

Immunothérapie et cancers oesogastriques

Où en sommes nous?

Prof. Antoine Adenis

ICM/IRCM/SIRIC Montpellier cancer, France

Université Catholique, Lille, France

Liens d'intérêt

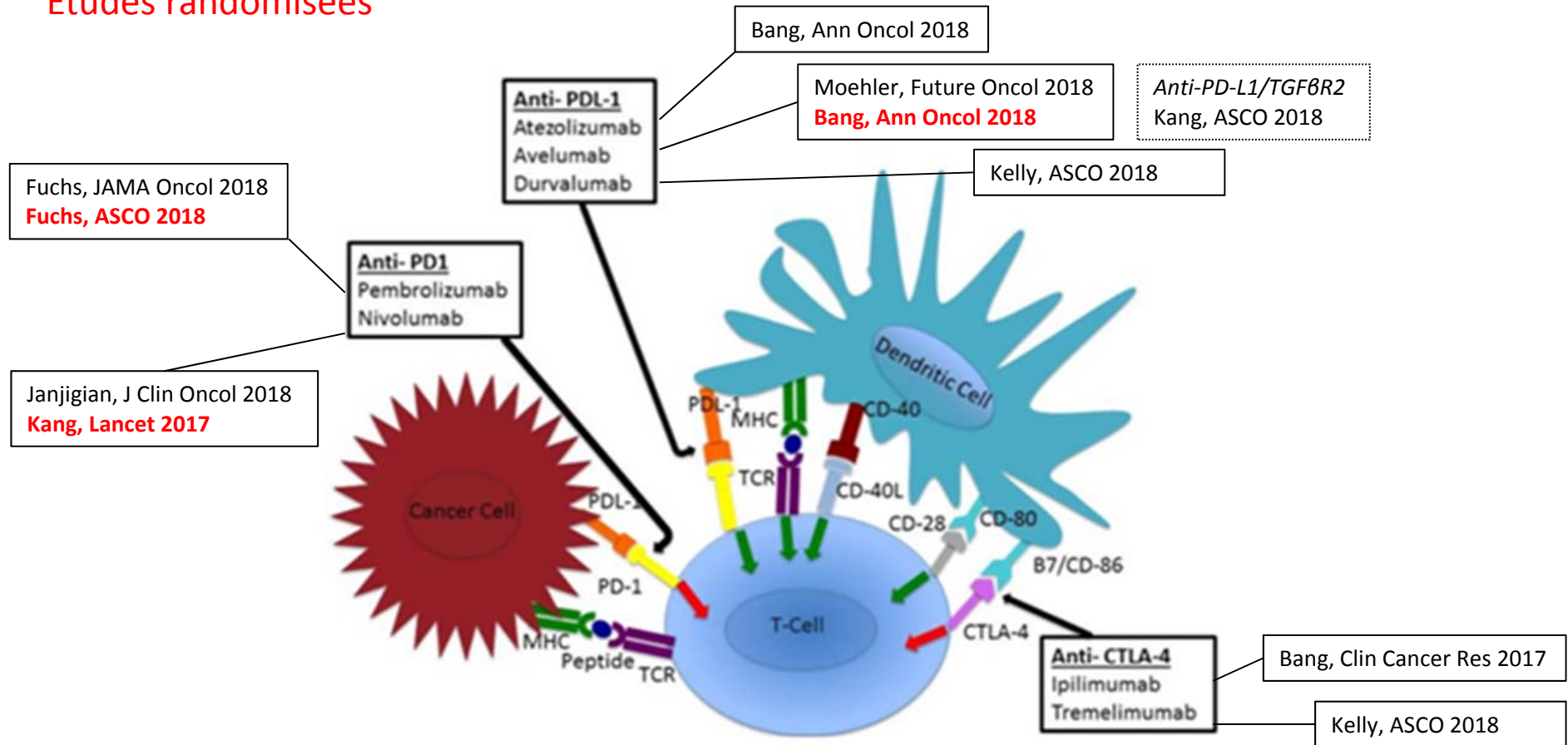
- BAYER SA: recherche clinique, conseil
- BEIGENE: recherche clinique
- BMS: recherche clinique, conférencier, conseil
- MERCK KGaA: recherche clinique
- MERCK/MSD: recherche clinique, conférencier, conseil
- SANOFI: recherche clinique
- SERVIER: conférencier, conseil

Cancers oesogastriques métastatiques

- cancers gastriques ou de la JOG HER négatifs:
 - 1ère ligne: Fluoropyrimidine + sel de platine (RR: 25–50%, OS: 8–12 mo)
 - 2ème ligne: Docetaxel, Paclitaxel, Irinotecan, “Ramucirumab” + Paclitaxel
- cancers gastriques ou de la JOG HER positifs:
 - Fluoropyrimidine + sel de platine + trastuzumab
- **Limites des traitements actuels**
 - Réponses de courte durée
 - Toxicité associée à la chimiothérapie: 20-60% de d'événements sévères
 - Pas de longs survivants

I/O et cancers œsogastriques

Etudes randomisées



Avelumab vs chimiothérapie au choix du médecin dans les cancers gastriques et JOG métastatiques pré-traités

- 371 pts, 25% pts asiatiques, PD-L1: 23%
- Avelumab vs chimio (49% IRI, 29% PCL)
- > 2 lignes antérieures, PO: mSG (4 -> 6 m)
- Stratification: Asie vs non-Asie
- ORR: 2% vs 4% (chimio)
- excellent profil de toxicité (EI gr.3-4 = 10% avec velumab)

Etude négative sur son objectif principal

	Median OS, months (95% CI)	6-month OS rate (95% CI)
Avelumab (n = 185)	4.6 (3.6–5.7)	41.0% (33.7–48.1)
Chemotherapy (n = 186)	5.0 (4.5–6.3)	45.0% (37.6–52.1)

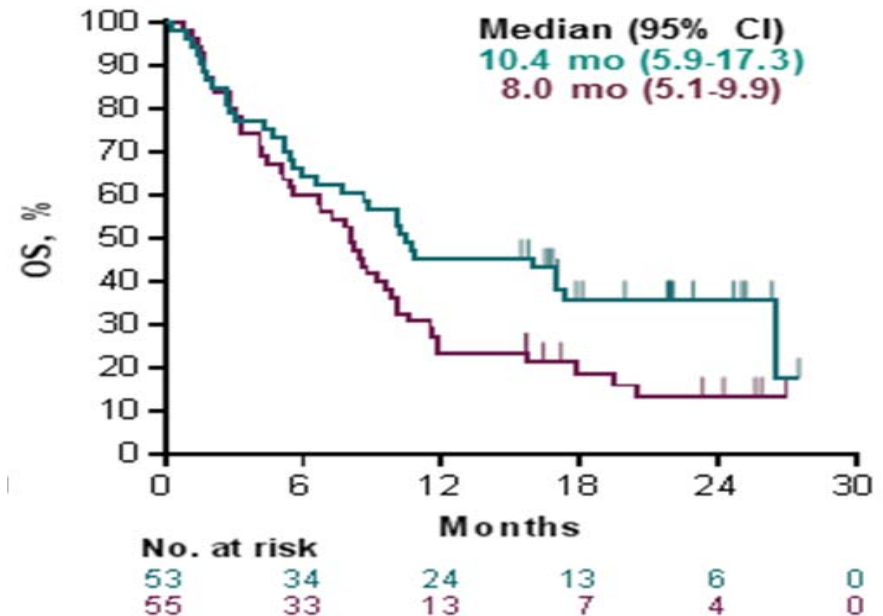
Pembrolizumab vs Paclitaxel dans les cancers gastriques et JOG métastatiques pré-traités (KN-061)

- 592 pts (Asie, US, EU), PD-L1 (CPS): tout
- Pts en échec de FU/platinum
- Pembro 200 mg vs PCT 80 mg/m² à J1, J8, et J15 de cycles de 4 sem.
- OP: SG & SSP sur tumeurs CPS ≥ 1
- Stratification : region, ECOG PS, TTP sous chimio de 1^{ere}-ligne, CPS (<1 vs ≥ 1)

$$\text{CPS} = \frac{\text{PD-L1}^+ \text{ cells (cancer cells, lymphocytes and macrophages)}}{\text{viable-cancer cells}} \times 100$$

CPS ≥ 10

Events/ Pts	HR (95% CI)
34/53	0.64
46/55	(0.41-1.02)



Fuchs C, et al. ASCO 2018
Shitara K, et al. Lancet 2018

Comment interpréter cette étude KN-061?

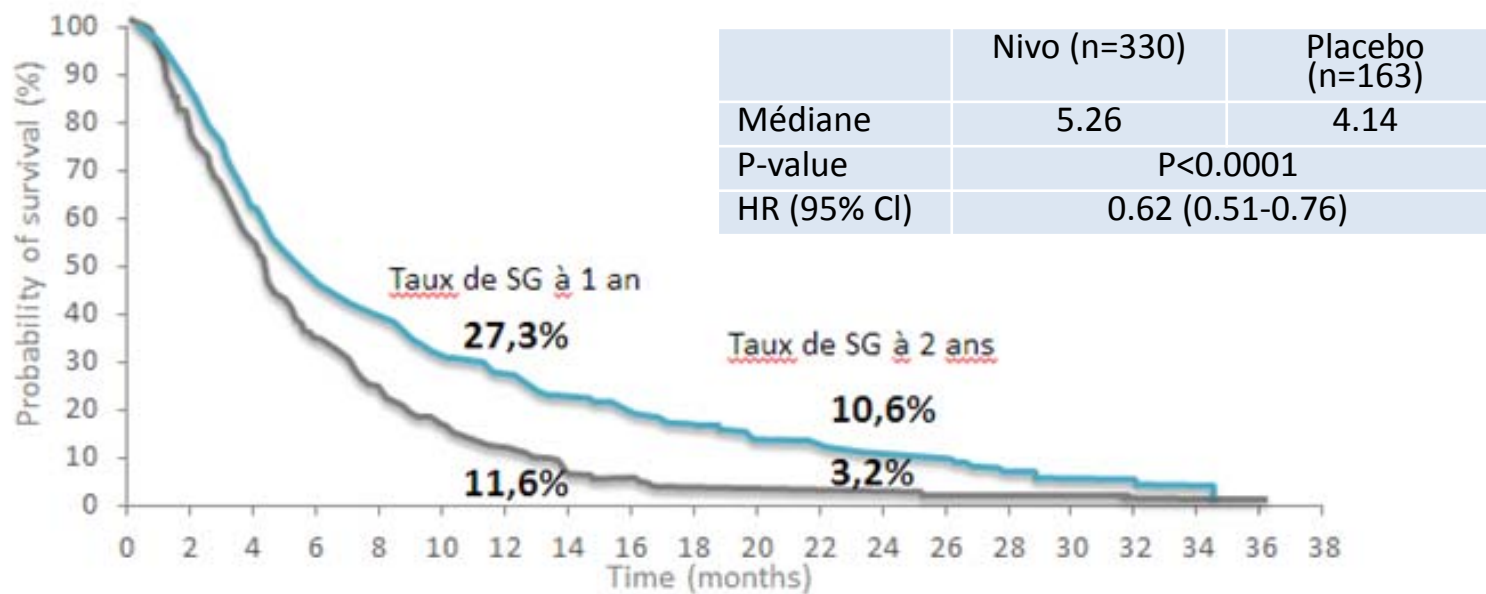
- Par rapport au PCL, le Pembro n'améliore pas la survie des pts avec ADK gastrique métastatique, PD-L1 CPS ≥ 1 , en 2ème ligne de chimio.

- ✓ Ces résultats sont toutefois encourageants:
 - Profil de tolérance (EI gr3-4: 14% vs 35%), durée de rép. (18m chez CPS>1)
 - Survie
 - Plateau à 20 mois, et apparent bénéfique chez les PD-L1 CPS ≥ 10
 - Le croisement initial des courbes pourrait être en rapport avec le temps nécessaire qu'il faut pour obtenir une réponse tumorale de type immunitaire. Analyse post-hoc de la SG tenant compte du croisement des courbes: LR pondéré, $p=0.0009$
 - PD-L1 CPS ≥ 1 peut-être pas le meilleur marqueur pour sélectionner les pts !

Nivolumab vs Pbo dans les cancers gastriques et JOG métastatiques pré-traités (Attraction-2)

- 493 pts, randoM 2:1, PD-L1 tout venant
- Nivolumab (3 mg/kg) vs Pbo / 2 sem
- ≥ 2 lignes antérieures, PO: SG
- ORR: 11,5%, mDOR: 9mo
- Excellent profil de tolérance (EI gr.3-4 < 10% avec nivolumab)

Kang YK, et al. Lancet 2017



Satoh T, et al. ESMO 2018

MSI: un facteur prédictif de réponse et de survie

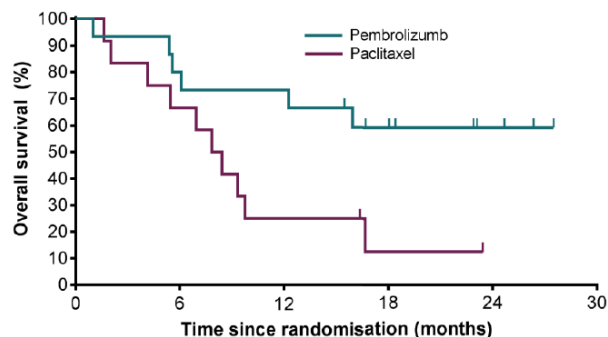
Checkmate 032,
Janjigian, J Clin Oncol 2018

SG 12m	Nivo3 N=59	Nivo1-IPI3 N=49	Nivo3-IPI1 N=52
MSI-H	N=7, SG 12m: 57%	N=2, SG 12m: 50%	N=2, SG 12m: 50%
Non MSI-H	N=18, SG 12m: 33%	N=21, SG 12m: 32%	N=22, SG 12m: 23%

Keynote 061
Shitara, Lancet 2018

Keynote 059,
Fuchs, JAMA Oncol 2018

Figure S3: Kaplan-Meier analysis of overall survival in a post-hoc analysis of patients with MSI-H tumours, regardless of PD-L1 combined positive score.



Number at risk (censored)	0	6	12	18	24	30
Pembrolizumab	15 (0)	12 (0)	11 (0)	6 (2)	3 (6)	0 (9)
Paclitaxel	12 (0)	8 (0)	3 (0)	1 (1)	0 (2)	0 (2)

N=174/259	MSI-H N=7	Non MSI-H N=167
réponse	57,1%	9%

Le futur de l'I/O dans les cancers de l'estomac?

Propositions	Les pistes
✓ Mieux cibler l'activité des anti-PD1/PDL1	<ul style="list-style-type: none">• CPS>10, MSI• signatures spécifiques (INF8, TEM), EBV+,....• Charge mutationnelle• Sous-types moléculaires, TILs, clonalité de TCR, Microbiote

Le futur de l'I/O dans les cancers de l'estomac?

Propositions	Les pistes
✓ Mieux cibler l'activité des anti-PD1/PDL1	<ul style="list-style-type: none">• CPS>10, MSI• signatures spécifiques (INF8, TEM), EBV+,....• Charge mutationnelle• Sous-types moléculaires, TILs, clonalité de TCR, Microbiote
✓ Cibler autrement l'immunité anti-tumorale	<ul style="list-style-type: none">• IDO, LAG3, TIM3, adénosine, CD39....• Association d'I/O

Le futur de l'I/O dans les cancers de l'estomac?

Propositions	Les pistes
✓ Mieux cibler l'activité des anti-PD1/PDL1	<ul style="list-style-type: none">• CPS>10, MSI• signatures spécifiques (INF8, TEM), EBV+,....• Charge mutationnelle• Sous-types moléculaires, TILs, clonalité de TCR, Microbiote
✓ Cibler autrement l'immunité anti-tumorale	<ul style="list-style-type: none">•IDO, LAG3, TIM3, adénosine, CD39....• Association d'I/O
✓ Associer à d'autres traitements	<ul style="list-style-type: none">• anti-angiogéniques (ramucirumab, bevacizumab)• Biothérapies (TGFβ –trap, anti-HER2, anti-métalloprotéases)• chimiothérapie,• radiothérapie...(pour les JOG)

Le futur de l'I/O dans les cancers de l'estomac?

Propositions	Les pistes
✓ Mieux cibler l'activité des anti-PD1/PDL1	<ul style="list-style-type: none"> • CPS>10, MSI • signatures spécifiques (INF8, TEM), EBV+,.... • Charge mutationnelle • Sous-types moléculaires, TILs, clonalité de TCR, Microbiote
✓ Cibler autrement l'immunité anti-tumorale	<ul style="list-style-type: none"> • IDO, LAG3, TIM3, adénosine, CD39.... • Association d'I/O
✓ Associer à d'autres traitements	<ul style="list-style-type: none"> • anti-angiogéniques (ramucirumab, bevacizumab) • Biothérapies (TGFβ –trap, anti-HER2, anti-métalloprotéases) • chimiothérapie, • radiothérapie...
✓ Gérer l'hétérogénéité	<ul style="list-style-type: none"> • H temporelle: prélèvements récents • H intra-tumorale: multiplier les points d'analyse

Le futur de l'I/O dans les cancers de l'estomac?

Propositions	Les pistes
✓ Mieux cibler l'activité des anti-PD1/PDL1	<ul style="list-style-type: none"> • CPS>10, MSI • signatures spécifiques (INF8, TEM), EBV+,.... • Charge mutationnelle • Sous-types moléculaires, TILs, clonalité de TCR, Microbiote i
✓ Cibler autrement l'immunité anti-tumorale	<ul style="list-style-type: none"> • IDO, LAG3, TIM3, adénosine, CD39.... • Association d'I/O
✓ Associer à d'autres traitements	<ul style="list-style-type: none"> • anti-angiogéniques (ramucirumab, bevacizumab) • Biothérapies (TGFβ –trap, anti-HER2, anti-métalloprotéases) • chimiothérapie, • radiothérapie...
✓ Gérer l'hétérogénéité	<ul style="list-style-type: none"> • H temporelle: prélèvements récents • H intra-tumorale: multiplier les points d'analyse
✓ Adapter la méthodologie statistique à l'I/O	<ul style="list-style-type: none"> • Kaplan-Meier pondéré

Merci pour votre attention !

