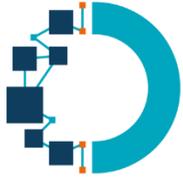


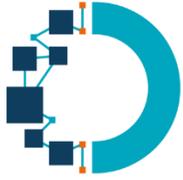
10 octobre 2024

Pr David Tougeron
CHU de Poitiers



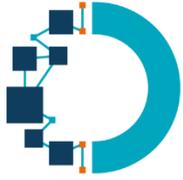
Liens d'intérêts

- AMGEN, MERCK SERONO, NOVARTIS, BMS, MSD, ASTRA ZENECA, ROCHE, BAYER, SERVIER, PIERRE FABRE, INCYTE, TAKEDA



PODIUM-303: Phase 3 du retifanlimab +/- carboplatine-paclitaxel (C-P) en L1 du carcinome épidermoïde du canal anal inopérable, localement récurrent ou métastatique

- Chimio par Carboplatine + Paclitaxel = standard international en L1 depuis l'essai de phase III InterAACT2 (*Rao et al. JCO 2020*)
 - SSP 8 mois, SG 20 mois
- CE anus = cancer HPV-médié : rationnel pour l'efficacité de l'immunothérapie et efficacité démontrée dans les CE du col et ORL
- Activité anti-tumorale des anti-PD1 chez les patients avec CE anal chimiorésistants dans plusieurs études de phase II monobras (*Ott et al Ann Oncol 2017, Morris Lancet Oncol 2017, Rao ESMO Open 2022*)
- Retifanlimab = AC monoclonal anti-PD1 avec activité anti-tumorale dans l'étude de phase II monobras PODIUM-202 (*Rao et al. ESMO Open 2022*)

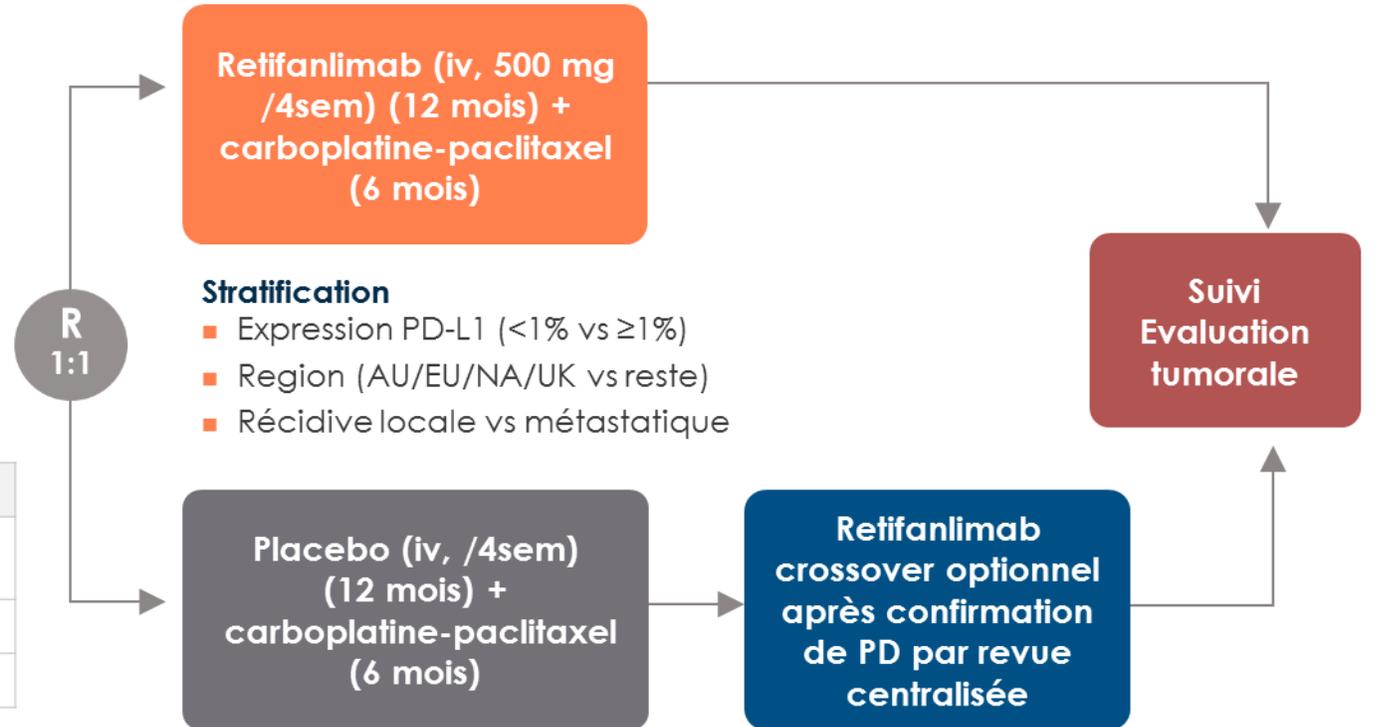


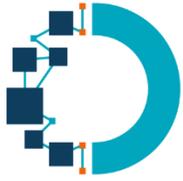
PODIUM-303: Phase 3 du retifanlimab +/- carboplatine-paclitaxel (C-P) en L1 du carcinome épidermoïde du canal anal inopérable, localement récurrent ou métastatique

CE avancé de l'anus

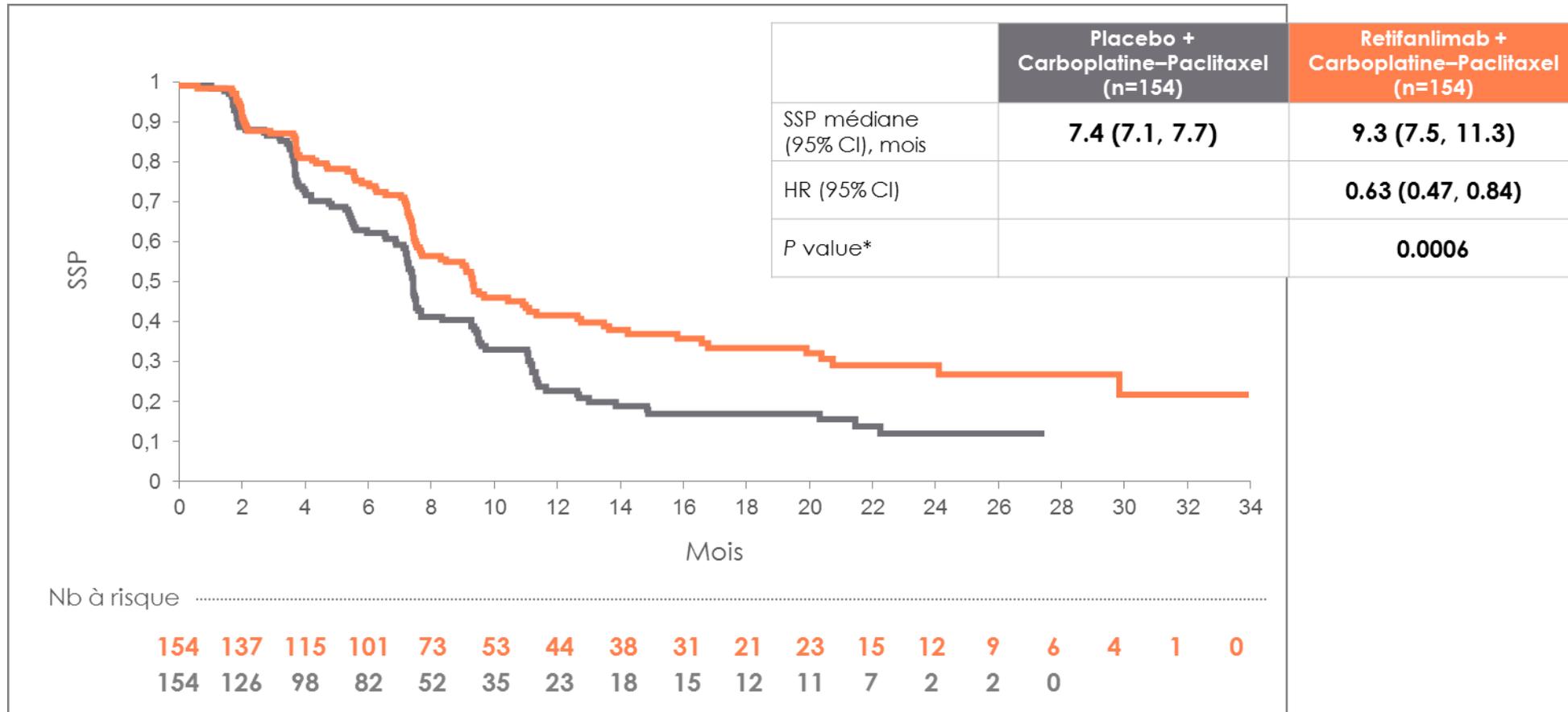
- Pas de chimio antérieure sauf comme radiosensibilisante ou (néo) adjuvants ≥ 6 mois avant l'inclusion dans l'étude
- Patients VIH et bien contrôlés incluables
- **Nb d'inclusions prévues : N=300**

Objectifs	
Principal	SSP par revue centralisée en aveugle (HR=0.67 at 80% power, alpha=0.025 [1-sided])
Secondaires	SG, ORR, DOR, tolérance, PK
Exploratoires	SSP2, PRO, Contrôle VIH, immunogénicité

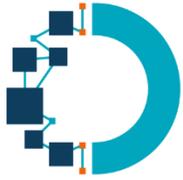




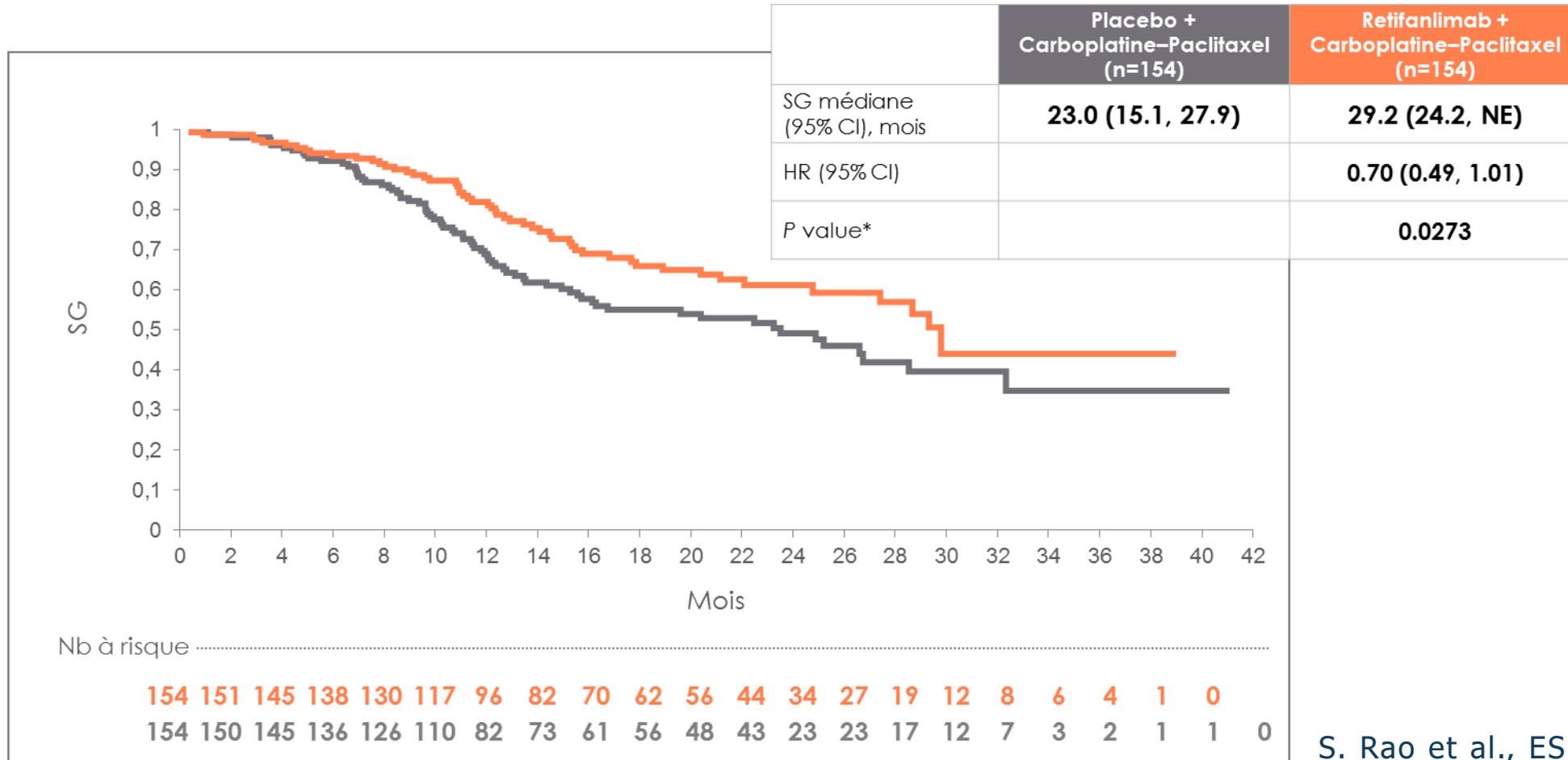
PODIUM-303: Phase 3 du retifanlimab +/- carboplatine-paclitaxel (C-P) en L1 du carcinome épidermoïde du canal anal inopérable, localement récurrent ou métastatique



S. Rao et al., ESMO® 2024, Abs #LBA2



PODIUM-303: Phase 3 du retifanlimab +/- carboplatine-paclitaxel (C-P) en L1 du carcinome épidermoïde du canal anal inopérable, localement récurrent ou métastatique

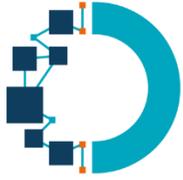


S. Rao et al., ESMO® 2024, Abs #LBA2



PODIUM-303: Phase 3 du retifanlimab +/- carboplatine-paclitaxel (C-P) en L1 du carcinome épidermoïde du canal anal inopérable, localement récurrent ou métastatique

Variable	Placebo + Carboplatine-Paclitaxel (n=152)	Retifanlimab + Carboplatine-Paclitaxel (n=154)	Total (N=306)
Durée médiane de TTT, mois	6.8	7.4	7.2
Patients avec EI liés au TTT, n (%)	152 (100)	154 (100)	306 (100)
Patients avec EI ≥ grade 3, n (%)	114 (75.0)	128 (83.1)	242 (79.1)
Patients avec EI grade 5, n (%)	1 (0.7)	4 (2.6)	5 (1.6)
Patients avec SAEs, n (%)	59 (38.8)	73 (47.4)	132 (43.1)
SAEs liés au TTT, n (%)	10 (6.6)	25 (16.2)	35 (11.4)
EI immuno-médiés AEs, n (%)	36 (23.7)	71 (46.1)	107 (35.0)
EI conduit à l'arrêt du TTT, n (%)	4 (2.6)	17 (11.0)	21 (6.9)



PODIUM-303: Phase 3 du retifanlimab +/- carboplatine-paclitaxel (C-P) en L1 du carcinome épidermoïde du canal anal inopérable, localement récurrent ou métastatique

El liés au TTT les + frequents (≥3%)

	Placebo + Carboplatine-Paclitaxel (n=152)	Retifanlimab + Carboplatine-Paclitaxel (n=154)	Total (N=306)
Neutropénie	45 (29.6)	54 (35.1)	99 (32.4)
Anémie	31 (20.4)	30 (19.5)	61 (19.9)
Neutropénie	13 (8.6)	26 (16.9)	39 (12.7)
Leucopénie	13 (8.6)	14 (9.1)	27 (8.8)
Diarrhée	9 (5.9)	8 (5.2)	17 (5.6)
Asthénie	5 (3.3)	6 (3.9)	11 (3.6)
Sepsis	6 (3.9)	5 (3.2)	11 (3.6)
Embolie pulm	5 (3.3)	5 (3.2)	10 (3.3)
Vomissement	6 (3.9)	4 (2.6)	10 (3.3)

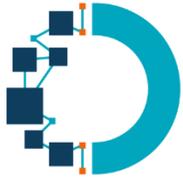
El immuno-médiés liés au TTT les + fréquents (≥2%)

	Placebo + Carboplatine-Paclitaxel (n=152)	Retifanlimab + Carboplatine-Paclitaxel (n=154)	Total (N=306)
Neuropathie périop	15 (9.9)	17 (11.0)	32 (10.5)
Hypothyroïdie	5 (3.3)	22 (14.3)	27 (8.8)
Hyperthyroïdie	1 (0.7)	13 (8.4)	14 (4.6)
Prurit	3 (2.0)	11 (7.1)	14 (4.6)
Insuff surrénale	0	8 (5.2)	8 (2.6)
Rash cutané	3 (2.0)	3 (1.9)	6 (2.0)



PODIUM-303: Phase 3 du retifanlimab +/- carboplatine-paclitaxel (C-P) en L1 du carcinome épidermoïde du canal anal inopérable, localement récurrent ou métastatique

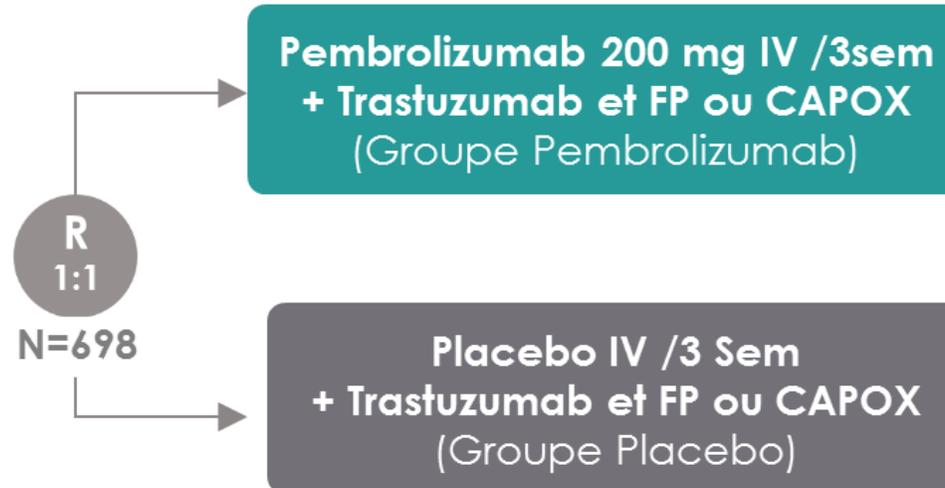
- Nouveau standard en 1ère ligne mais...
- Positionnement par rapport au DCFm considéré comme le standard en France ?
- Comment expliquer les discordances avec les résultats négatifs de l'essai de phase II SCARCE-PRODIGE 60.



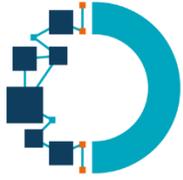
KEYNOTE-811: Pembrolizumab + Trastuzumab + Chimiothérapie en 1ère ligne des ADK oeso-gastriques avancés, analyse finale

Principaux critères d'éligibilité

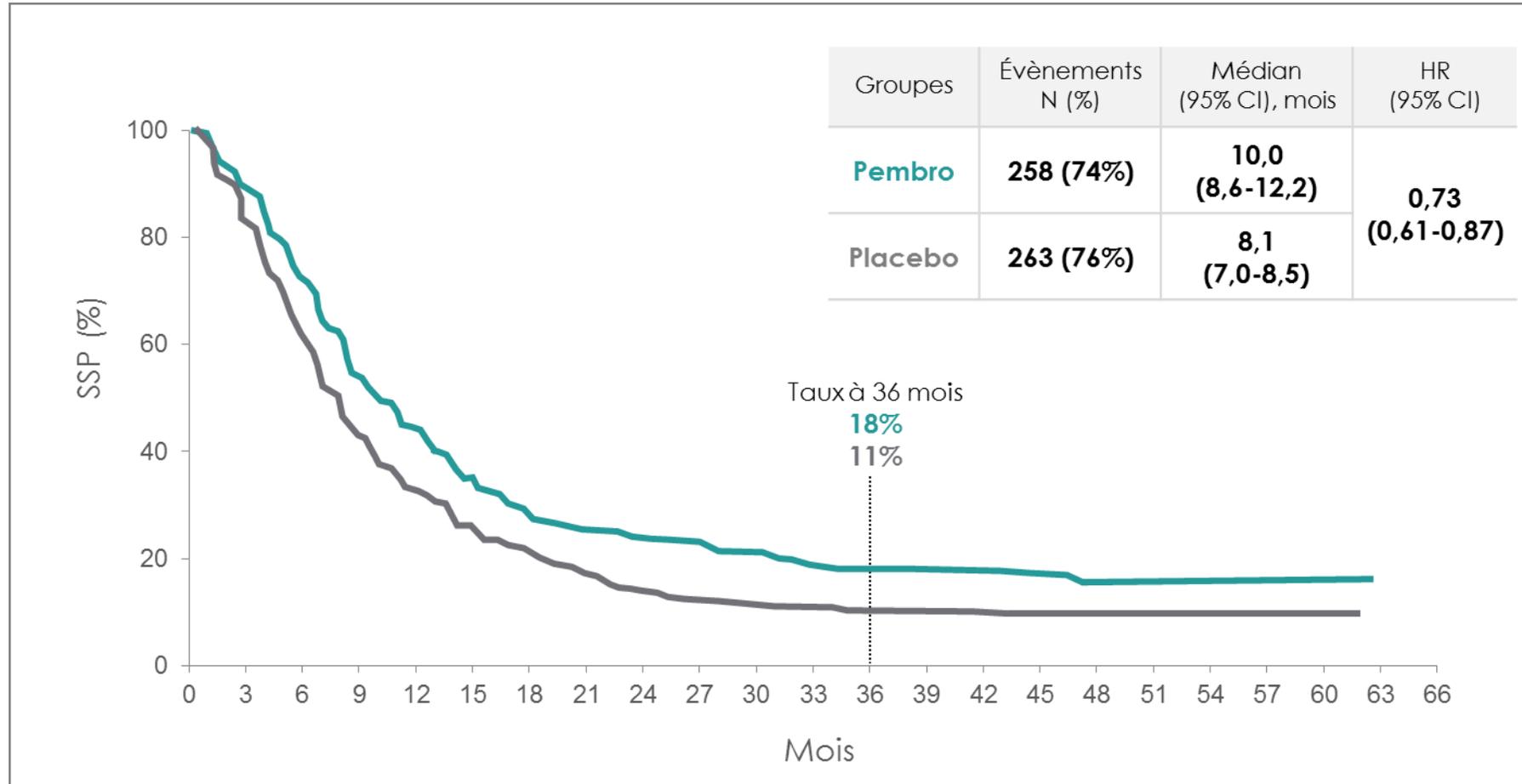
- Adénocarcinome G/JOG
- Pas de traitement systémique antérieur à un stade avancé
- HER2+ par examen central (IHC 3+ ou IHC 2+ ISH+)
- ECOG PS 0 ou 1



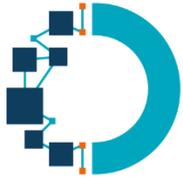
Traitement jusqu'à toxicité inacceptable, progression ou retrait, ou jusqu'à un maximum de 35 cycles



KEYNOTE-811: Pembrolizumab + Trastuzumab + Chimiothérapie en 1ère ligne des ADK oeso-gastriques avancés, analyse finale

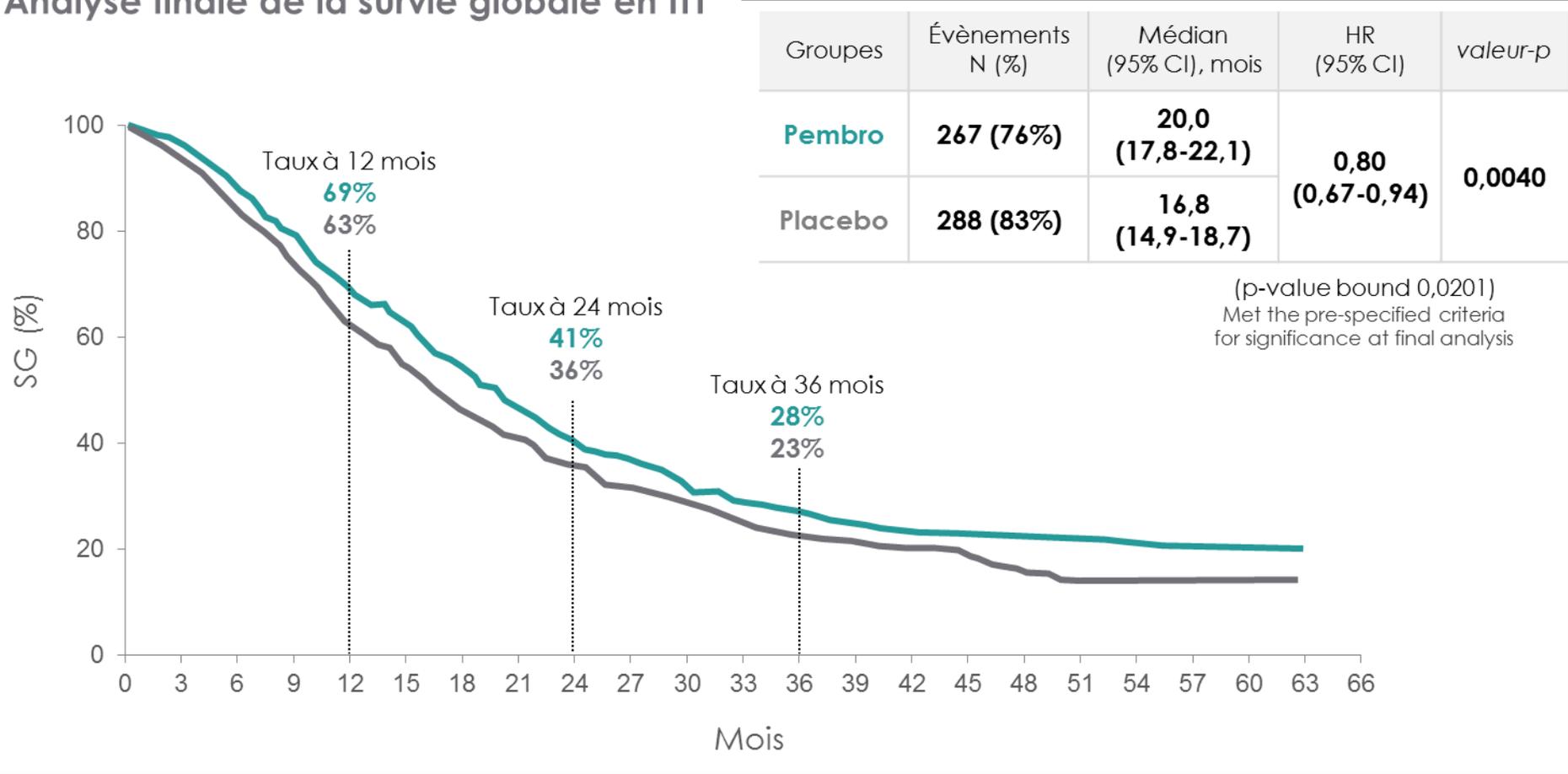


S. Lonardi et al., ESMO® 2024, Abs 1400#

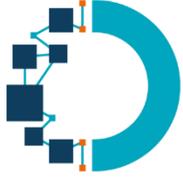


KEYNOTE-811: Pembrolizumab + Trastuzumab + Chimiothérapie en 1ère ligne des ADK oeso-gastriques avancés, analyse finale

Analyse finale de la survie globale en ITT

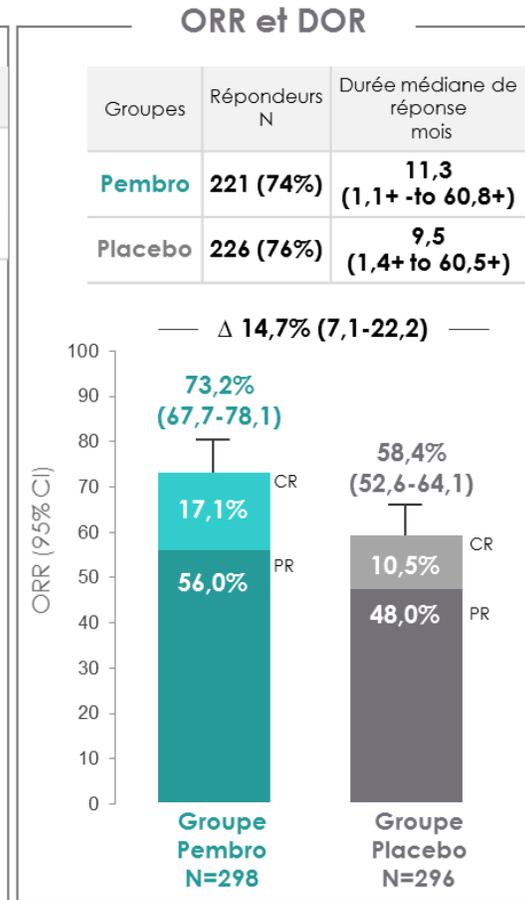
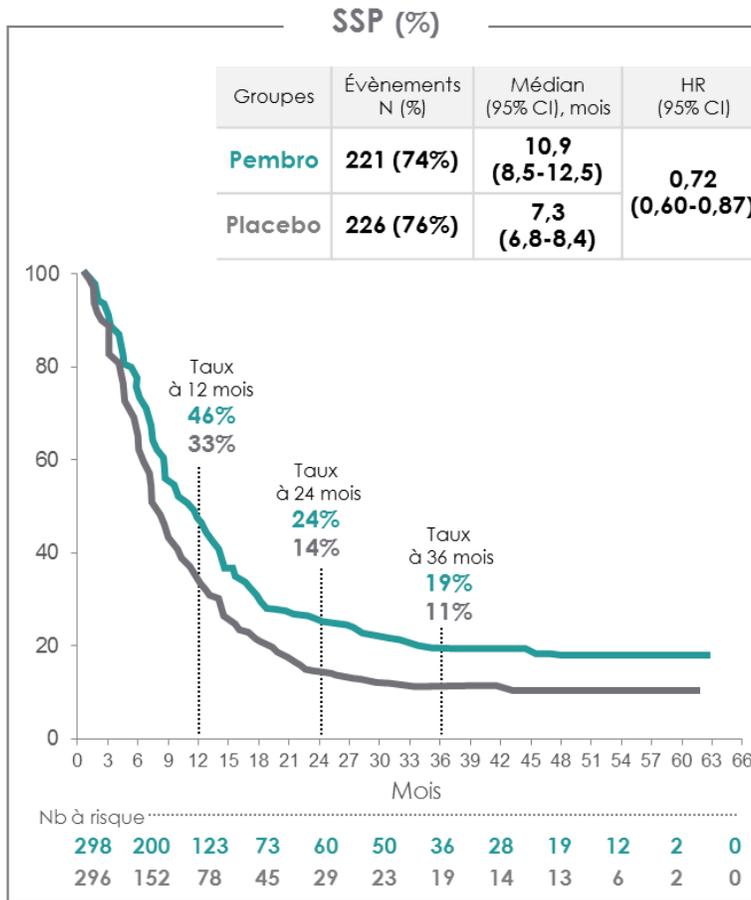
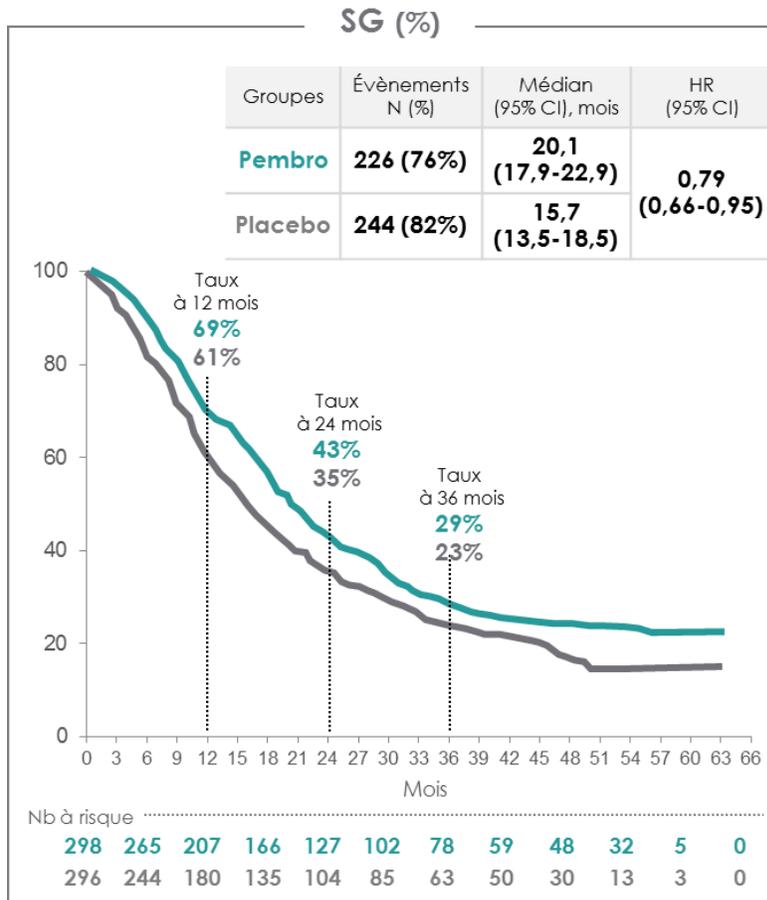


S. Lonardi et al., ESMO® 2024, Abs 1400#



KEYNOTE-811: Pembrolizumab + Trastuzumab + Chimiothérapie en 1ère ligne des ADK oeso-gastriques avancés, analyse finale

Analyse spécifique du sous-groupe CPS ≥ 1



S. Lonardi et al., ESMO® 2024, Abs 1400#

Traitement des formes avancées du cancer gastrique ¹

Biomarqueurs indispensables : HER2, PDL1 CPS, MMR

HER2

HER2+

CPS \geq 1

1L
Bi-chimiothérapie
+ trastuzumab
+ pembrolizumab ²

CPS<1

1L
Bi-chimiothérapie
+ trastuzumab

HER2-

CPS \geq 1

1L
Bi-chimiothérapie
(FP + sels de platine)
+ pembrolizumab ³

CPS \geq 5

1L
Bi-chimiothérapie
(FP + oxaliplatine)
+ nivolumab

CPS<1

1L
TFOX
(ou bi-chimiothérapie si
non éligible au TFOX)

TFOX seul à discuter en RCP si :
<65 ans, PS 0 ou forme diffuse

2L

Ramucirumab ⁴ +/- paclitaxel

2L

Irinotecan ou FOLFIRI

2L

Taxanes ⁵

3L+

(si tumeur HER2+)
Trastuzumab deruxtecán

3L+

Régorafénib
(Pas d'AMM)

3L+

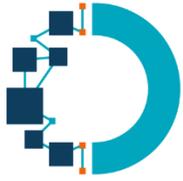
Trifluridine/Tipiracil

3L+

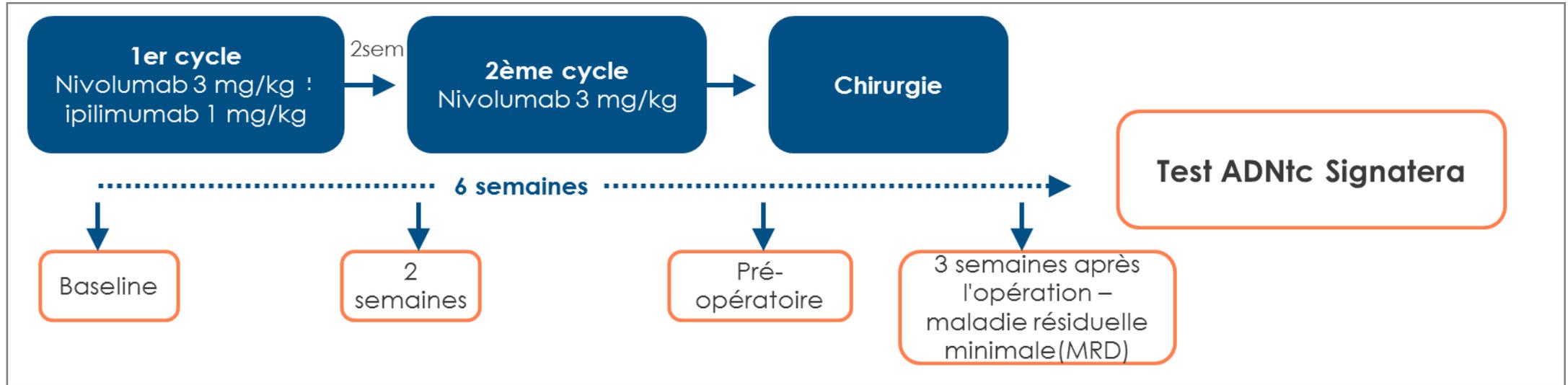
Taxane ou irinotecan/FOLFIRI
= options (si pas utilisés avant)

\geq 2L

Pembrolizumab ³
Pour les tumeurs
MSI/dMMR
et naïfs
d'immunothérapie

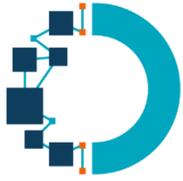


NICHE-2: Immunothérapie néoadjuvante dans les ADK coliques localement avancés dMMR, résultats à 3 ans

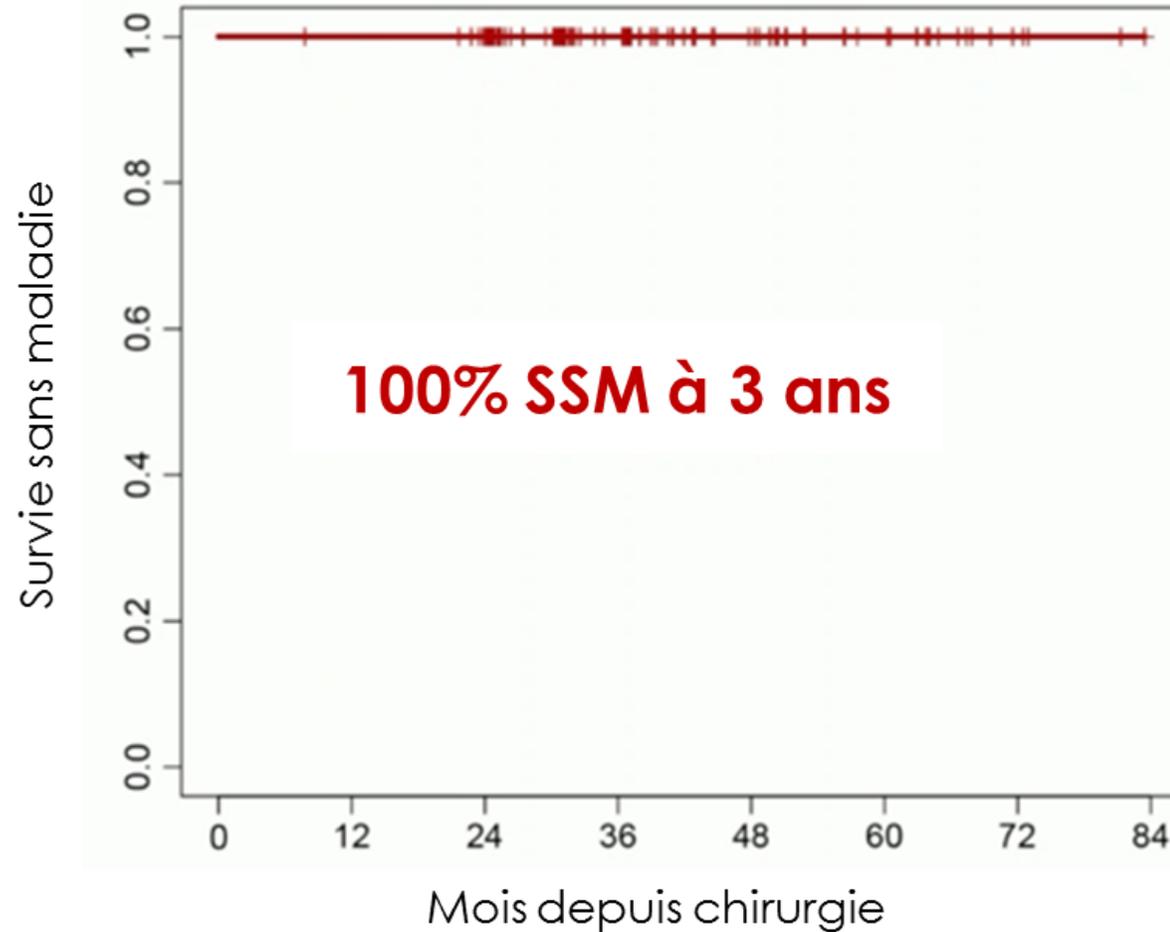


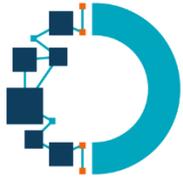
Principaux critères d'éligibilité

- Cancer du côlon dMMR non métastatique, non traité auparavant
- cT3 et/ou N+ selon la stadification radiographique
- Aucun signe clinique ou radiologique d'obstruction ou de perforation



NICHE-2: Immunothérapie néoadjuvante dans les ADK coliques localement avancés dMMR, résultats à 3 ans



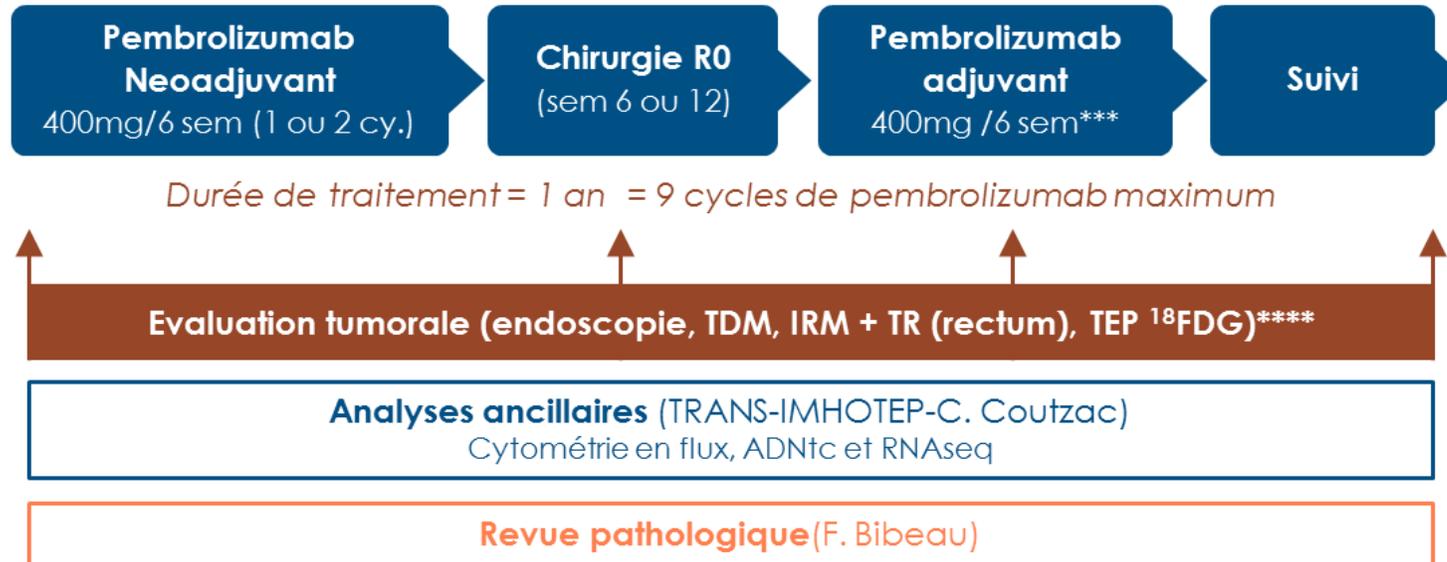


IMHOTEP: Pembro en néoadjuvant des CCR localisés dMMR/MSI

Etude de phase II multicentrique française

Critères d'inclusion

- ECOG PS 0-1
- Cancers Stade II-III localisé résecable MSI/dMMR*
 - ▶ Colorectal
 - ▶ Oeso-gastrique
 - ▶ Endomètre
 - ▶ Autres **
- Non-metastatique
- Consentement éclairé signé

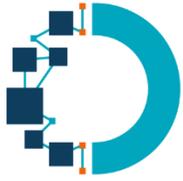


Objectif principal :

- Réponse histo complète pCR (ypT0N0)

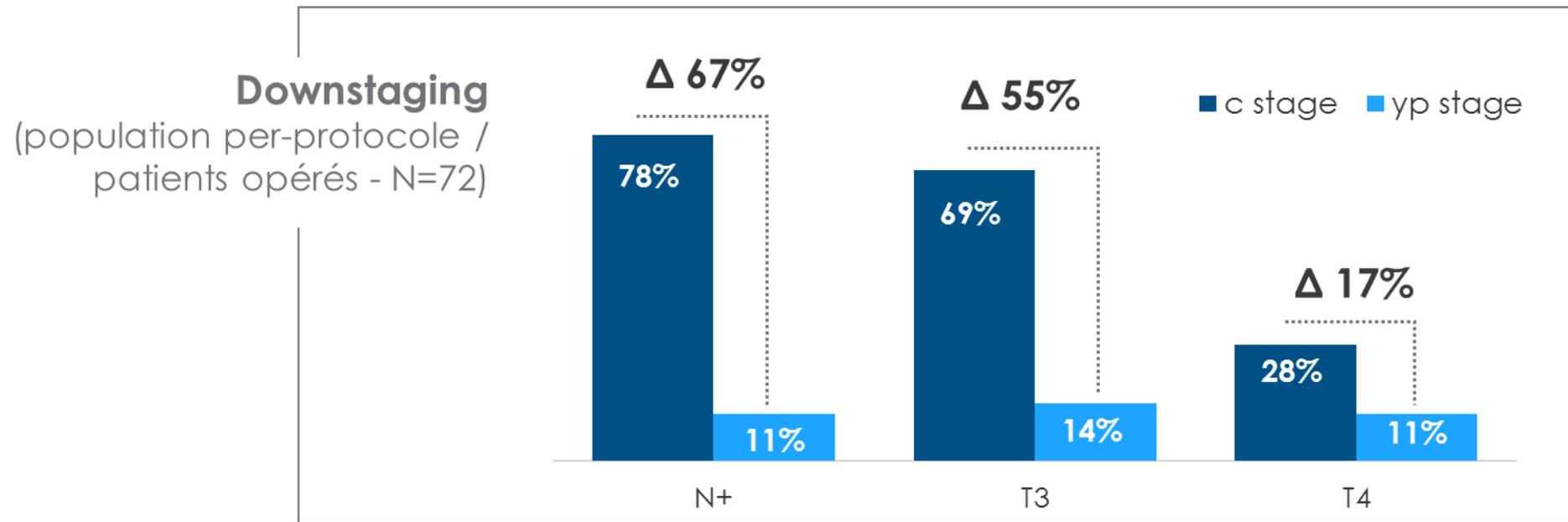
Objectifs secondaires :

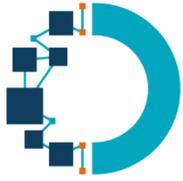
- Tolérance, morbidité postop, taux de resection R0, réponse histo majeure, SG, SSR, qualité de vue



IMHOTEV: Pembro en néoadjuvant des CCR localisés dMMR/MSI

	Colon (N=63)	Rectum (N=9)	Tout CCR (N=72)
Taux de pCR (ypT0N0)	35 (55.6%)	3 (33.3%)	38 (52.8%)





IMHOTEP: Pembro en néoadjuvant des CCR localisés dMMR/MSI

Effets indésirables (EI)	N (patients)	%
Patients avec EI	87	97.8
EI Grade ≥ 3	36	40.4
EI Ir-Grade ≥ 3	12	13.5
EI Grade 5	5	5.6
EI Ir- Grade 5	1	1.1

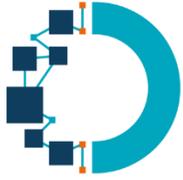
Pancréatite	1
Colite	1
Hépatite	2
Insuff surrénalienne	1
Rash	1
Myasténie	1
Douleur abdo	2
DRESS	1
Ptosis	1
Fatigue	2
Arthralgie	1
Diarrhée	1
Insuff hépatique	1
Abcès	1

EI Grade 5	Immune-relies (IR)
Syndrome sub-occlusif	Non
Pneumopathie/ sepsis	Non
AEG	Non
Choc septique sur pneumopathie d'inhalation	Non
Myasthénie	Oui

Les 5 patients présentaient une déviation majeure au protocole :

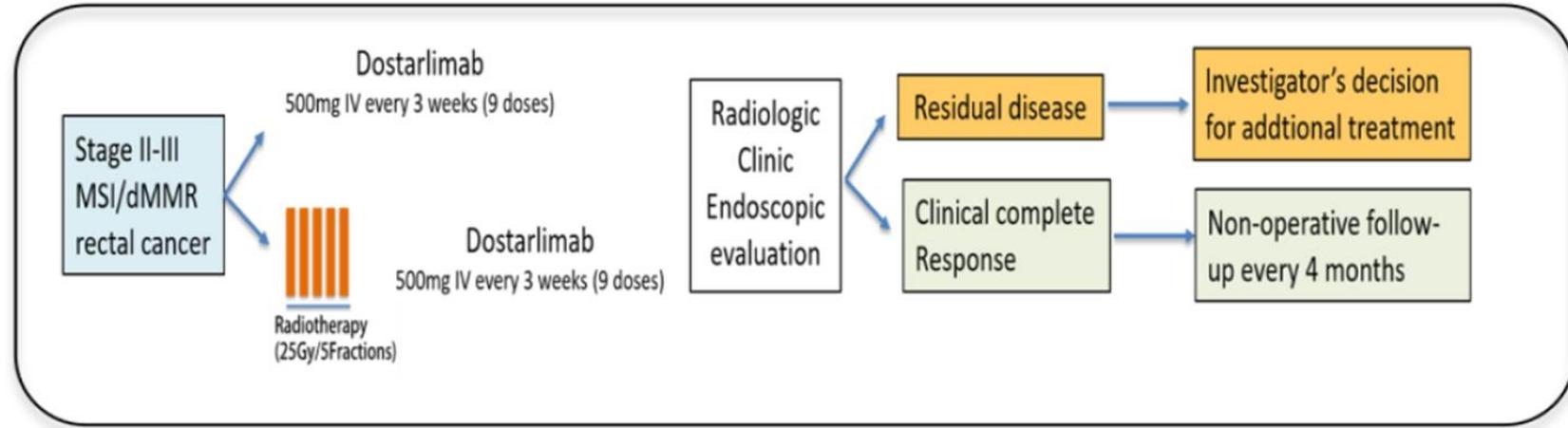
- Hb <9g/dl
- Peritonite/perforation tumorale avec hospitalisation pdt le screening period et pdt 1 mois après C1J1
- AEG, denutrition avec hospitalisation 4 j après signature du consentement
- Denutrition sévère, tr cognitifs & ECOG-PS2 à C1J1
- AEG & EGOG PS2 à C1J1

Et n'ont pas été inclus dans l'analyse d'efficacité per-protocole

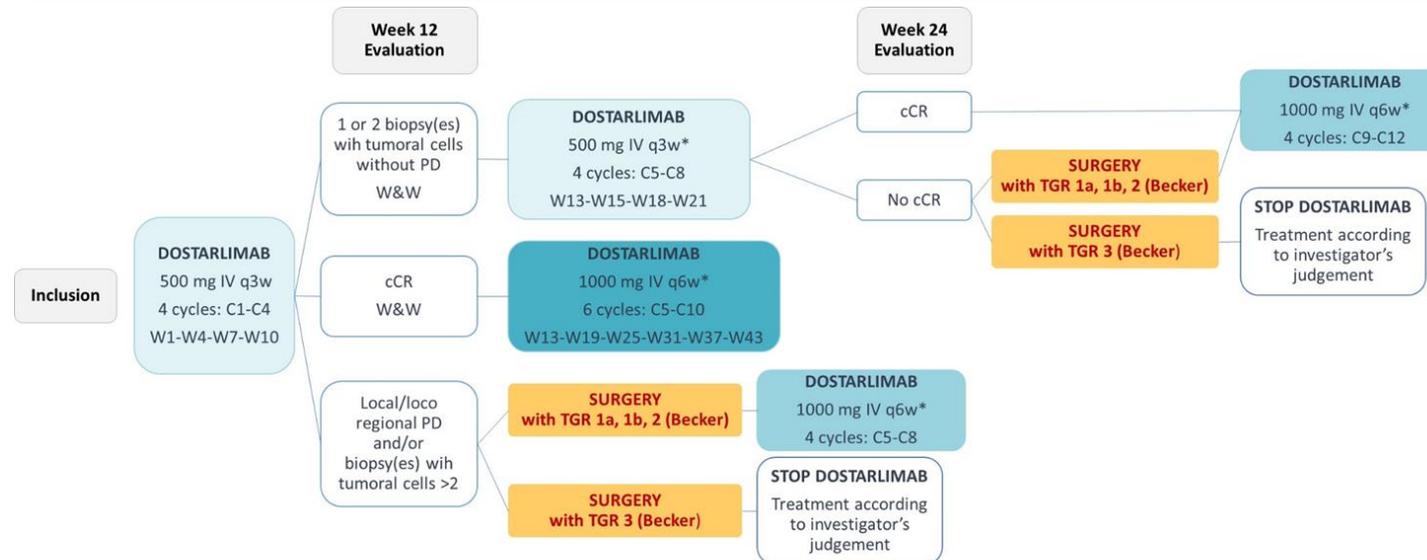


Tumeurs localisés dMMR/MSI

PREDIR



DEWI



* Treatment interrupted at anytime in case of PD

