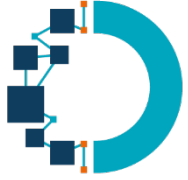




**Dr Violaine RANDRIAN**

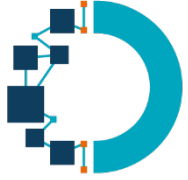


Post-ASCO 2023



## Liens d'intérêts

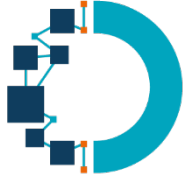
- MSD
- Pierre Fabre
- Merck
- AMGEN
- Servier



# NAPOLI 3: NALIRIFOX vs Gem + Nab-Paclitaxel

Essai de Phase III en L1 des adénocarcinomes pancréatiques métastatiques

- 1<sup>ère</sup> ligne du cancer du pancréas avancé ; 2 schémas validés en phase III :
  - ▶ **FOLFIRINOX** (Conroy T et al., *N Engl J Med* 2011)
  - ▶ **Gemcitabine – Nab-Paclitaxel** (Von Hoff D et al. *N Engl J Med* 2013)
- **Irinotecan liposomal (Nal-Iri)**
  - ▶ Approuvé après échec d'une chimiothérapie à base de gemcitabine  
(Wang-Gilliam A et al. *Lancet* 1016 et *Eur J Cancer* 2019)
  - ▶ Evalué en Phase I/II (n = 56) en association selon le schéma NALIRIFOX en L1 pancréas avancé (Wainberg et al. *Eur J Cancer* 2021) :
    - SG médiane de 12,6 (8,74-18,69) mois et SSP 9.2 (7.69-11.96) mois



# NAPOLI 3: NALIRIFOX vs Gem + Nab-Paclitaxel

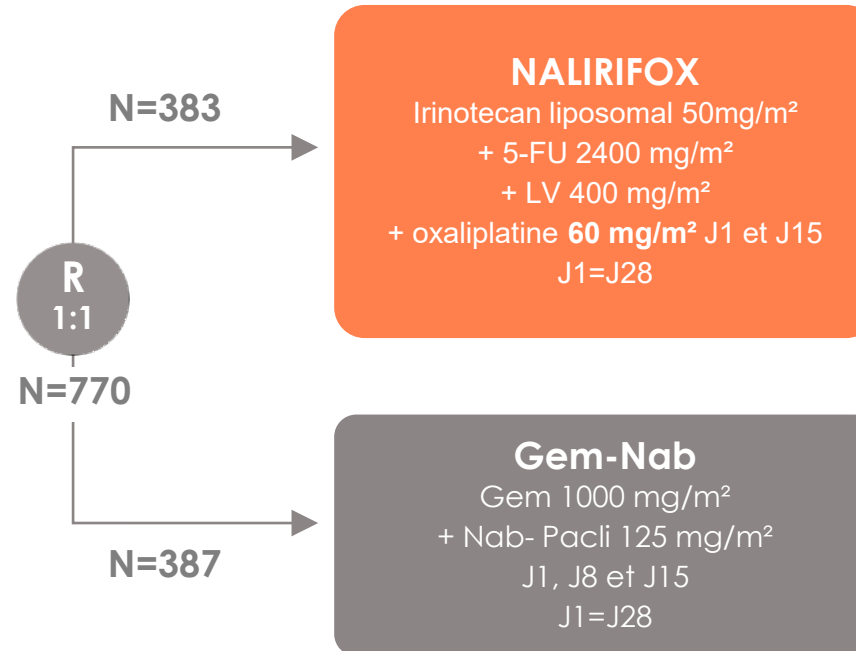
Essai de Phase III en L1 des adénocarcinomes pancréatiques métastatiques

## ADK pancréas métastatique

- Non prétraités
- $\geq 18$  ans
- Diagnostic M+  $\leq 6$  semaines avant le screening
- Maladie mesurable (RECIST v1.1)
- ECOG PS 0 ou 1

## Stratification

- ECOG PS 0 ou 1
- Région
- Métastases hépatiques



## Objectif primaire :

- Survie globale

## Objectifs secondaires :

- SSP
- Taux de réponse objective

## Objectifs exploratoires :

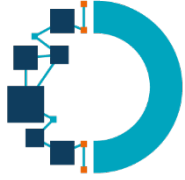
- QDV
- biomarqueurs

Ttt jusqu'à progression ou toxicité ou retrait ; Evaluation toutes les 8 semaines

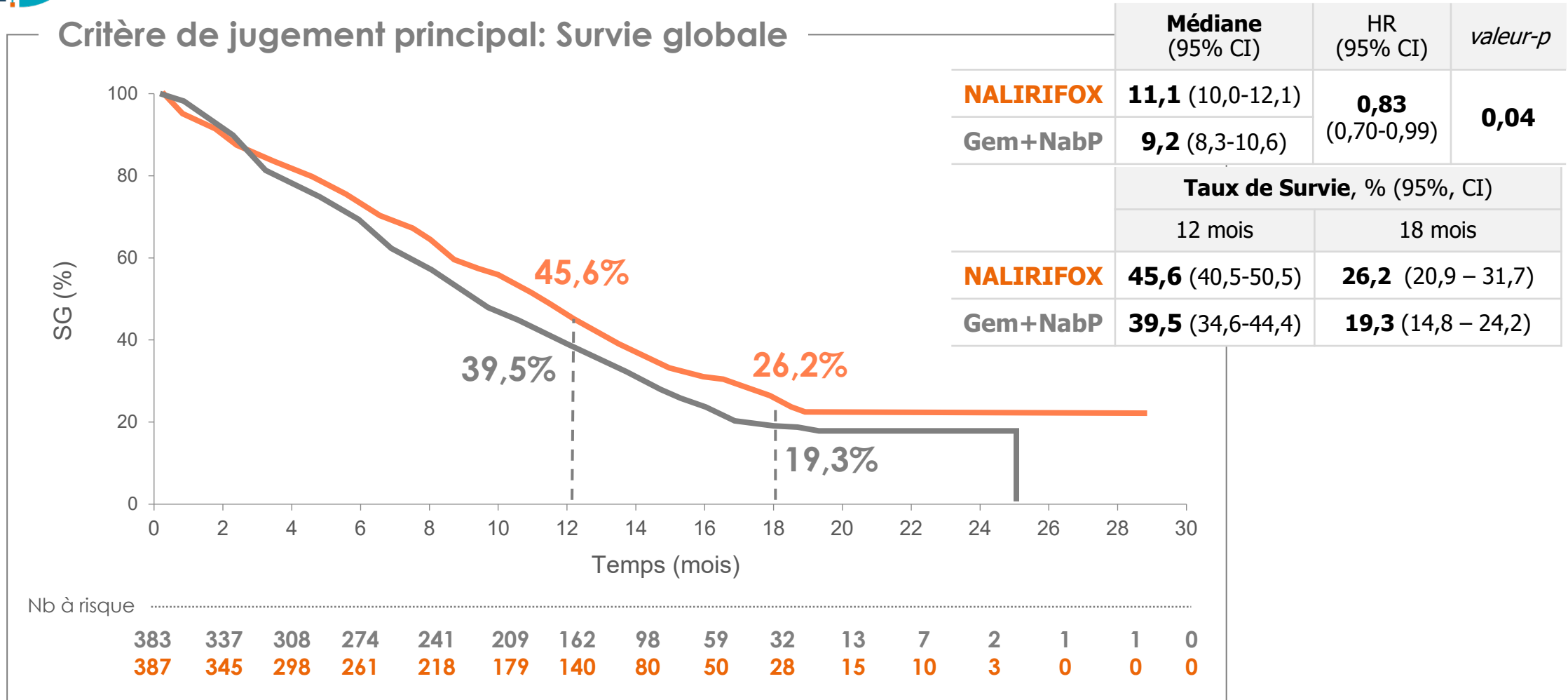
Recrutement monde entier  
80% de métastases hépatiques  
Bonne répartition 1 à >3 sites métastatiques

# NAPOLI 3: NALIRIFOX vs Gem + Nab-Paclitaxel

Essai de Phase III en L1 des adénocarcinomes pancréatiques métastatiques

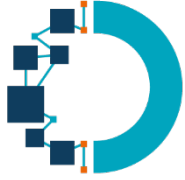


Critère de jugement principal: Survie globale



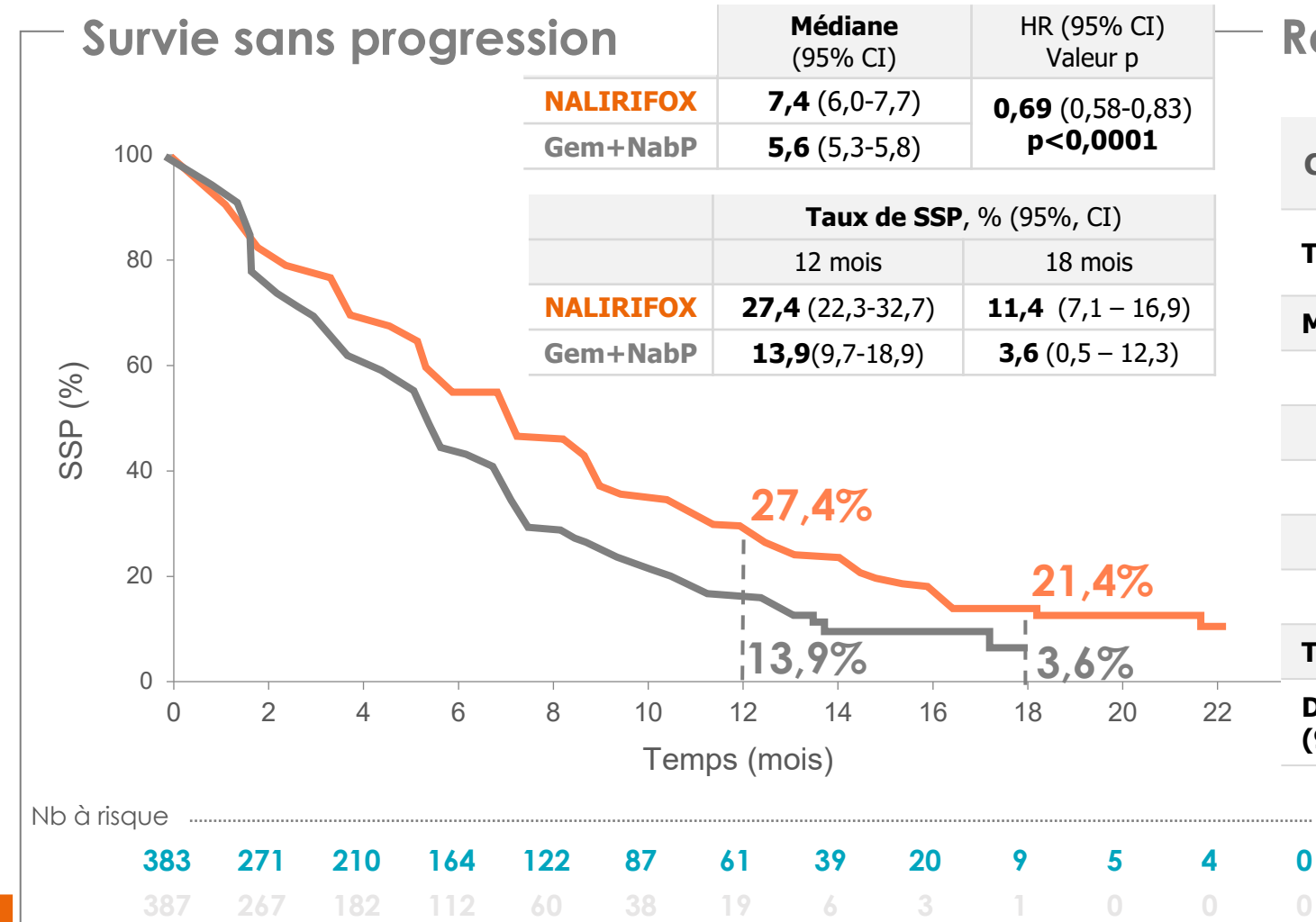
# NAPOLI 3: NALIRIFOX vs Gem + Nab-Paclitaxel

Essai de Phase III en L1 des adénocarcinomes pancréatiques métastatiques



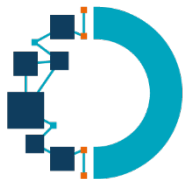
## Réponses tumorales

Caractéristiques	NALIRIFOX (n=383)	Gem+NabP (n=387)
Taux de réponse objective	<b>41,8</b> (36,8-46,9)	<b>36,2</b> (31,4-41,2)
<b>Meilleure réponse, %</b>		
Réponse complète	<b>0,3</b>	<b>0,3</b>
Réponse partielle	<b>41,5</b>	<b>35,9</b>
Maladie stable	<b>25,8</b>	<b>26,1</b>
Progression	<b>9,9</b>	<b>14,5</b>
Non évaluable	<b>22,5</b>	<b>23,3</b>
<b>TCM, %</b>	<b>67,6</b>	<b>62,3</b>
<b>Durée de réponse, médiane, (95% CI), mois</b>	<b>7,3 (5,8-7,6)</b>	<b>5,0 (3,8-5,6)</b>

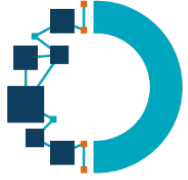


# NAPOLI 3: NALIRIFOX vs Gem + Nab-Paclitaxel

Essai de Phase III en L1 des adénocarcinomes pancréatiques métastatiques



<b>TOLERANCE</b>		<b>NALIRIFOX (n=370) Grade 3-4</b>	<b>Gem+NabP (n=379) Grade 3-4</b>
<b>Durée médiane de traitement (semaines)</b>		<b>24,3</b>	<b>17,6</b>
<b>Hématologique</b>	Neutropénie/fébrile Neutropénie	<b>23,8/2,4</b>	<b>38,0/2,4</b>
	Anémie	<b>10,5</b>	<b>17,4</b>
	Thrombocytopénie	<b>1,6</b>	<b>6,1</b>
<b>Non-hématologique</b>	Diarrhée	<b>20,3</b>	<b>4,5</b>
	Nausée	<b>11,9</b>	<b>2,6</b>
	Vomissement	<b>7,0</b>	<b>2,1</b>
	Hypokaliémie	<b>15,1</b>	<b>4,0</b>
	Neuropathie périphérique	<b>6,7</b>	<b>8,7</b>
	Paresthésies	<b>0,3</b>	<b>0,5</b>
	Pyrexie	<b>0,8</b>	<b>1,6</b>

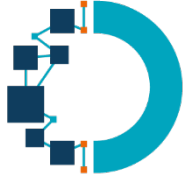


# NAPOLI 3: NALIRIFOX vs Gem + Nab-Paclitaxel

Essai de Phase III en L1 des adénocarcinomes pancréatiques métastatiques

- Essai positif qui valide la supériorité du NALIRIFOX
- Au vu de l'absence de remboursement du Nal-IRI en France
- et de la similitude avec le régime FOLFIRINOX
- Essai en faveur de la supériorité du FOLFIRINOX sur le régime Gem-Nab-Paclitaxel.





# PRODIGE 23: traitement néoadjuvant total

## Essai de Phase III Cancers du rectum localement avancés

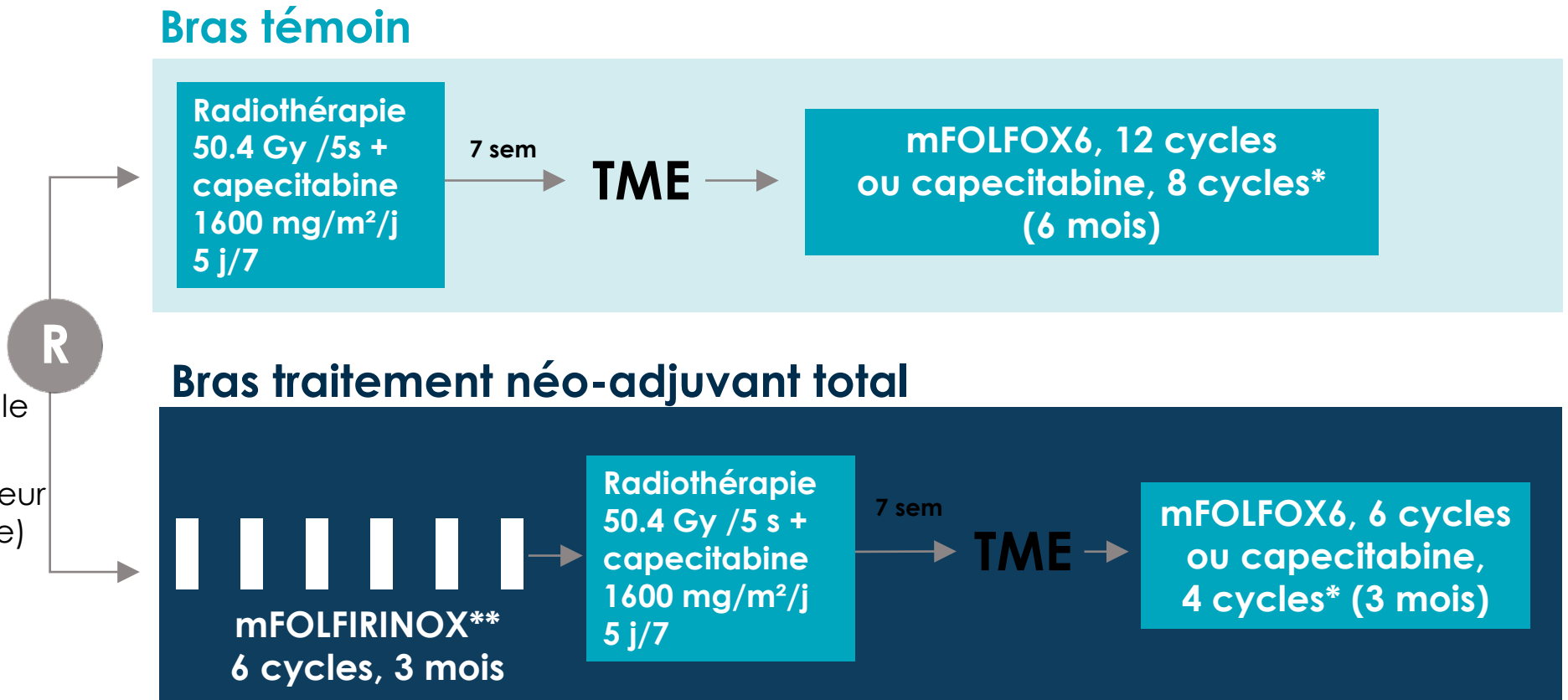
Staging IRM

Randomisation: 1/1

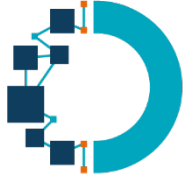
Stratification:

- centre
- cT3 vs cT4
- cN0 vs cN+
- T extension extramurale (≥5 vs. <5 mm)
- localisation de la tumeur (cm de la verge anale)

461 patients inclus

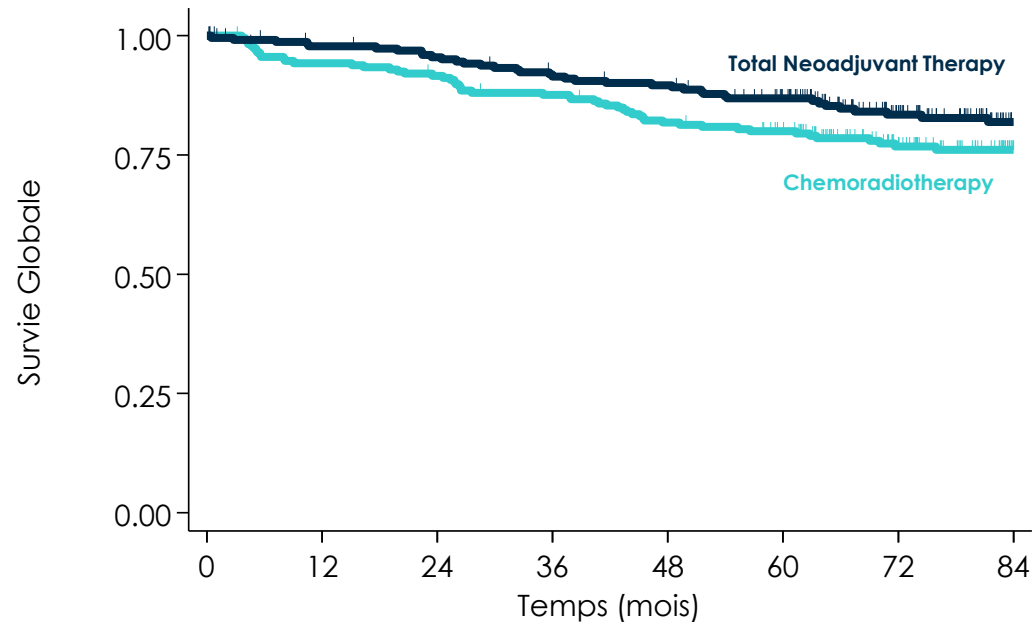


\*\*mFOLFIRINOX: J1, Oxaliplatin 85 mg/m<sup>2</sup>, Leucovorin 400 mg/m<sup>2</sup>, Irinotecan 180 mg/m<sup>2</sup>; 5Fluorouracile continuous IV infusion 2.4 g/m<sup>2</sup> sur 46 heures (no bolus Fluorouracil)



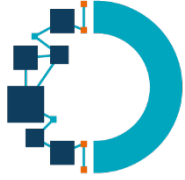
# PRODIGE 23: traitement néoadjuvant total

## Essai de Phase III Cancers du rectum localement avancés



Nombre à risque		0	12	24	36	48	60	72	84
Total Neoadjuvant Therapy	231	218	212	201	196	179	127	79	
Chemoradiotherapy	230	213	206	196	182	171	125	79	

- 155 évènements
- Taux de Survie Globale à 7 ans :
  - ▶ 86.9% [95%CI: 81.6-90.7] TNT
  - ▶ 76.1% [95%CI: 69.8-81.3] SoC p = 0.033
- Taux de Survie sans métas à 7 ans :
  - ▶ 73.6% [95%CI: 67.0-79.2] TNT
  - ▶ 65.4% [95%CI: 58.7-71.3] SoC p = 0.011
- Taux de survie sans maladie à 7ans :
  - ▶ 67.6% [95%CI: 60.7-73.6] TNT
  - ▶ 62.5% [95%CI: 55.6-68.6] SoC p=0.048



# PRODIGE 23: traitement néoadjuvant total

## Essai de Phase III Cancers du rectum localement avancés

MRIT stage*		
T2	3/225 (1%)	2/225 (1%)
T3	182/225 (81%)	188/225 (84%)
T3a	17/225 (8%)	17/225 (8%)
T3b	77/225 (34%)	92/225 (41%)
T3c	73/225 (32%)	64/225 (28%)
T3d	15/225 (7%)	15/225 (7%)
T4	40/225 (18%)	35/225 (16%)
T4a	3/225 (1%)	4/225 (2%)
T4b	37/225 (16%)	31/225 (14%)
Missing	6	5
Distance to anal verge,* cm		
≤5	87 (38%)	83 (36%)
5-1-10	114 (49%)	118 (51%)
10-1-15	30 (13%)	29 (13%)

### cN at inclusion\*

0†	24 (10%)	22 (10%)
1	148 (64%)	155 (67%)
2	59 (26%)	53 (23%)

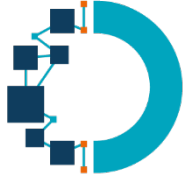
### Enlarged lateral nodes

	23 (10%)	24 (10%)
--	----------	----------

### Predicted radial mesorectal margin,\* mm

≤1	48 (21%)	54 (23%)
>1	137 (59%)	141 (61%)
Missing	46 (20%)	35 (15%)

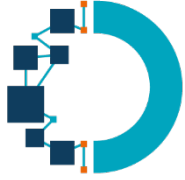
**Quels patients sont principalement concernés?  
T3-T4 N+**



# PRODIGE 23: traitement néoadjuvant total

## Essai de Phase III Cancers du rectum localement avancés

- Etude positive
  - Bénéfice conservé à long terme
  - Population concernée = T3-T4 N+
  - FOLFIRINOX + radiochimiothérapie = standard de traitement
- Evaluation précise
    - T
    - N
    - Distance tumeur-marge anale
    - Marge mésorectale
  - IRM rectale indispensable



# KEYNOTE 859: Chimiothérapie +/- Pembrolizumab

## En L1 des adénocarcinomes HER2- gastriques et de la jonction oeso-gastrique

### ADK estomac ou JOG avancé

- Histologiquement prouvé
- LA ou M+
- Non prétraité
- HER2 négatif (en local)
- Statut PD-L1 déterminé (centralisé / PD-L1 IHC 22C3)
- ECOG PS 0 or 1

#### Stratification

- Région (Europe/Israël/Amérique du Nord/Australie vs Asie vs reste du monde)
- PD-L1 CPS (<1 vs ≥1)
- Chimiothérapie (FP vs CAPOX)



**Pembrolizumab**  
200 mg IV Q3W  
≤35 cycles (~2 ans)  
+  
**Chimio (FP or CAPOX)**

**Placebo IV**  
Q3W,  
≤35 cycles (~2 ans)  
+  
**Chimio (FP or CAPOX)**

FP : 5FU 800 mg/m<sup>2</sup>/j IV J1-5 Q3W + cisplatine 80 mg/m<sup>2</sup> IV Q3W.  
CAPOX : capecitabine 1000 mg/m<sup>2</sup> PO 2x /j J1-14 Q3W + oxaliplatine 130 mg/m<sup>2</sup> IV Q3W.  
Cisplatine et oxaliplatine limités à 6 cycles selon les recommandations des différents pays.

### Objectif primaire :

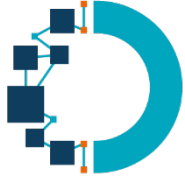
- Survie globale

### Objectifs secondaires :

- SSP
- Taux de réponse objective
- Durée de réponse
- Tolérance

# KEYNOTE 859: Chimiothérapie +/- Pembrolizumab

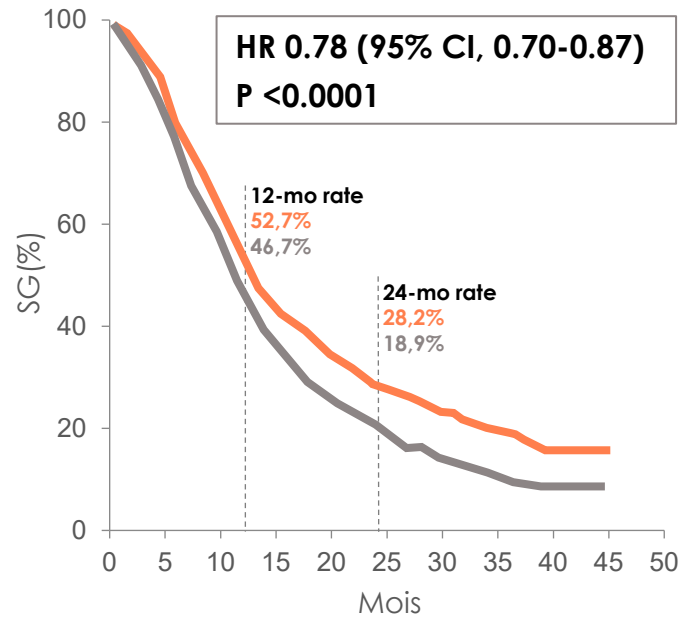
## En L1 des adénocarcinomes HER2- gastriques et de la jonction oeso-gastrique



### Survie globale

#### Population totale

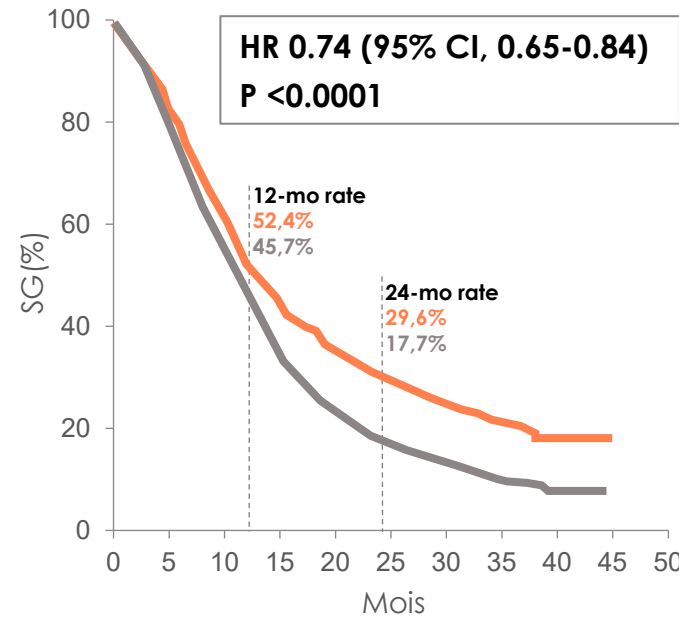
	Pts w/event	Médiane (95% CI), mo
<b>Pembro + chimio</b>	<b>76,3%</b>	<b>12,9 (11,9-14,0)</b>
Placebo + chimio	84,4%	11,5 (10,6-12,1)



Nb à risque	790	663	490	343	240	143	95	55	19	3	0
	789	636	434	274	169	95	58	26	10	0	0

#### PD-L1 CPS ≥ 1

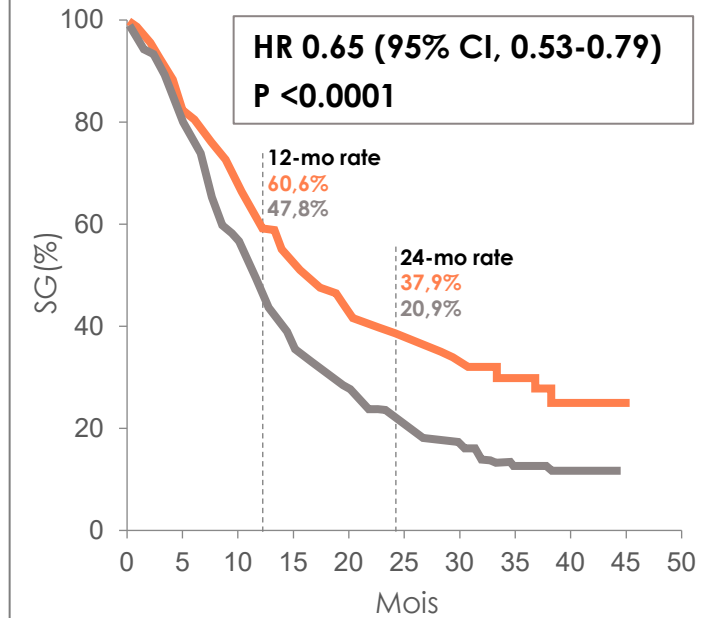
	Pts w/event	Médian (95% CI), mo
<b>Pembro + chimio</b>	<b>75,1%</b>	<b>13,0 (11,6-14,2)</b>
Placebo + chimio	85,3%	11,4 (10,5-12,0)



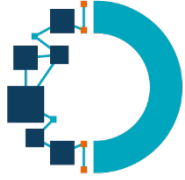
Nb à risque	618	511	383	269	192	121	81	46	17	3	0
	617	493	339	206	126	66	41	20	7	0	0

#### PD-L1 CPS ≥ 10

	Pts w/event	Médiane (95% CI), mo
<b>Pembro + chimio</b>	<b>67,4%</b>	<b>15,7 (13,8-19,3)</b>
Placebo + chimio	83,1%	11,8 (10,3-12,7)



Nb à risque	279	230	193	143	104	76	52	30	10	2	0
	272	220	154	99	67	37	26	12	6	0	0



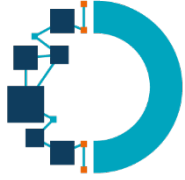
# KEYNOTE 859: Chimiothérapie +/- Pembrolizumab

En L1 des adénocarcinomes HER2- gastriques et de la jonction oeso-gastrique

Etude positive

Plus le CPS est grand plus le bénéfice de l'immunothérapie est grand

Quel seuil de CPS pour l'ajout de l'anti-PD1 en L1?



# KEYNOTE 966 : GEMCIS +/- Pembrolizumab en L1 des cancers des voies biliaires avancées

**Standard en 1<sup>ère</sup> ligne** : Gemcitabine-Cisplatine (GEMCIS) + durvalumab (TOPAZ-1)

*Oh et al. NEJM Evidence 2022*

## Critères d'inclusion

- Cancer voies biliaires et vésiculaire histologiquement confirmé
- Localement avancé non résécable ou métastatique
- mesurable selon RECIST v1.1
- Non pré-traité
- ECOG PS 0- 1
- Espérance de vie >3 mois

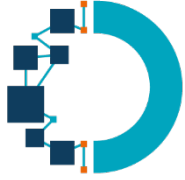
R  
1:1

Pembrolizumab 200 mg IV / 3 sem (maximum, 35 cycles)  
+  
Gemcitabine 1000 mg/m<sup>2</sup> IV J1 et J8 / 3 sem (pas de maximum)  
+  
Cisplatine 25 mg/m<sup>2</sup> IV J1 et J8 / 3 sem (maximum, 8 cycles)

Placebo IV IV / 3 sem (maximum, 35 cycles)  
+  
Gemcitabine 1000 mg/m<sup>2</sup> IV J1 et J8 / 3 sem (pas de maximum)  
+  
Cisplatine 25 mg/m<sup>2</sup> IV J1 et J8 / 3 sem (maximum, 8 cycles)

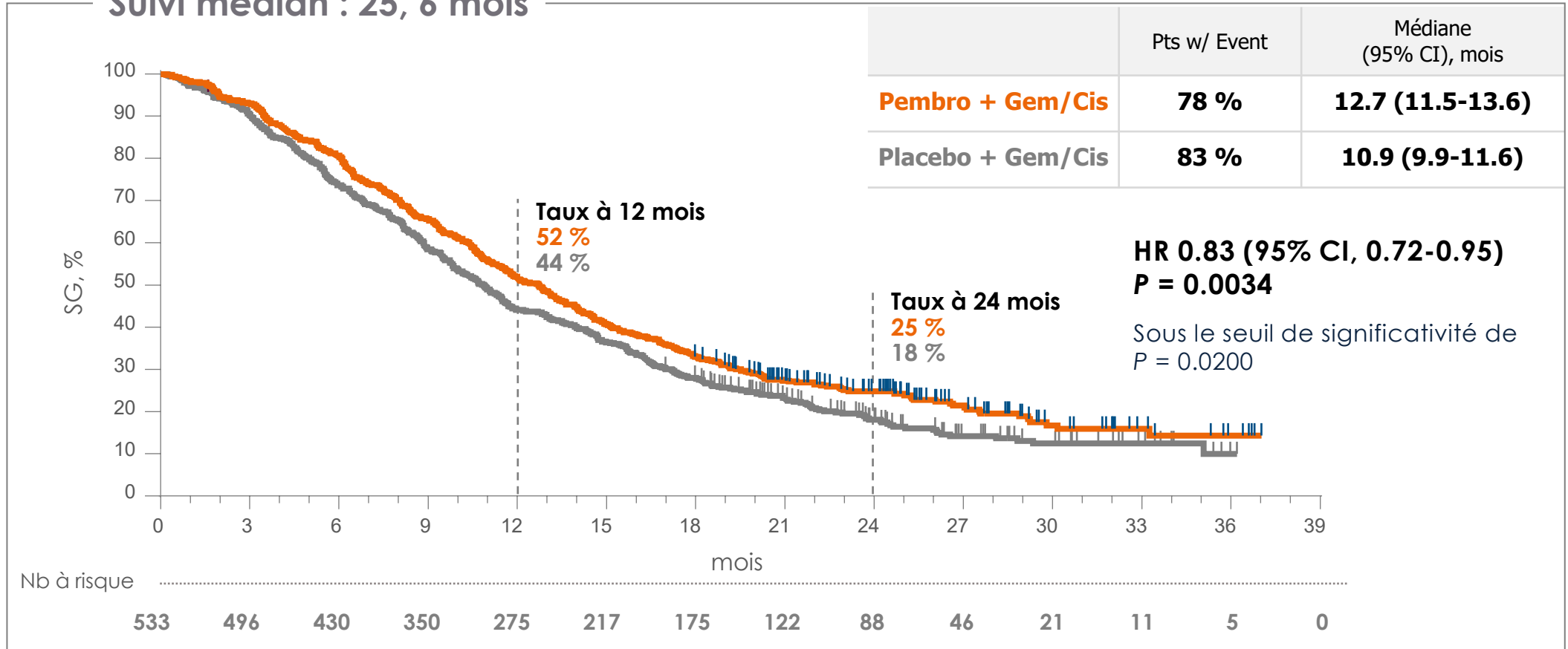
60% de cholangiocarcinomes intra-hépatiques  
55% de population non asiatique

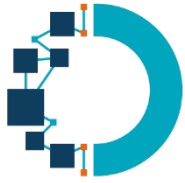




# KEYNOTE 966 : GEMCIS +/- Pembrolizumab en L1 des cancers des voies biliaires avancées

Suivi médian : 25, 6 mois



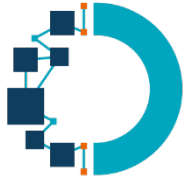


# KEYNOTE 966 : GEMCIS +/- Pembrolizumab en L1 des cancers des voies biliaires avancées

Etude positive

Bénéfice  
statistiquement  
significatif de  
l'immunothérapie

Quelle place par  
rapport au  
Durvalumab déjà  
validé?



## ASCO 2023 : Messages clefs en Digestif

- **Pancréas métastatique en 1<sup>ère</sup> ligne:**  
NALIRIFOX > Gem-NabPaclitaxel
- **Rectum T3/T4 N+, enjeu préservation sphinctérienne:**  
FOLFIRINOX + radiochimiothérapie pré-opératoire = standard
- **Estomac métastatique en 1<sup>ère</sup> ligne :**  
Pembrolizumab + chimio > quel seuil CPS?
- **Cholangiocarcinome avancé en 1<sup>ère</sup> ligne :**  
Pembrolizumab + GEMCIS > quelle place?

