



Immunothérapie dans les cancers œsogastriques

Aziz ZAANAN

Hôpital Européen Georges Pompidou (Paris)

LIENS D'INTERET

- Amgen,
- Astellas,
- Lilly,
- Merck,
- Roche,
- Sanofi,
- Servier,
- Baxter,
- MSD,
- BMS,
- Pierre Fabre,
- Havas Life,
- Alira Health,
- Zymeworks,
- Astra Zeneca,
- Daiichi Sankyo

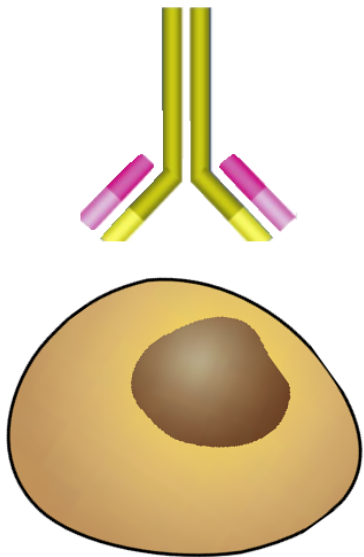
OBJECTIFS PEDAGOGIQUES

Immunothérapie des cancers œsogastriques

- Connaître l'importance des **biopsies** endoscopiques pré-thérapeutiques
- Connaître les indications et résultats de l'immunothérapie dans les formes **localisées** des cancers œsogastriques
- Connaître les indications et résultats de l'immunothérapie dans les formes **métastatiques** des cancers œsogastriques
- Connaître les principaux **effets secondaires** et leur prise en charge

NOUVEAU PARADIGME EN ONCOLOGIE

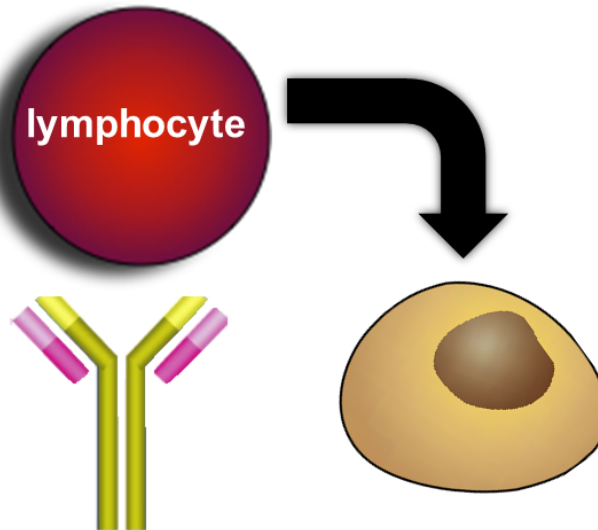
Targeted therapy:
Target the **tumor** cell



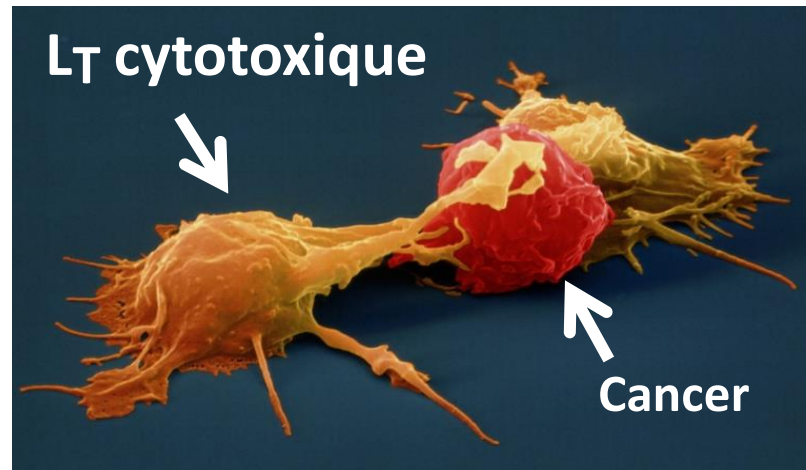
Tumor cell



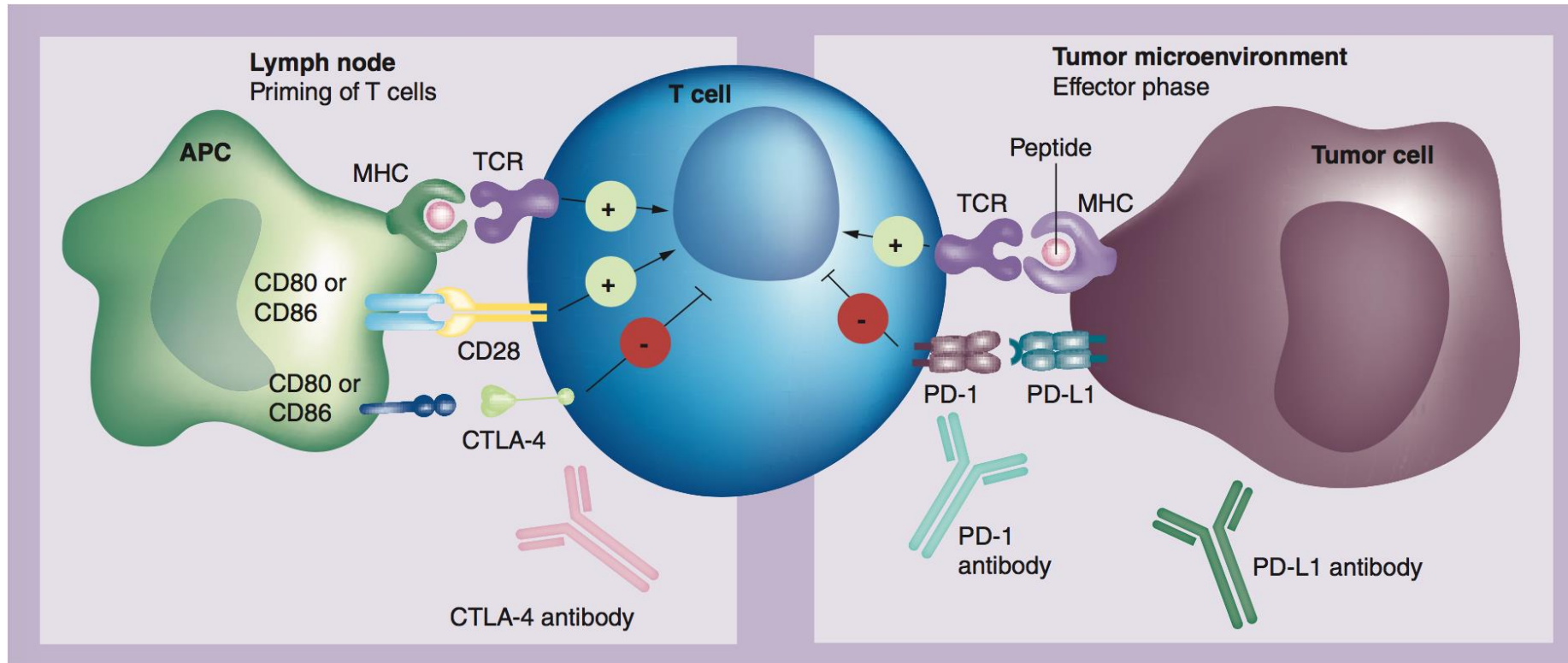
Immunotherapy:
Target the **immune** cell



Tumor cell



IMMUNITE ANTI-TUMORALE



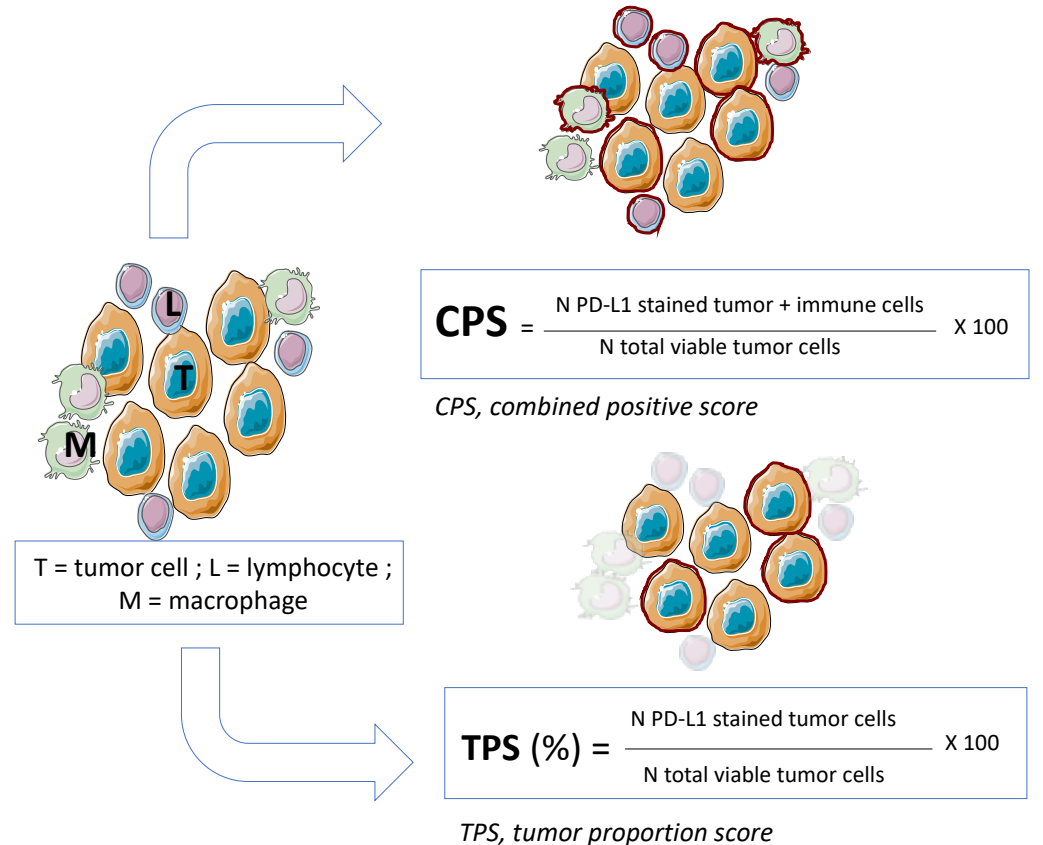
Inhibiteurs de checkpoints immunitaires

CANCERS OESOGASTRIQUES

Importance des biopsies endoscopiques pré-thérapeutiques

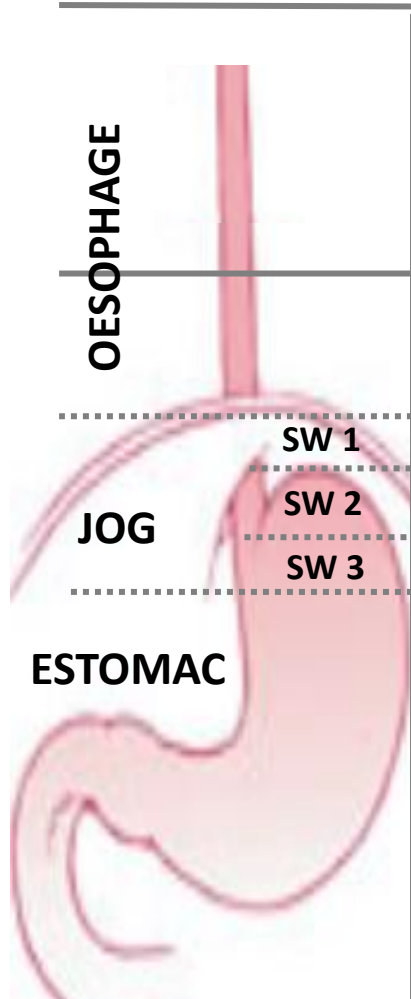
- **TNCD 2022**
- *Il est nécessaire de réaliser un nombre suffisant de biopsies (au minimum 10) pour permettre:*
- *diagnostic anatomo-pathologique*
- *dépistage d'HP*
- *recherche de biomarqueurs*
 - Epidermoïde : PDL1
 - Adénocarcinome :
HER2, MSI & PDL1 (+/- EBV)
FUTUR : claudin 18.2 ?, FGFR2 ?
- Dialogue avec cliniciens, endoscopistes, anatomopathologistes +++

Expression de PDL1



CANCERS OESOGASTRIQUES LOCALISES

ANATOMIE - HISTOLOGIE - TRAITEMENT

	<p>Carcinome épidermoïde</p>	<p>Chirurgie <i>Radiochimiothérapie exclusive</i> Radiochimiothérapie préopératoire</p>
	<p>Adénocarcinome</p>	<p>Radiochimiothérapie préopératoire (Siewert 1) Chimiothérapie péri-opératoire</p>
		<p>Chirurgie Chimiothérapie périopératoire <i>chimiothérapie post-opératoire (Asie)</i></p>

JOG, jonction œsogastrique
SW, Siewert

CANCER LOCALISE DE L'ŒSOPHAGE (+ JOG SW 1)

ORIGINAL ARTICLE

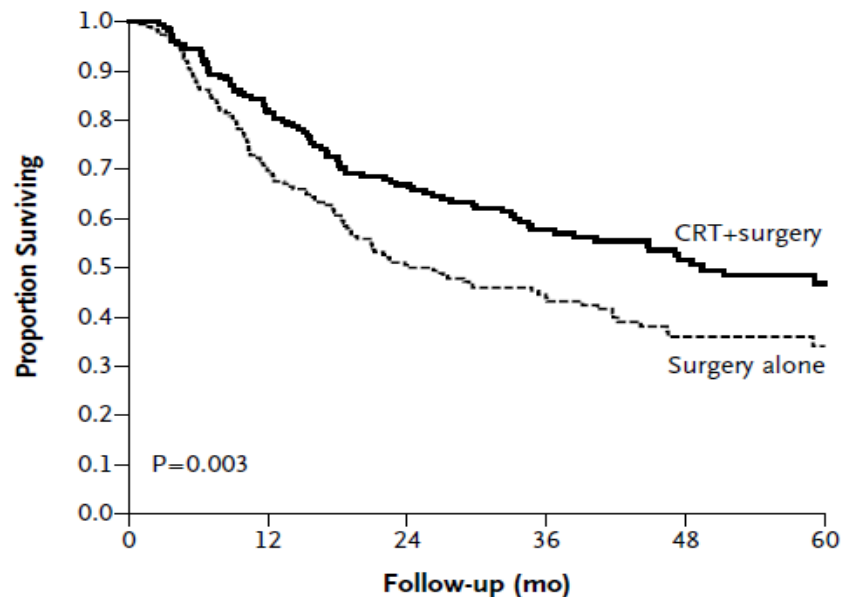
Preoperative Chemoradiotherapy for Esophageal or Junctional Cancer

CROSS STUDY

La radiochimiothérapie pré-opératoire
= standard thérapeutique

Intérêt d'un traitement adjuvant ?

A Survival According to Treatment Group



No. at Risk

CRT+surgery	178	145	119	75	49	28
Surgery alone	188	131	94	62	33	17
Total	366	276	213	137	82	45

CANCER LOCALISE DE L'ŒSOPHAGE (+ JOG SW 1)

The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

APRIL 1, 2021

VOL. 384 NO. 13

Adjuvant Nivolumab in Resected Esophageal
or Gastroesophageal Junction Cancer

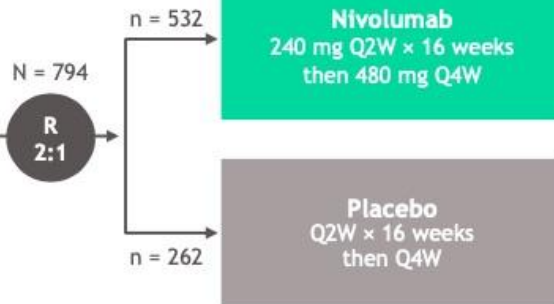
CHECKMATE 577 PHASE III TRIAL

Key eligibility criteria

- Stage II/III EC/GEJC
- Adenocarcinoma or squamous cell carcinoma
- Neoadjuvant CRT + surgical resection (R0,^b performed within 4-16 weeks prior to randomization)
- Residual pathologic disease - \geq ypT1 or \geq ypN1
- ECOG PS 0-1

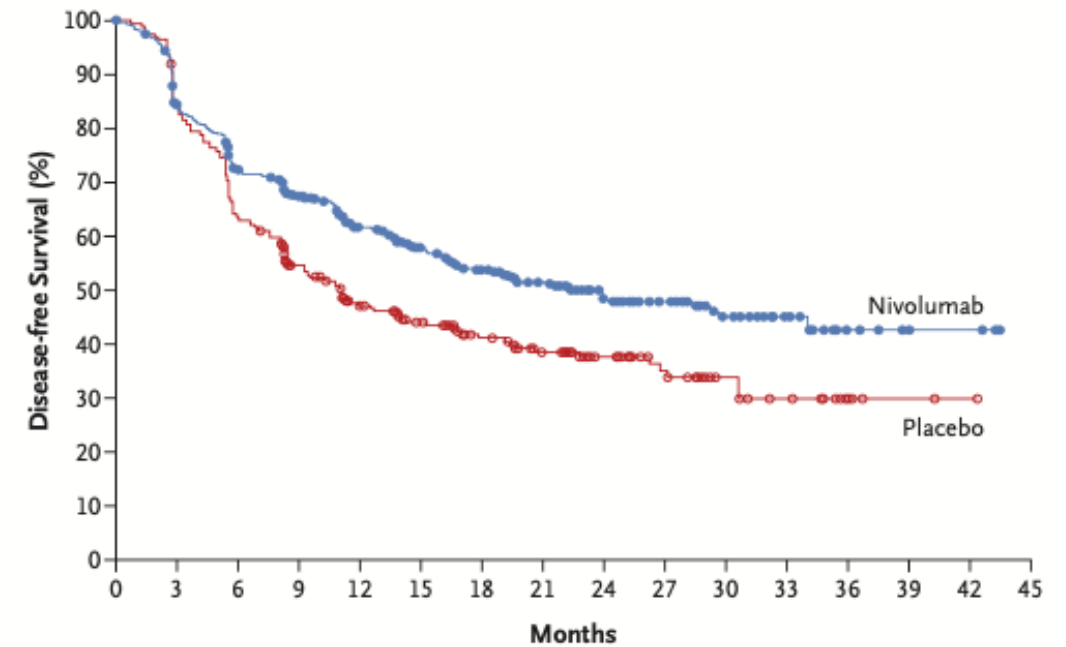
Stratification factors

- Histology (squamous vs adenocarcinoma)
- Pathologic lymph node status (\geq ypN1 vs ypN0)
- Tumor cell PD-L1 expression (\geq 1% vs < 1%^c)



Total treatment duration
of up to 1 year^d

A Disease-free Survival in the Overall Population



No. at Risk

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45
Nivolumab	532	430	364	306	249	212	181	147	92	68	41	22	8	4	3	0
Placebo	262	214	163	126	96	80	65	53	38	28	17	12	5	2	1	0

CANCER LOCALISE DE L'ŒSOPHAGE (+ JOG SW 1)

The **NEW ENGLAND**
JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

APRIL 1, 2021

VOL. 384 NO. 13

Adjuvant Nivolumab in Resected Esophageal
or Gastroesophageal Junction Cancer

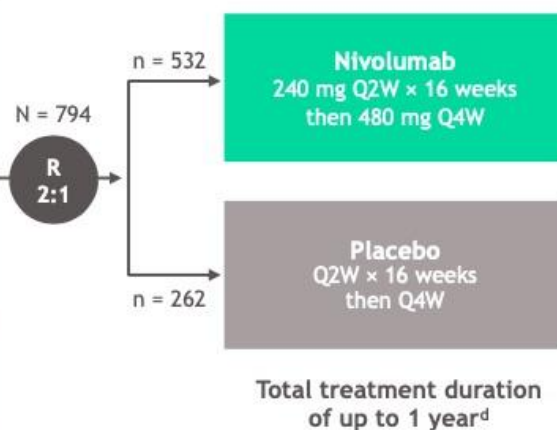
CHECKMATE 577 PHASE III TRIAL

Key eligibility criteria

- Stage II/III EC/GEJC
- Adenocarcinoma or squamous cell carcinoma
- Neoadjuvant CRT + surgical resection (R0,^b performed within 4-16 weeks prior to randomization)
- Residual pathologic disease - \geq ypT1 or \geq ypN1
- ECOG PS 0-1

Stratification factors

- Histology (squamous vs adenocarcinoma)
- Pathologic lymph node status (\geq ypN1 vs ypN0)
- Tumor cell PD-L1 expression (\geq 1% vs < 1%)^c



Analyse de sous-groupes

Catégorie (ens patients randomisés)	Sous-groupe	NIVOLUMAB	Placebo	HR non stratifié pour décès	HR non stratifié (IC 95%)
Tous (N=794)		22,4	11,0	0,70	
Localisation tumorale	Esophage (n=462)	24,0	8,3	0,61	
	JOG (n= 230)	22,4	20,6	0,87	
Type Histologique	Adénocarcinome (n=563)	19,4	11,1	0,75	
	Carcinome épidermoïde (n=230)	29,7	11,0	0,61	
Expression PD-L1 - % cellules tum.	\geq 1% (n=129)	19,7	14,1	0,75	
	< 1% (n=570)	21,3	11,1	0,73	
	Indéterminé/non évalué (n=95)	NA	9,5	0,54	
Expression PD-L1 - CPS	\geq 5 (n=371)	29,4	10,2	0,62	
	< 5 (n=408)	16,3	11,1	0,89	
	Manquant/non-évalué (n=128)	NA	10,8	0,61	
Envahissement ganglionnaire	ypN0 (n=336)	NA	27,0	0,74	
	\geq ypN1 (n=457)	14,8	7,6	0,67	
Stade tumoral	ypT0 (n=47)	34,0	5,2	0,35	
	ypT1 ou ypT2 (n=308)	28,3	9,3	0,60	
	ypT3 ou ypT4 (n=436)	18,9	14,1	0,84	
Temps entre chirurgie et randomisation	< 10 semaines (n=256)	24,0	14,1	0,84	
	\geq 10 semaines (n=538)	21,4	10,8	0,66	
Dose de radiothérapie	< 41,4 Gray (n=92 ^e)	19,7	13,8	0,69	
	41,4 – 50,4 Gray (n=504)	24,0	11,1	0,73	
	> 50,4 Gray (n=152)	21,4	8,3	0,72	
	Non rapporté (n=41)	14,4	6,1	0,41	

Analyse exploratoire avec bénéfice plus important
pour les épidermoïdes et les tumeurs CPS>5



CANCER LOCALISE DE L'ŒSOPHAGE (+ JOG SW 1)

The **NEW ENGLAND**
JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

APRIL 1, 2021

VOL. 384 NO. 13

Adjuvant Nivolumab in Resected Esophageal
or Gastroesophageal Junction Cancer

CHECKMATE 577 PHASE III TRIAL



30 JUILLET 2021: NIVOLUMAB EST INDIQUÉ DANS LE TRAITEMENT ADJUVANT DES
PATIENTS AVEC UN CANCER DE L'ŒSOPHAGE OU DE LA JONCTION ŒSOGASTRIQUE
AVEC RESIDU TUMORAL SUR LA PIÈCE OPÉRATOIRE
APRES LA RADIOCHIOThERAPIE PRE-OPÉRATOIRE



HAS

Médicament ▾

Vaccination ▾

Dispositif ▾

Évaluation économique ▾

Moyens d'information ▾

Agenda

Industriels > Médicament > **OPDIVO (nivolumab) (cancer de l'œsophage ou de la jonction œso-gastrique)**

📅 Avis de la CT du 24 janvier 2022

📄 Documents : 2

🕒 Historique des avis

TÉLÉCHARGER L'AVIS

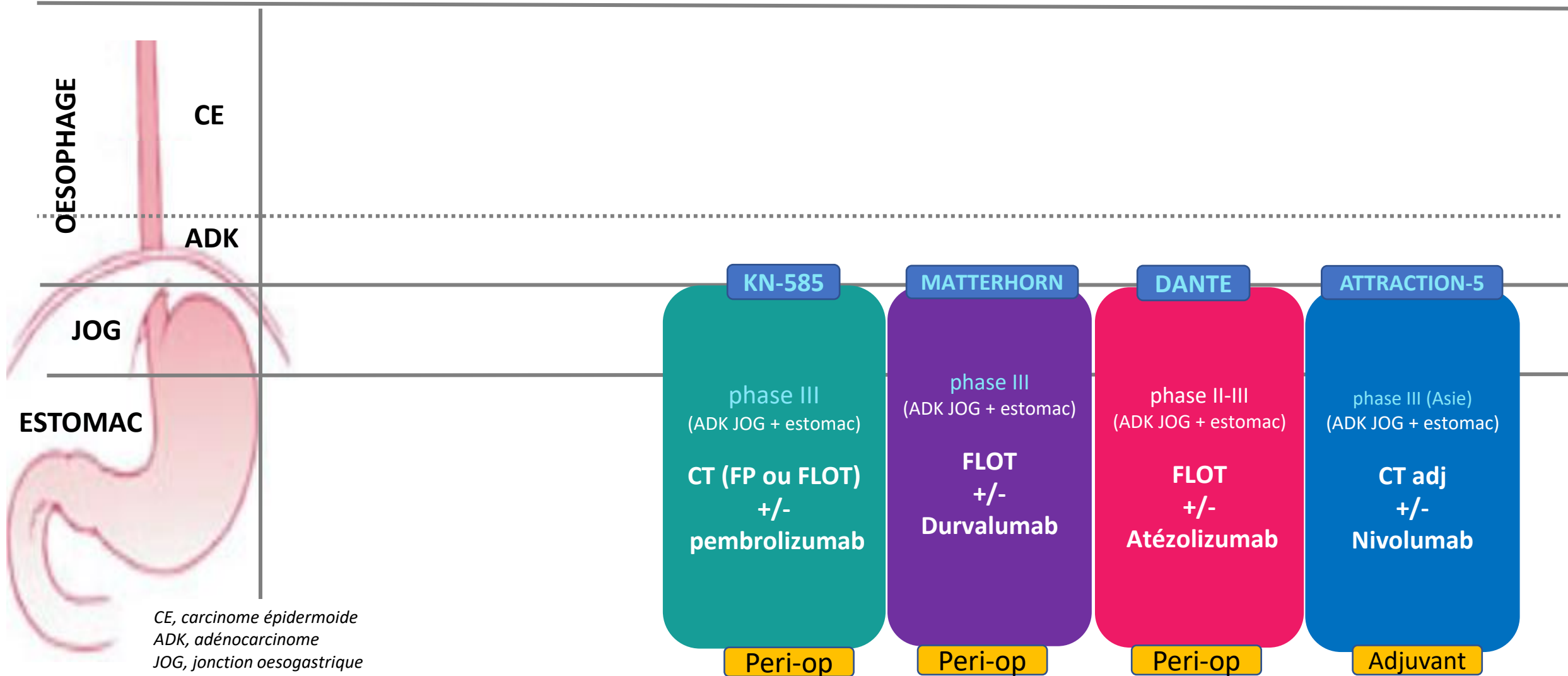
**OPDIVO (nivolumab) (cancer de l'œsophage
ou de la jonction œso-gastrique)**

DÉCISION D'ACCÈS PRÉCOCE - Mis en ligne le 24 janv. 2022

**Remboursement
2022**

ADENOCARCINOME GASTRIQUE LOCALISE (+JOG)

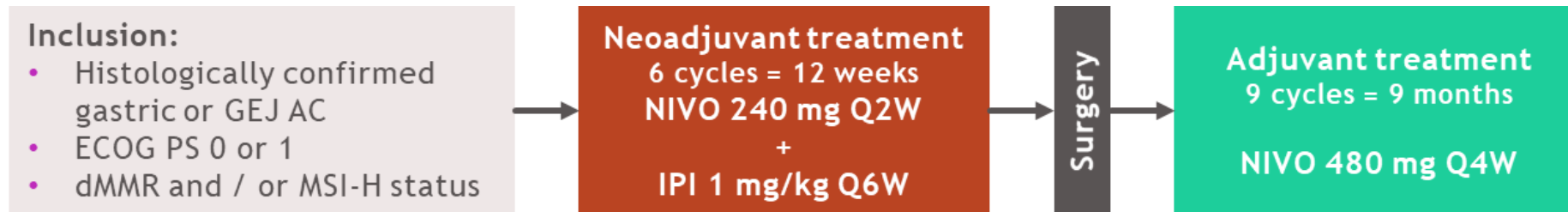
Essais randomisés de chimiothérapie périopératoire +/- immunothérapie



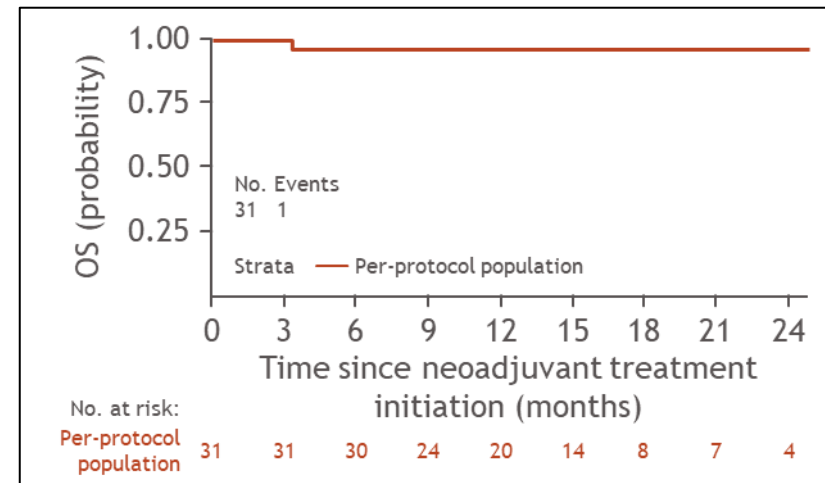
ADENOCARCINOME GASTRIQUE LOCALISE (+JOG)

Etude NEONIPIGA

TUMEURS MSI



Mandard TRG score, n (%)	Patients (N = 29)
TRG 1: regression complète /fibrose sans cellules tumorales	17 (59)
TRG 2: fibrose avec rares cellules tumorales	4 (14)
TRG 3: fibrose et cellules tumorales (fib.prédominante)	2 (7)
TRG 4: fibrose et cellules tumorales (cell. prédominantes)	4 (14)
TRG 5: tumeur sans signe de régression	2 (7)

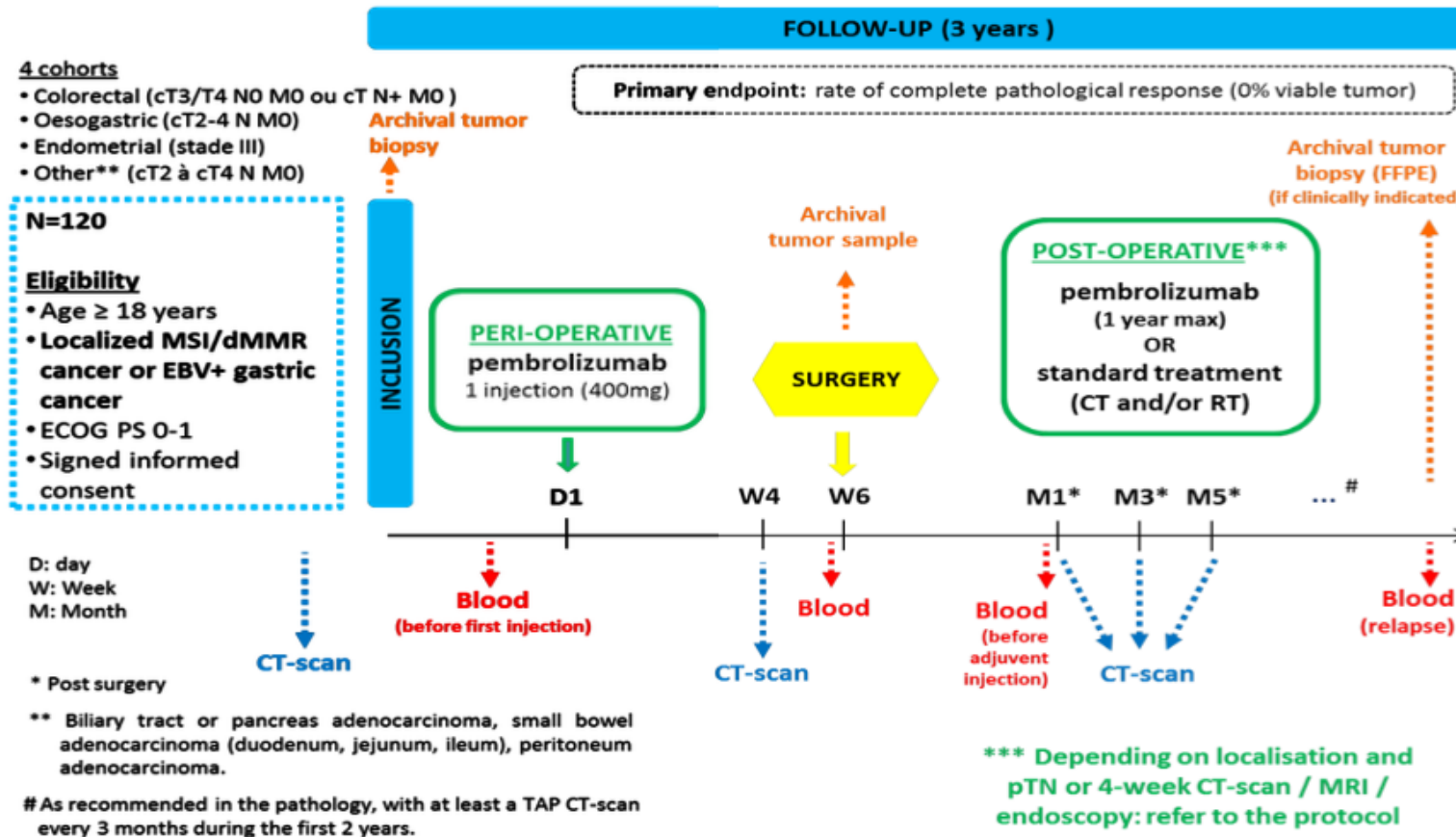


Toxicité gr $\frac{3}{4}$: 19%

ADENOCARCINOME MSI LOCALISE

IMHOTEP: immunothérapie péri-opératoire

Schéma de l'étude

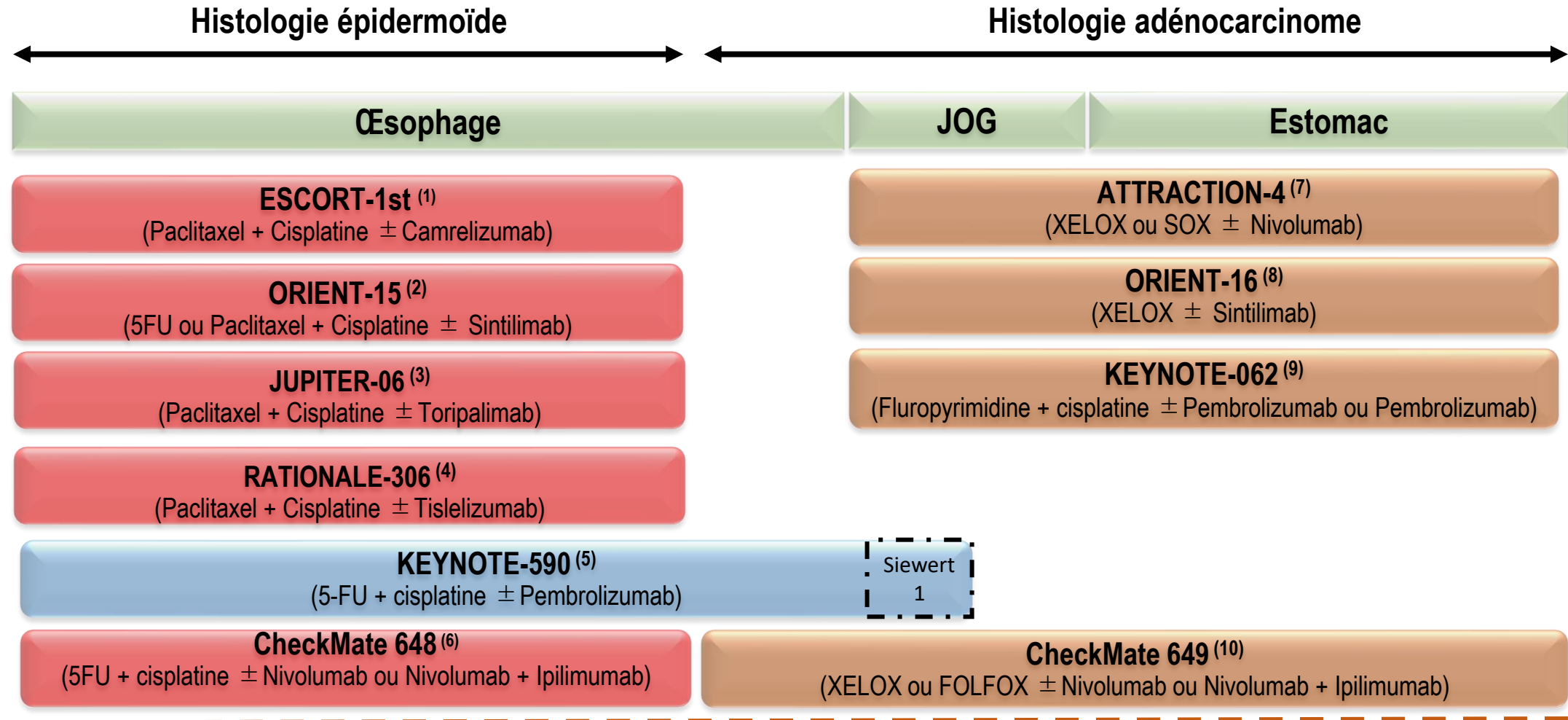


IMHOTEP

Immunothérapie en péri-opératoire dans les tumeurs MSI/dMMR

CANCERS OESOGASTRIQUES METASTATIQUES

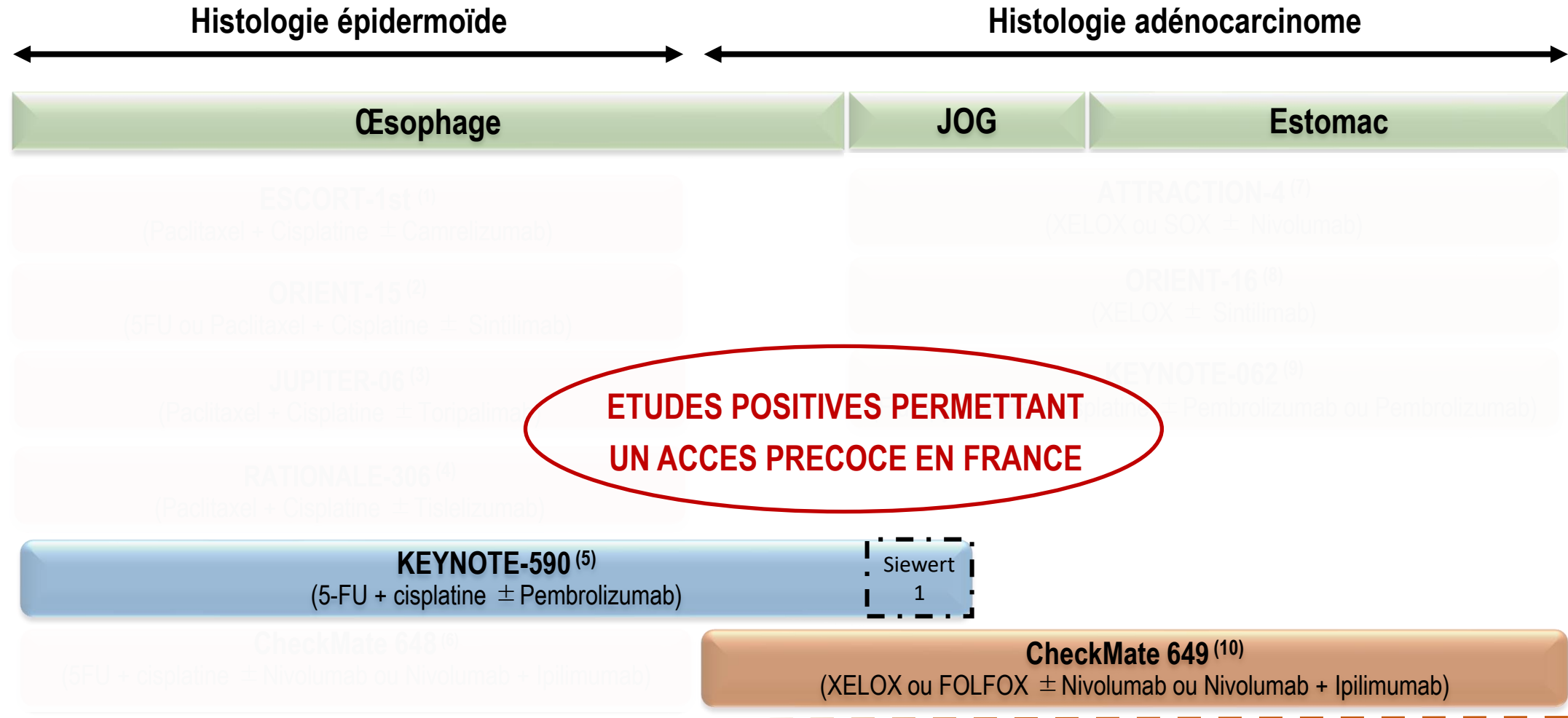
Etudes de phase III en première ligne de traitement (HER2 négatifs)



1. Luo H, et al. JAMA 2021 ; 2. Lu Z et al. BMJ 2022 ; 3. Wu, HX et al. J Clin Oncol 2022 ; 4. Yoon HH, et al. ESMO GI 2022; 5. Sun JM, et al. Lancet 2021 ; 6. Doki Y, et al. N Engl J Med 2022 ; 7. Kang KY, et al. Lancet Oncol 2022.; 8. Xu j, et al. ESMO 2021 ; 9. Shirata K, et al. JAMA Oncol 2020 ; 10. Janjigian YY, et al. Lancet 2021

CANCERS OESOGASTRIQUES METASTATIQUES

Etudes de phase III en première ligne de traitement (HER2 négatifs)



1. Luo H, et al. JAMA 2021 ; 2. Lu Z et al. BMJ 2022 ; 3. Wu, HX et al. J Clin Oncol 2022 ; 4. Yoon HH, et al. ESMO GI 2022; 5. Sun JM, et al. Lancet 2021 ; 6. Doki Y, et al. N Engl J Med 2022 ; 7. Kang KY, et al. Lancet Oncol 2022.; 8. Xu j, et al. ESMO 2021 ; 9. Shirata K, et al. JAMA Oncol 2020 ; 10. Janjigian YY, et al. Lancet 2021

CANCER DE L'OESOPHAGE METASTATIQUE

KEYNOTE-590 : étude de phase III en première ligne de chimiothérapie +/- pembrolizumab

Key Eligibility Criteria

- ≥18 years
- Histologically or cytologically confirmed, locally advanced, unresectable or metastatic EAC or ESCC or advanced/metastatic EGJ Siewert type 1 AC
- Treatment naive
- ECOG PS 0 or 1
- Measurable disease per RECIST v1.1
- Tissue sample for PD-L1 IHC analysis

Stratification: Asia vs Non-Asia region, ESCC vs EAC, ECOG PS 0 vs 1

Région asiatique, 52.5%
Epidermoïde, 73.5%

n=373

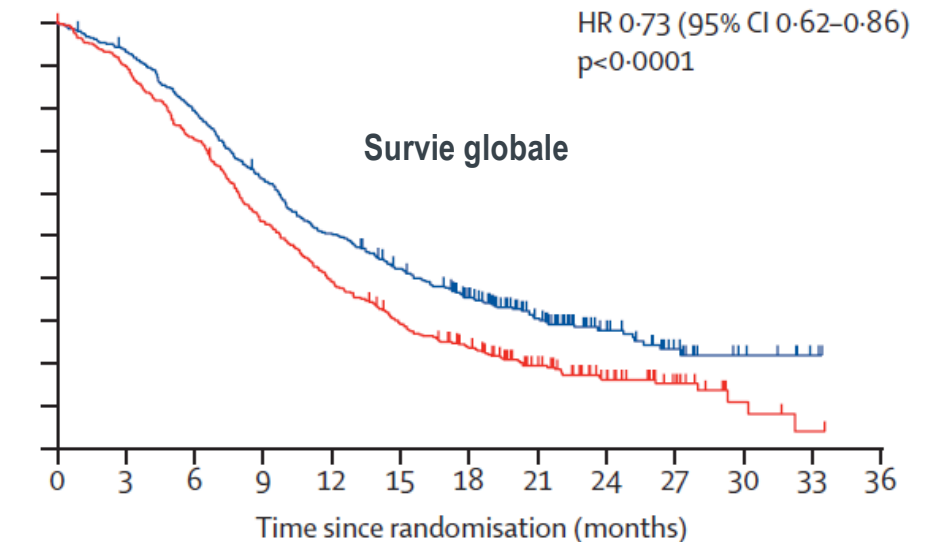
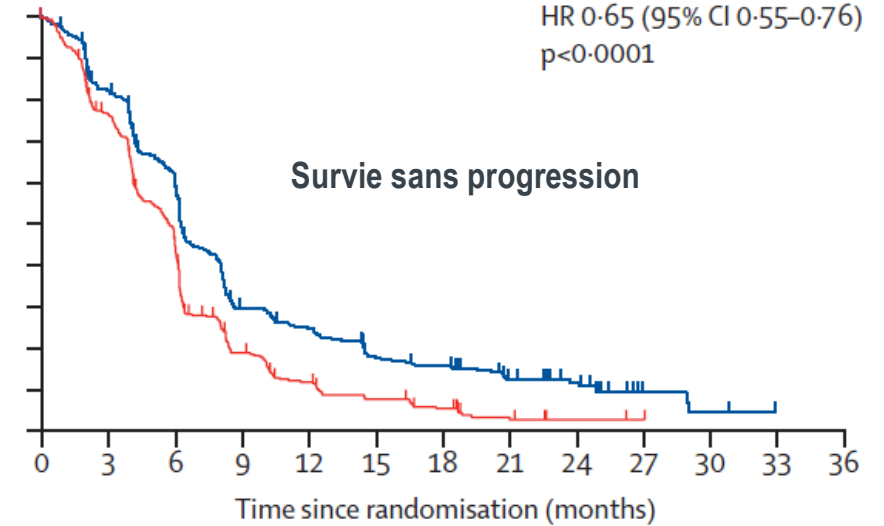
R
1:1

n=376

Pembrolizumab 200 mg IV Q3W for ≤35 cycles
+
5-FU 800 mg/m² IV for days 1-5 Q3W for ≤35 cycles
+
Cisplatin 80 mg/m² IV Q3W for ≤6 cycles

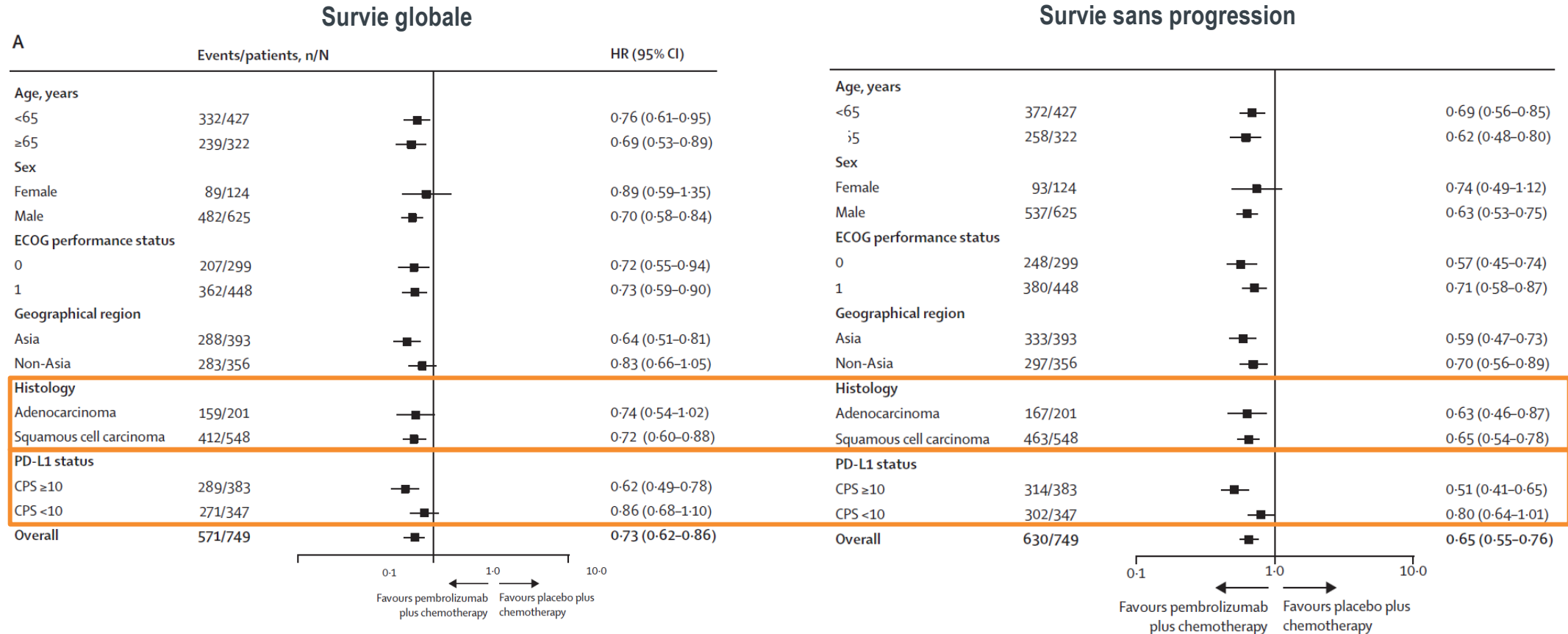
Placebo^a
+
5-FU 800 mg/m² IV for days 1-5 Q3W for ≤35 cycles
+
Cisplatin 80 mg/m² IV Q3W for ≤6 cycles

Co-primary endpoints
OS (SCC and PDL1 CPS ≥10)
and OS/PFS (SCC, CPS≥10, all pts)



CANCER DE L'OESOPHAGE METASTATIQUE

KEYNOTE-590 : étude de phase III en première ligne de chimiothérapie +/- pembrolizumab



Bénéfice du pembrolizumab plus important pour les tumeurs CPS ≥10, et quel que soit le type histologique

CANCER DE L'OESOPHAGE METASTATIQUE

KEYNOTE-590 : étude de phase III en première ligne de chimiothérapie +/- pembrolizumab



29 JUIN 2021: **PEMBROLIZUMAB** EST INDIQUE EN COMBINAISON AVEC UNE **CHIMIOTHÉRAPIE A BASE DE FLUOROPYRIMIDINE ET DE SELS DE PLATINE** EN TRAITEMENT DE PREMIÈRE LIGNE DU **CANCER AVANCE DE L'ŒSOPHAGE OU JOG** **HER2 NEGATIVE** AVEC **CPS ≥ 10**



Médicament ▾

Vaccination ▾

Dispositif ▾

Évaluation économique ▾

Moyens d'information ▾

Agenda

📅 Avis de la CT du 30 mars 2022

📄 Documents : 2

🕒 Historique des avis

TÉLÉCHARGER L'AVIS



KEYTRUDA (pembrolizumab) (Cancer de l'oesophage)

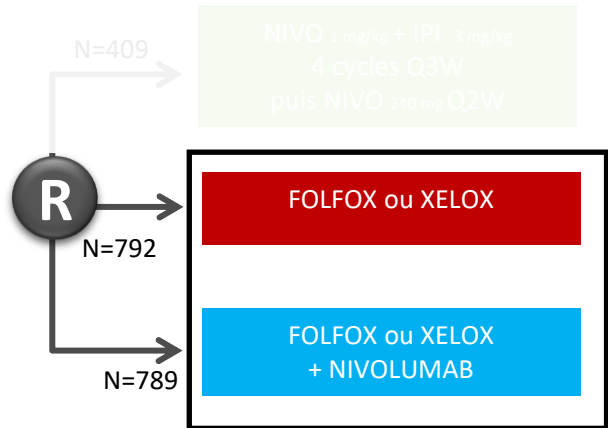
DÉCISION D'ACCÈS PRÉCOCE - Mis en ligne le 31 mars 2022

ADENOCARCINOME GASTRIQUE METASTATIQUE (+JOG)

Etudes de phase III en première ligne de traitement (HER2 négatifs)

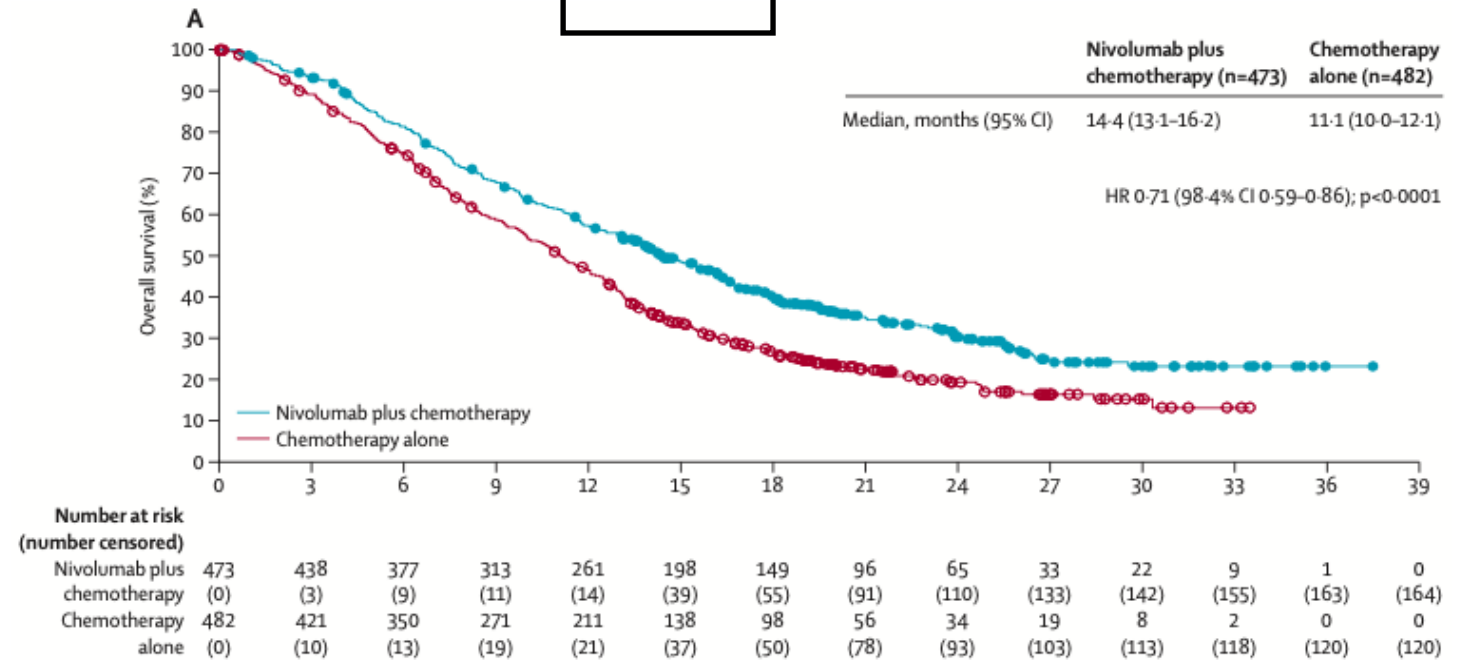
CheckMate 649 trial

L1
HER2 NEG



Dual primary endpoints
PFS and OS
(PD-L1 CPS ≥ 5)

CPS ≥ 5

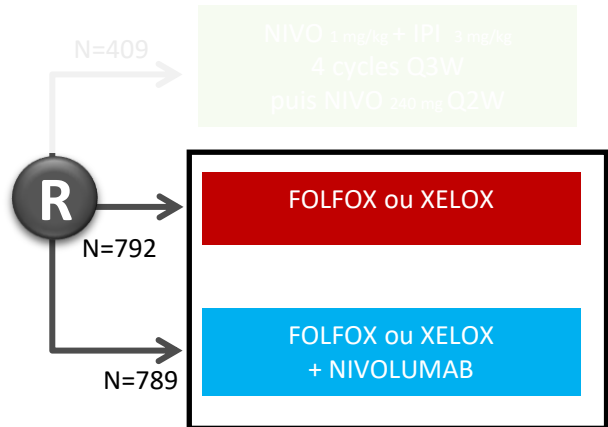


ADENOCARCINOME GASTRIQUE METASTATIQUE (+JOG)

Etudes de phase III en première ligne de traitement (HER2 négatifs)

CheckMate 649 trial

L1
HER2 NEG



Dual primary endpoints
PFS and OS
(PD-L1 CPS ≥ 5)



SEPTEMBRE 2021: **NIVOLUMAB** EST INDIQUE EN COMBINAISON AVEC UNE **CHIMIOTHÉRAPIE A BASE DE FLUOROPYRIMIDINE ET DE SELS DE PLATINE** EN TRAITEMENT DE PREMIÈRE LIGNE DE L'ADÉNOCARCINOME MÉTASTATIQUE GASTRIQUE OU DE LA JUNCTION OESO-GASTRIQUE **HER2 NÉGATIVE** AVEC **CPS ≥ 5**



HAS

Médicament ▾ Vaccination ▾ Dispositif ▾ Évaluation économique ▾ Moyens d'information ▾ Agenda

Industriels > Médicament > OPDIVO (nivolumab) - adénocarcinome gastrique

Remboursement
JO
Mars 2023

OPDIVO (nivolumab) - adénocarcinome
gastrique

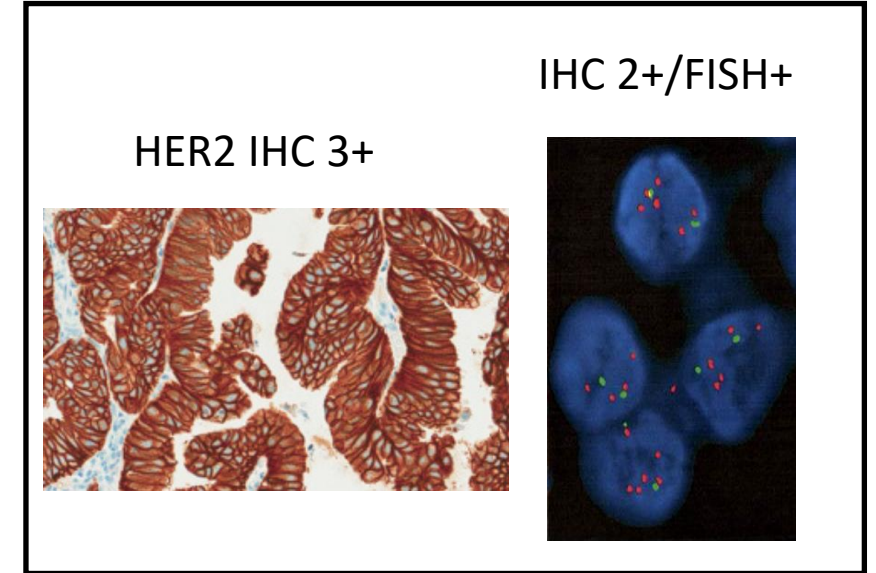
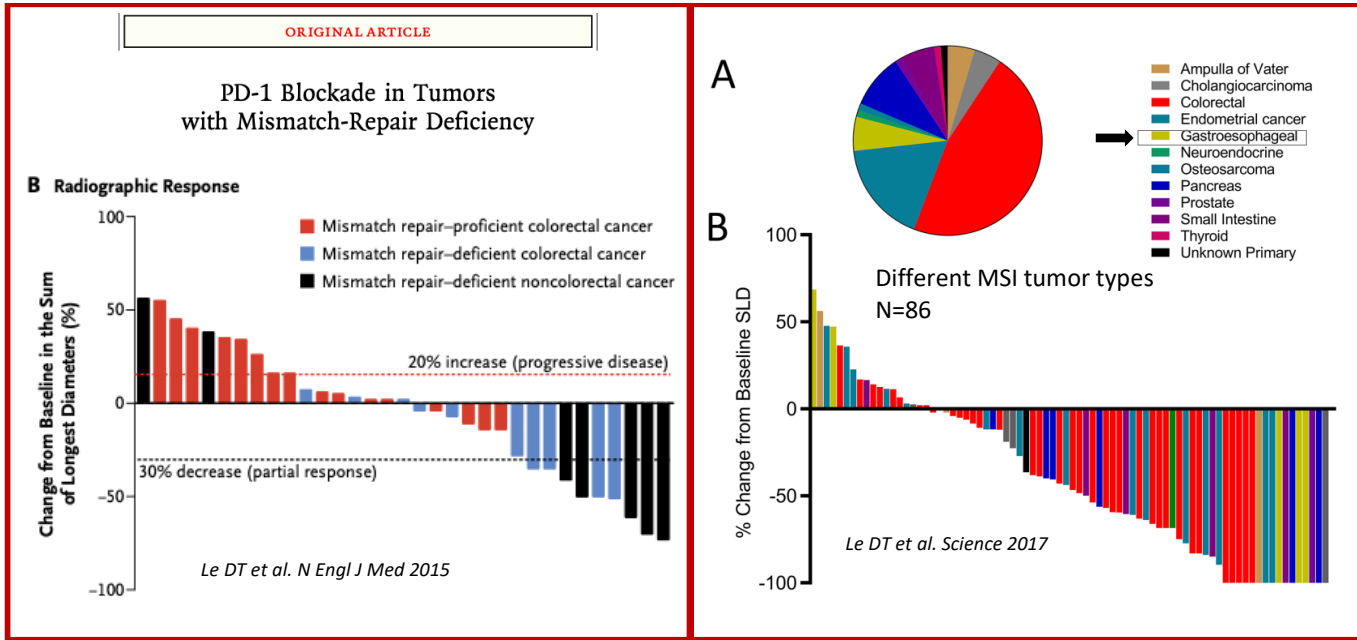
DÉCISION D'ACCÈS PRÉCOCE - Mis en ligne le 21 févr. 2022

ADENOCARCINOME GASTRIQUE METASTATIQUE (+JOG)

CAS PARTICULIERS

Toutes tumeurs MSI \geq L2
(études non randomisées)

Tumeurs HER2 positives



Chimiothérapie + trastuzumab (L1)

+/- pembrolizumab ?
(Essai phase III KN 811)



Tumeurs MSI métastatiques

AMM EU (24/03/2022)

Pembrolizumab en L2+

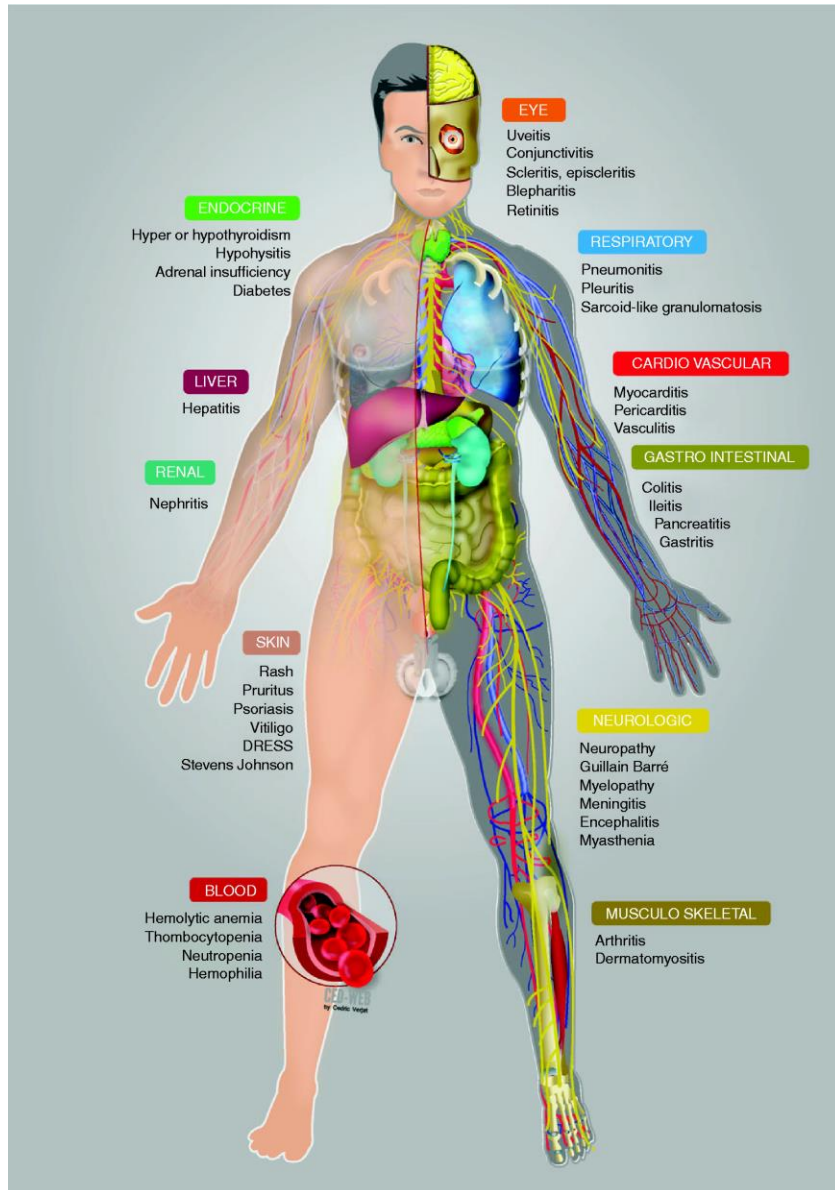


HAS (04/01/2023)

Avis défavorable au remboursement

SMR insuffisant (pas d'ASMR)

Effets secondaires à l'immunothérapie



- En rapport avec activation de lymphocytes autoréactifs, et peuvent atteindre théoriquement tous les organes
- Les plus fréquents peuvent atteindre la peau, le tube digestif et le système endocrinien (et peu sévères le plus plus souvent)

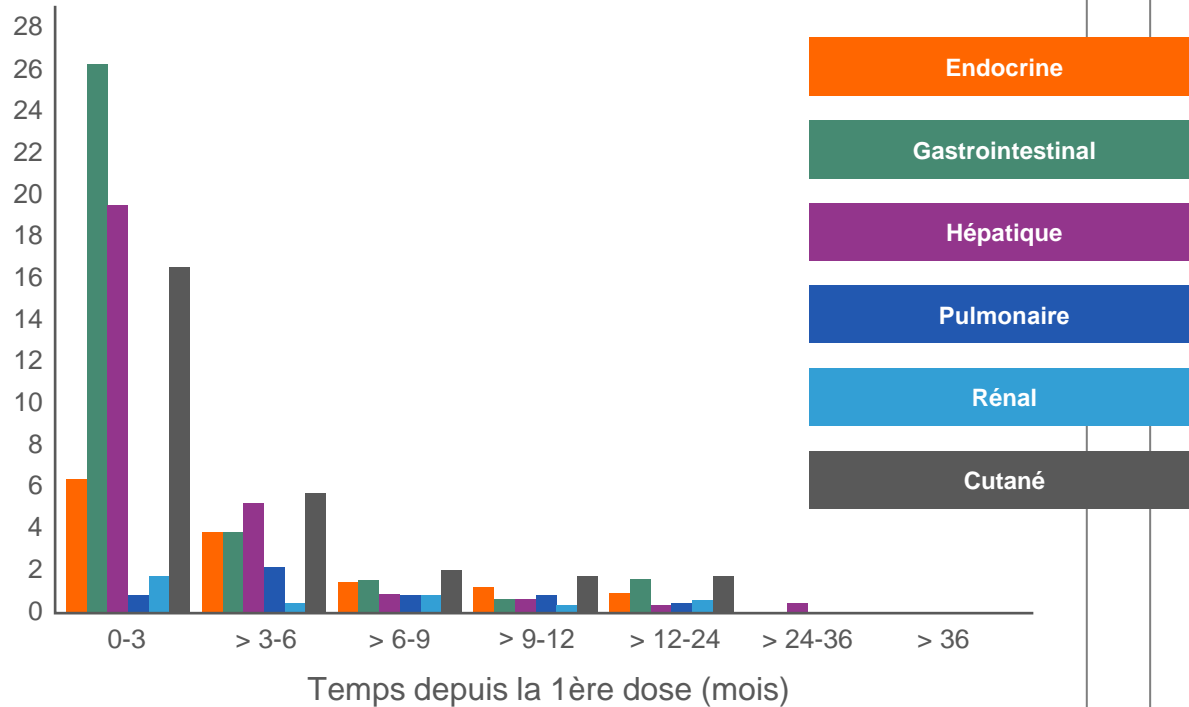
PRINCIPALES TOXICITÉS LIÉES AUX ANTI-PD1 (MONOTHÉRAPIE)	
Fatigue	15 à 30 %
Rash cutané	15 %
Diarrhées	10 à 15 %
Hypothyroïdie	5 à 10 %
Hépatites	5 %
Pneumopathie inflammatoire	3 à 5 %

Effets secondaires à l'immunothérapie

Evolution des effets immunologiques au cours du temps (étude chekmate 649)

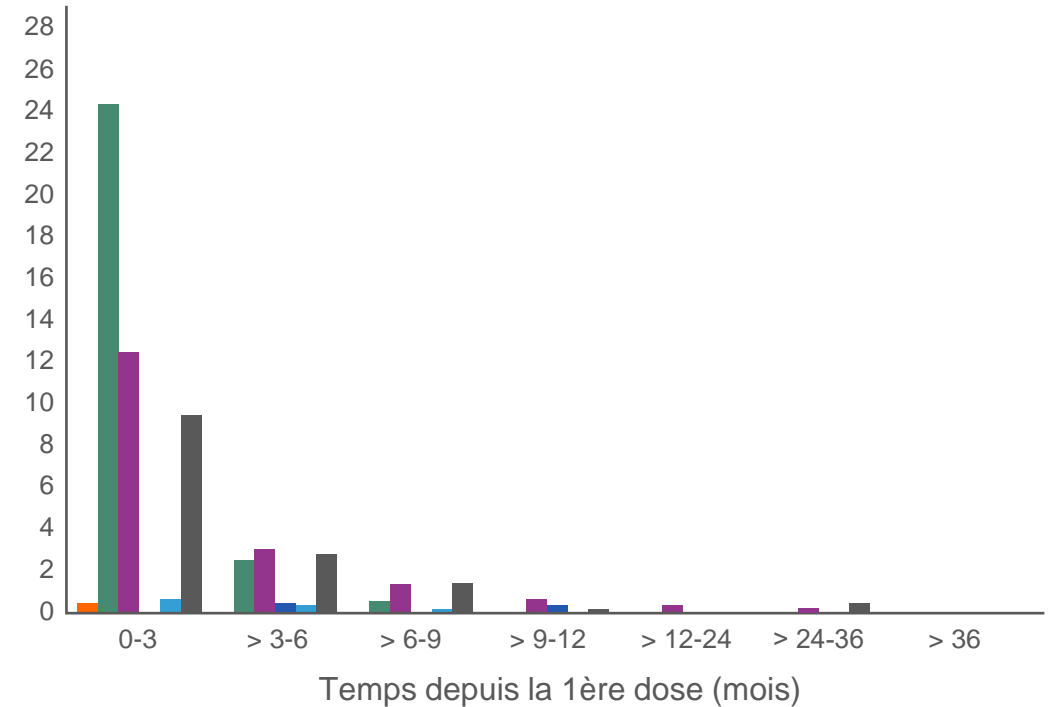
NIVO + Chimio

Patients présentant le premier EI sélectionné lié au médicament dans une catégorie (%)



Chimio

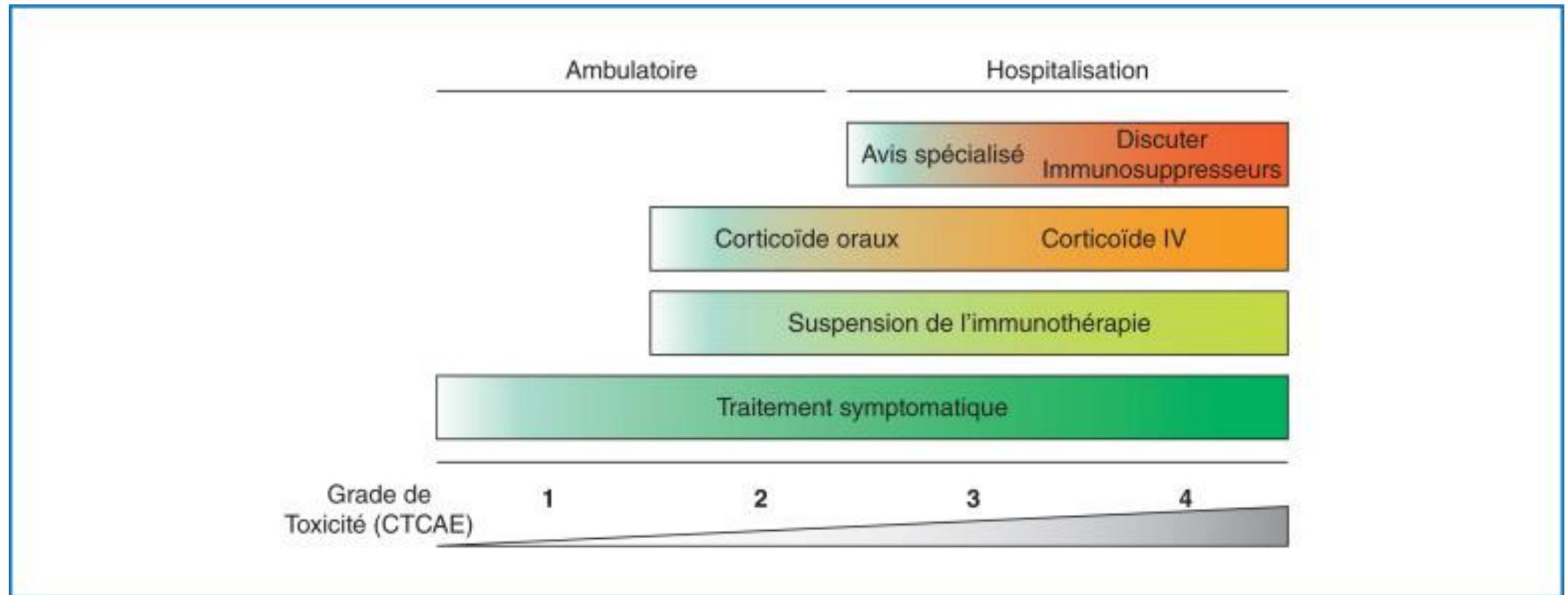
Patients présentant le premier EI sélectionné lié au médicament dans une catégorie (%)



La majorité des événements apparaissent dans les 6 premiers mois de traitement

Prise en charge des effets secondaires à l'immunothérapie

Repose sur les principes d'information, d'anticipation (diagnostic précoce) et de traitement.



5

Les cinq points forts

- Le nivolumab (anti PD1) est le premier traitement adjuvant efficace chez les patients opérés d'un cancer de l'œsophage avec maladie résiduelle histologique après radio-chimiothérapie préopératoire.
- Le pembrolizumab (anti PD1) a une AMM en combinaison avec une chimiothérapie de première ligne à base de sels de platine et fluoropyrimidine pour les patients avec une forme avancée de cancer de l'œsophage CPS ≥ 10 de type épidermoïde ou adénocarcinome HER2 négatif.
- En première ligne de traitement des formes avancées de cancer épidermoïde de l'œsophage, le nivolumab en combinaison avec une chimiothérapie à base de sels de platine améliore significativement la survie globale et la survie sans progression en cas de tumeur TPS ≥ 1 %.
- En première ligne de traitement des adénocarcinomes avancés œsogastriques HER2 négatif, le nivolumab a une AMM en combinaison avec une chimiothérapie à base de sels de platine pour les tumeurs CPS ≥ 5 .
- Le pembrolizumab a une AMM depuis 2022 pour les tumeurs avancées MSI/dMMR (estomac, intestin grêle, voies biliaires, endomètre) prétraitées par au moins une ligne de chimiothérapie. Cependant, en France, il n'est pas remboursé dans cette indication malgré le bénéfice clinique apporté.

POINTS FORTS

Immunothérapie dans les cancers œsogastriques

- **Forme localisée**

- Œsophage : **nivolumab** en adjuvant après RCT pré-op (*remboursement*)
- Estomac (JOG) : **immunothérapie** + CT péri-op (*en cours d'évaluation*)

- **Forme métastatique**

- Œsophage (L1) : **pembrolizumab** + chimiothérapie (CPS ≥ 10) (*accès précoce*)
- Estomac (JOG) (L1) : **nivolumab** + chimiothérapie (CPS ≥ 5) (*remboursement*)

- **Tumeurs MSI**

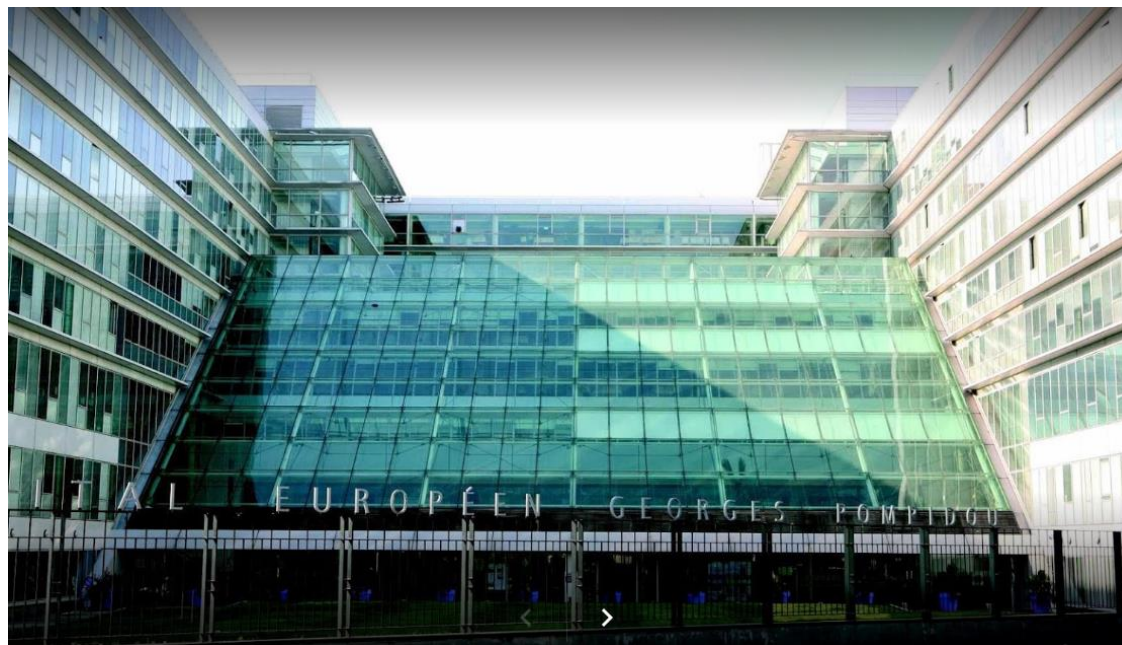
- Forme localisée : données préliminaires prometteuses
- Forme métastatique ($\geq L2$) : **pembrolizumab** monothérapie

(UE AMM mais refus remboursement en France)





MERCI DE VOTRE ATTENTION



Hôpital Européen Georges Pompidou

Paris FRANCE

Pr. Aziz ZAANAN

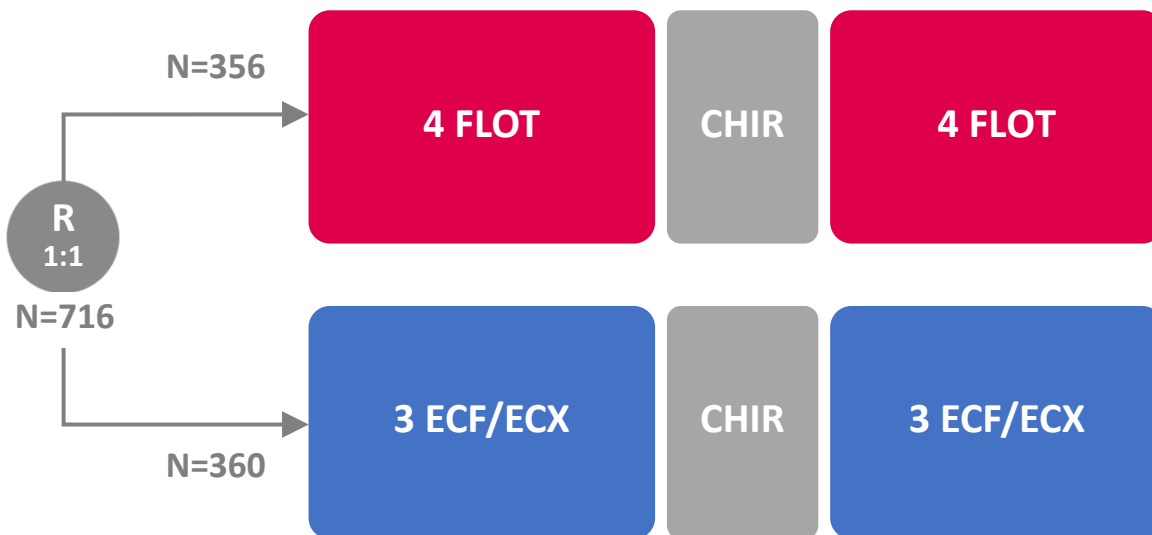
aziz.zaanan@aphp.fr

BACK-UP

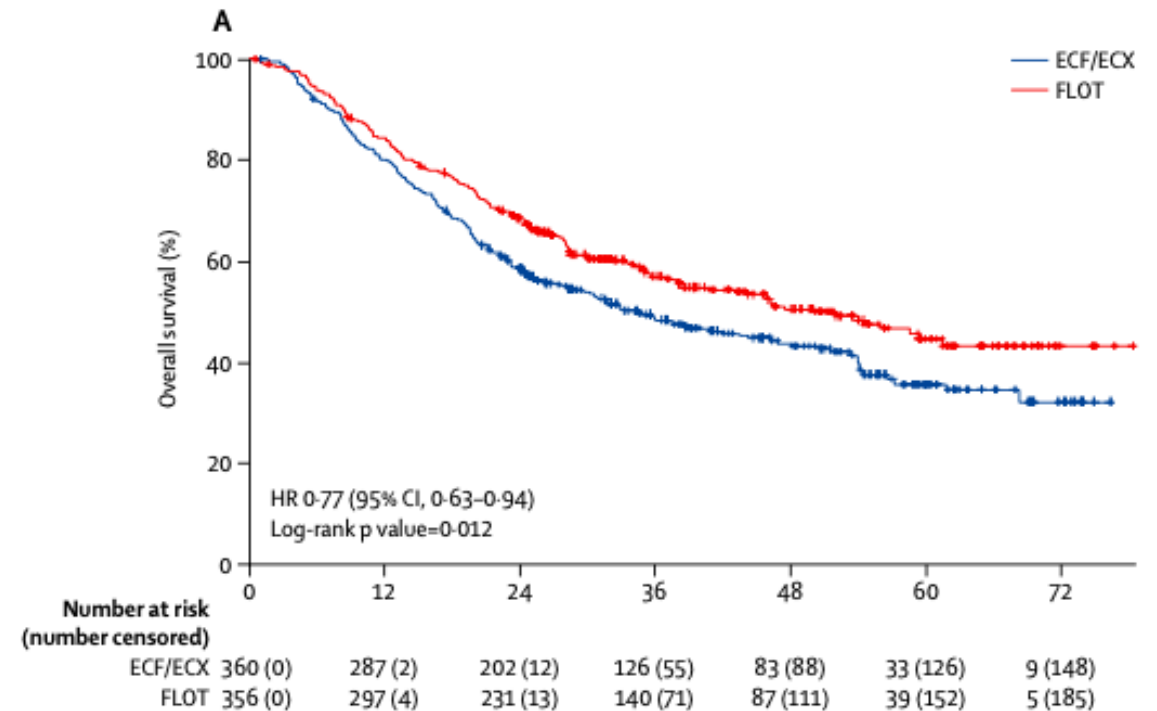
ADENOCARCINOME GASTRIQUE LOCALISE (+JOG)

FLOT péri-opératoire = standard thérapeutique

ADK estomac & JOG ≥ cT2/N0

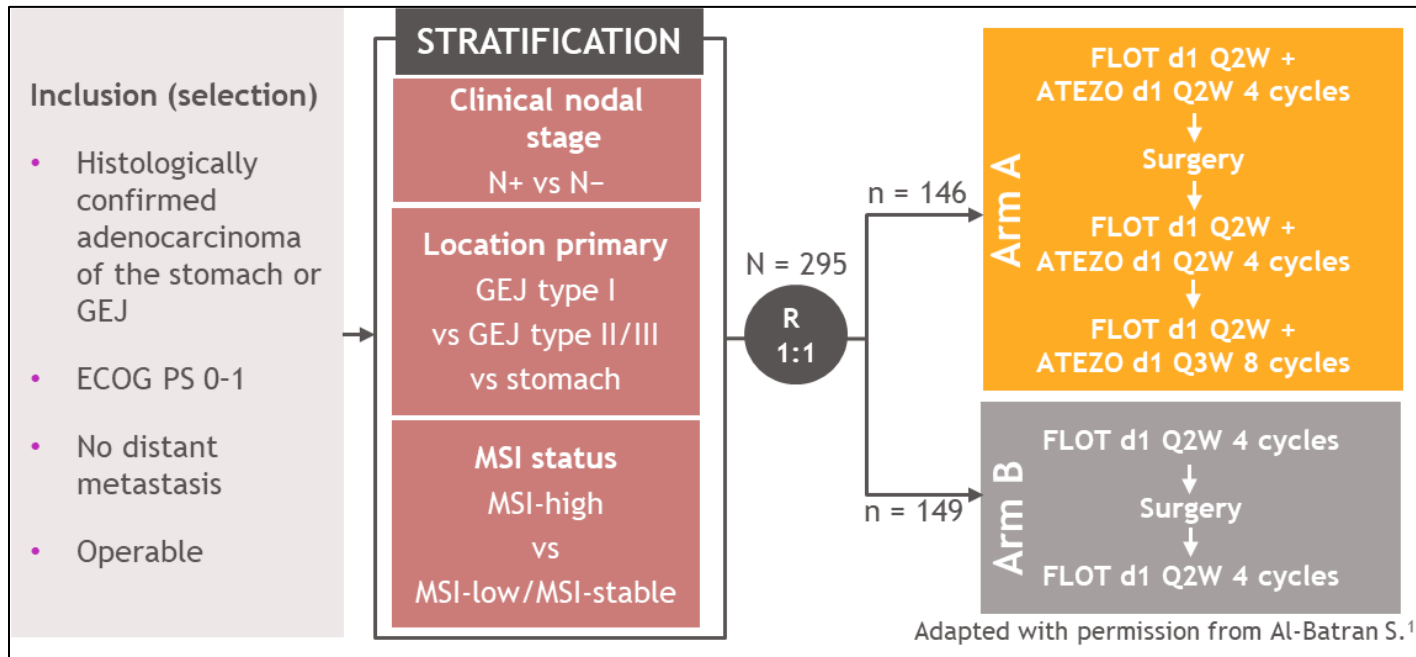


EC(O)F(X) : ECF ou ECX ou EOF ou EOX



ADENOCARCINOME GASTRIQUE LOCALISE (+JOG)

Etude DANTE : FLOT +/- atezolizumab (anti-PDL1) Résultats intermédiaires de la phase IIR

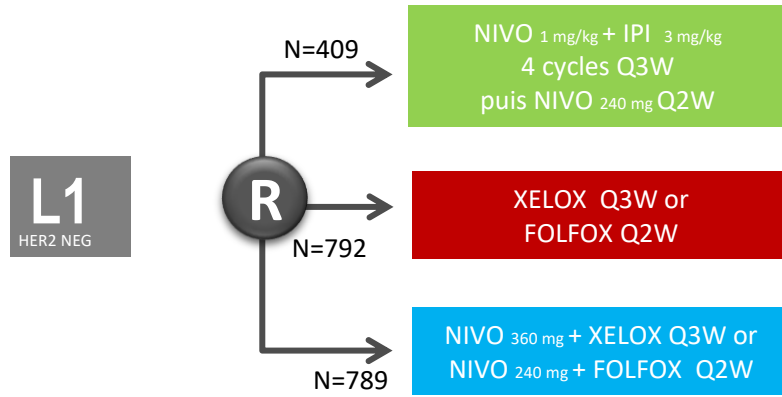


	FLOT + ATEZO (n = 146)	FLOT (n = 149)
R0	96%	95%
pT0/N0	23%	14%
Régression pathologique complète (N = 295)	24%	14%
CPS ≥ 1 (n = 170)	24%	15%
CPS ≥ 5 (n = 81)	28%	20%
CPS ≥ 10 (n = 53)	33%	12%
MSI-high (n = 23)	63%	27%
Régression pathologique majeure (N = 295)	49%	39%
CPS ≥ 1 (n = 170)	51%	46%
CPS ≥ 5 (n = 81)	55%	44%
CPS ≥ 10 (n = 53)	67%	39%
MSI-high (n = 23)	75%	47%

Amélioration de la réponse pathologique complète (corrélée au CPS et MSI)

ADENOCARCINOME GASTRIQUE METASTATIQUE (+JOG)

CheckMate 649 trial



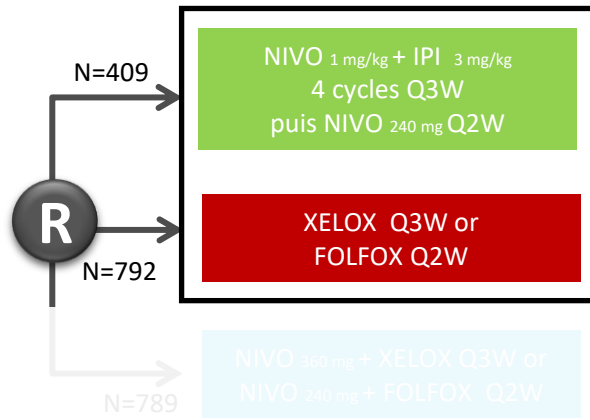
Dual primary endpoints
PFS and OS
(PD-L1 CPS \geq 5)

ADENOCARCINOME GASTRIQUE METASTATIQUE (+JOG)

Immunothérapie versus chimiothérapie en L1

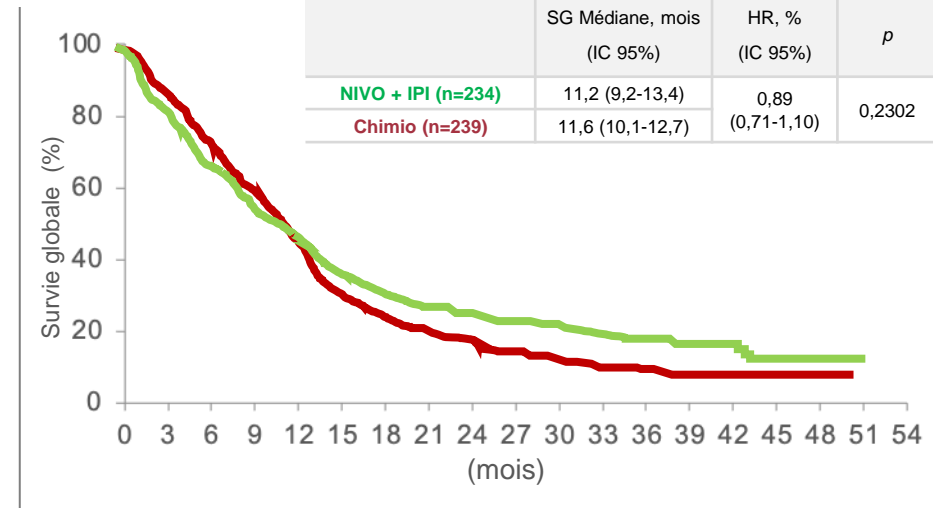
CheckMate 649 trial

L1
HER2 NEG

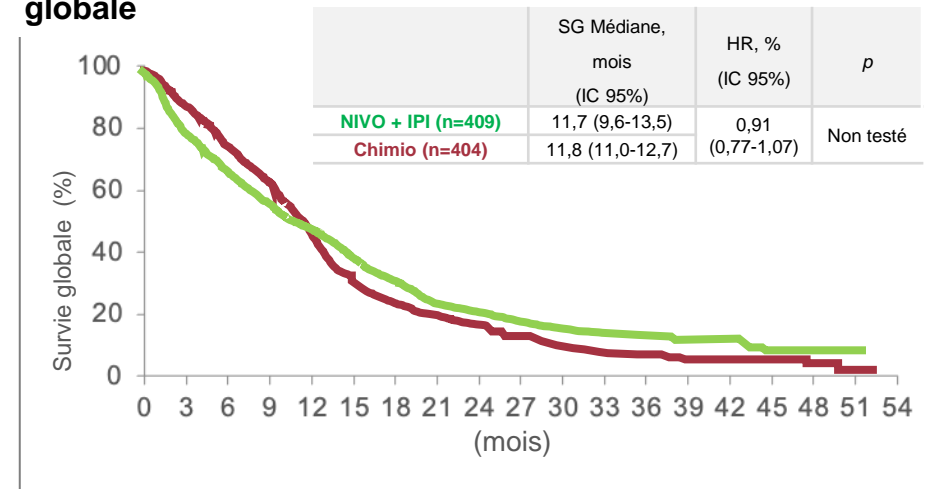


Dual primary endpoints
PFS and OS
(PD-L1 CPS \geq 5)

PD-L1 CPS \geq 5



Population globale



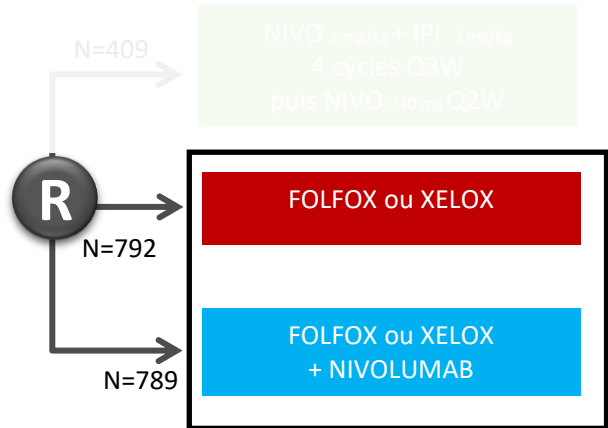
NEGATIF

ADENOCARCINOME GASTRIQUE METASTATIQUE (+JOG)

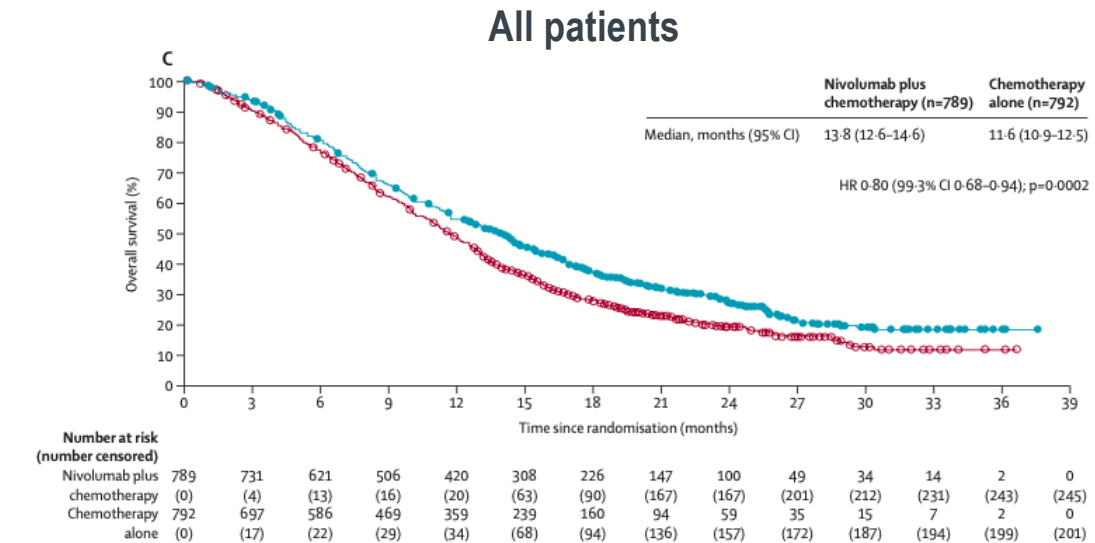
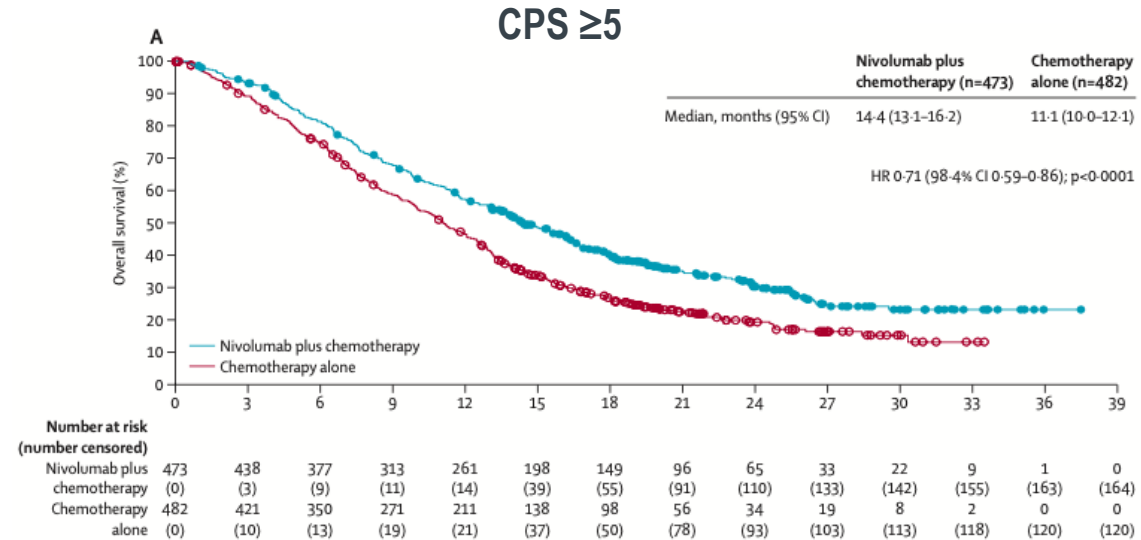
Etudes de phase III en première ligne de traitement (HER2 négatifs)

CheckMate 649 trial

L1
HER2 NEG



Dual primary endpoints
PFS and OS
(PD-L1 CPS ≥ 5)

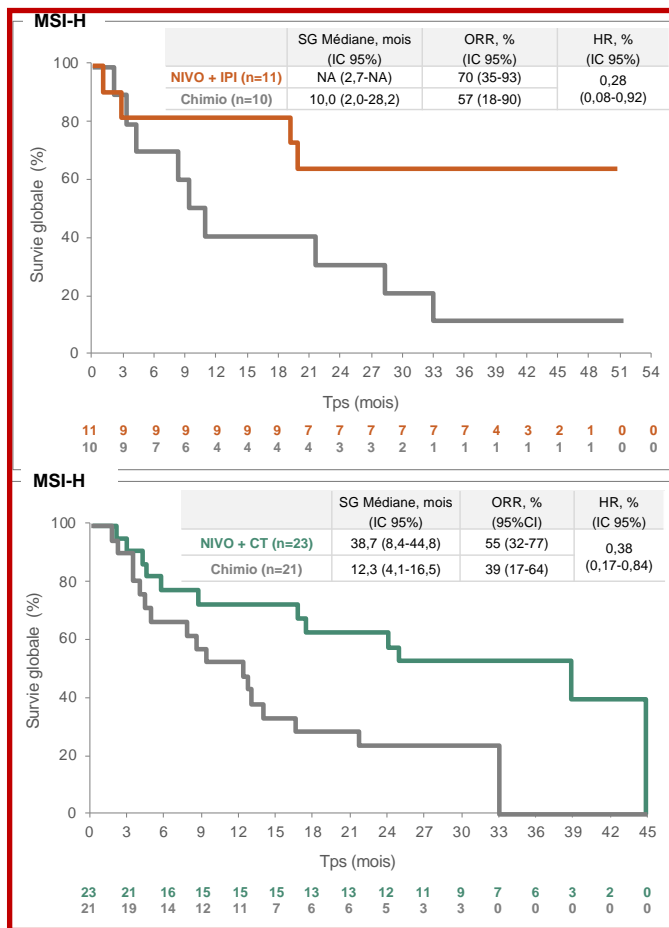


POSITIF

ADENOCARCINOME GASTRIQUE METASTATIQUE (+JOG)

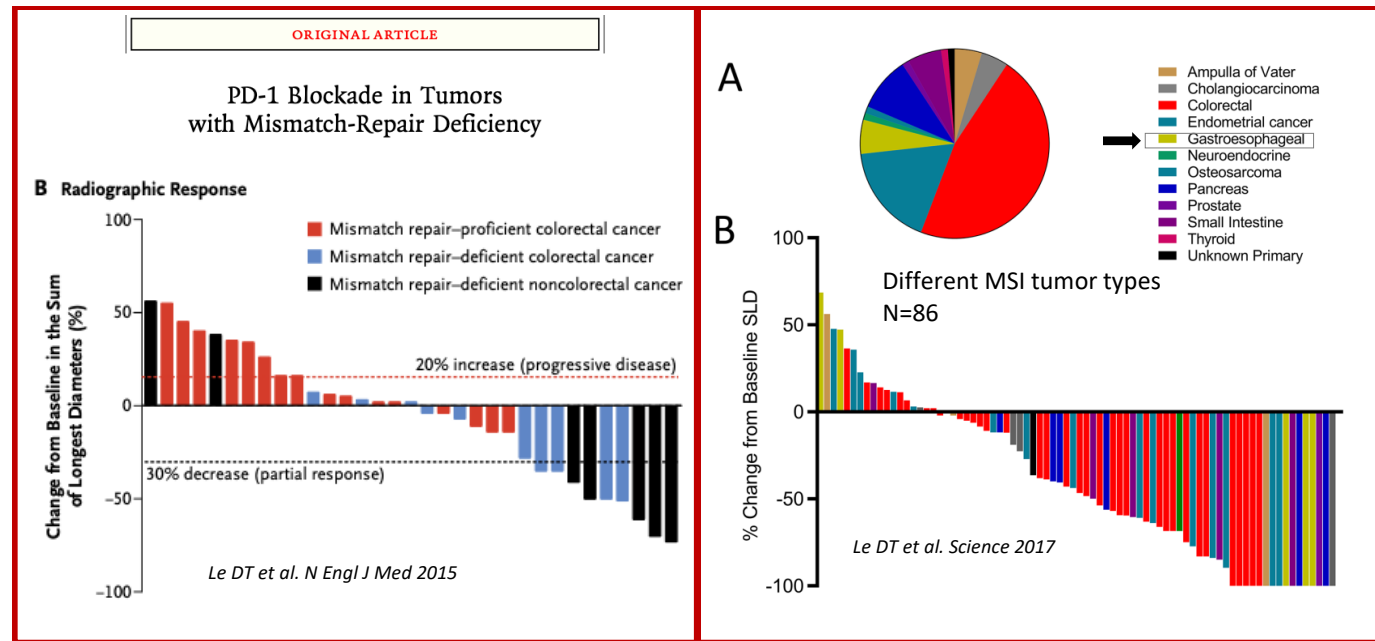
Cas particulier des tumeurs MSI (pas de phase III dédiée)

ESTOMAC (analyse sous-groupes CM 649)



Shitara Nature 2022

Toutes tumeurs MSI ≥ L2 (phase II non randomisées)



Tumeurs MSI métastatiques

AMM EU (24/03/2022)

Pembrolizumab en L2+

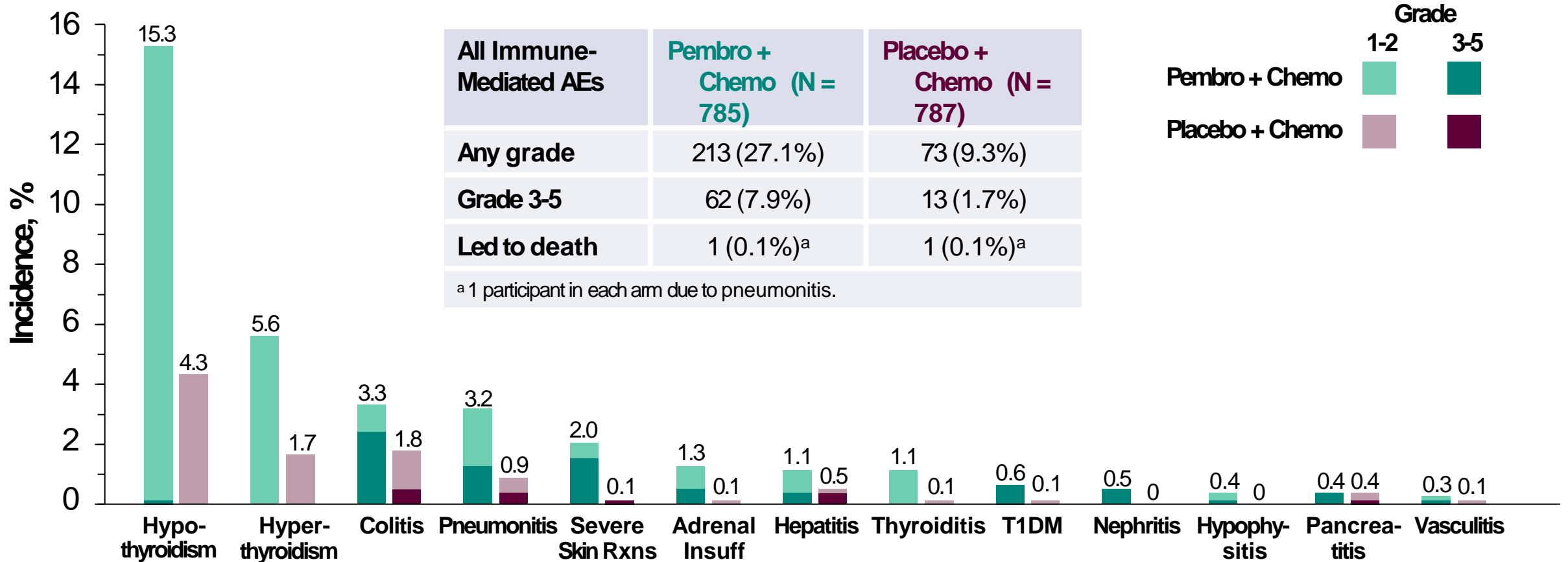


HAS (04/01/2023)

Avis défavorable au remboursement
SMR insuffisant (pas d'ASMR)

KEYNOTE-859

Immune-Mediated Adverse Events



Immune-Mediated Adverse Events with Incidence ≥ 2 Participants

Insuff, insufficiency; rxns, reactions; T1DM, type 1 diabetes mellitus.

Events were considered regardless of attribution to treatment by the investigator. Related terms were included in addition to the specific terms listed.

Data cutoff date: October 3, 2022.