

# CANCERS NON COLORECTAUX

---

Cédric Lécaille

---

**Polyclinique Bordeaux Nord Aquitaine**



# IMMUNOTHERAPIE ET CANCER ŒSOGASTRIQUE

## Un GO scientifique international ?

---

---



# TOUR DU MONDE A PARTIR DE LA CHINE

- **EPIDERMOIDE**  
(CEO)
  - ORIENT 15

- **ADENOCARCINOME**  
(ADK OG)
  - ORIENT 16
  - CheckMate 649

FOCUS AVEC LES AUTRES ETUDES



# IMMUNOTHERAPIE ET CEO

- **Phases III /anti-PD-L1 /CEO avancé**
  - AMM-USA Pembrolizumab-5FU-platine L1 quel que soit le CPS (**KEYNOTE 590**, ESMO® 2020 LBA#8)
  - FDA ≥ L2 FDA Pembrolizumab si CPS > 10
  - FDA ≥ L2 FDA Nivolumab quel que soit le CPS
  - en SG, Nivolumab + Ipilimumab ou Nivolumab + 5FU + platine > CT seule (**CheckMate 648** ; ASCO®2021, Abs #LBA4001)
  - Camrelizumab + CT vs CT (**ESCORT-1st** , ASCO®2021, Abs #4000)
  - l'AMM européenne (en attente d'un remboursement) pembrolizumab si CPS > 10)



## ORIENT 15

### Essai

- randomisé, multicentrique, double aveugle, phase III
- comparant sintilimab, **anti-PD-L1**, *versus* placebo associé à une chimiothérapie
- En 1ère ligne dans le cancer épidermoïde de l'œsophage localement avancé ou métastatique



# ORIENT 15

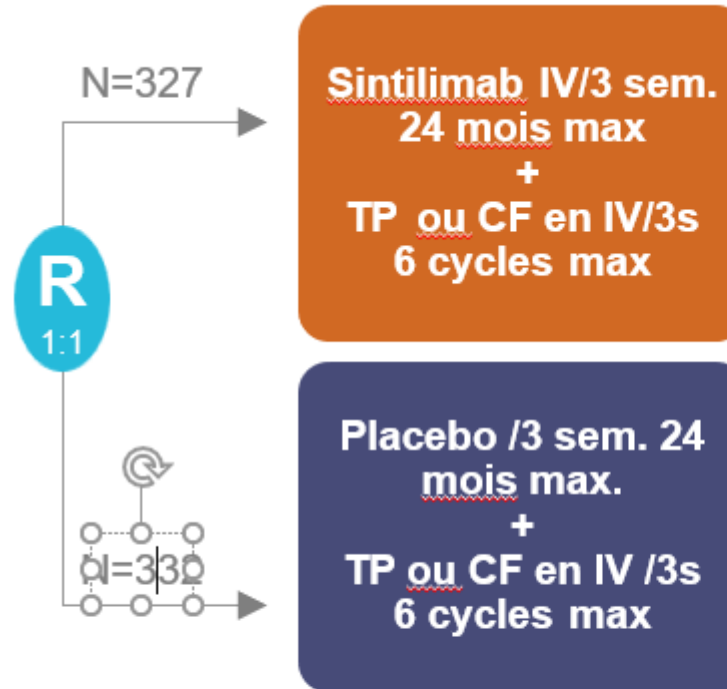
## Design

### Critères d'éligibilité

- Carcinome épidermoïde non résecable localement avancé ou métastatique
- Âge  $\geq 18$  ans
- ECOG PS 0 ou 1
- Lésion mesurable selon RECIST v1.1

### Facteurs de Stratification

- PD-L1 (TPS  $< 10\%$  ou  $\geq 10\%$ )
- ECOG PS (0 ou 1)
- Métastases hépatiques (oui ou non)
- CT (TP ou CF)



### Objectif primaire :

- SG chez les patients avec un CPS  $\geq 10$
- SG chez tous les patients randomisés

### • Objectifs secondaires :

- SSP, ORR, DCR, et DoR par investigateur

**Population chinoise (97%)**  
**PD-L1 CPS  $\geq 10$  : 58%**

TP = paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> + cisplatine 75 mg

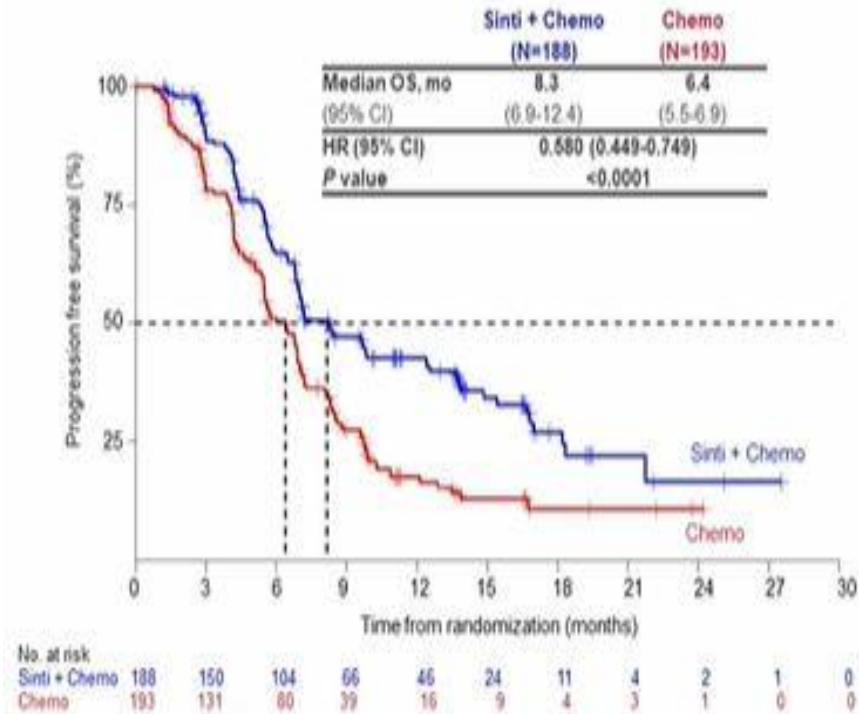
CF= cisplatine 75 mg/m<sup>2</sup> + 5FU 800mg/m<sup>2</sup>/j; 5 jours



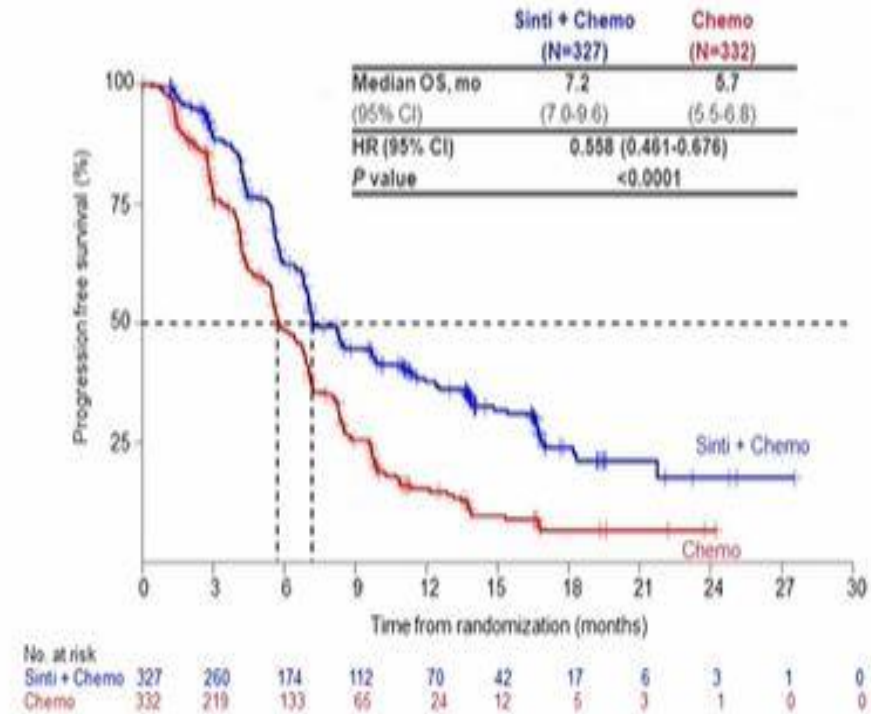
# ORIENT 15

## Résultats SSP

### PD-L1 CPS $\geq 10$



### All patients



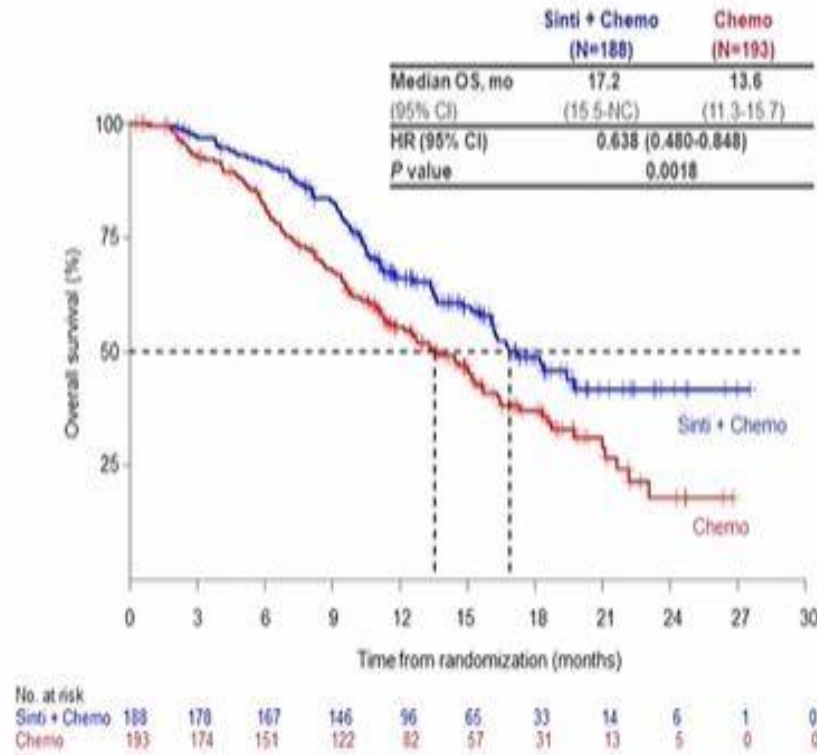
- Superior PFS benefit with Sinti + Chemo versus Chemo in the patients with PD-L1 CPS  $\geq 10$  and all randomized patients.



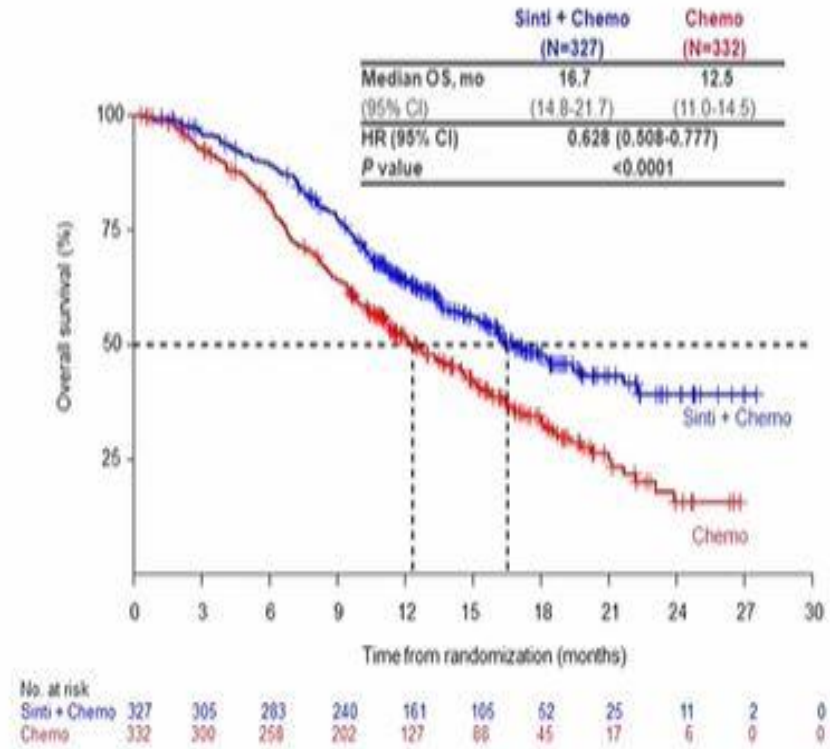
# ORIENT 15

## Résultats SG

PD-L1 CPS  $\geq 10$



All patients







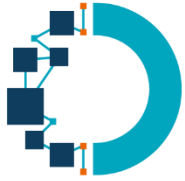
# ORIENT 15

## Résultats selon sous-groupe

Category	Subgroup	No. events/patients		HR (95% CI)	
		Sinti+ Chemo	Chemo		
Gender	Male	132/279	182/288	0.644 (0.514-0.807)	•
	Female	16/48	21/44	0.573 (0.293-1.120)	•
Age	<65	96/189	128/202	0.703 (0.539-0.916)	•
	≥65	52/138	75/130	0.539 (0.377-0.770)	•
Weight (kg)	<60	94/191	120/183	0.670 (0.510-0.879)	•
	≥60	54/136	83/149	0.586 (0.414-0.829)	•
Country/Region	China	148/319	203/321	0.628 (0.508-0.777)	•
	Ex-China	0/8	0/11	NC	
ECOG PS	0	28/77	41/81	0.588 (0.361-0.957)	•
	1	120/250	162/251	0.639 (0.504-0.809)	•
Liver metastasis	No	106/249	150/251	0.641 (0.499-0.822)	•
	Yes	42/78	53/81	0.600 (0.396-0.909)	•
Chemotherapy regimen	TP	144/307	196/309	0.646 (0.521-0.801)	•
	CF	3/20	7/23	0.307 (0.079-1.204)	•
PD-L1 expression	CPS <10	66/139	90/139	0.617 (0.448-0.849)	•
	CPS ≥10	82/188	113/193	0.638 (0.480-0.848)	•
	TPS <10%	96/208	124/213	0.675 (0.516-0.882)	•
	TPS ≥10%	52/119	79/119	0.547 (0.384-0.778)	•
Overall		148/327	203/332	0.628 (0.508-0.777)	•

NC: Not calculated

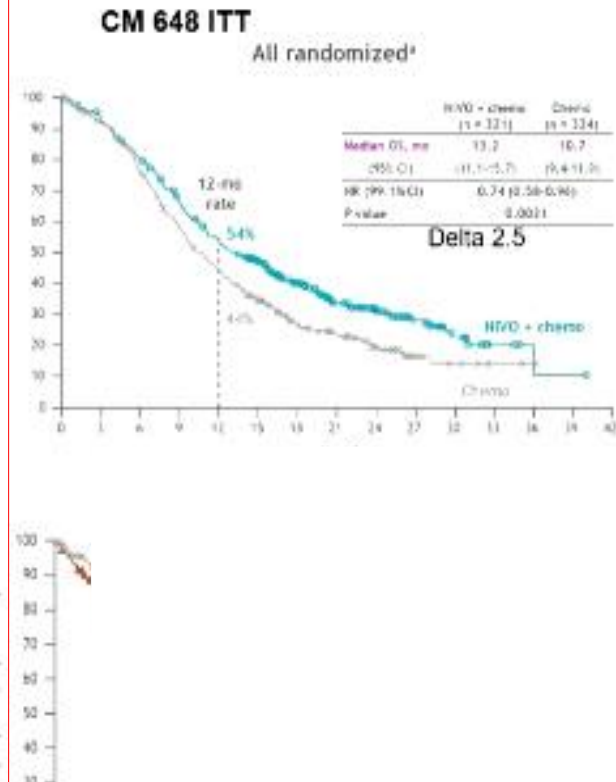
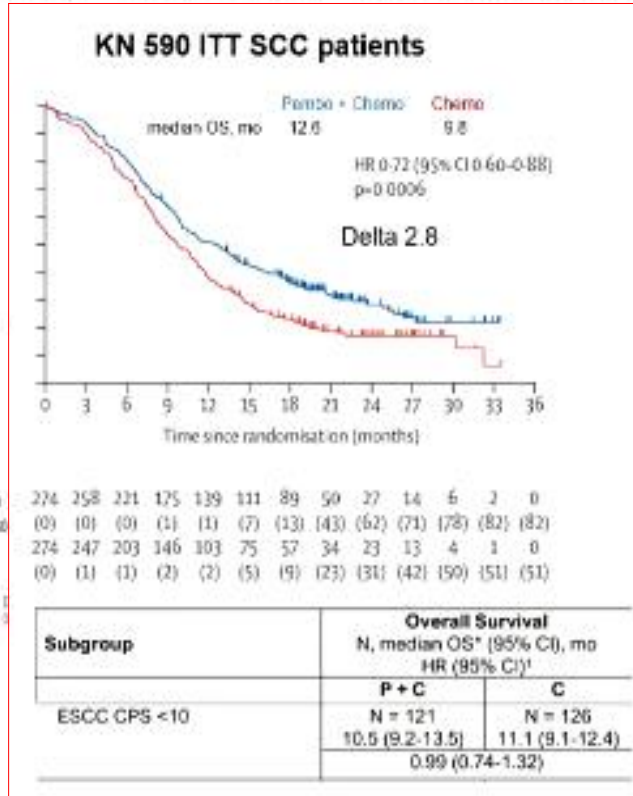
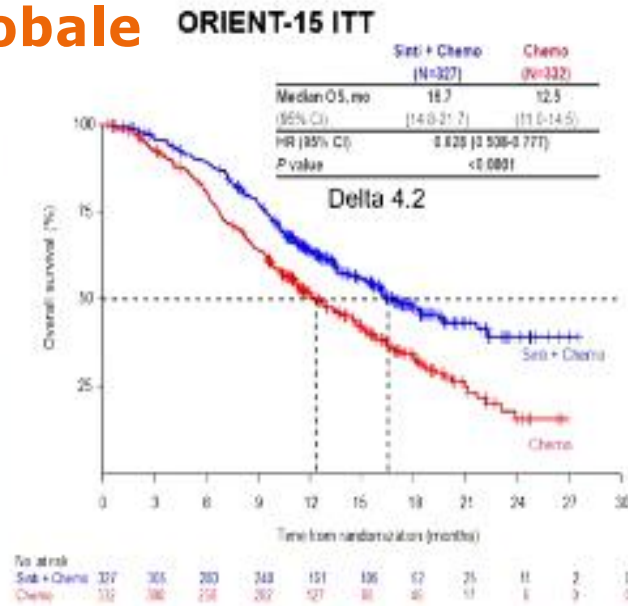
0.0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0



# ORIENT 15 et les autres essais

## Overall survival ORIENT-15, KN 590 and CM 648

Survie globale



- Le bras contrôle fait 2 mois de mieux
- delta est plus grand
- Indépendamment de CPS/PD-L1

Camrelizumab



# ORIEN 15 et les autres essais

## Autres données

### Immunotherapy in Esophageal SCC

	Keynote 590	Checkmate 648	Orient 15	ESCORT-1st
Design	FU/cis /PD-1 vs FU/Cis	PD-1/CTLA-4 vs FU/Cis; FU/Cis/PD-1 vs FU/Cis	Paclitaxel/cis /PD-1 vs paclitaxel/cis	paclitaxel/cis/PD-1 vs paclitaxel/cis
Major enrollment	53% Asian	70% Asian	China	China
PDL1 testing	CPS $\geq$ 10 51%	CPS $\geq$ 10 NA/ TPS $\geq$ 10 30%	CPS $\geq$ 10 58%/ TPS $\geq$ 10 36%	TPS $\geq$ 10 34%
OS HR ITT; CPS $\geq$ 10; CPS <10	0.73; 0.62; 0.86	TPS ITT : 0.78; and 0.74	0.62; 0.61; 0.63	TPS 0.70*; 0.52*; 0.78*
ITT PFS	0.65	1.26; and 0.81	0.55	0.56
ITT ORR	45% vs 29%	28% vs 27% and 47% vs 27%	66% vs 45%	72% vs 62%
Grade 3-5 SAE	86% vs 83%	34% vs 37% and 49% vs 37%	60% vs 54%	63% vs 68%



## Synthèse et commentaires CEO

- Nouvel anti-PDL-1 démontré efficace dans le CEO, chez les chinois, en stade localement avancé ou métastatique
- Quel que soit le sous-groupe CPS (< ou > 10) avec HR et intervalle quasi identique, 58% de la population CPS > 10%
- Sans nouveau signal de toxicité
- AMM possible pour le caucasien sans nouvelle étude?
- A quand le remboursement du Pembro + CT au moins pour CPS > 10%?



# IMMUNOTHERAPIE ET ADK œso-gastrique

## ▪ Phases III /anti-PD-1

- AMM aux USA en 1<sup>ère</sup> ligne du Nivolumab quel que soit le CPS
- AMM en Asie en 3<sup>ème</sup> ligne du Nivolumab quel que soit le CPS
- AMM aux USA en 3<sup>ère</sup> ligne du Pembrolizumab et sûrement prochainement en 2<sup>ème</sup> ligne



## ORIENT 16

### Essai

- randomisé, double aveugle, phase III
- comparant sintilimab (anti-PD-L1) *versus* placebo associée à une chimiothérapie
- En 1<sup>ère</sup> ligne dans l'adénocarcinome gastrique ou de la jonction œso-gastrique (pas œsophage), localement avancé ou métastatique, naïf de tout traitement



# ORIENT 16

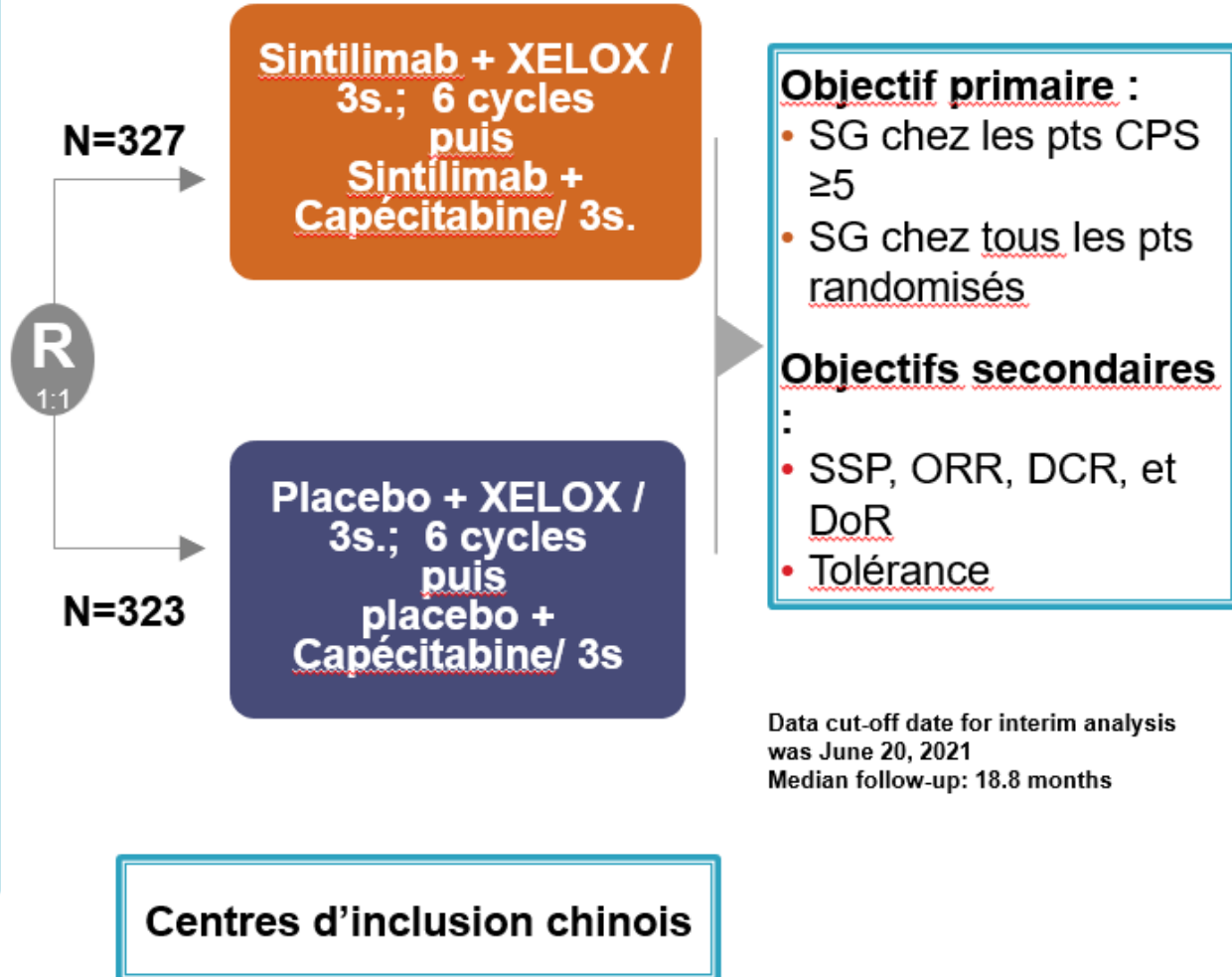
## Design

### Critère d'inclusion

- Patients non pré-traités, non résécables, récidivants ou métastatiques
- Adénocarcinome gastrique ou de la jonction œsogastrique
- ECOG PS 0 ou 1
- Non connu HER2 +

### Facteurs de Stratification

- ECOG PS (0 ou 1)
- Métastases hépatiques ou pas
- PD-L1 (CPS <10 ≥10)





# ORIENT 16

## Caractéristiques

### Baseline characteristics

	Sintilimab + Chemo (N=327)	Chemo (N=323)
Median age (range), year	62.0 (27-77)	60.0 (21-78)
Male, n (%)	253 (77.4)	230 (71.2)
Weight		
<60kg, n (%)	159 (48.6)	169 (52.3)
≥60kg, n (%)	168 (51.4)	154 (47.7)
ECOG PS 1, n (%)	238 (72.8)	232 (71.8)
Primary tumor location, %		
G	266 (81.3)	263 (81.4)
GEJ	60 (18.3)	60 (18.6)
Others	1 (0.3) <sup>a</sup>	0
Liver metastasis, n (%)	127(38.8)	128(39.6)
Disease Status		
Metastatic	299 (91.4)	299 (92.6)
Locally advanced/Recurrence	28 (8.6)	24 (7.4)
PD-L1 CPS , n (%)		
≥10	146(44.6)	142(44.0)
≥5	197(60.2)	200(61.9)
≥1	275(84.1)	271(83.9)

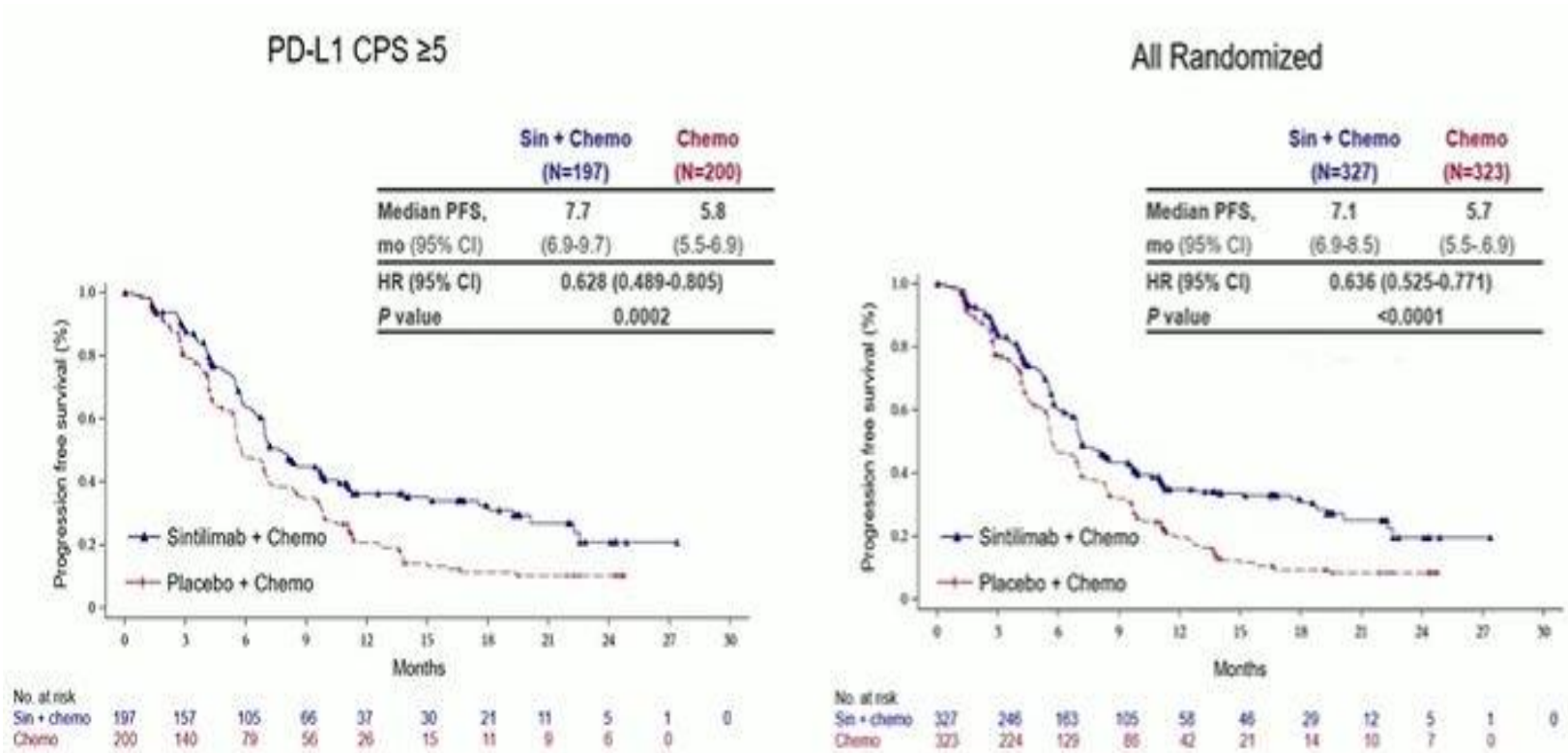
<sup>a</sup> One patient had tumors located at G and GEJ separately





# ORIENT 16

## Résultats : Survie sans progression



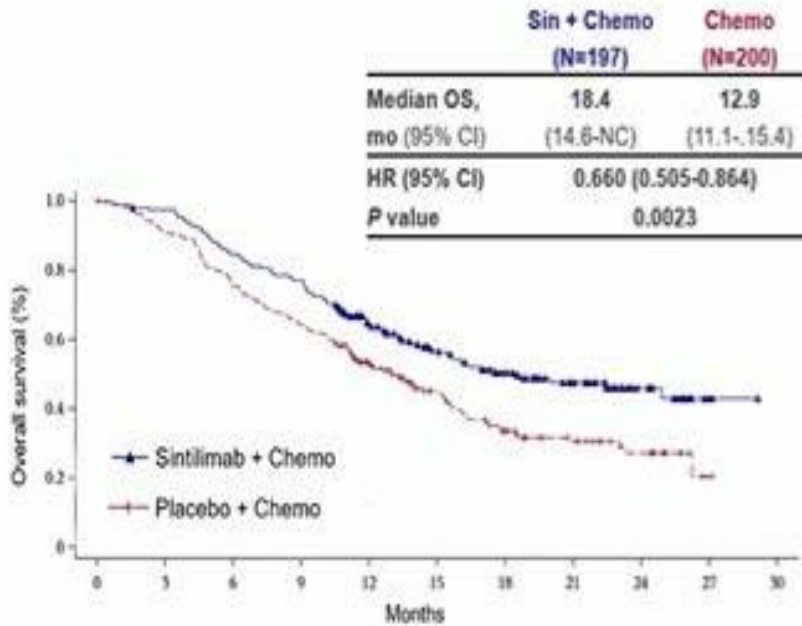
- PFS benefit with Sin + Chemo versus Chemo in all patients and patients with PD-L1 CPS≥5.



# ORIENT 16

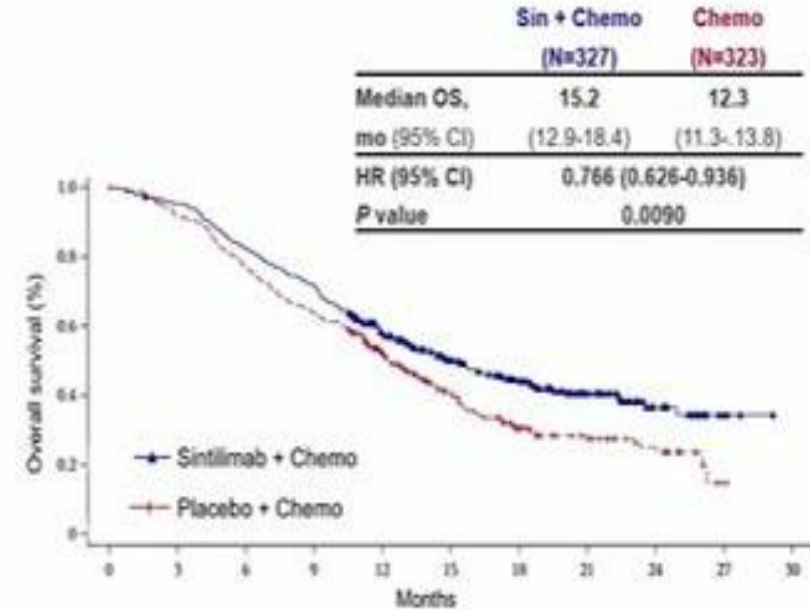
## Résultats : Survie globale

PD-L1 CPS  $\geq 5$

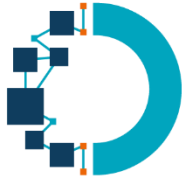


No. at risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
Sin + chemo	197	191	166	151	106	79	61	39	18	2	0
Chemo	200	181	150	128	91	60	39	26	15	1	0

All Randomized

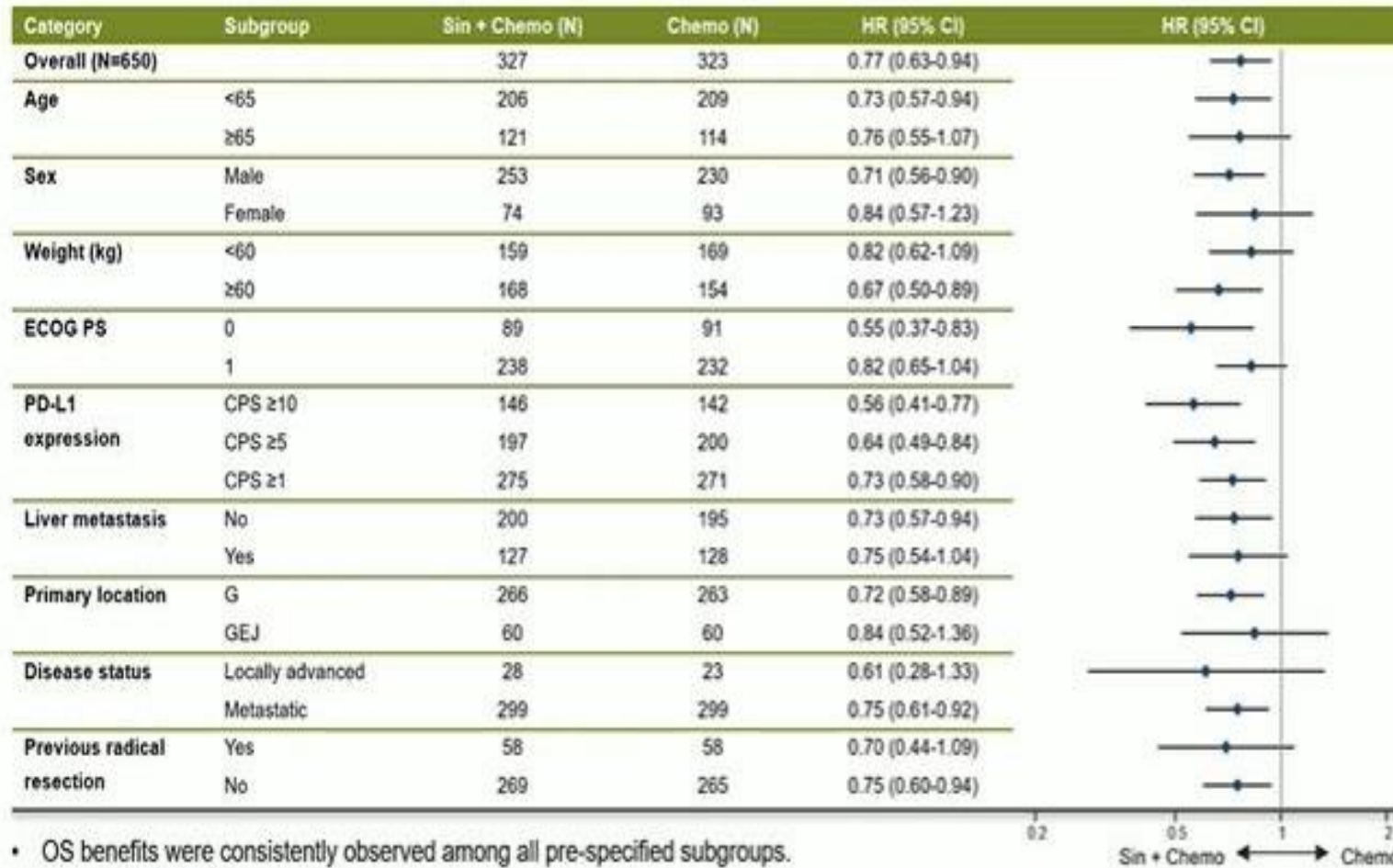


No. at risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
Sin + chemo	327	311	269	234	163	115	86	47	19	3	0
Chemo	323	295	240	205	142	88	51	31	19	1	0

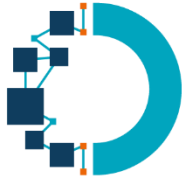


# ORIENT 16

## Survie et caractéristiques

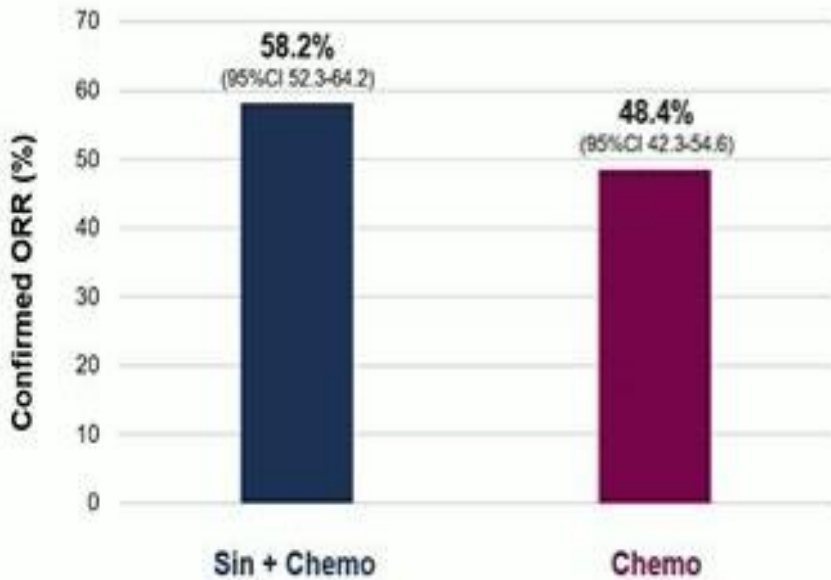


• OS benefits were consistently observed among all pre-specified subgroups.



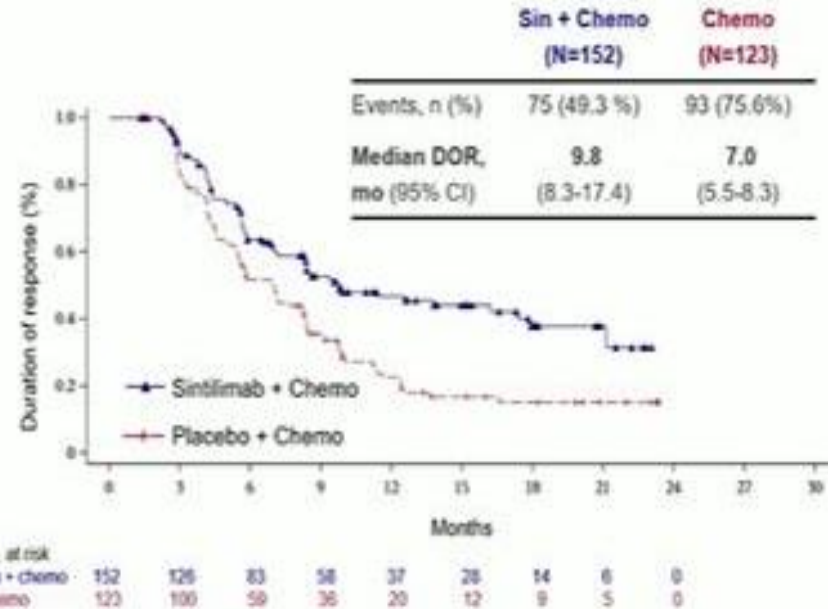
# ORIENT 16

## RO et durée de réponse

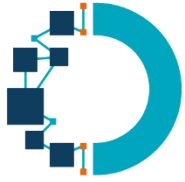


<sup>a</sup> defined as an investigator-assessed response (complete or partial) confirmed by two consecutive tumor assessments among all randomized patients with measurable disease per RECIST 1.1

**REPONSE OBJECTIVE**



**DUREE DE REPONSE**

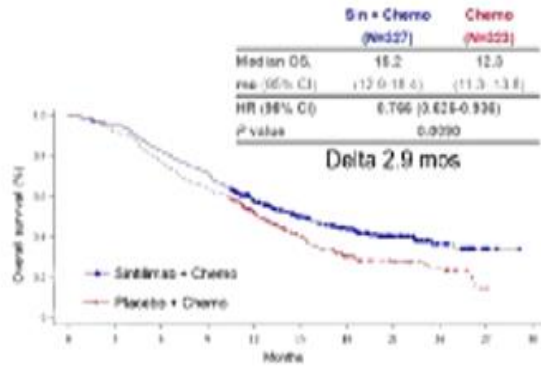


# ORIENT 16 et les autres essais

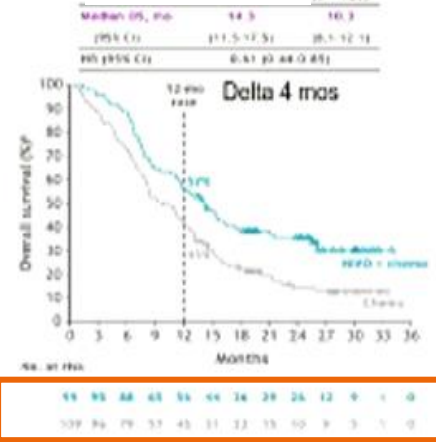
## Survie globale

Tous patients

**ORIENT-16 ITT**  
Sintilimab

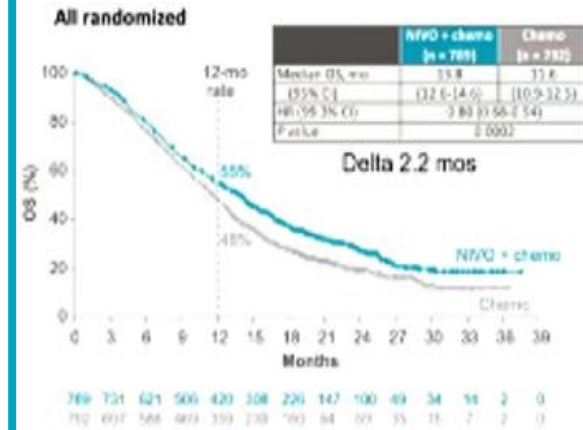


**CM 649 CHINA**  
Nivolumab

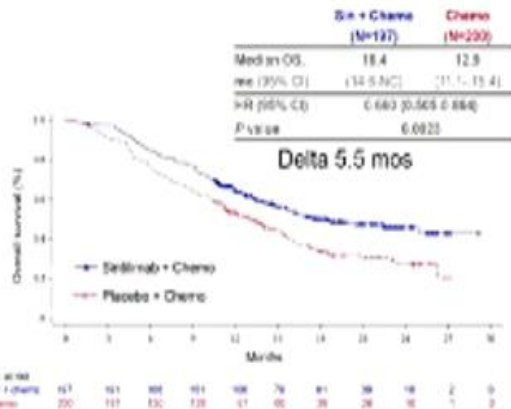


**CM 649 ITT**

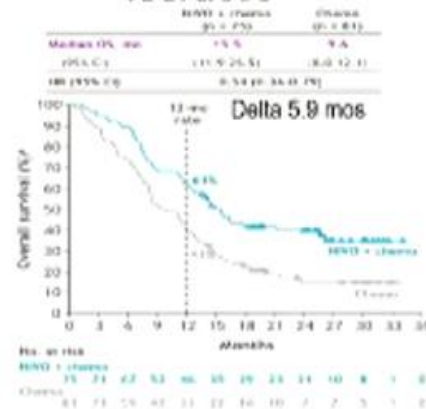
Nivo, non asiatique 76%



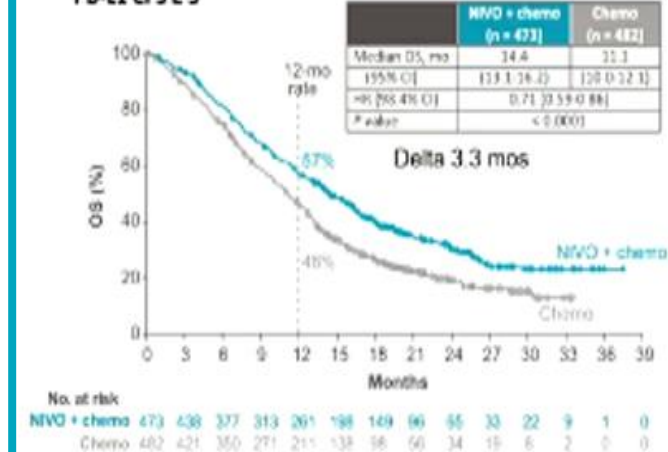
CPS > 5



**PD-L1 CPS ≥ 5**



**PD-L1 CPS ≥ 5**





# ORIENT 16 et les autres essais

## Survie globale

	Keynote 62	Checkmate 649	Orient 16
Design	Chemo/PD-1 vs chemo PD-1 vs chemo	Chemo/PD-1 vs chemo	Chemo/PD-1 vs chemo
Major enrollment	US/ Europe/ Australia 58%	US 17%, Asia 23%, rest 60%	China
CPS $\geq$ 5	NA (37% CPS $\geq$ 10)	60%	62%
OS HR ITT; CPS $\geq$ 5; CPS $<$ 5	NA; CPS $\geq$ 1 0.85*; NA; NA and 0.91; NA,NA	0.80 (0.71; 0.94)	0.76; 0.66; NA
ITT PFS	0.84* and 1.66*	0.77	0.63
ITT ORR	49% vs 37% and 15% vs 37%	58% vs 46%	58%/vs 48%
Grade 3-5 AEs	73% vs 69% and 17% vs 69%	60% vs 44%	60% vs 52%



## ORIENT 16

### Synthèse

- Nouvel anti-PDL-1 démontré efficace dans l'adénocarcinome œso-gastrique, chez le chinois; les objectifs composites ont été atteints
  - Quel que soit le CPS,  $>$  ou  $<$  à 1 mais net si  $>$  5
  - Aucune donnée sur HR et le groupe CPS  $<$  5
  - Sans nouveau signal de toxicité
- =>Renforcement de l'intérêt des anti-PL-1 dans les ADK de l'estomac, de la jonction œsogastrique avancés, métastatiques et probablement avec un CPS  $>$  5



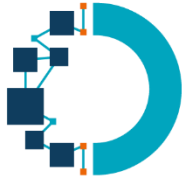
# Checkmate - 649

## Essai

- randomisé, phase III
- comparant nivolumab (anti-PD-L1) + chimiothérapie versus nivolumab + ipilimumab (anti-CTLA4) versus
- En 1ère ligne dans l'adénocarcinome gastrique ou de la jonction œso-gastrique ou de l'œsophage, localement avancé ou métastatique, naïf de tout traitement

Y.Y. Janjigian et al., ESMO® 2021, Abs #LBA7





# Checkmate - 649

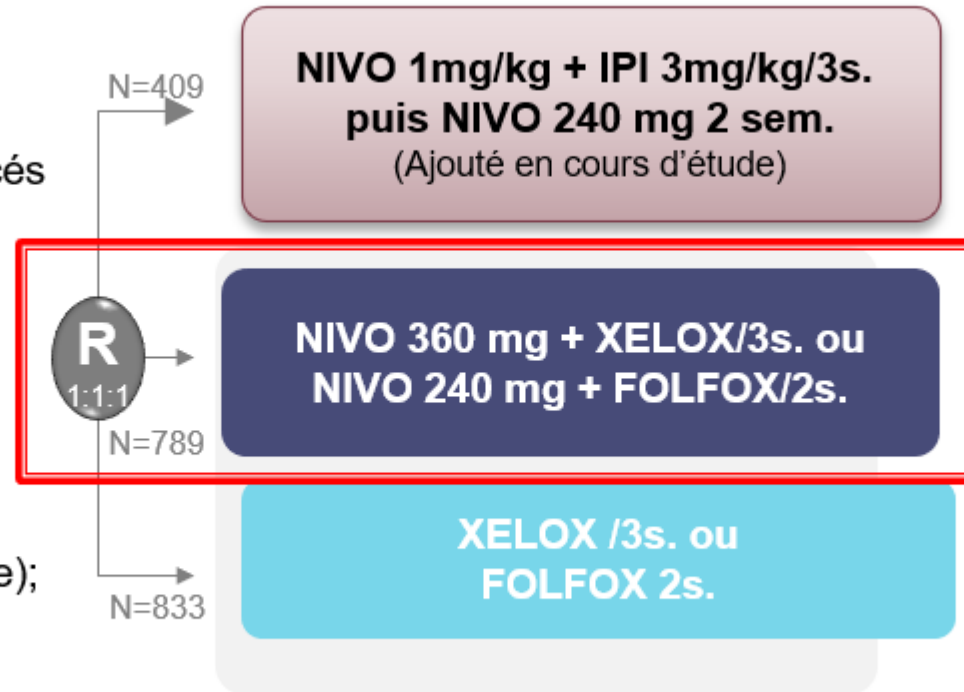
## Design

### Critères inclusion

- ADK gastriques/JOG/œsophage
- Non résecables/avancés ou métastatiques
- HER2 –
- ECOG 0-1
- Non prétraités

### Stratification

- PD-L1 ( $\geq 1\%$  vs  $< 1\%$ ); région (Asie vs le reste); ECOG 0 vs 1, CT (FOLFOX vs XELOX)



### Co-critère principal

- SG et SSP (PD-L1 CPS  $\geq 5$ )

### Critères secondaires

- SG (PD-L1 CPS  $\geq 1$  et ts pts)
- SG (PD-L1 CPS  $\geq 10$ )
- SSP (PD-L1 CPS  $\geq 10$ , 1 et ts pts)
- Réponse objective

Cut off des données : 27 mai 2020, suivi minimum de 12.1 mois



# Checkmate - 649

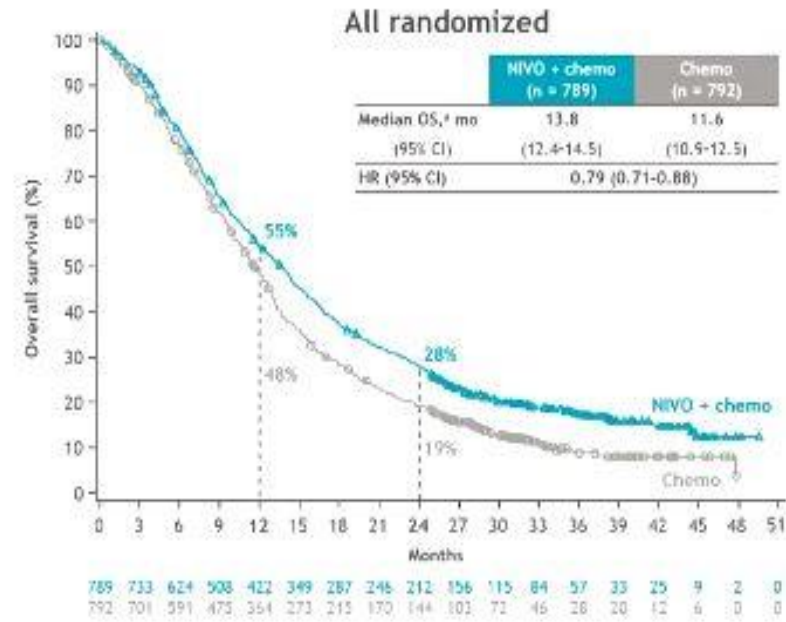
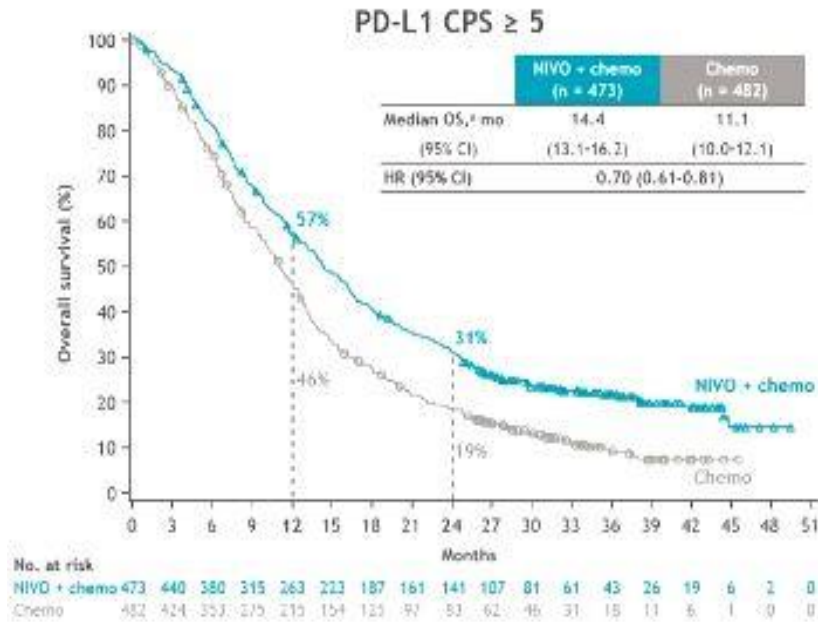
## Caractéristiques

Population (tous les patients randomisés)	NIVO + chimio (n=789) <sup>b</sup>	Chimio (n =792) <sup>b</sup>	NIVO + IPI (n=409) <sup>c</sup>	Chimio (n=404) <sup>c</sup>
Âge médian (intervalle), années	62 (54-69)	61 (53-68)	62 (22-84)	61 (23-90)
Sexe (homme)	68	71	68	69
Population asiatique/non asiatique	76 / 24	76 / 24	70 / 30	70 / 30
ECOG PS 1	59	57	53	53
Localisation de la tumeur primitive				
Estomac	70	70	69	70
Jonction œsogastrique	17	16	20	18
Œsophage	13	14	11	12
Maladie métastatique (%)	96	95	96	96
Métastases hépatiques	38	40	36	40
Présence de cellules en bagues à chatons	18	17	17	21
Score PD-L1 CPS ≥ 5 <sup>d</sup>	60	61	58	60
Cellules tumorales PD-L1 ≥ 1% <sup>d</sup>	16	16	17	17
Statut Microsatellitaire				
MSS	88	86	87	85
MSI-high	3	3	3	2
Chimiothérapie réalisée				
FOLFOX	54	53	NA	47
XELOX	46	47		53

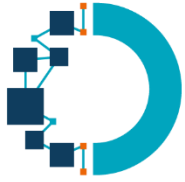


# Checkmate - 649

## Résultats Nivo + CT



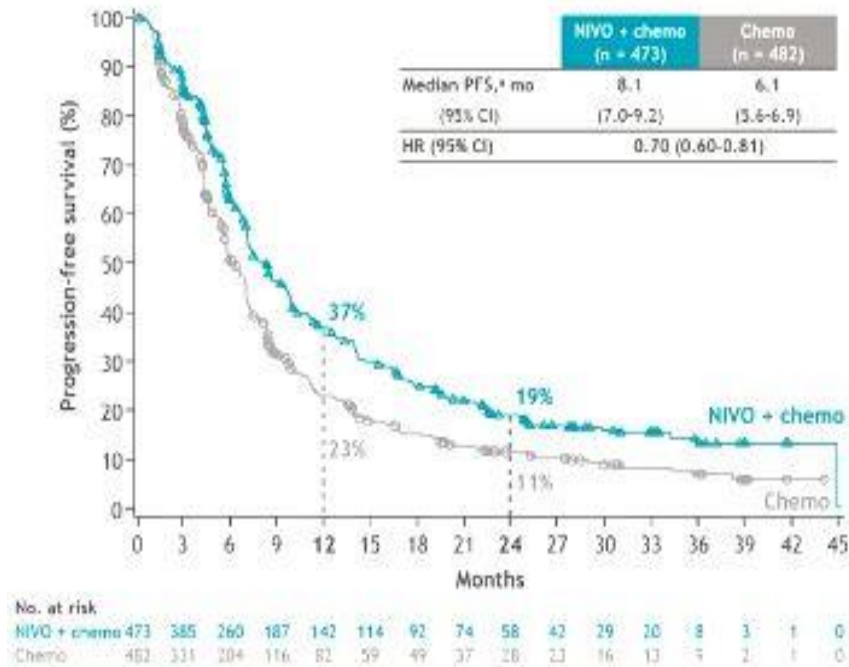
**SURVIE GLOBALE**



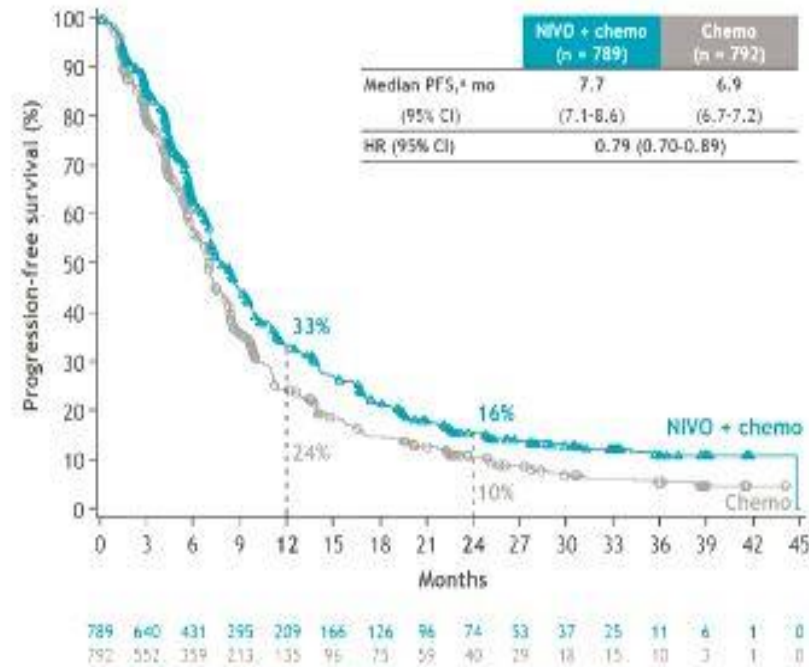
# Checkmate - 649

## Résultats Nivo + CT

PD-L1 CPS  $\geq 5$



All randomized



**SURVIE SANS PROGRESSION**

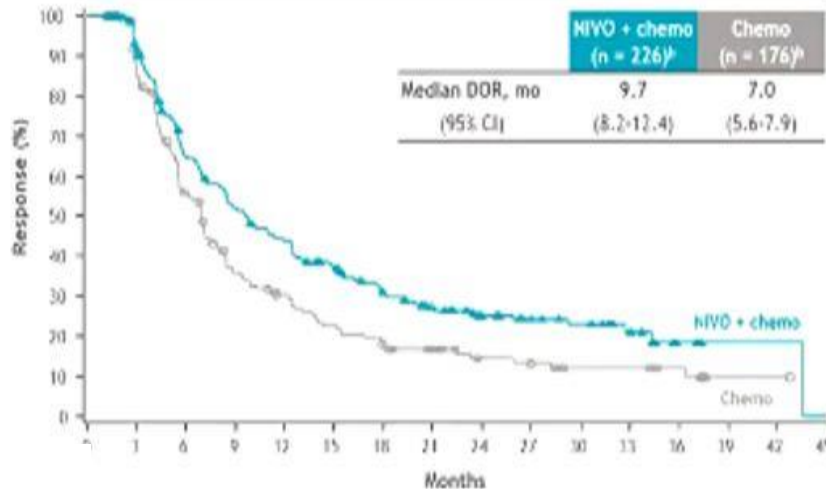


# Checkmate - 649

## Résultats Nivo + CT

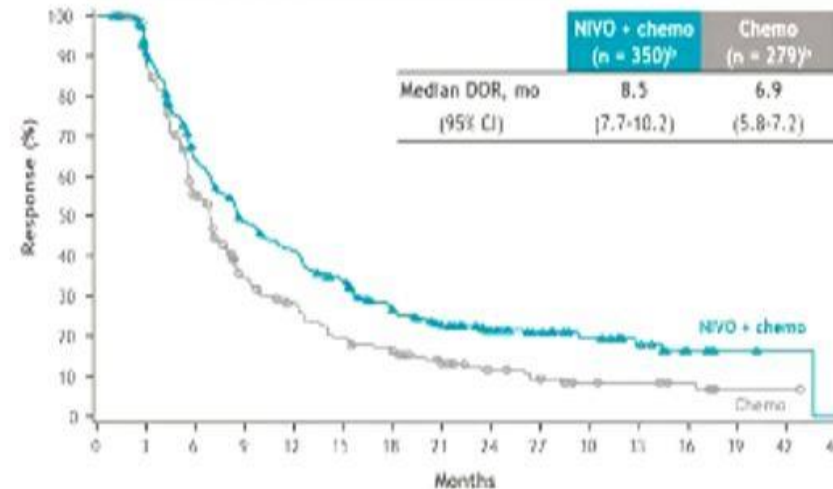
PD-L1 CPS  $\geq 5$

Response per BICR	NIVO + chemo (n = 378) <sup>a</sup>	Chemo (n = 390) <sup>a</sup>
ORR, % (95% CI)	60 (55-65)	45 (40-50)
CR	13	7
PR	47	38
SD	28	34
PD	7	11



All randomized

Response per BICR	NIVO + chemo (n = 603) <sup>a</sup>	Chemo (n = 607) <sup>a</sup>
ORR, % (95% CI)	58 (54-62)	46 (42-50)
CR	11	6
PR	47	40
SD	29	33
PD	7	10

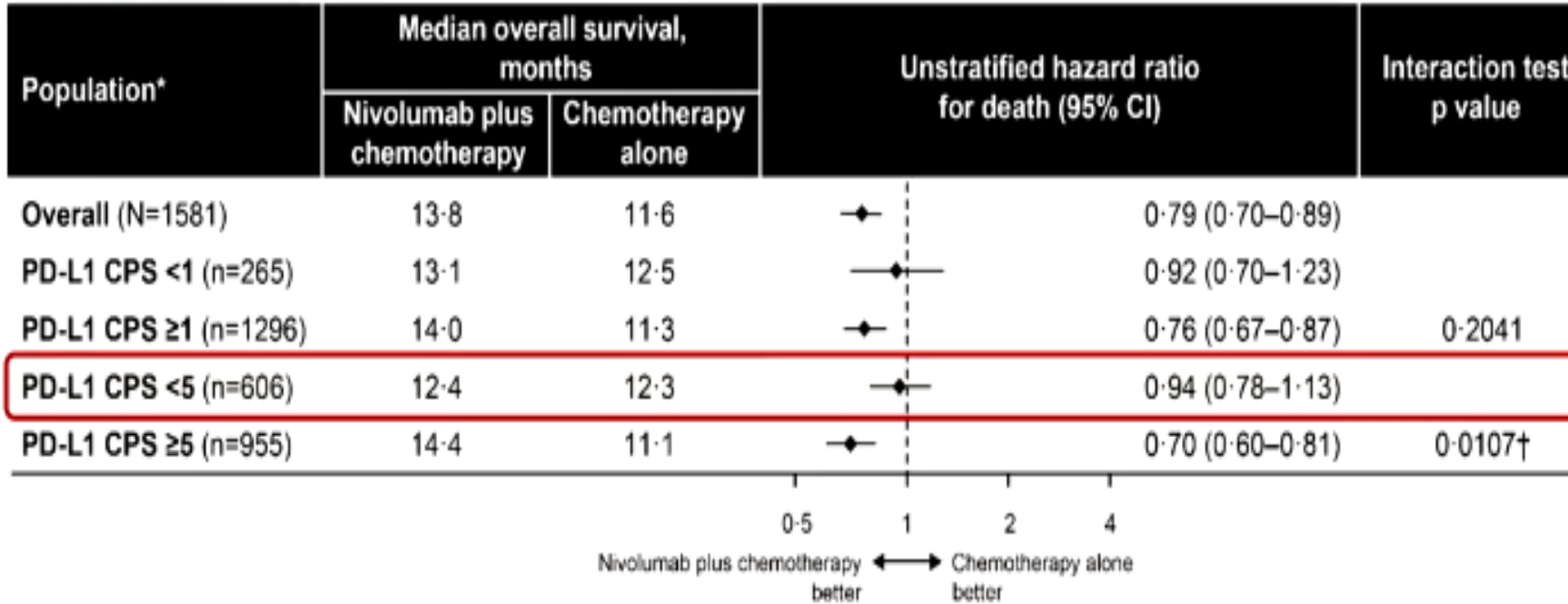


**REPONSE OBJECTIVE  
DUREE DE REPONSE**



# Checkmate - 649

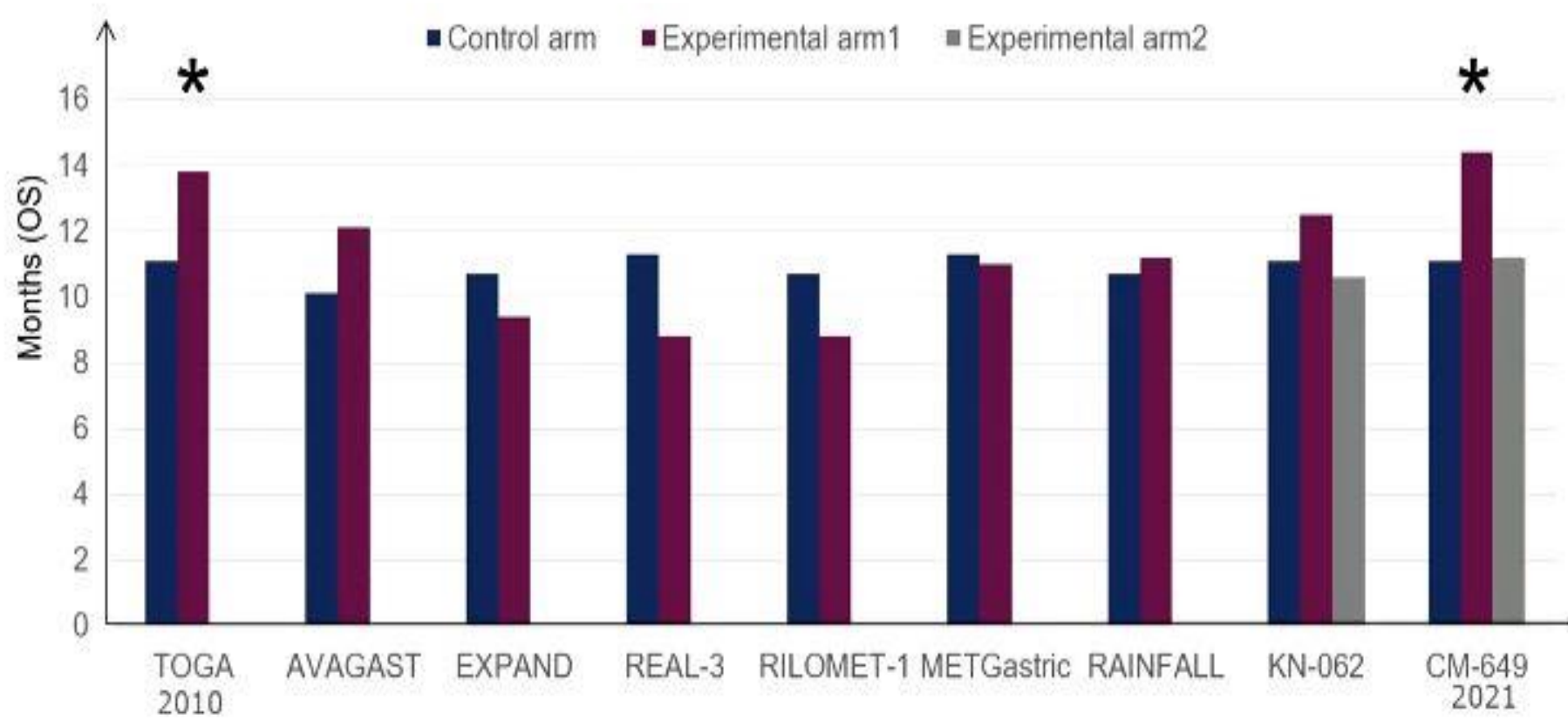
## Résultats Nivo + CT





# Checkmate - 649

Focus sur la décennie en recherche pour améliorer la L1





## Checkmate - 649

### Résultats nivo + CT

- Confirmation de l'amélioration de la SG, SSR, RO, DDR à long terme
- Dans l'adénocarcinome gastrique, œsogastrique et œsophagien
- Avec un CPS > 5

L'association NIVO-5FU-OXALI est à considérer comme un nouveau standard dans cette situation

AMM et remboursement pour quand?





[www.onco-nouvelle-aquitaine.fr](http://www.onco-nouvelle-aquitaine.fr)