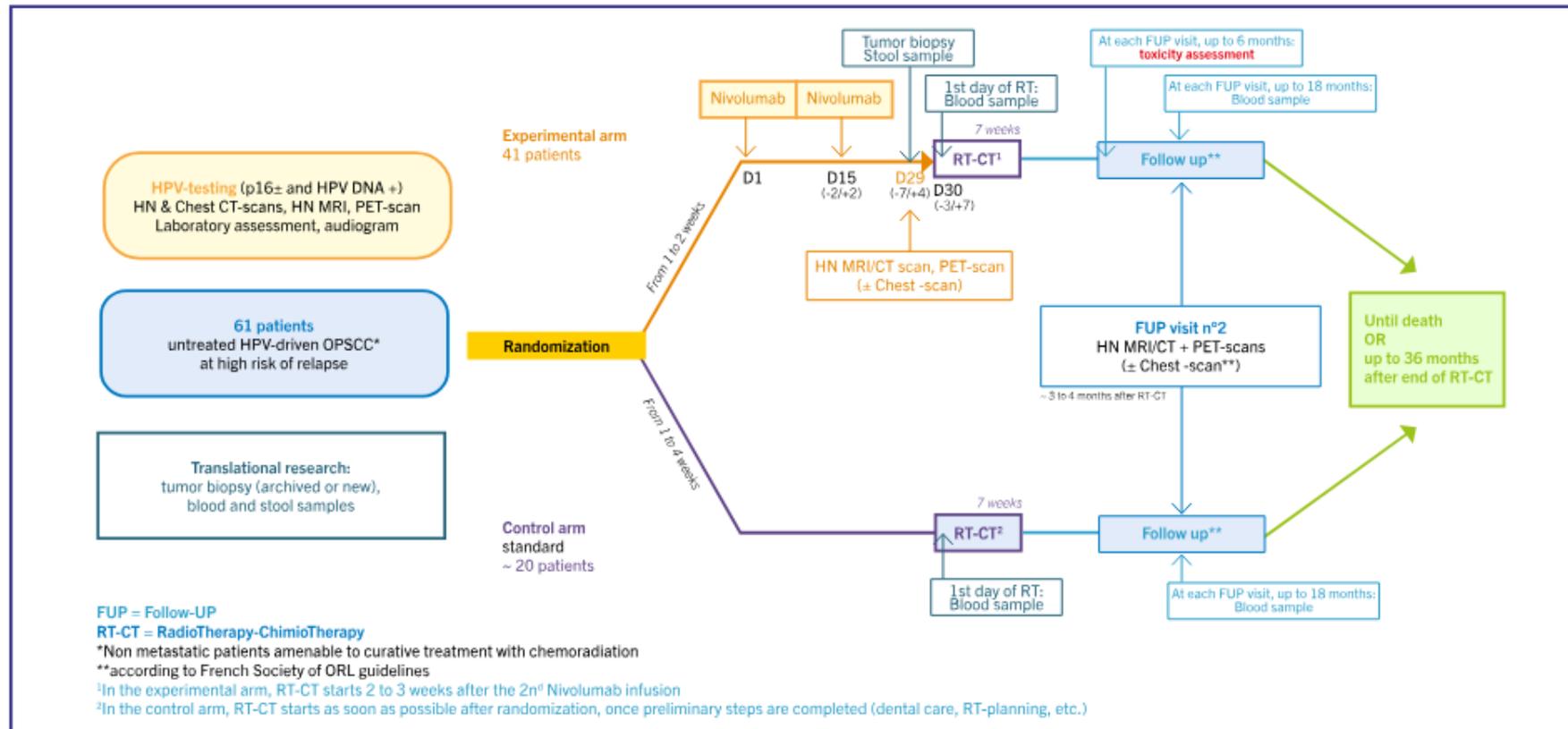




IMMUNOTHERAPIE

NEO ADJUVANTE

■ ESSAI IMMUNEBOOST





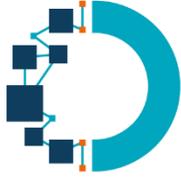
IMMUNOTHERAPIE

NEO ADJUVANTE

- ESSAI IMMUNEBOOST



- Objectif principal : tolérance (2 perfusions de NIVOLUMAB puis RT CT sans interruption > 7j; dose RT > 95% dose théorique et dose cumulée de CT > 200 mg/m²)
- Objectif non atteint : 10% bras expérimental vs 5% bras contrôle n'ont pas reçu la dose de CDDP adéquate
- Pas de différence en PFS et OS à 30 mois



IMMUNOTHERAPIE ADJUVANTE

Étude JADE de phase III – Schéma de l'étude

- Population**
- CETEC localement avancé non réséqué nouvellement diagnostiqué
 - CPS ≥ 1 par 22C3
 - Naïf aux traitements
 - Candidat pour une CRT définitive à base de cisplatine

i
Le recrutement de patients présentant une maladie oropharyngée HPV/p16 cessera une fois que 25 % de la population totale prévue sera atteinte



*Les patients reçoivent du dostarlimab 500 mg Q3W pendant 4 cycles, puis 1000 mg Q6W ou un placebo Q6W jusqu'à la progression de la maladie pendant environ 12 mois.

**La période de sélection est de 28 jours et peut être prolongée jusqu'à 42 jours pour permettre la résolution des toxicités liées aux CRT après discussion avec le moniteur médical. La randomisation doit avoir lieu de 28 à 35 jours après la fin de la CRT, mais peut être retardée jusqu'à 42 jours après la CRT

Facteurs de stratification :

- Site tumoral / statut p16
- Cisplatine 40 mg/m² hebdomadaire (faible dose) vs 100 mg/m² toutes les 3 semaines (forte dose)
- Statut CPS (1-19 ou ≥ 20)

Définition de l'EFS du primary endpoint:

- Premier enregistrement de progression ou de récurrence locorégionale, ou de métastases à distance selon RECIST 1.1 (BICR)
- Chirurgie de rattrapage au Centre primitif de la tumeur en présence d'un cancer invasif
- Curage ganglionnaire cervical réalisé > 20 semaines après la fin de la CRT en présence d'un cancer invasif
- Décès dû à n'importe quelle cause

Primary Endpoint

EFS pour BICR

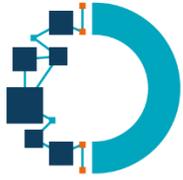
Key Secondary Endpoint

Survie globale

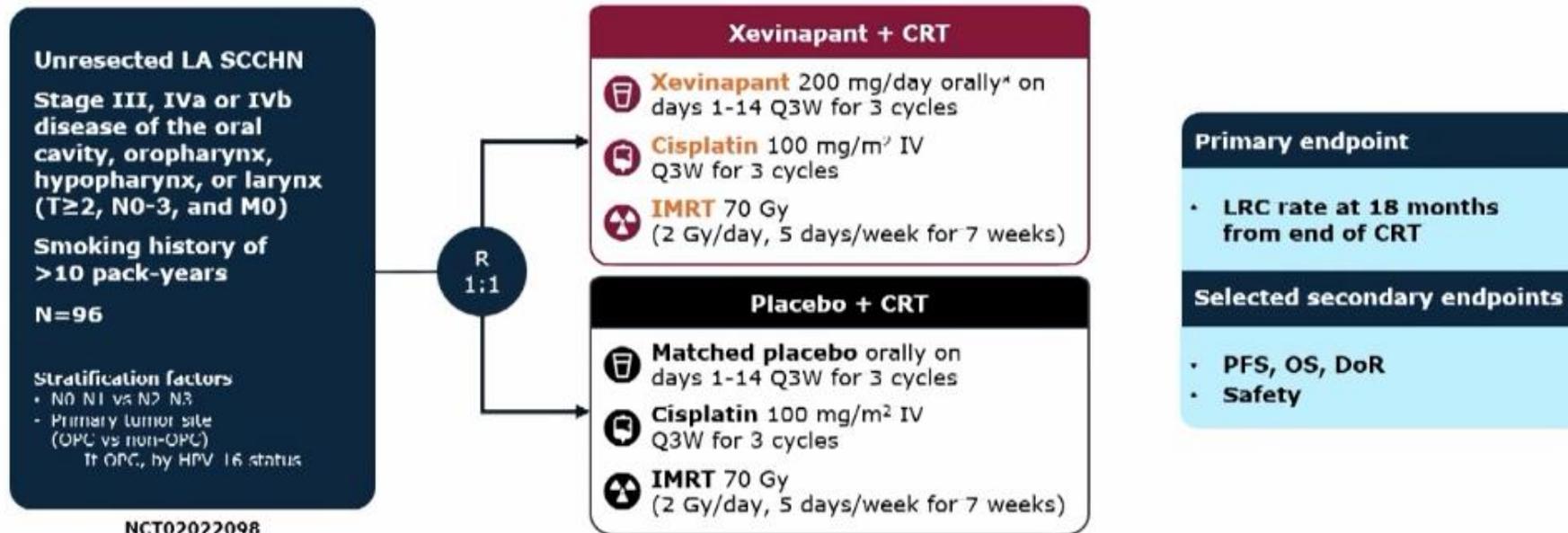
Other Secondary Endpoints

EFS par INV, Sécurité, PK/Immunogénicité

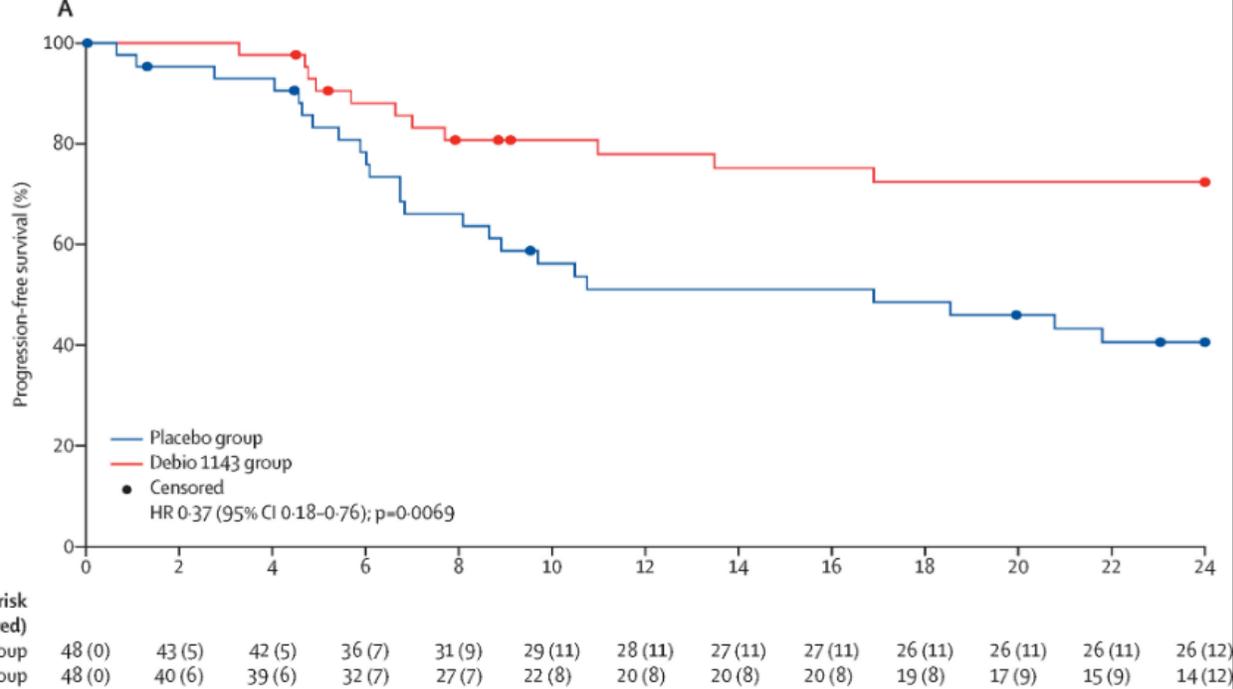
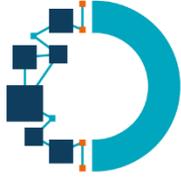
Q3W, 3 semaines, Q6W, 6 semaines, BICR, examen central indépendant en aveugle, CPS, score pronostique clinique, cCRT, chimioradiothérapie concomitante, EFS, survie sans événement, CETEC, carcinome épidermoïde de la tête et du cou, INV, investigateur, SG, survie globale, PK, pharmacocinétique



XEVINAPANT

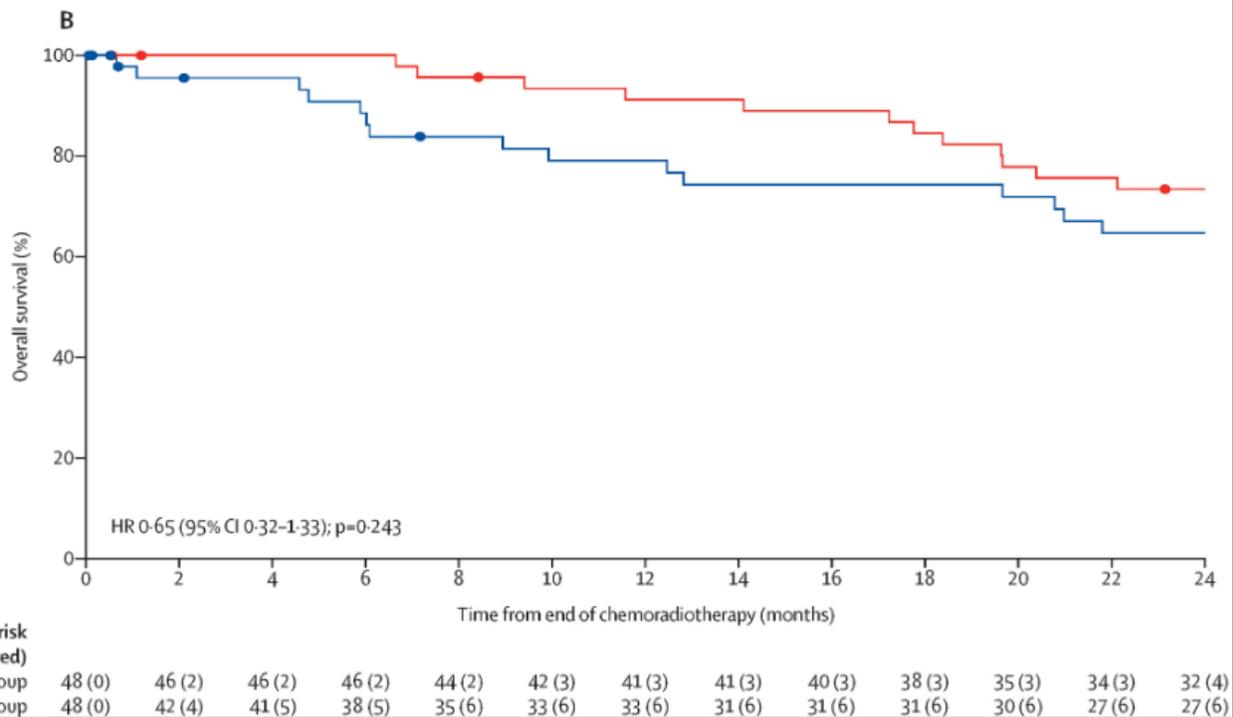


Objectif principal : taux de contrôle locorégional à 18 mois ($\Delta > 20\%$)



Excellente tolérance

Pas de modification de la fréquence et de l'intensité des EI

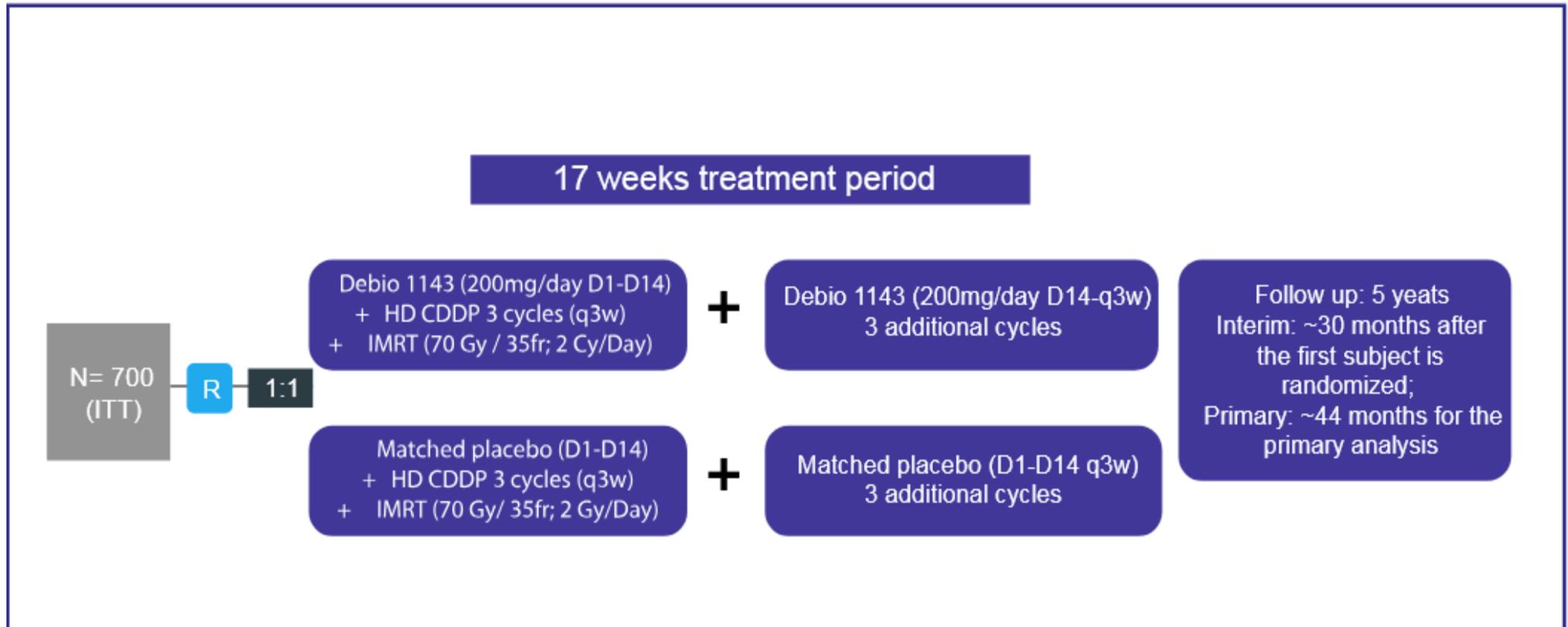


Sun XS et al. Lancet Oncol 2020



XEVINAPANT

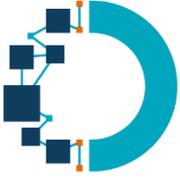
- 3 essais de phase III ouverts : TRILYNX – XXL - XRAYVISION





XEVINAPANT

- Résultats qui devaient être présentés ASCO puis ESMO 2024...
- Finalement clôturé pour futilité, autres essais stoppés...
- Résultats non publiés, analyses en cours...



CISPLATINE

Multi-institutional randomized phase II/III Trial
28 institutions from JCOG-HNCSG

Post-operative high-risk SCCHN

- Pathological Stage III/IV
- Microscopically positive margin and/or ENE
- Oral cavity, larynx, oropharynx, hypopharynx

Adjustment factors

- Microscopically positive margin and/or ENE
- Institution

R
1:1

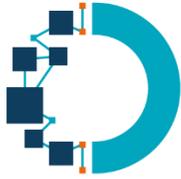
Arm A: 3-Weekly CDDP+RT

- CDDP 100 mg/m², q3wks
- RT* 66 Gy/33Fr

Arm B: Weekly CDDP+RT

- CDDP 40 mg/m², qwk
- RT* 66 Gy/33 Fr

* 3D conformal RT or IMRT was allowed at institutional discretion

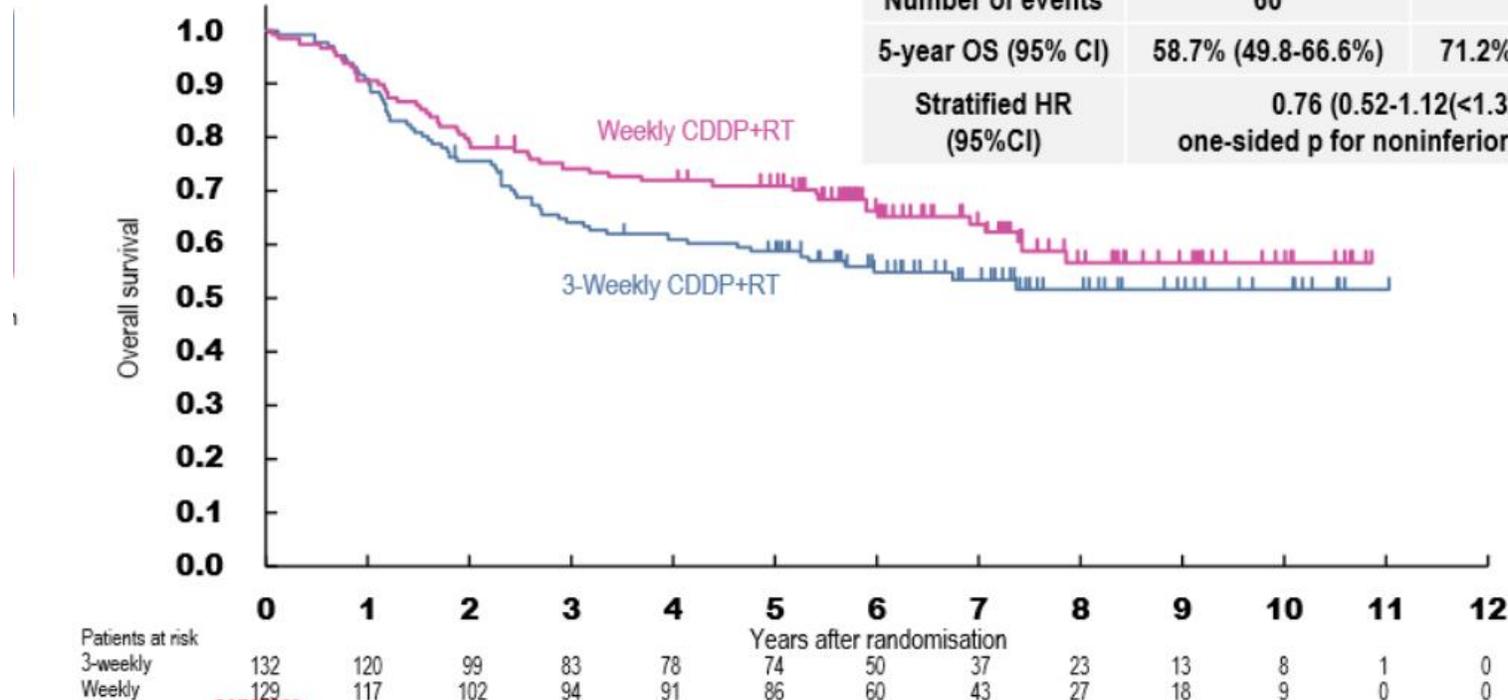


CISPLATINE

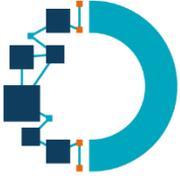
Overall Survival: OS (ITT) at 5 years follow up



Median follow-up of 5.6 years



	3-Weekly CDDP+RT (N=132)	Weekly CDDP+RT (N=129)
Number of events	60	48
5-year OS (95% CI)	58.7% (49.8-66.6%)	71.2% (62.5-78.2%)
Stratified HR (95% CI)	0.76 (0.52-1.12(<1.32)), one-sided p for noninferiority = 0.0024	



CISPLATINE

- Compliance à la RTE identique
- Diminution des toxicités auditives (7vs17%) et rénales (30vs40%)
- Moins de neutropénie mais plus de neutropénie...



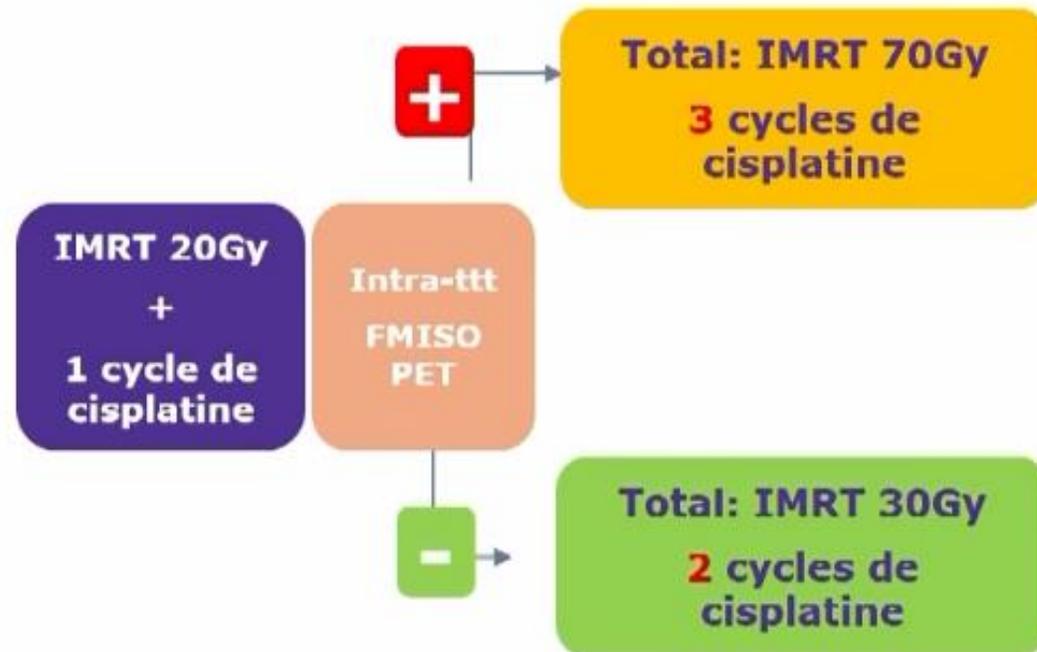
DESESCALADE THERAPEUTIQUE

Abstract ASCO 2024

Schéma de l'étude

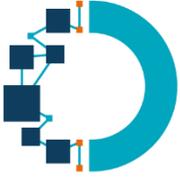
Phase 2

- SCC Oropharynx
- HPV+
- T0-2/N1-N2c
- ECOG ≤ 2
- Stratification
 - HPV
 - Tabac
 - Induction CT



Critère de jugement principal :

- Contrôle loco-régional à 2 ans



DESESCALADE THERAPEUTIQUE

Abstract ASCO 2024

- Objectif principal : essai de non infériorité : contrôle locorégional de 95%
- **Pas de randomisation**
- Pas de différence à 2 ans, seulement 3.7% de rechute dans le bras 30 Gy
- Meilleure tolérance bras 30 Gy : mucite, dysphagie, neutropénie...

- Réduction des EI de la RT mais également de la CT...

ETUDE REDOX

- **cT0-T1-T2-T3**
- **N1-N2**
- **HPV** (preuve génomique)
- Pas de limite d'âge
- **Avec Chimiothérapie à base de platine**
- $\leq 10\text{PA}$ vs $> 10\text{PA}$ (stratification)

N=340 patients

Randomisation

TEP 20Gy

TEP 20Gy

Bras standard

- **70Gy** (haut risque)
- **50-56Gy** (bas risque)
- **3** cures de platine

Bras expérimental

Normoxie à 20Gy

- **30Gy** (haut et bas risque)
- **2** cures de platine

Hypoxie à 20Gy

- **70Gy** (haut risque)
- **30 Gy** (bas risque)
- **3** cures de platine



TAKE HOME MESSAGES

- Le CDDP reste la molécule de référence
- Déception sur l'immunothérapie, quid de l'adjuvant
- Déception sur le xevinapant

- Impact des traceurs de l'hypoxie?

