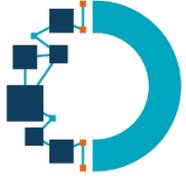




Dr Violaine RANDRIAN

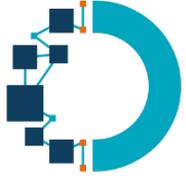


Post-ASCO 2023



Liens d'intérêts

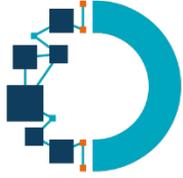
- MSD
- Pierre Fabre
- Merck
- AMGEN
- Servier



NAPOLI 3: NALIRIFOX vs Gem + Nab-Paclitaxel

Essai de Phase III en L1 des adénocarcinomes pancréatiques métastatiques

- 1^{ère} 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

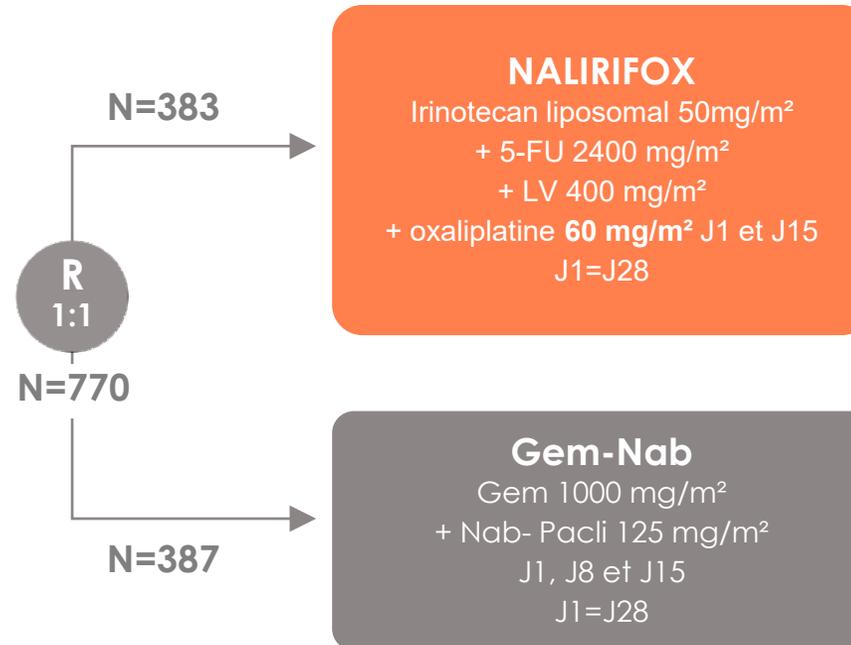
Essai de Phase III en L1 des adénocarcinomes pancréatiques métastatiques

ADK pancréas métastatique

- Non prétraités
- ≥ 18 ans
- Diagnostic M+ ≤ 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 :

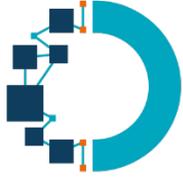
- QDV
- biomarqueurs

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

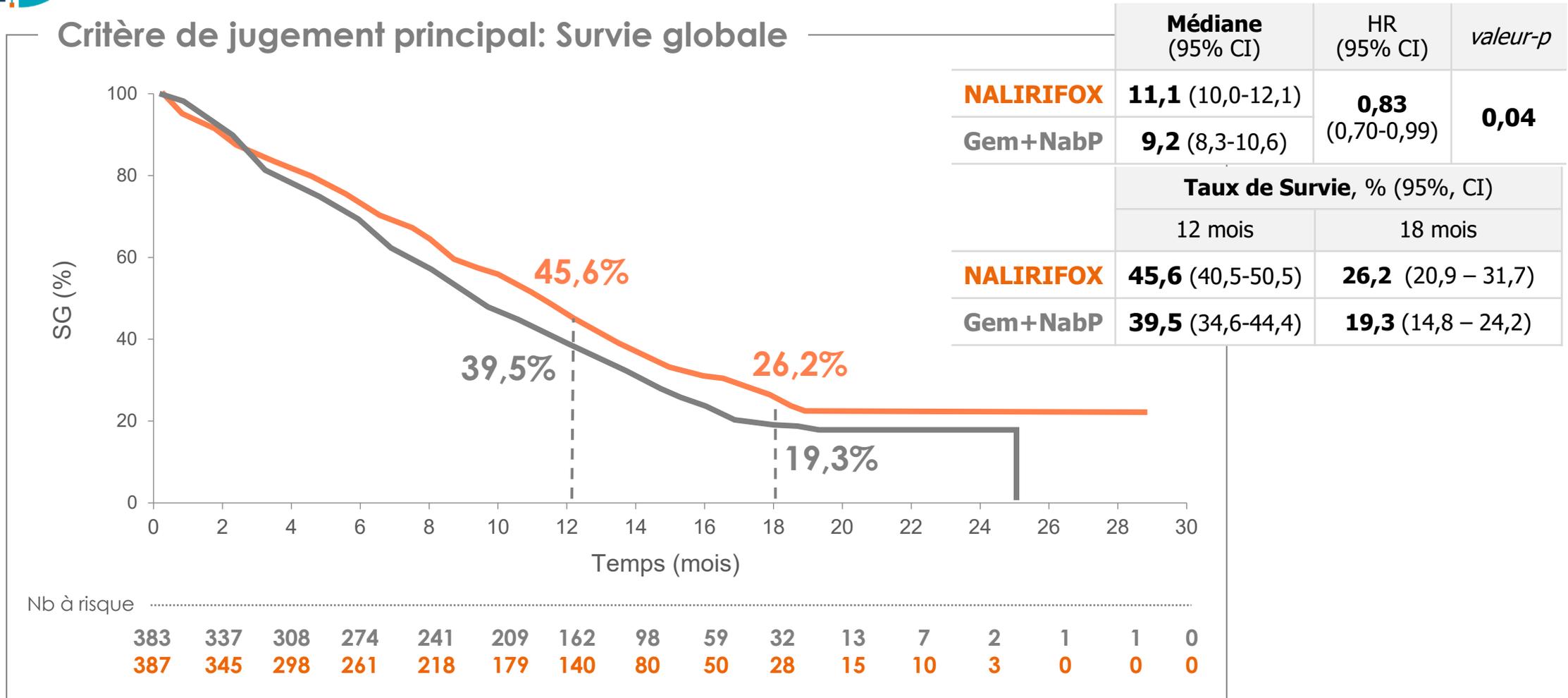
Recrutement monde entier
80% de métastases hépatiques
Bonne répartition 1 à >3 sites métastatiques

NAPOLI 3: NALIRIFOX vs Gem + Nab-Paclitaxel

Essai de Phase III en L1 des adénocarcinomes pancréatiques métastatiques

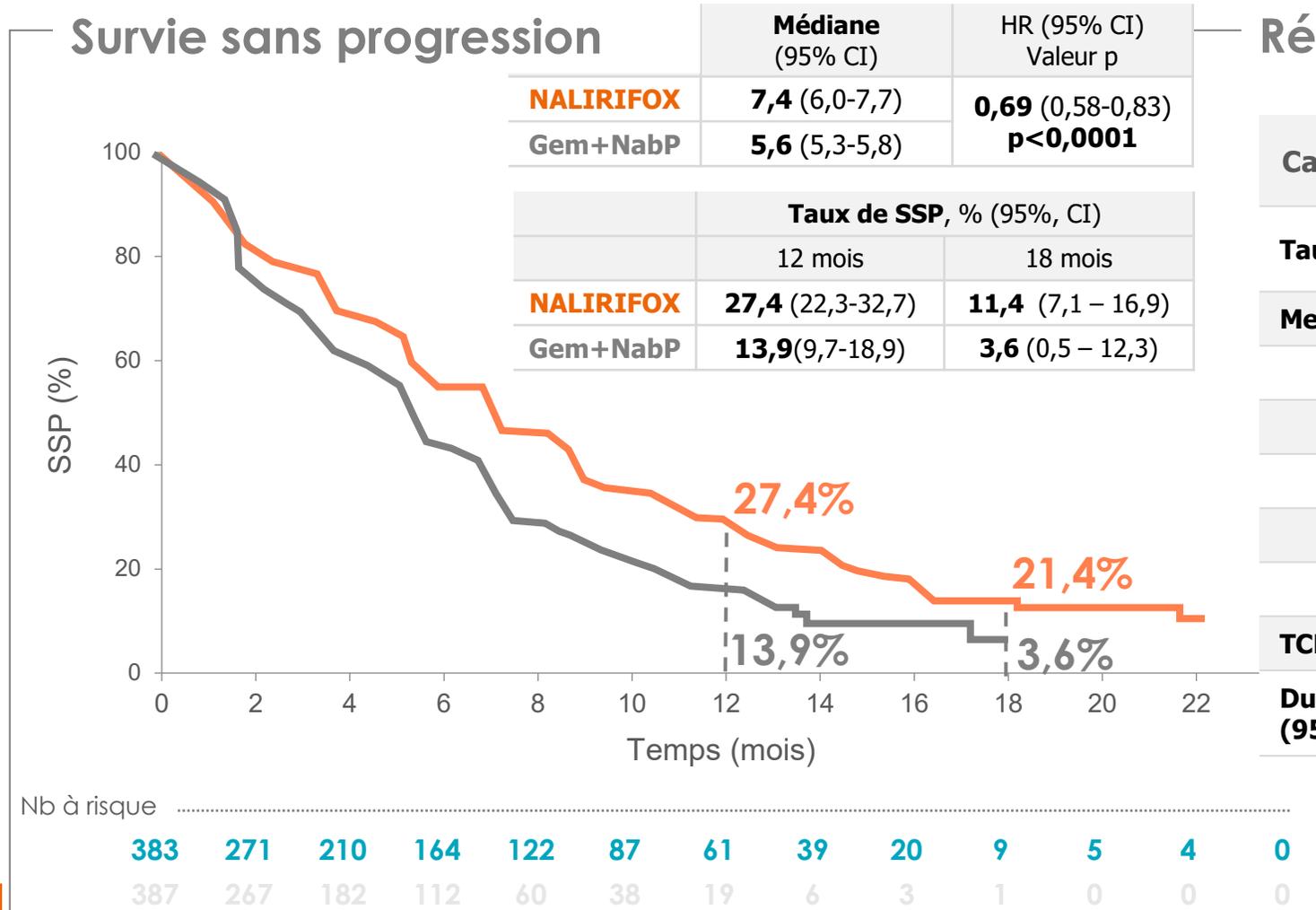
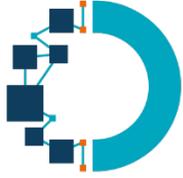


Critère de jugement principal: Survie globale



NAPOLI 3: NALIRIFOX vs Gem + Nab-Paclitaxel

Essai de Phase III en L1 des adénocarcinomes pancréatiques métastatiques

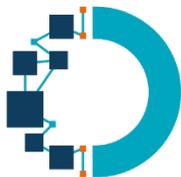


Réponses tumorales

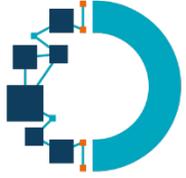
Caractéristiques	NALIRIFOX (n=383)	Gem+NabP (n=387)
Taux de réponse objective	41,8 (36,8-46,9)	36,2 (31,4-41,2)
Meilleure réponse, %		
Réponse complète	0,3	0,3
Réponse partielle	41,5	35,9
Maladie stable	25,8	26,1
Progression	9,9	14,5
Non évaluable	22,5	23,3
TCM, %	67,6	62,3
Durée de réponse, médiane,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

NAPOLI 3: NALIRIFOX vs Gem + Nab-Paclitaxel

Essai de Phase III en L1 des adénocarcinomes pancréatiques métastatiques



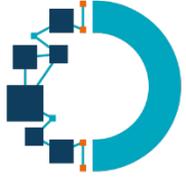
TOLERANCE		NALIRIFOX (n=370) Grade 3-4	Gem+NabP (n=379) Grade 3-4
Durée médiane de traitement (semaines)		24,3	17,6
Hématologique	Neutropénie/fébrile Neutropénie	23,8/2,4	38,0/2,4
	Anémie	10,5	17,4
	Thrombocytopénie	1,6	6,1
Non-hématologique	Diarrhée	20,3	4,5
	Nausée	11,9	2,6
	Vomissement	7,0	2,1
	Hypokaliémie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



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

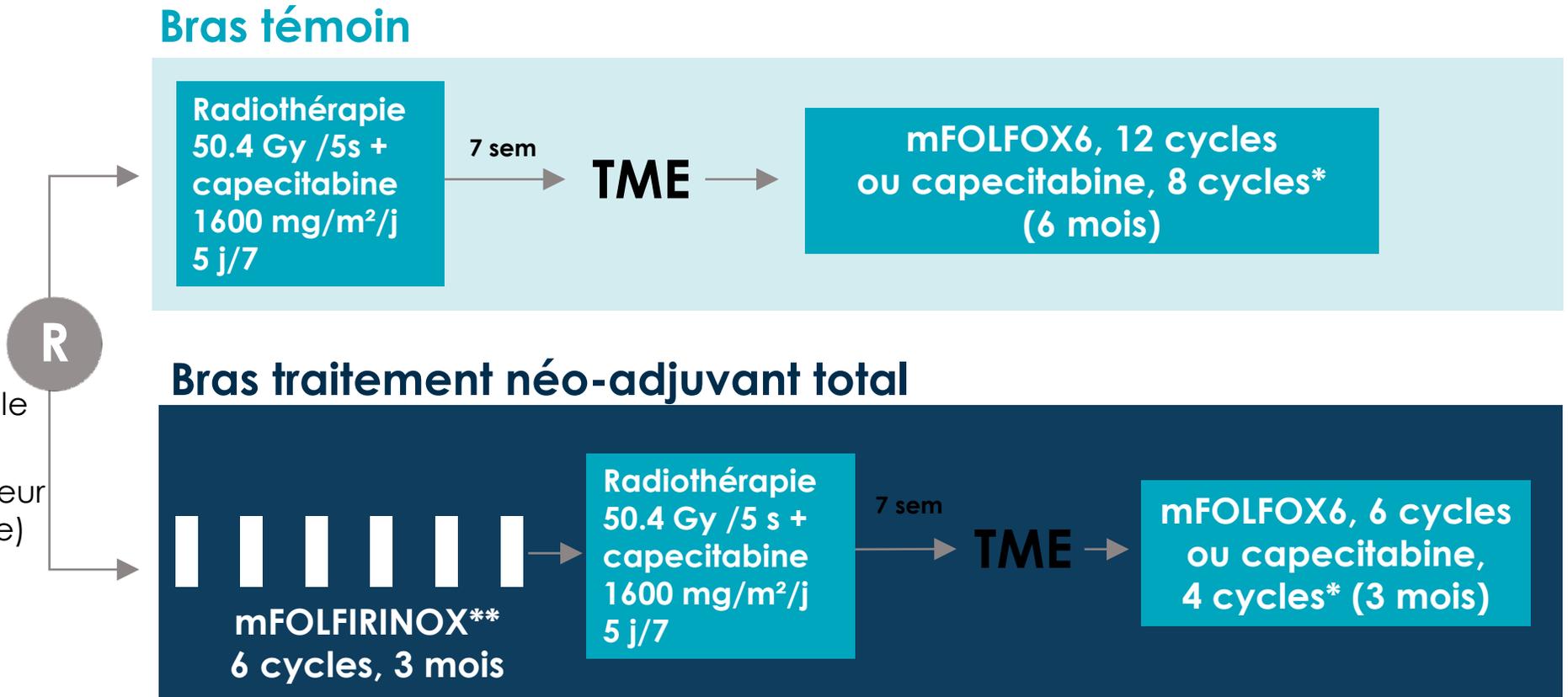
Staging IRM

Randomisation: 1/1

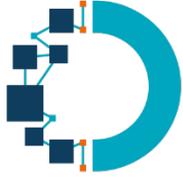
Stratification:

- 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

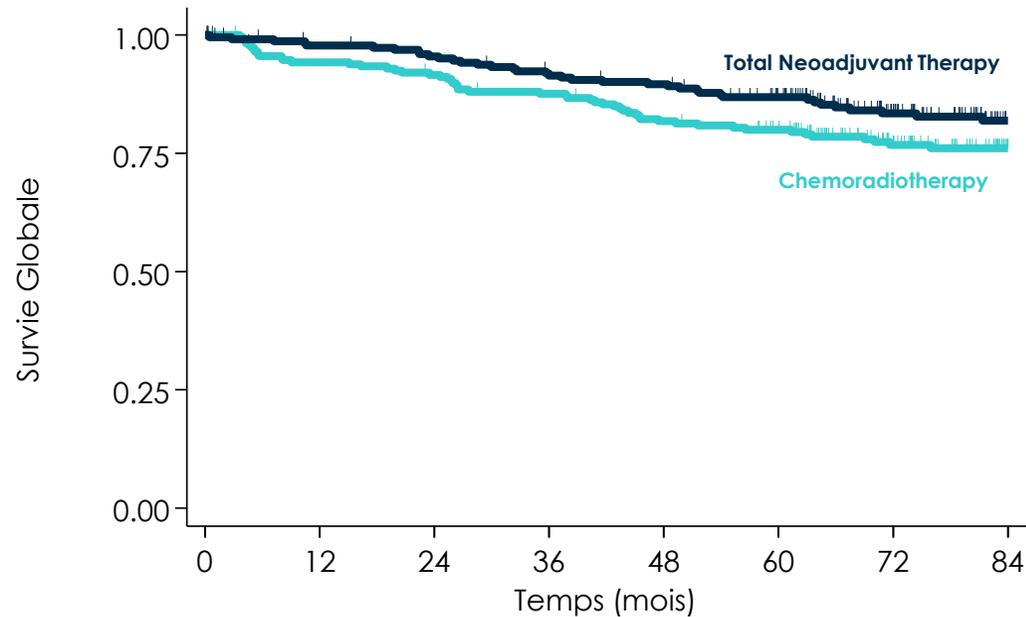


**mFOLFIRINOX: J1, Oxaliplatin 85 mg/m², Leucovorin 400 mg/m², Irinotecan 180 mg/m²; 5Fluorouracile continuous IV infusion 2.4 g/m² sur 46 heures (no bolus Fluorouracil)



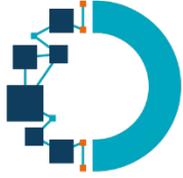
PRODIGE 23: traitement néoadjuvant total

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%)

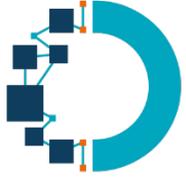
Enlarged lateral nodes

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

Predicted radial mesorectal margin,* mm

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

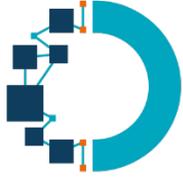
**Quels patients sont principalement concernés?
T3-T4 N+**



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

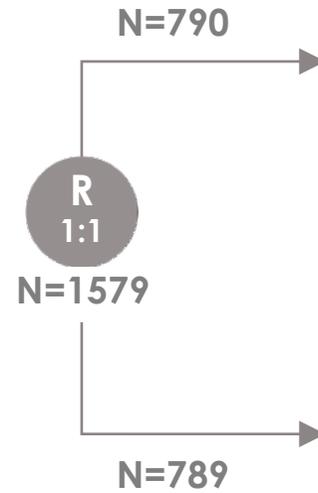
En L1 des adénocarcinomes HER2- gastriques et de la jonction oeso-gastrique

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/m²/j IV J1-5 Q3W + cisplatine 80 mg/m² IV Q3W.

CAPOX : capecitabine 1000 mg/m² PO 2x /j J1-14 Q3W + oxaliplatine 130 mg/m² IV Q3W.

Cisplatine et oxaliplatine limités à 6 cycles selon les recommandations des différents pays.

Objectif primaire :

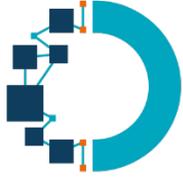
- Survie globale

Objectifs secondaires :

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

KEYNOTE 859: Chimiothérapie +/- Pembrolizumab

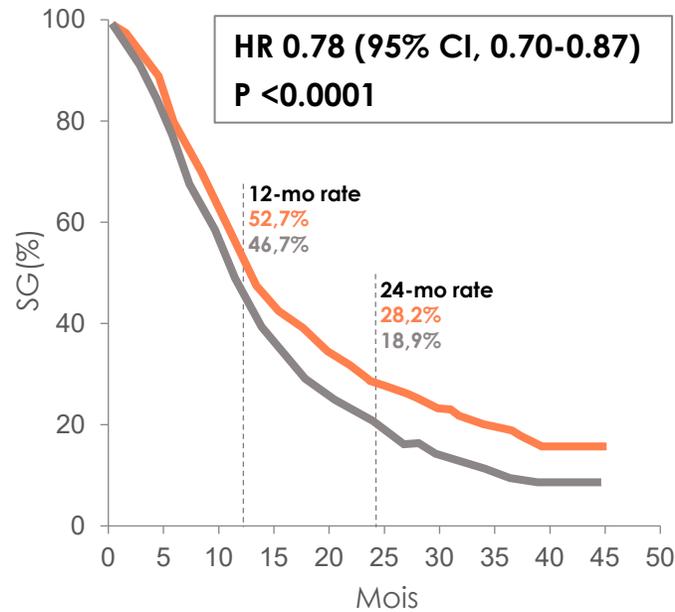
En L1 des adénocarcinomes HER2- gastriques et de la jonction oeso-gastrique



Survie globale

Population totale

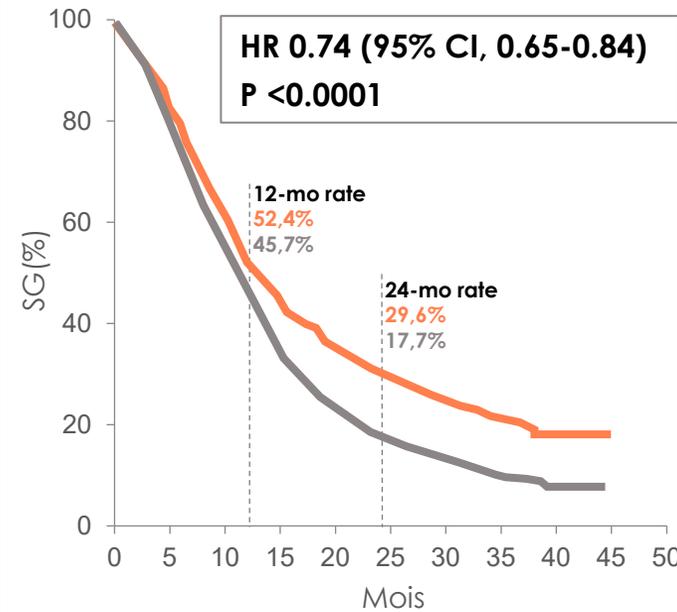
	Pts w/event	Médiane (95% CI), mo
Pembro + chimio	76,3%	12,9 (11,9-14,0)
Placebo + chimio	84,4%	11,5 (10,6-12,1)



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

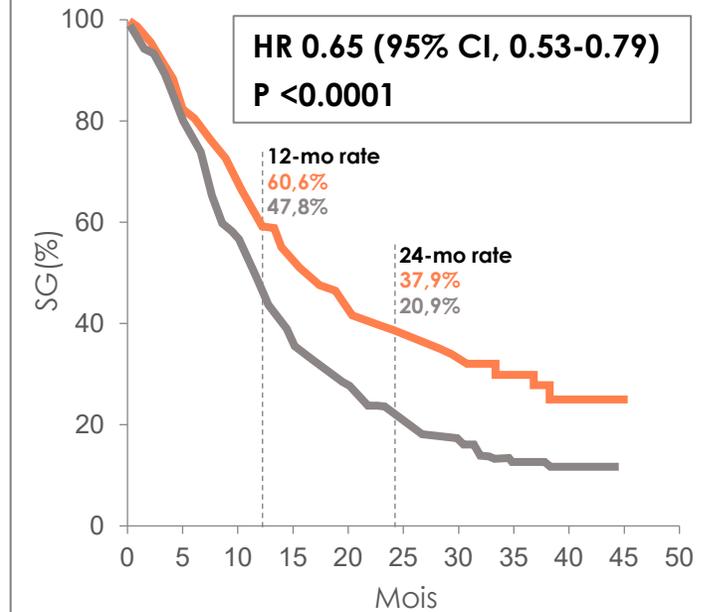
	Pts w/event	Médian (95% CI), mo
Pembro + chimio	75,1%	13,0 (11,6-14,2)
Placebo + chimio	85,3%	11,4 (10,5-12,0)



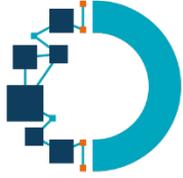
Nb à risque	618	511	383	269	192	121	81	46	17	3	0
	617	493	339	206	126	66	41	20	7	0	0

PD-L1 CPS ≥ 10

	Pts w/event	Médiane (95% CI), mo
Pembro + chimio	67,4%	15,7 (13,8-19,3)
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



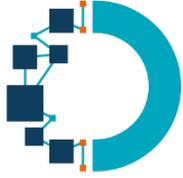
KEYNOTE 859: Chimiothérapie +/- Pembrolizumab

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^{ère} ligne : Gemcitabine-Cisplatine (GEMCIS) + durvalumab (TOPAZ-1)

Oh et al. NEJM Evidence 2022

Critères d'inclusion

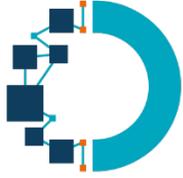
- Cancer voies biliaires et vésiculaire histologiquement confirmé
- Localement avancé non résécable ou métastatique
- mesurable selon RECIST v1.1
- Non pré-traité
- ECOG PS 0- 1
- Espérance de vie >3 mois

R
1:1

Pembrolizumab 200 mg IV / 3 sem (maximum, 35 cycles)
+
Gemcitabine 1000 mg/m² IV J1 et J8 / 3 sem (pas de maximum)
+
Cisplatine 25 mg/m² IV J1 et J8 / 3 sem (maximum, 8 cycles)

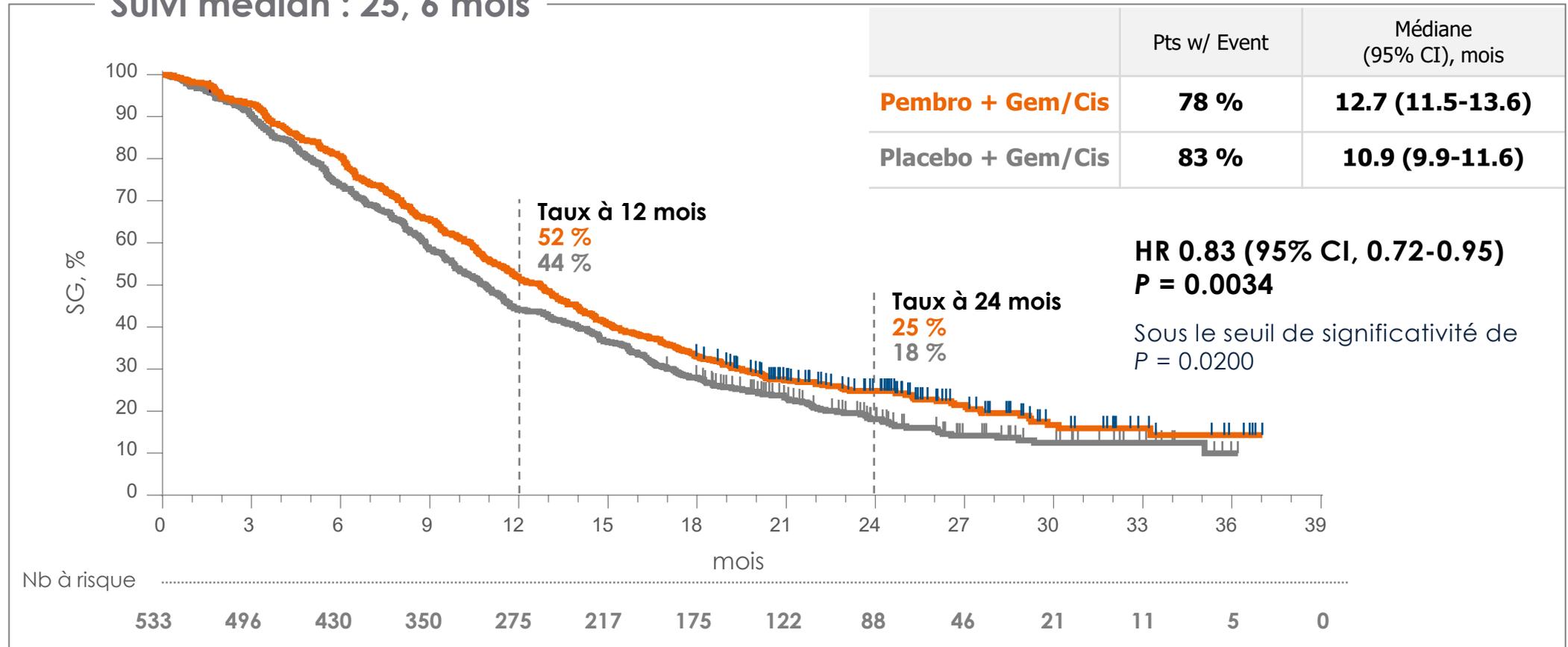
Placebo IV IV / 3 sem (maximum, 35 cycles)
+
Gemcitabine 1000 mg/m² IV J1 et J8 / 3 sem (pas de maximum)
+
Cisplatine 25 mg/m² IV J1 et J8 / 3 sem (maximum, 8 cycles)

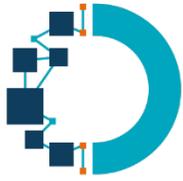
60% de cholangiocarcinomes intra-hépatiques
55% de population non asiatique



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

Suivi médian : 25, 6 mois



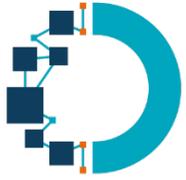


KEYNOTE 966 : GEMCIS +/- Pembrolizumab en L1 des cancers des voies biliaires avancées

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

