

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

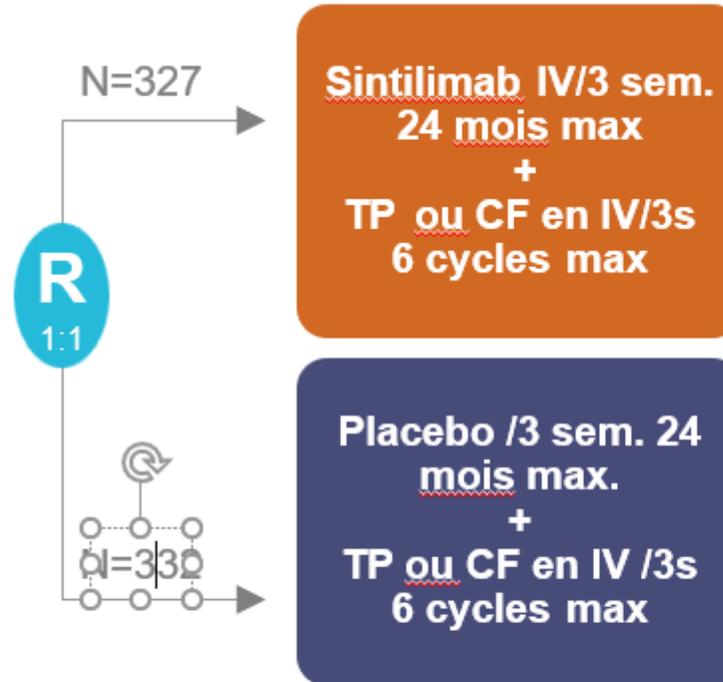
Design

Critères d'éligibilité

- Carcinome épidermoïde non résecable localement avancé ou métastatique
- Âge ≥ 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 ≥ 10
- SG chez tous les patients randomisés

Objectifs secondaires :

- SSP, ORR, DCR, et DoR par investigateur

Population chinoise (97%)
PD-L1 CPS ≥ 10 : 58%

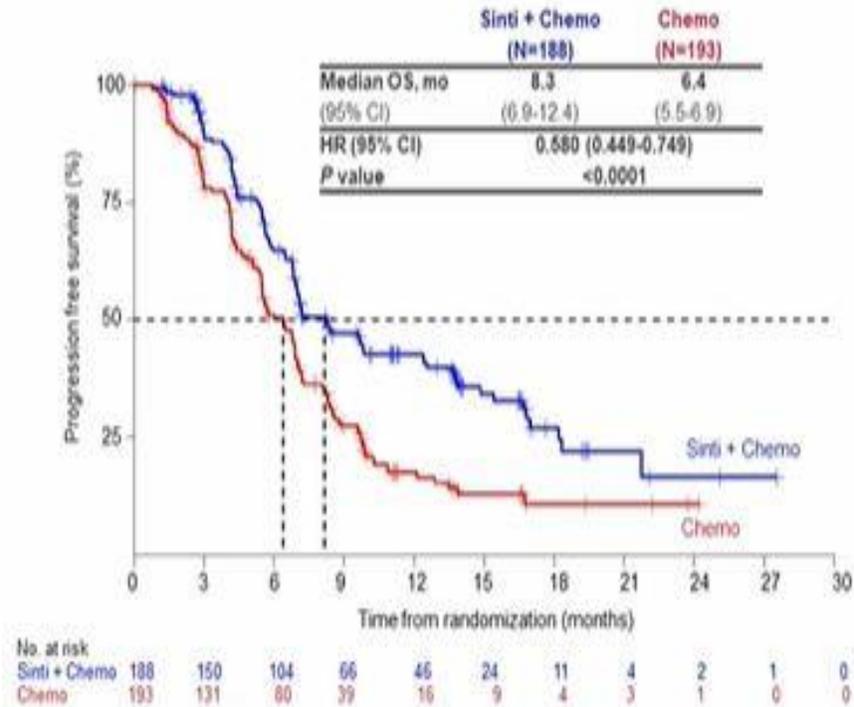
TP = paclitaxel 175 mg/m^2 + cisplatine 75 mg
CF = cisplatine 75 mg/m^2 + 5FU $800 \text{ mg/m}^2/\text{j}$; 5 jours



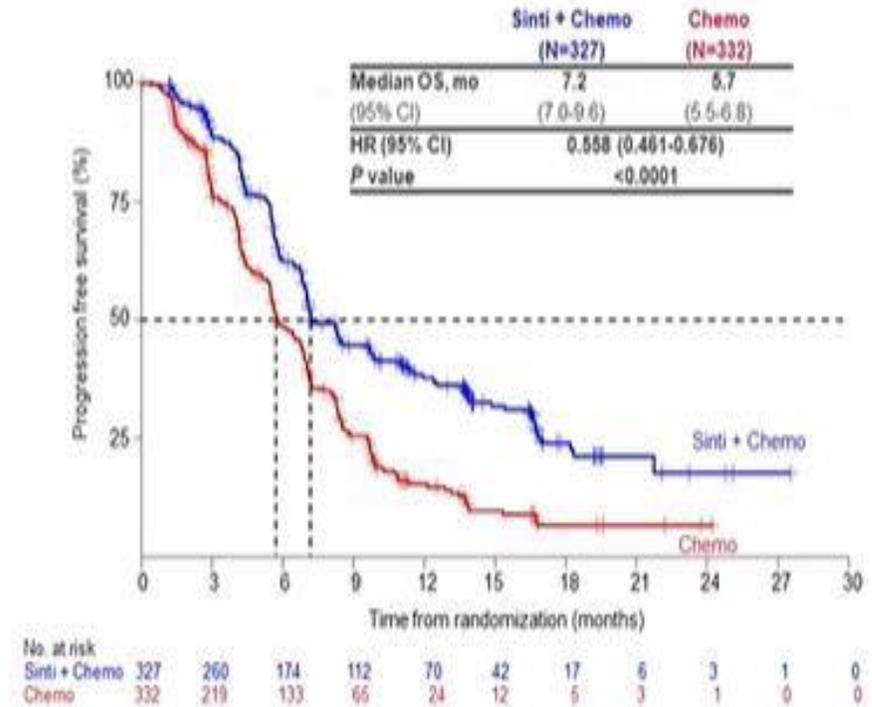
ORIENT 15

Résultats SSP

PD-L1 CPS ≥ 10



All patients



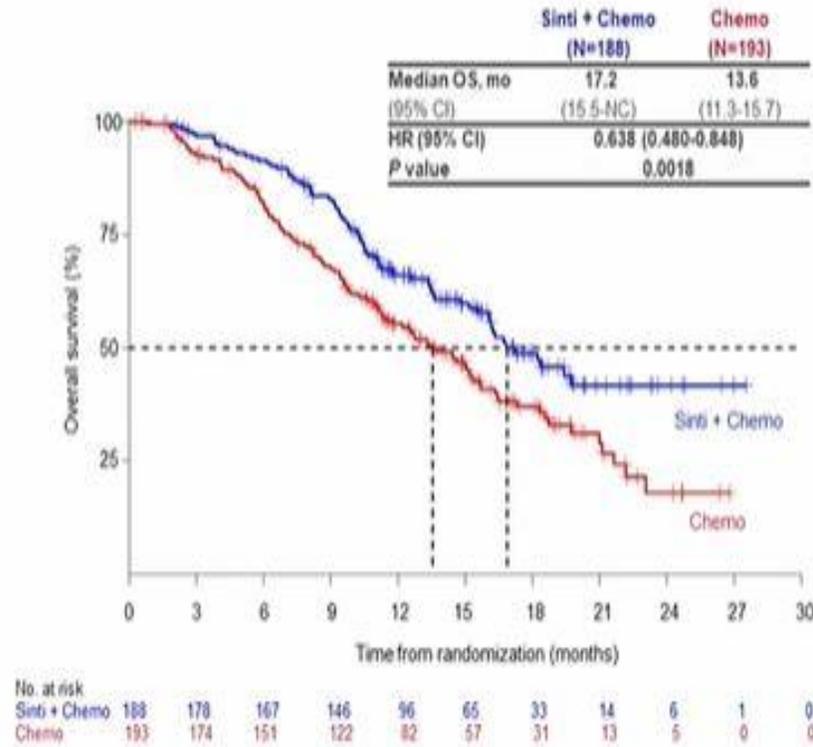
- Superior PFS benefit with Sinti + Chemo versus Chemo in the patients with PD-L1 CPS ≥ 10 and all randomized patients.



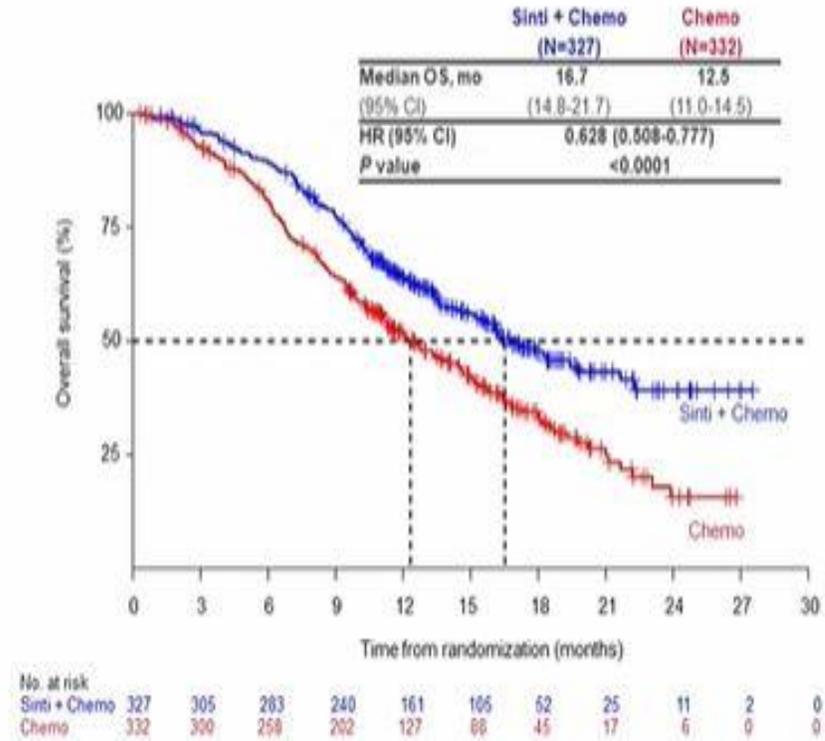
ORIENT 15

Résultats SG

PD-L1 CPS ≥ 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

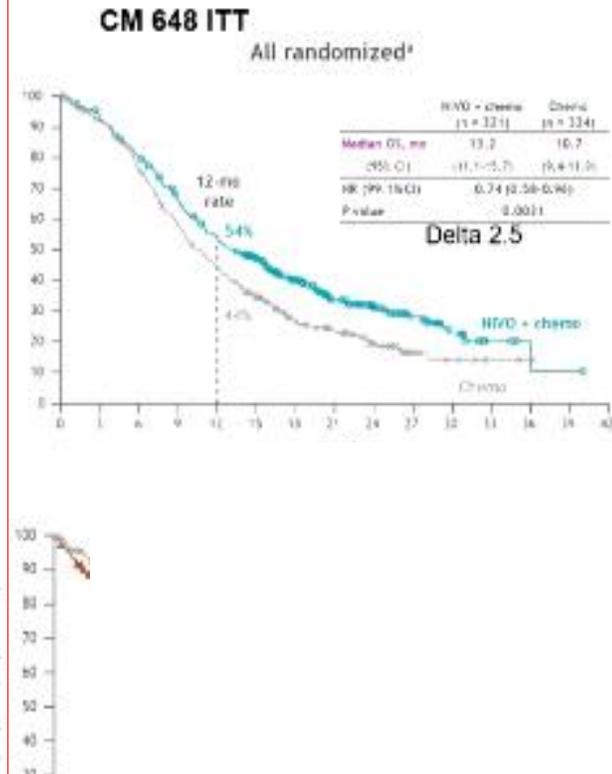
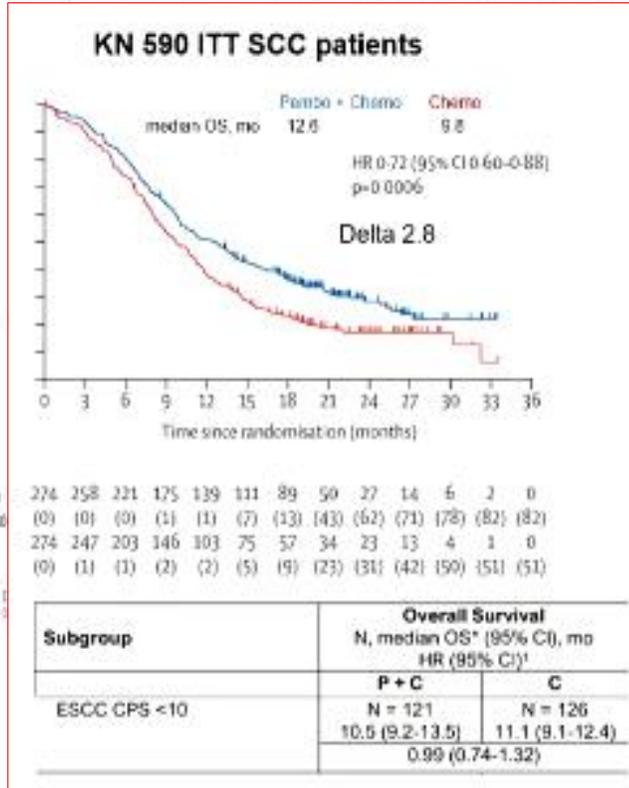
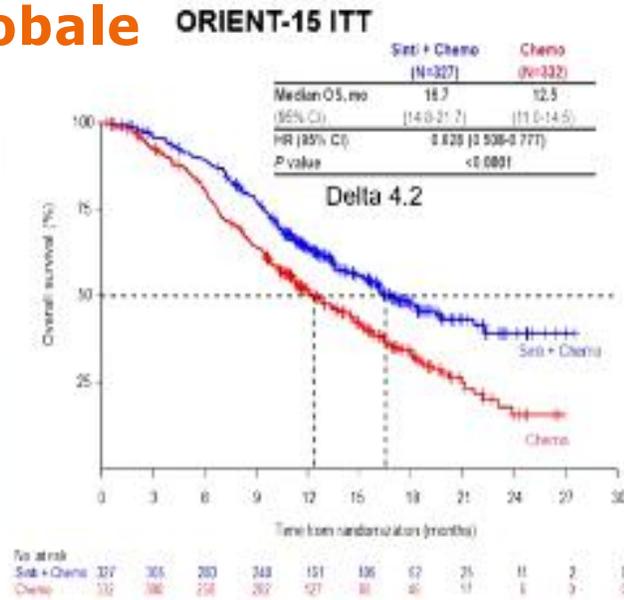
0.0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0



ORIENT 15 et les autres essais

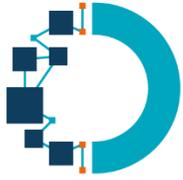
Overall survival ORIENT-15, KN 590 and CM 648

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^{ère} ligne du Nivolumab quel que soit le CPS
- AMM en Asie en 3^{ème} ligne du Nivolumab quel que soit le CPS
- AMM aux USA en 3^{ère} ligne du Pembrolizumab et sûrement prochainement en 2^{ème} ligne



ORIENT 16

Essai

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



ORIENT 16

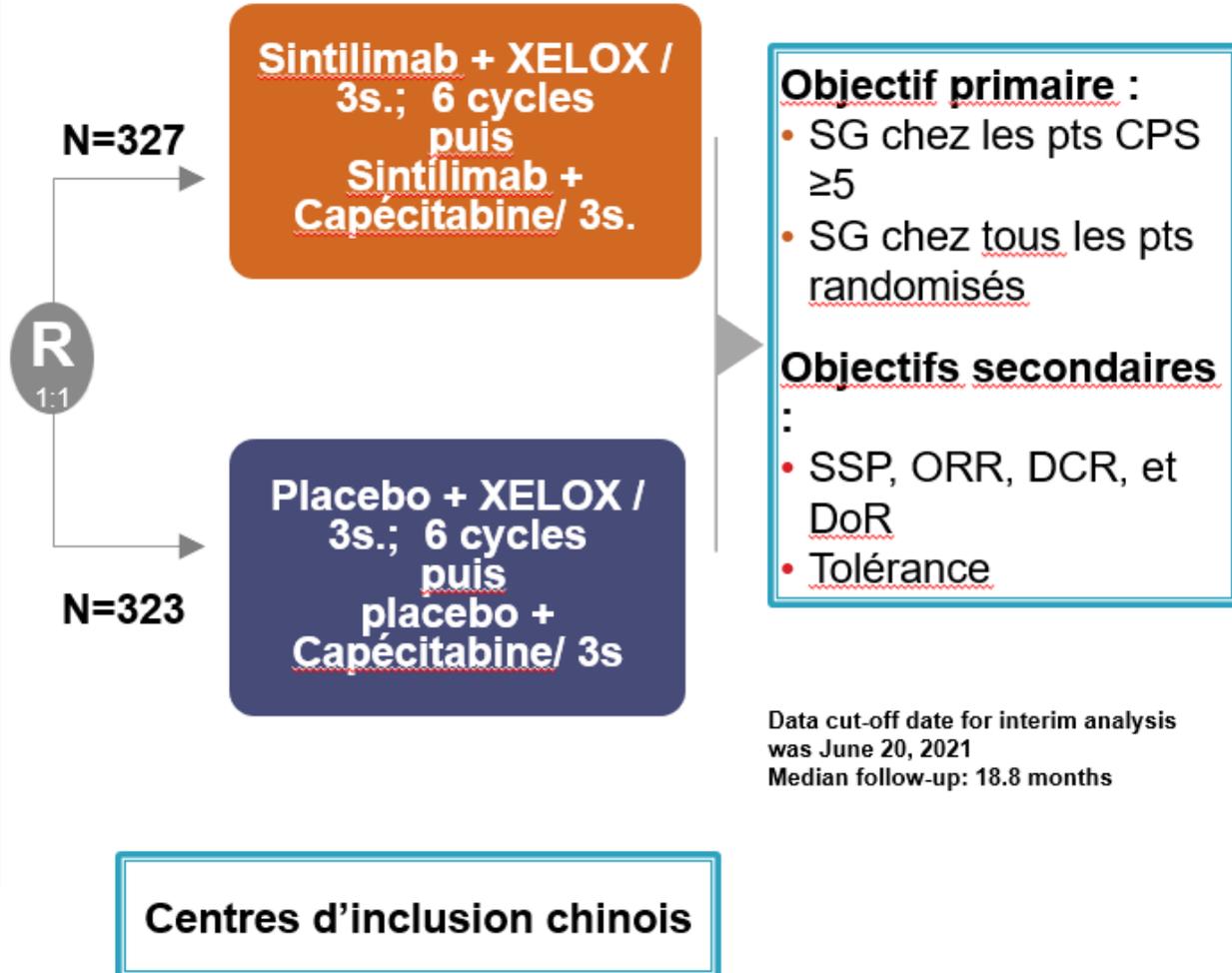
Design

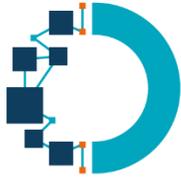
Critère d'inclusion

- 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)





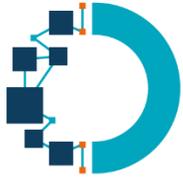
ORIENT 16

Caractéristiques

Baseline characteristics

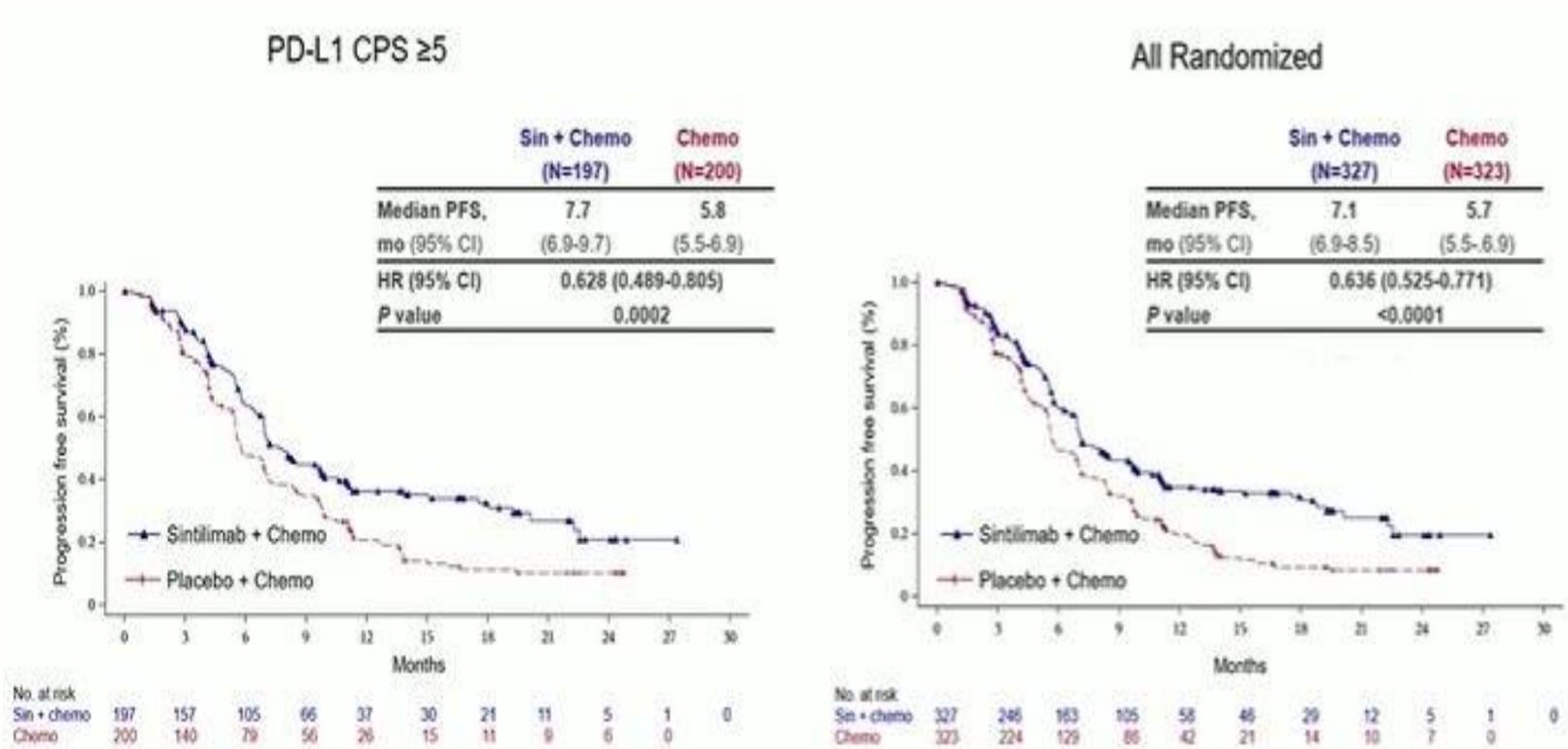
	Sintilimab + Chemo (N=327)	Chemo (N=323)
Median age (range), year	62.0 (27-77)	60.0 (21-78)
Male, n (%)	253 (77.4)	230 (71.2)
Weight		
<60kg, n (%)	159 (48.6)	169 (52.3)
≥60kg, n (%)	168 (51.4)	154 (47.7)
ECOG PS 1, n (%)	238 (72.8)	232 (71.8)
Primary tumor location, %		
G	266 (81.3)	263 (81.4)
GEJ	60 (18.3)	60 (18.6)
Others	1 (0.3) ^a	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)

^a One patient had tumors located at G and GEJ separately

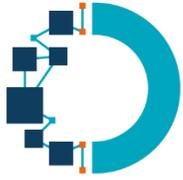


ORIENT 16

Résultats : Survie sans progression



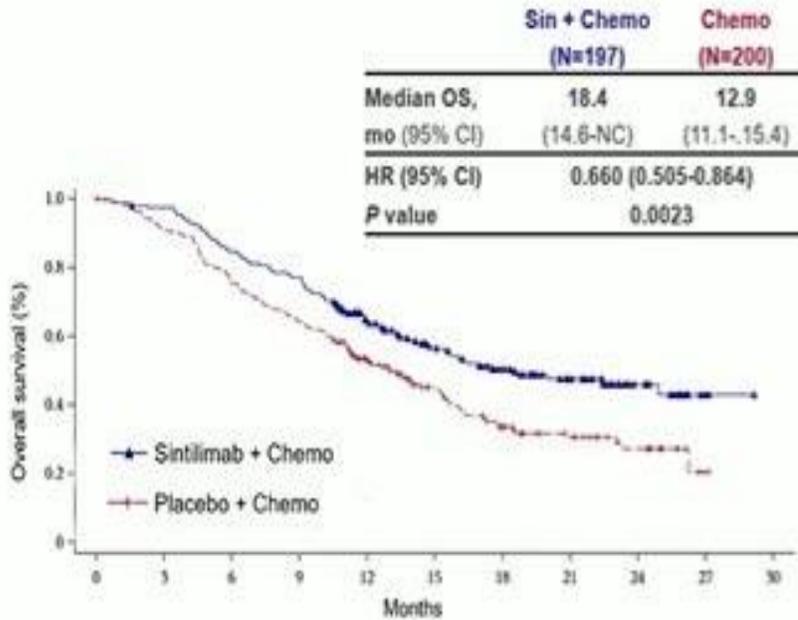
- PFS benefit with Sin + Chemo versus Chemo in all patients and patients with PD-L1 CPS≥5.



ORIENT 16

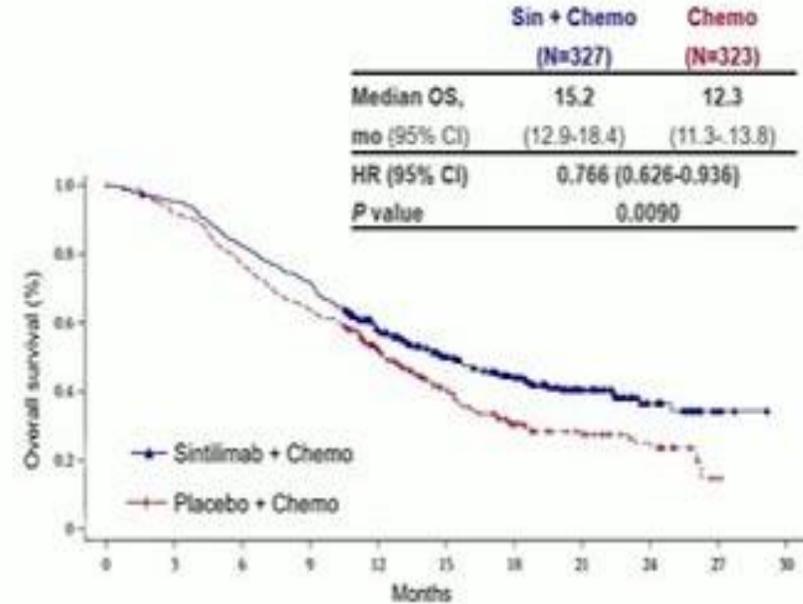
Résultats : Survie globale

PD-L1 CPS ≥ 5

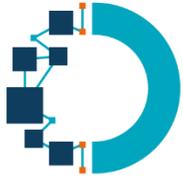


No. at risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
Sin + chemo	197	191	166	151	106	79	61	39	18	2	0
Chemo	200	181	150	128	91	60	39	26	15	1	0

All Randomized

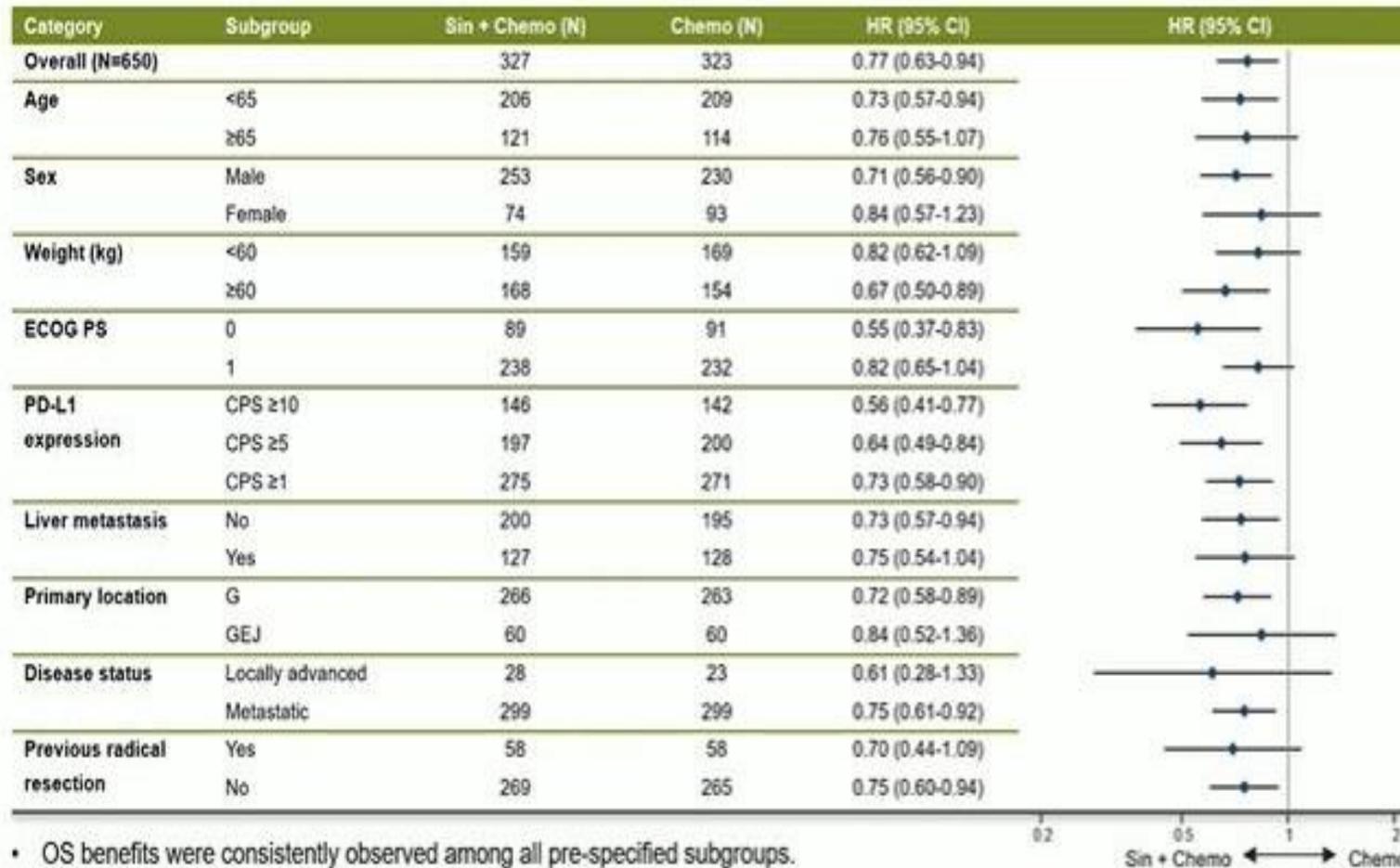


No. at risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
Sin + chemo	327	311	269	234	163	115	86	47	19	3	0
Chemo	323	295	240	205	142	88	51	31	19	1	0



ORIENT 16

Survie et caractéristiques

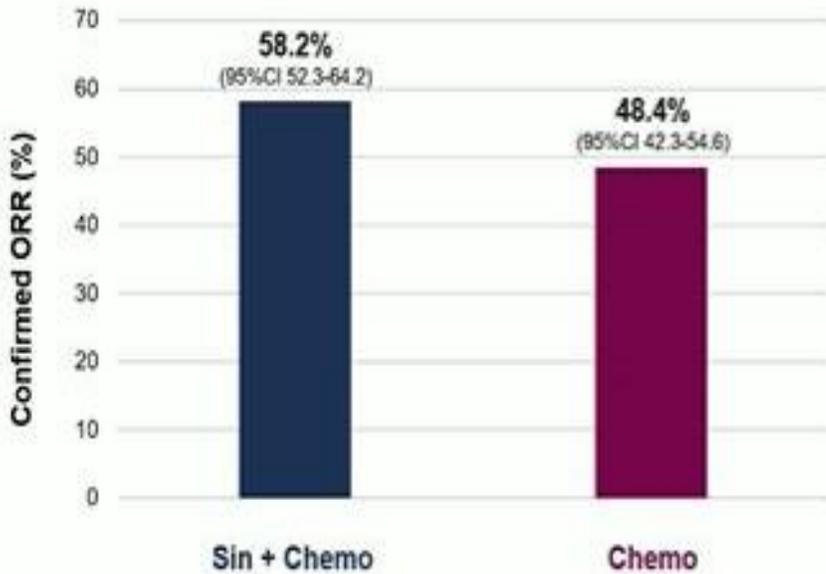


• OS benefits were consistently observed among all pre-specified subgroups.



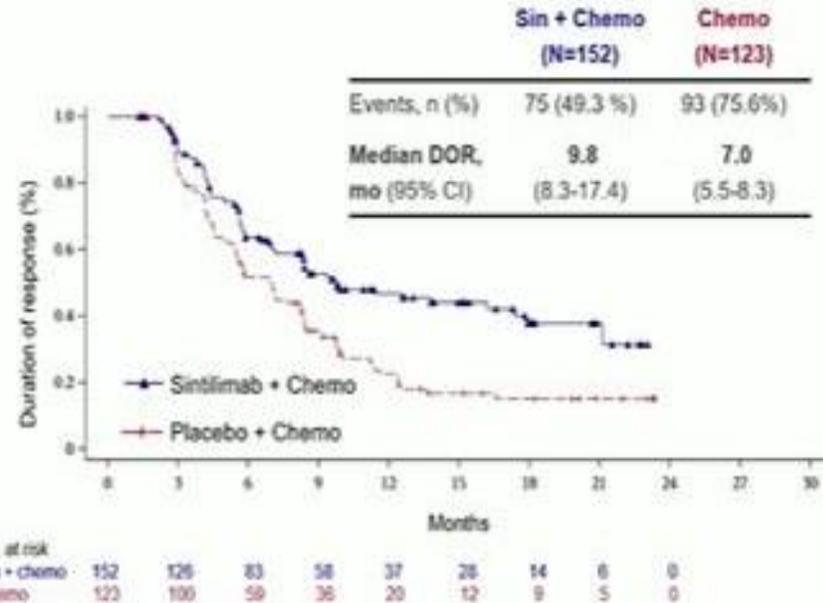
ORIENT 16

RO et durée de réponse

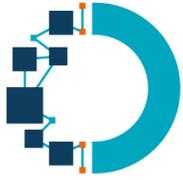


^a defined as an investigator-assessed response (complete or partial) confirmed by two consecutive tumor assessments among all randomized patients with measurable disease per RECIST 1.1

REPONSE OBJECTIVE



DUREE DE REPONSE

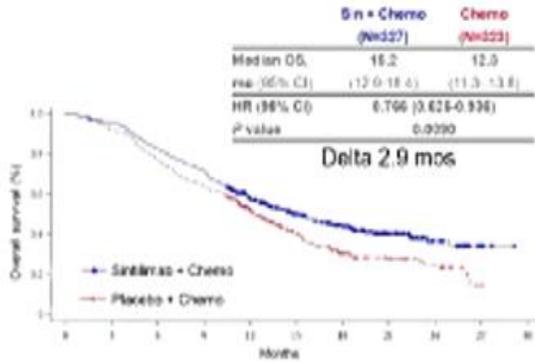


ORIENT 16 et les autres essais

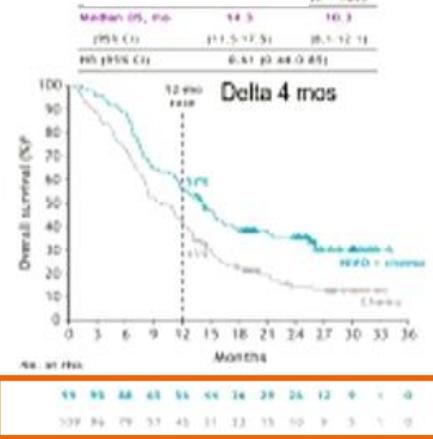
Survie globale

Tous patients

ORIENT-16 ITT
Sintilimab

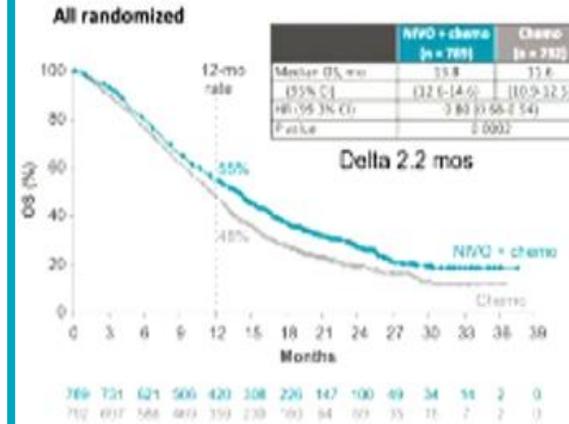


CM 649 CHINA
Nivolumab

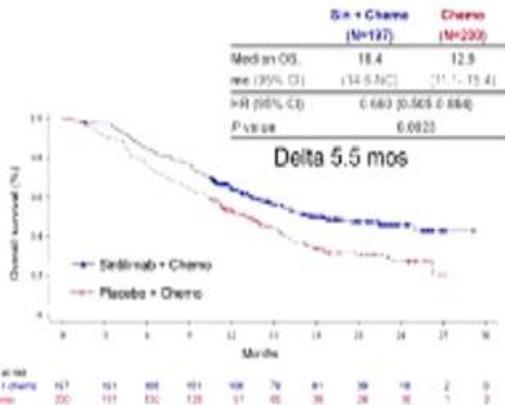


CM 649 ITT

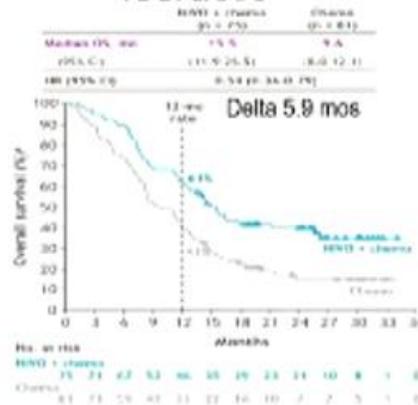
Nivo, non asiatique 76%



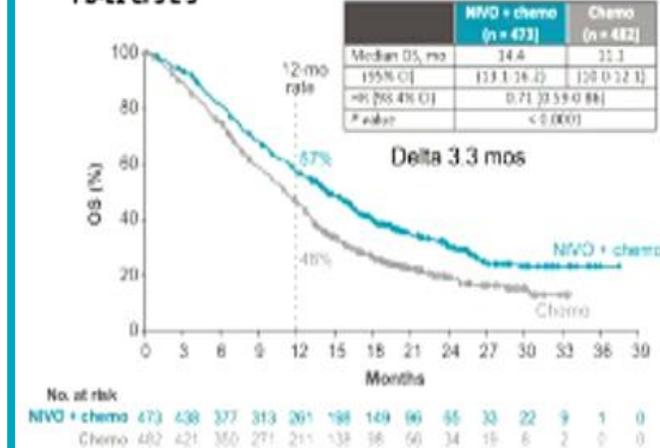
CPS > 5



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

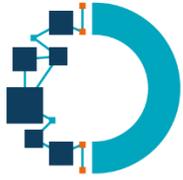


Checkmate - 649

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

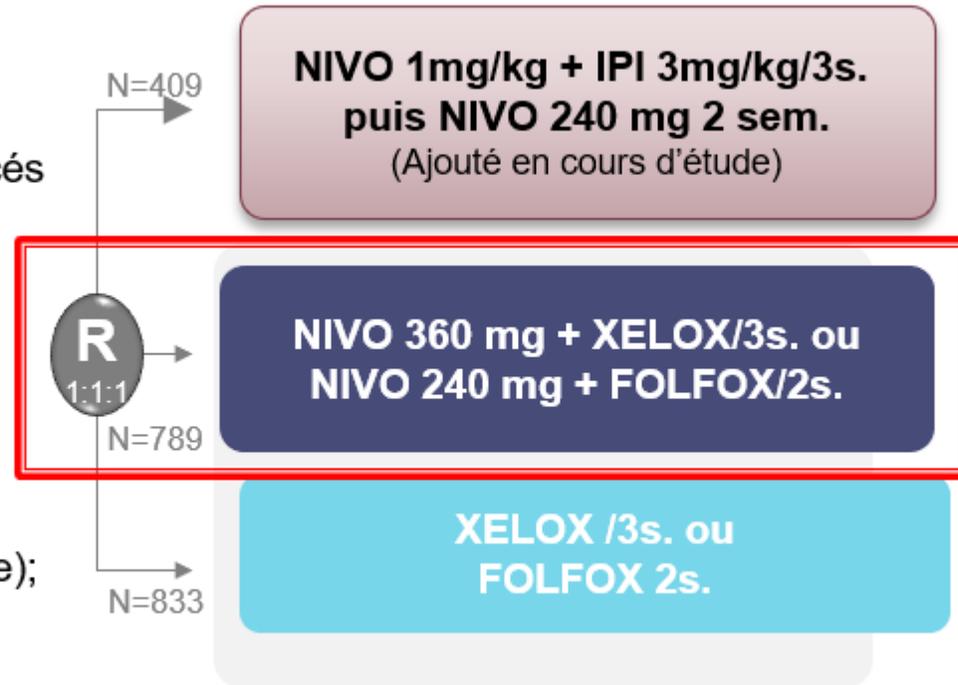
Design

Critères inclusion

- ADK gastriques/JOG/œsophage
- Non résécables/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 ≥ 5)

Critères secondaires

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

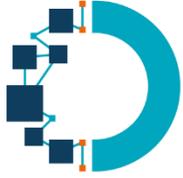
Cut off des données : 27 mai 2020, suivi minimum de 12.1 mois



Checkmate - 649

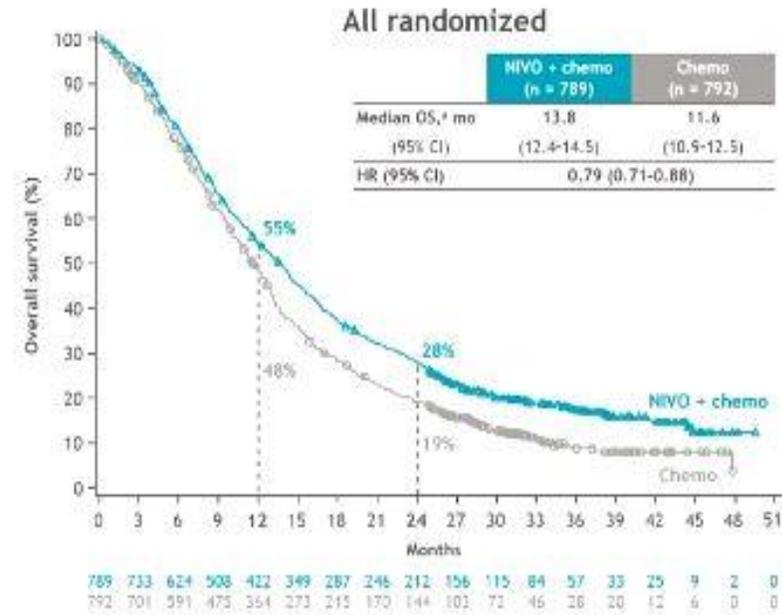
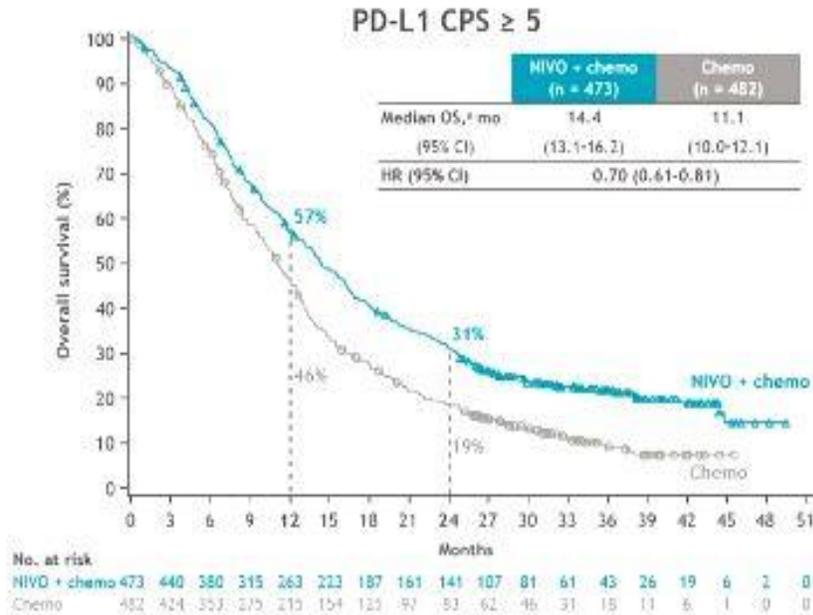
Caractéristiques

Population (tous les patients randomisés)	NIVO + chimio (n=789) ^b	Chimio (n =792) ^b	NIVO + IPI (n=409) ^c	Chimio (n=404) ^c
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 ^d	60	61	58	60
Cellules tumorales PD-L1 ≥ 1% ^d	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

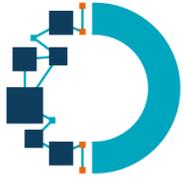


Checkmate - 649

Résultats Nivo + CT



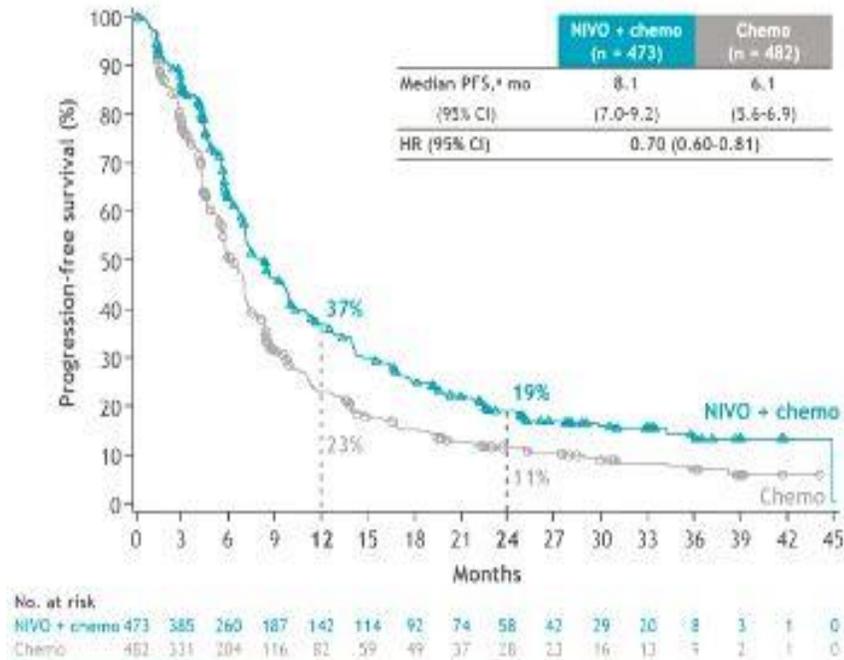
SURVIE GLOBALE



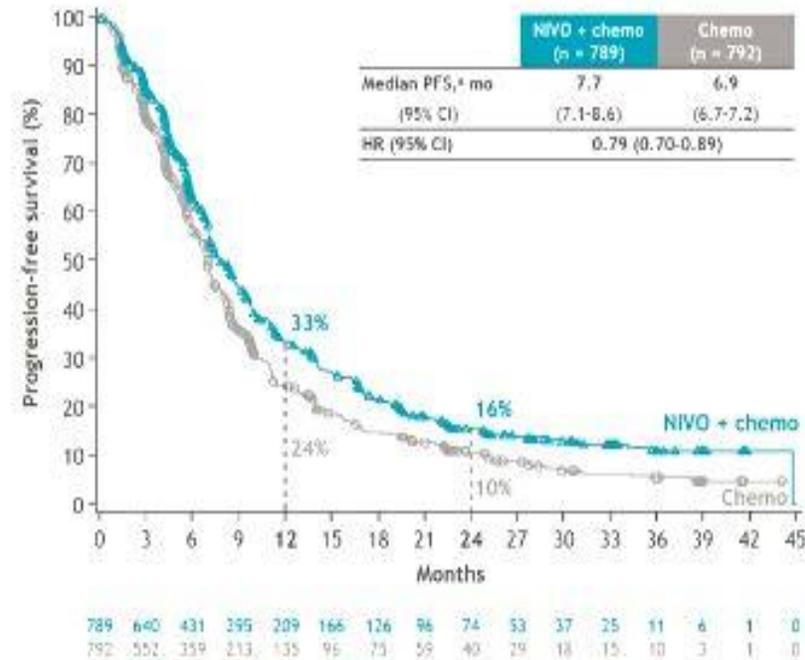
Checkmate - 649

Résultats Nivo + CT

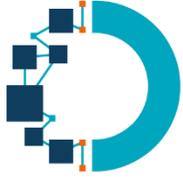
PD-L1 CPS ≥ 5



All randomized



SURVIE SANS PROGRESSION

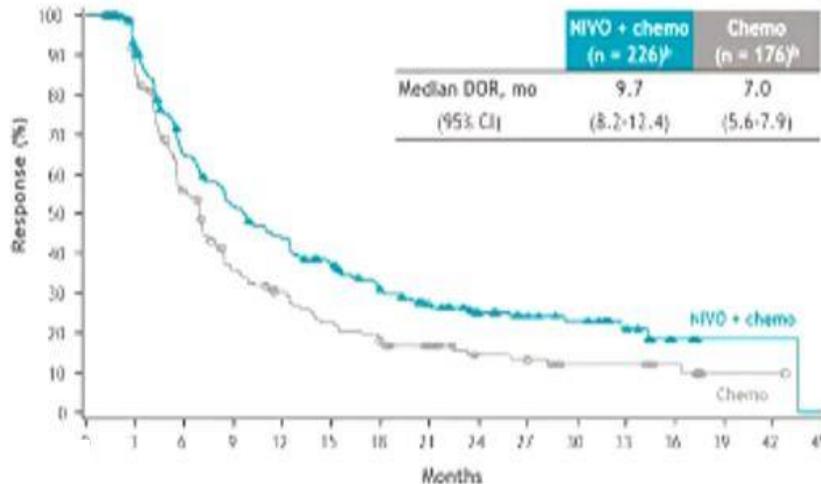


Checkmate - 649

Résultats Nivo + CT

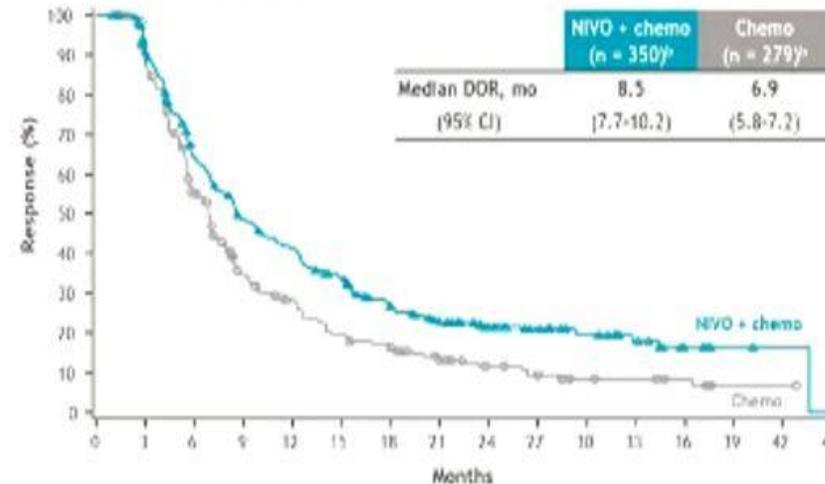
PD-L1 CPS ≥ 5

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

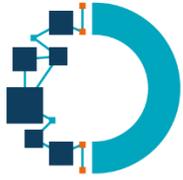


All randomized

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

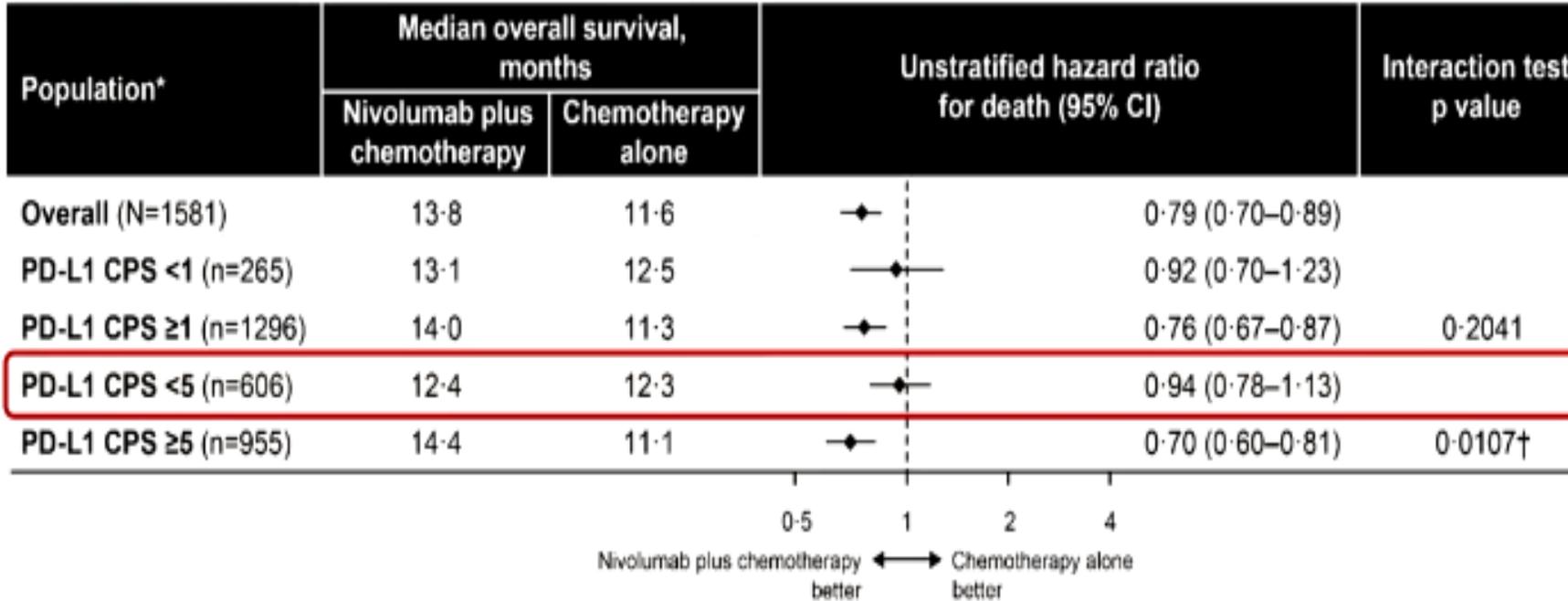


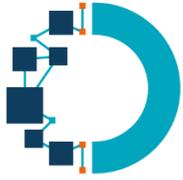
**REPONSE OBJECTIVE
DUREE DE REPONSE**



Checkmate - 649

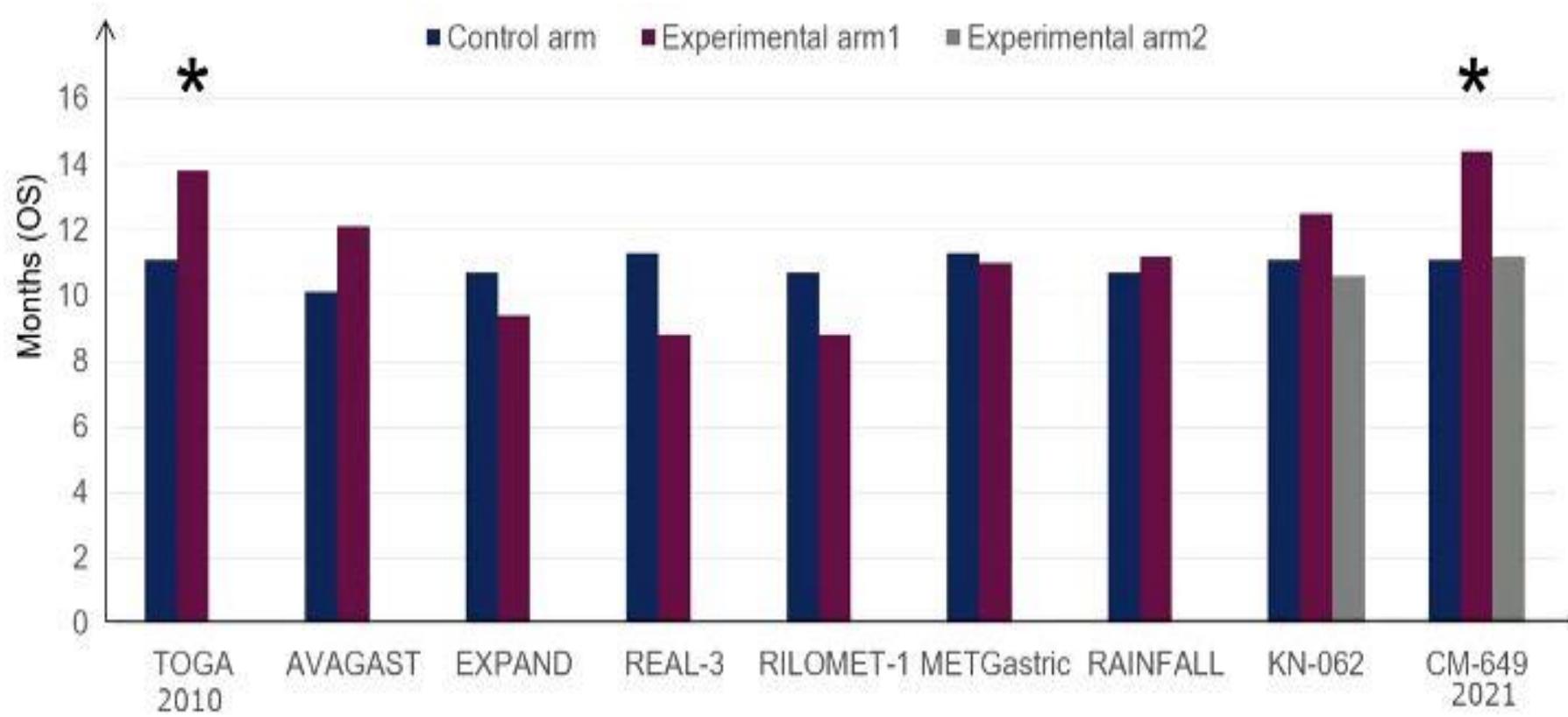
Résultats Nivo + CT

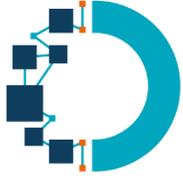




Checkmate - 649

Focus sur la décennie en recherche pour améliorer la L1





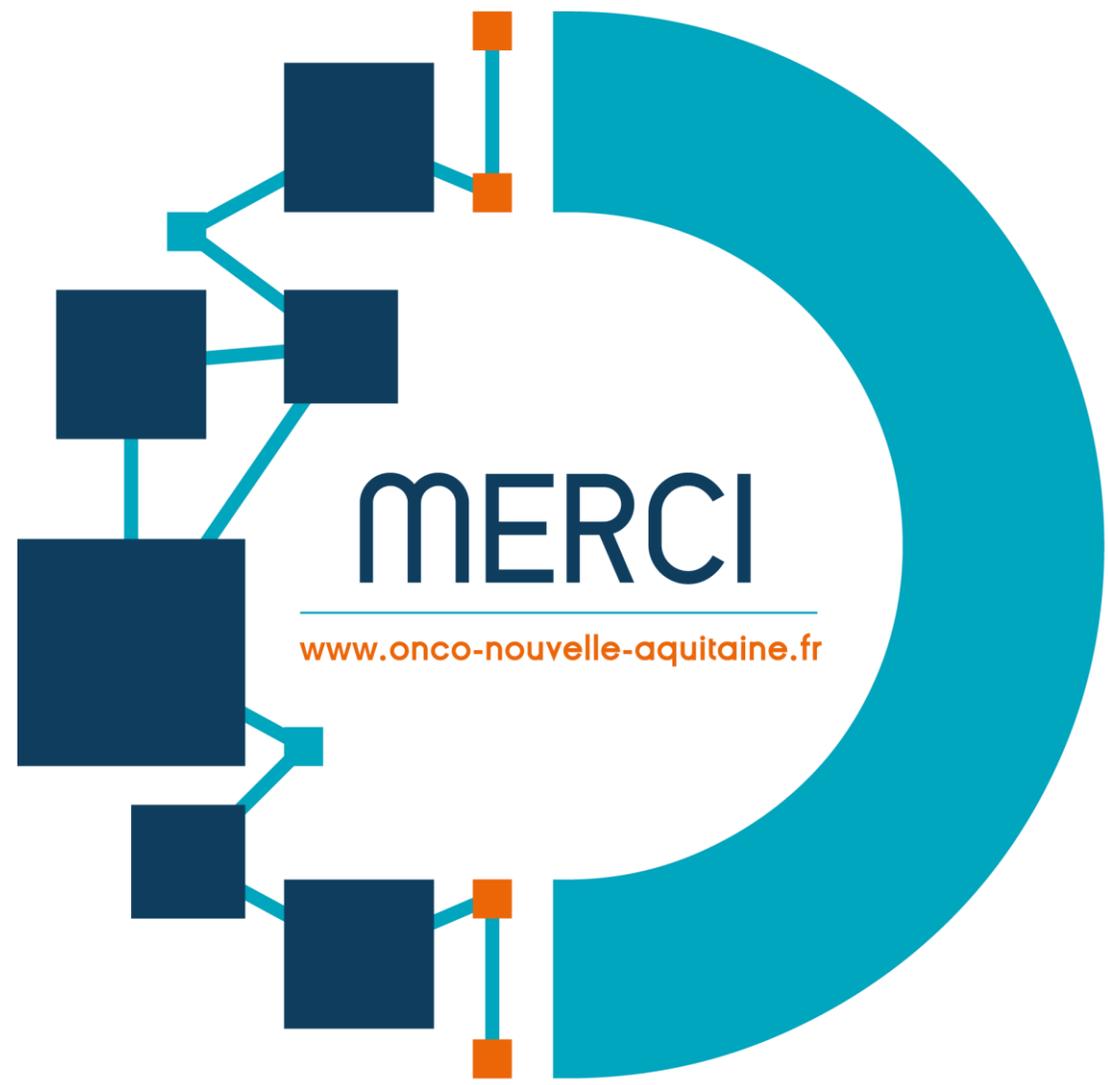
Checkmate - 649

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?



MERCI

www.onco-nouvelle-aquitaine.fr