

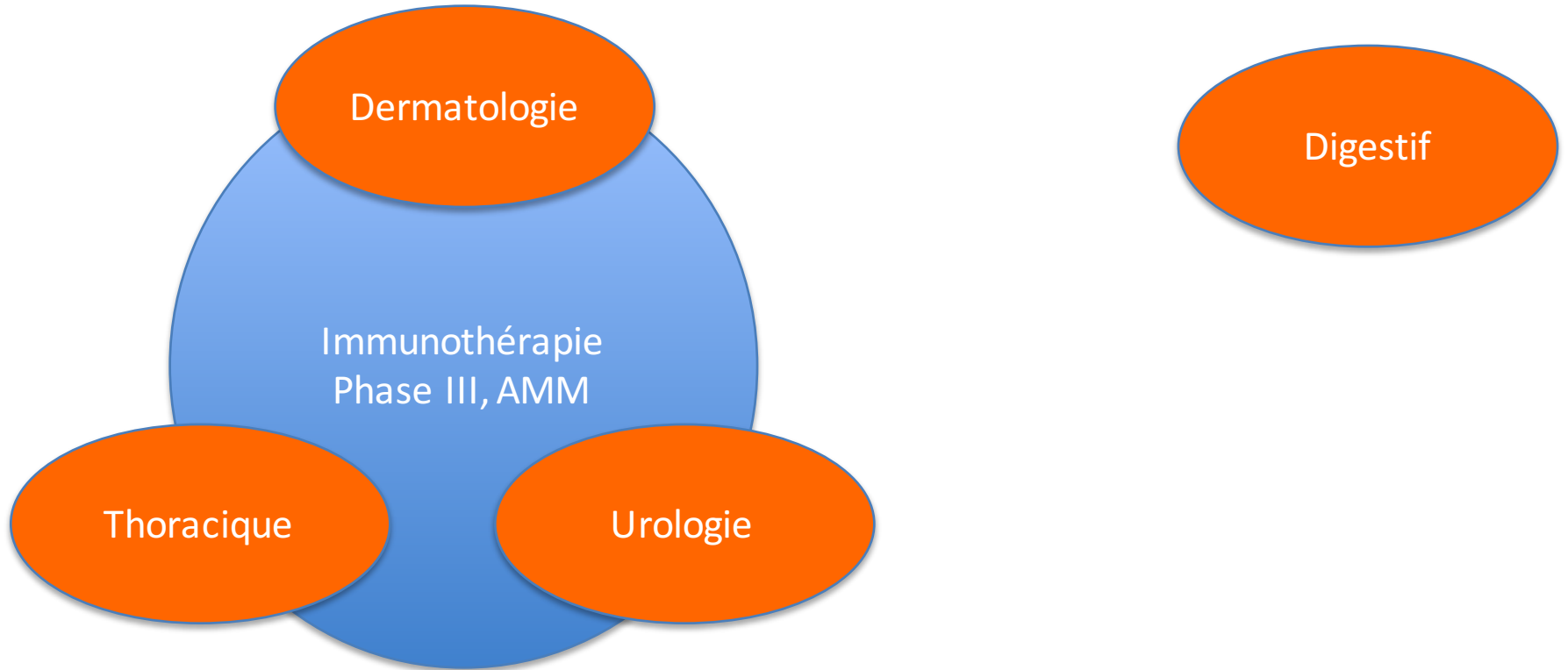


Nouvelles molécules en cancérologie digestive

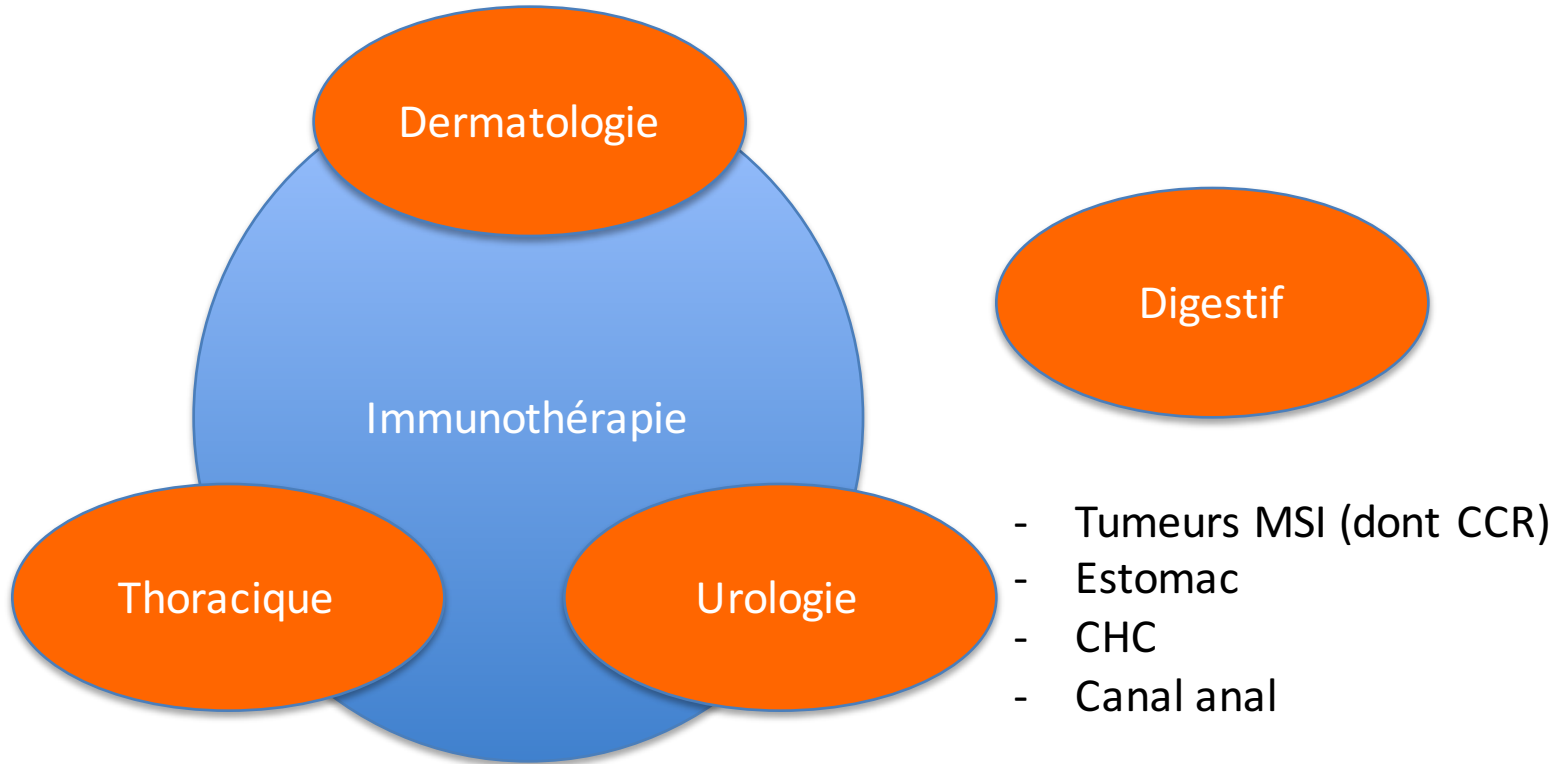
Dr A. DROUILLARD
CHU DIJON

L'immunothérapie en oncologie digestive

L'immunothérapie en oncologie

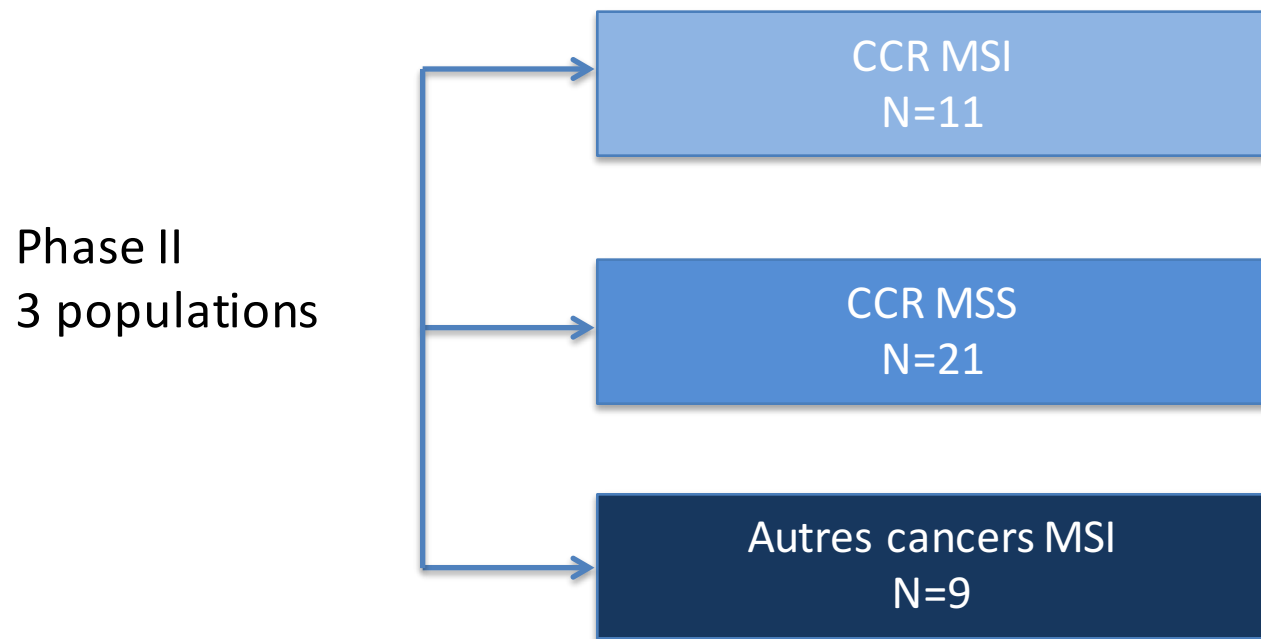


L'immunothérapie en oncologie



Immunothérapie et cancer MSI: Des arguments d'efficacité des anti-PD1

- **Pembrolizumab: Anti-PD1 10 mg/kg/14j**

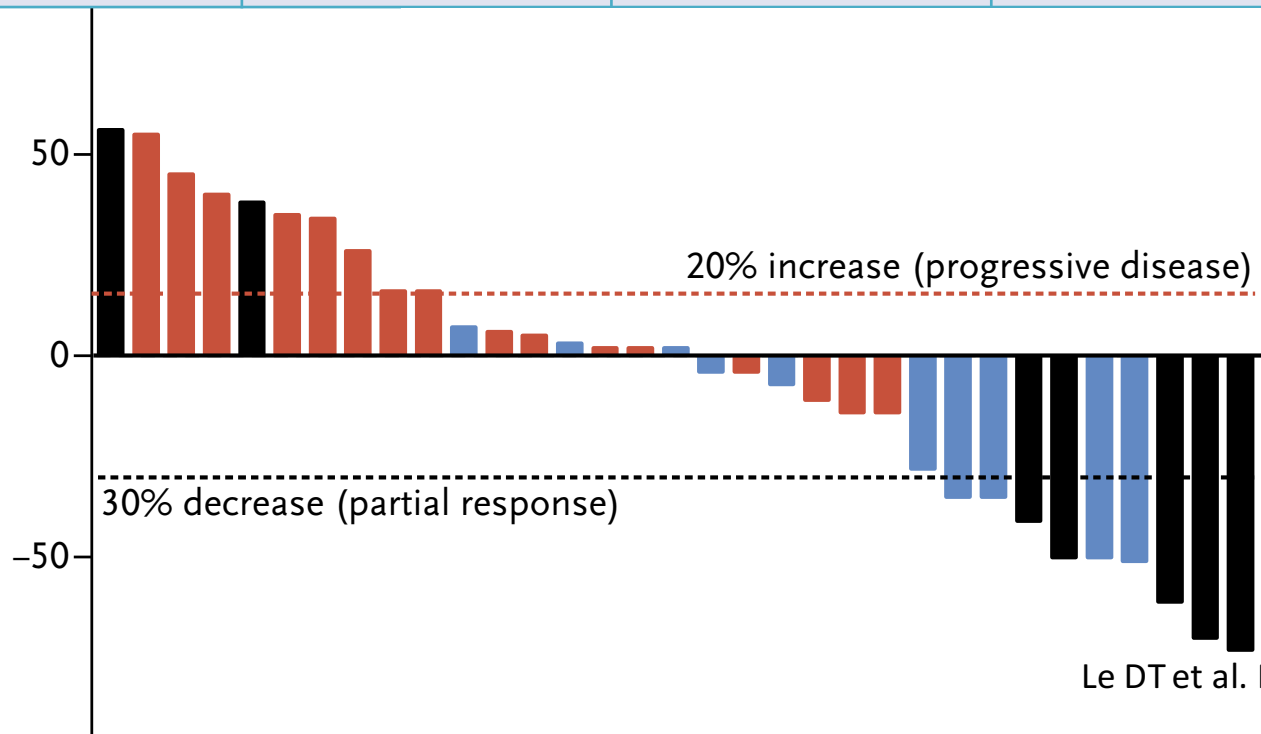


Objectif principal:

- iSSP à 20 semaines = SSP selon les critères iRecist
- Taux de réponse objective

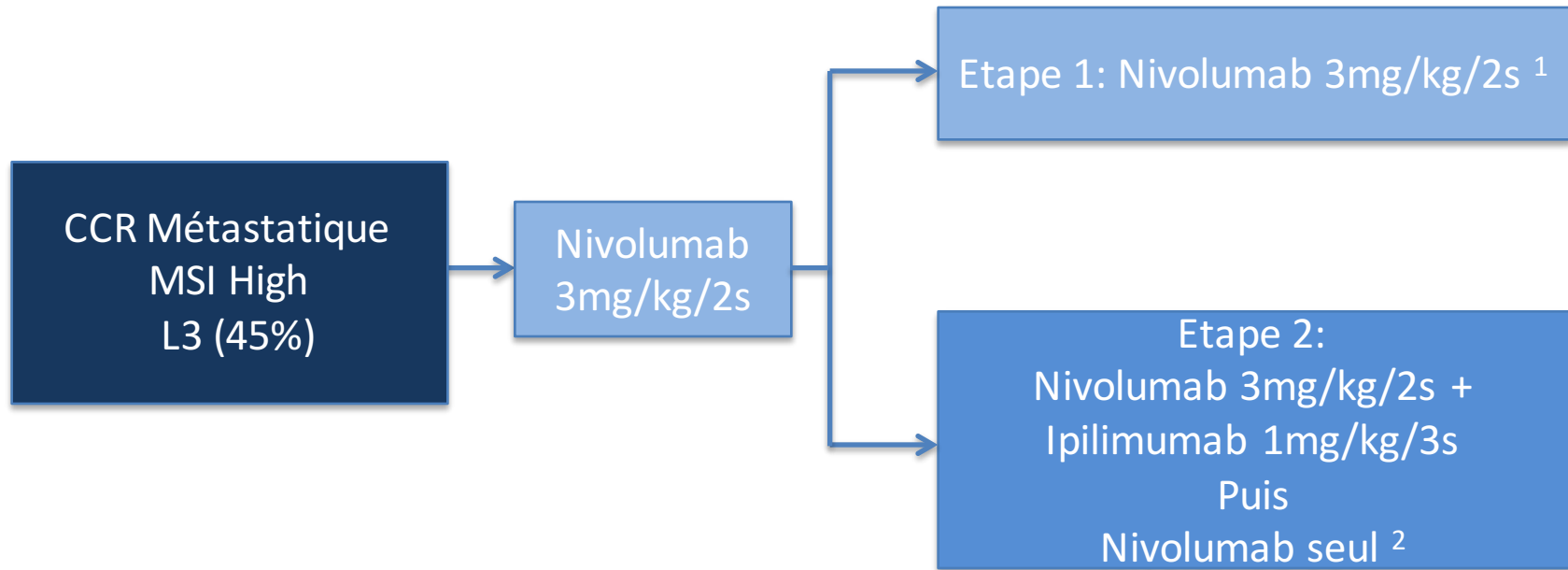
Statut MSI: des arguments d'efficacité des anti-PD1 Pembrolizumab

	CRC MSI	CRC MSS	Autres cancers MSI
<i>N</i>	10	18	7
Taux de réponse objective	40%	0%	71%
Taux de SSP à 20 sem	78%	11%	67%



Cancer colorectal MSI: Des arguments d'efficacité des anti-PD1

- Phase I/II **Checkmate 142**: Anti-PD1 +/- Anti-CTLA4



Objectif principal : taux de réponse RECIST investigateur

Objectif secondaire : taux de réponse RECIST centralisée, SSP, SG, tolérance

1- Overman MJ et al. Lancet Oncol, 2017

2- Overman MJ et al. J Clin Oncol, 2018

Cancer colorectal MSI: une efficacité des anti-PD1

	Nivolumab N=74
Taux de réponse, n (%)	24 (32)
Meilleure réponse, n (%)	
Réponse complète	0
Réponse partielle	22 (30)
Stabilité	25 (34)
Progression	21 (28)
ND	4 (5)
Contrôle de la maladie > 12 sem	47 (64)

Actualisation ASCO GI 2018:
(Suivi médian 21,2 mois)

→ Chez les patients < L3:
- Taux de réponse 52 %
- Maladie contrôlée 81%

→ SSP 18 mois: 44%

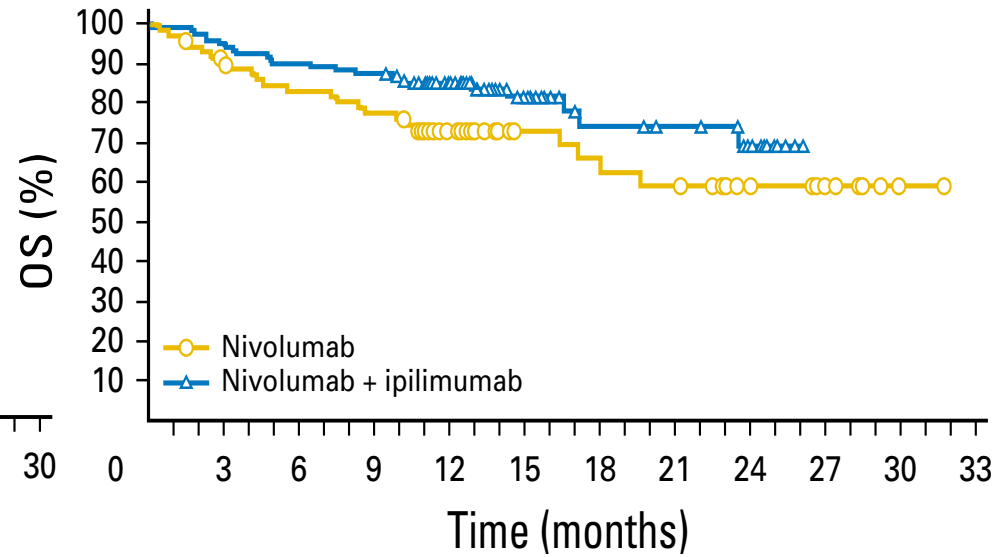
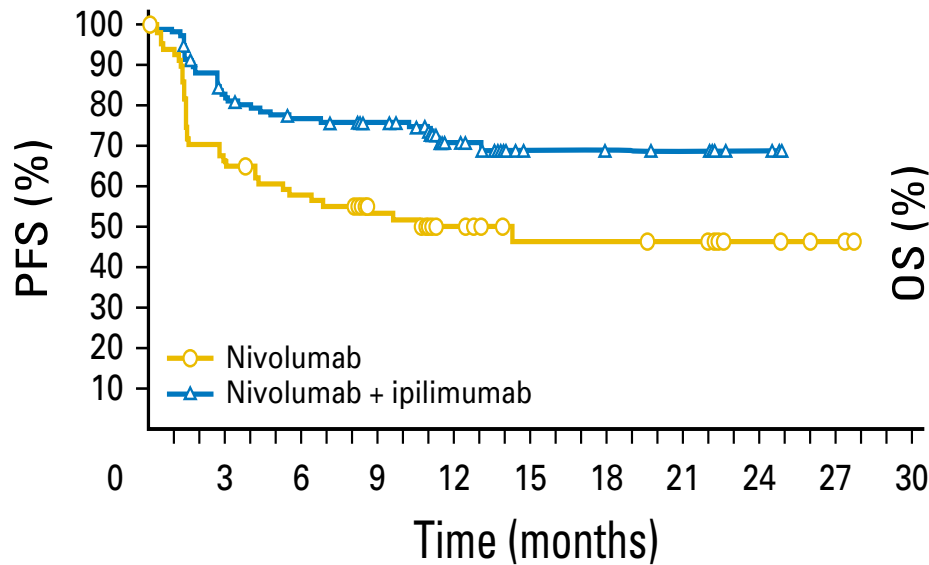
→ SG 18 mois: 67%

Cancer colorectal MSI: Une efficacité des anti-PD1

	Nivolumab N=74	Nivolumab + Ipilimumab N=119
Taux de réponse, n (%)	24 (32)	65 (55)
Meilleure réponse, n (%)		
Réponse complète	0	4 (3)
Réponse partielle	22 (30)	61 (51)
Stabilité	25 (34)	37 (31)
Progression	21 (28)	14 (12)
ND	4 (5)	3 (3)
Contrôle de la maladie > 12 sem	47 (64)	95 (80)

- Tolérance: 29% de toxicité grade $\frac{3}{4}$ (\nearrow transaminases, prurit)

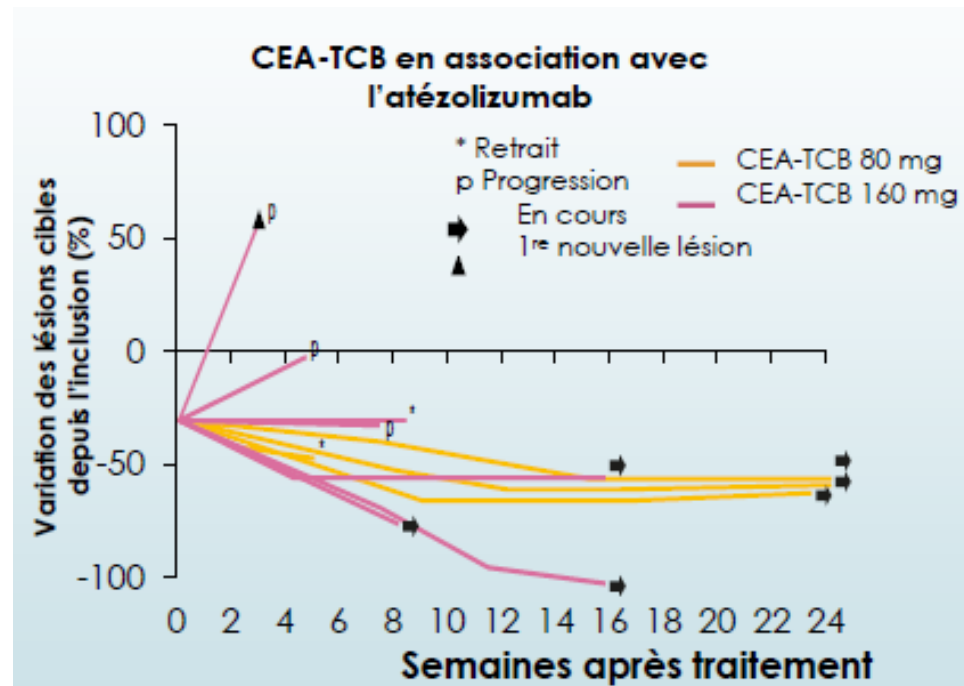
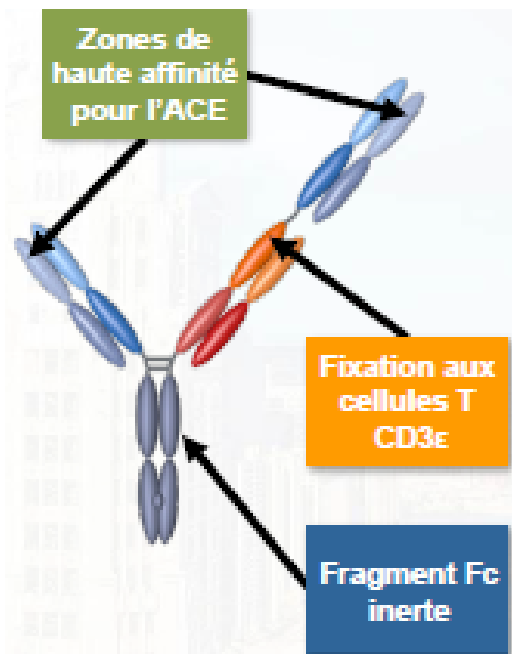
Cancer colorectal MSI



→ Association anti-PD1 et anti-CTLA4:

- Survie sans progression à 12 mois: 71% (ic95% 61,4 – 78,7)
- Survie globale à 12 mois : 85% (ic95% 77 – 90,2)

Cancer colorectal MSS: CEA-TCB : Anticorps bispécifique CD3-ACE



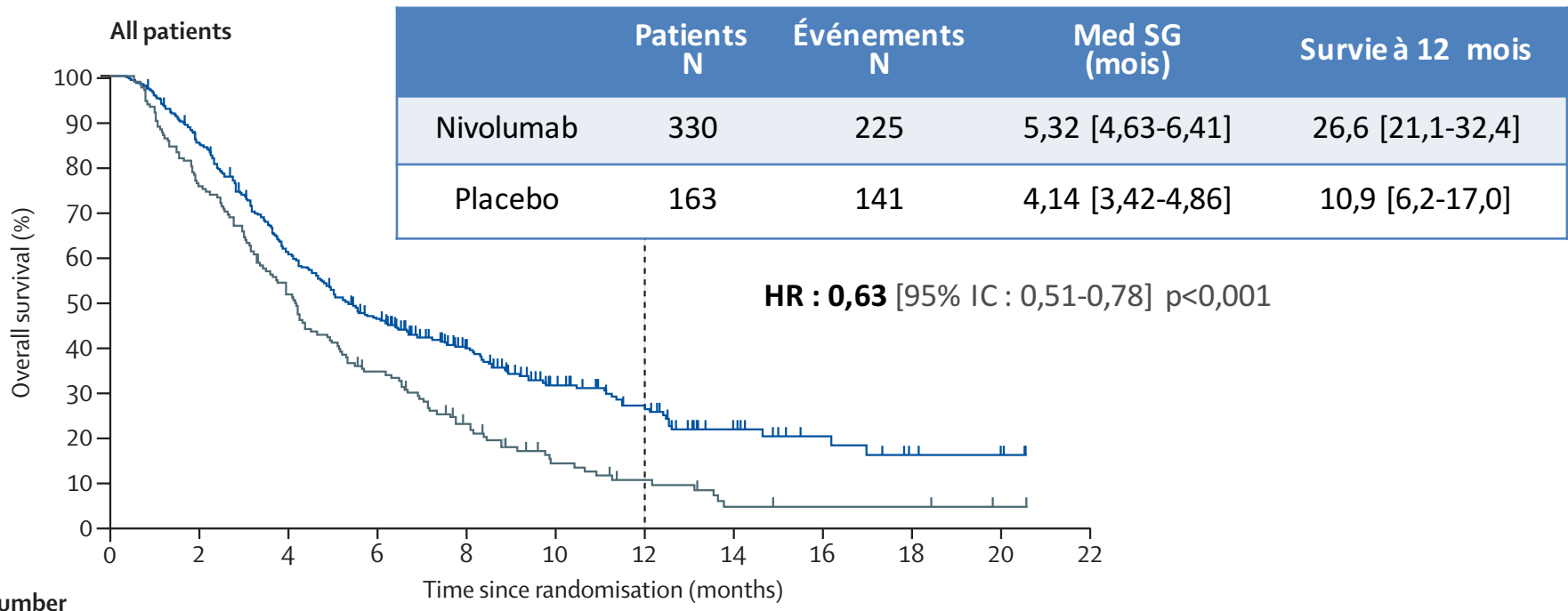
- Activité prometteuse dans les CCR (dont MSS) à partir de la 3eme ligne
- Etude de phase I devant être confirmée

Cancer gastrique /JOG avancé

Anti-PD1 et cancer gastrique

Attraction-2

- Phase III randomisée, asiatique avec Nivolumab
- ADK gastrique/cardia avancés en 3ème ligne (N=493)



- Première phase III positive avec les anti-PD1
- A confirmer sur une population occidentale

Carcinome hépatocellulaire

Carcinome hépatocellulaire et immunothérapie

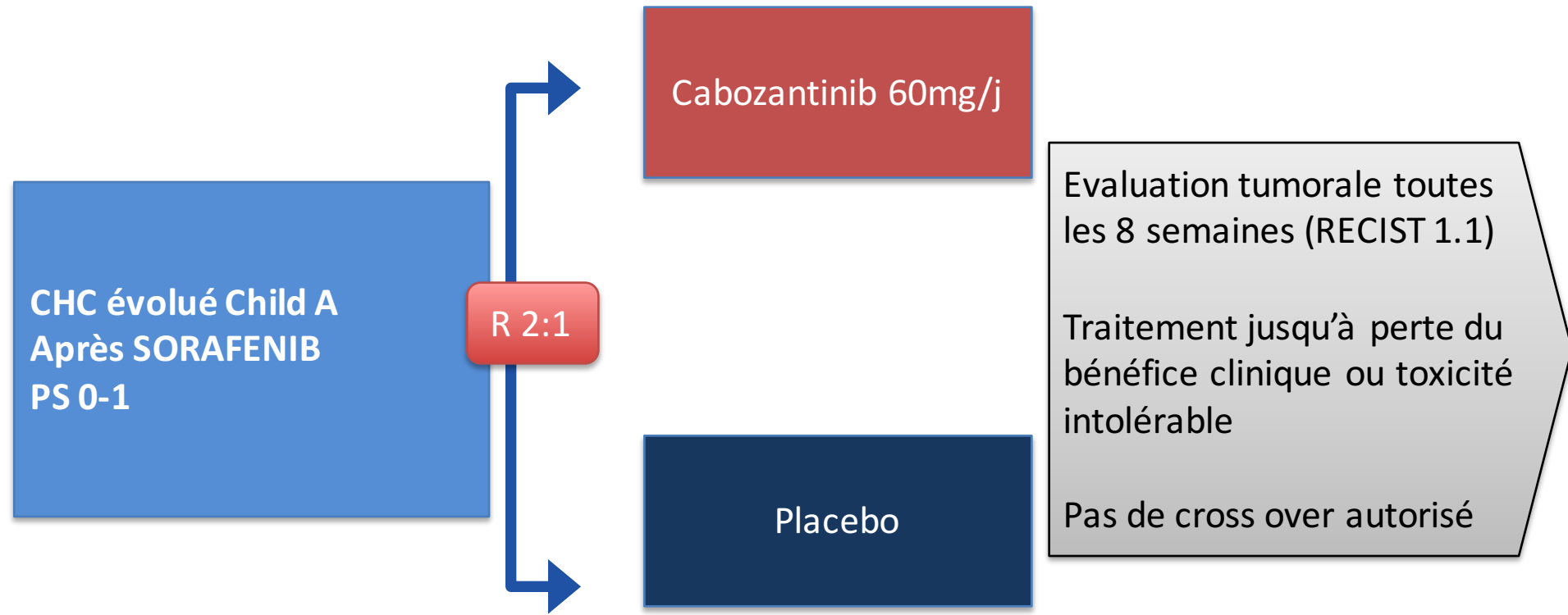
- Nivolumab¹: Phase II, CHC prétraité ou non par sorafenib, Child \leq B7
Taux de réponse objective : 20%
Survie globale de l'ordre de 50 mois
- Pembrolizumab²: Phase II, après échec du sorafenib, Child \leq B7
Taux de réponse objective : 17%
Contrôle de la maladie: 61%
Survie globale non atteinte

1- Crochenzi TS et al. Lancet Oncol, 2017

2- Zhu AX et al, ASCO GI, 2018

ETUDE CELESTIAL

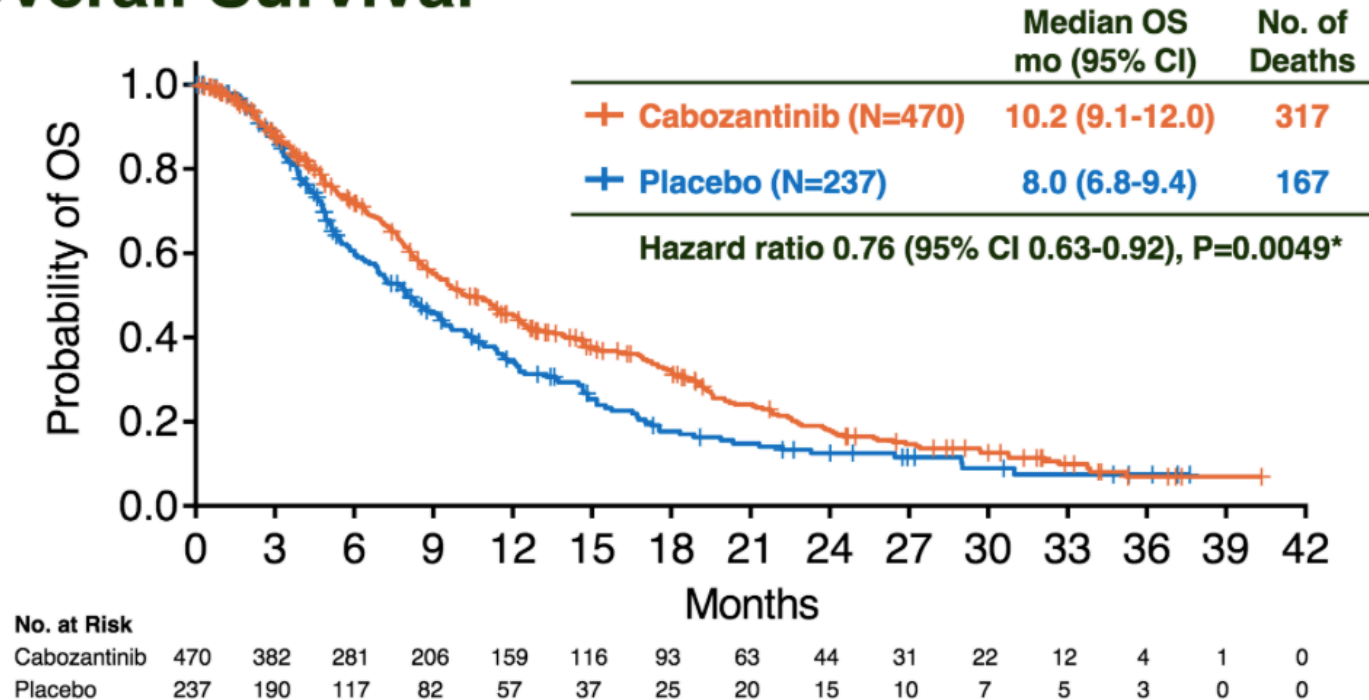
- Cabozantinib: TKI multi-cibles
- Phase III randomisée, en double aveugle, n=707 Patients



- Objectif principal : survie globale

ETUDE CELESTIAL

Overall Survival

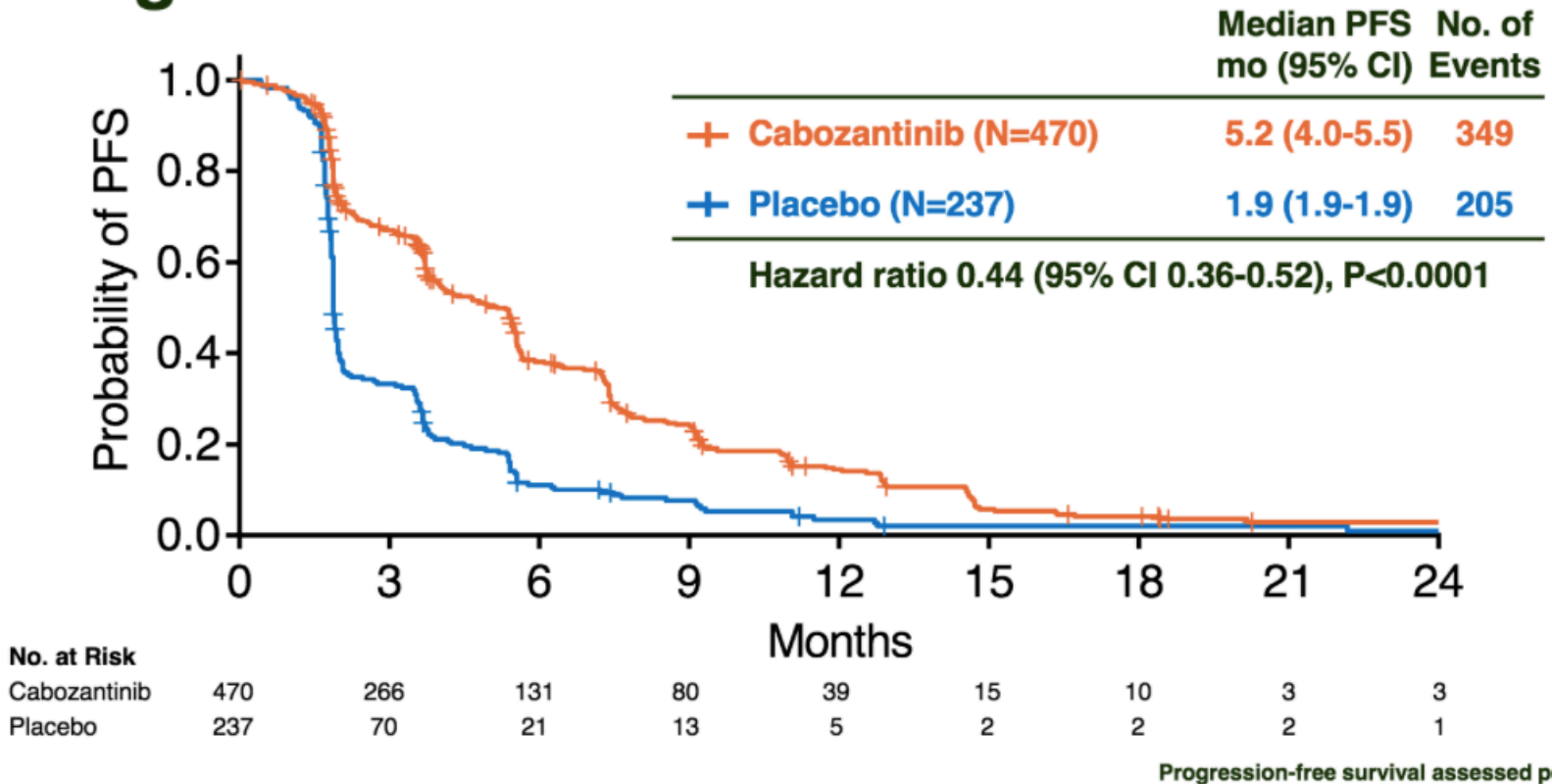


*Critical p-value ≤ 0.021 for second interim analysis

- Le Cabozantinib est une nouvelle drogue ayant montré son efficacité dans le CHC réfractaire
- Attention Toxicité grade 3/4: 58% (syndrome main-pied, HTA)

ETUDE CELESTIAL

Progression-free Survival



- Le Cabozantinib est une nouvelle drogue ayant montré son efficacité dans l'HCC réfractaire
- Attention Toxicité grade 3/4: 58% (syndrome main-pied, HTA)

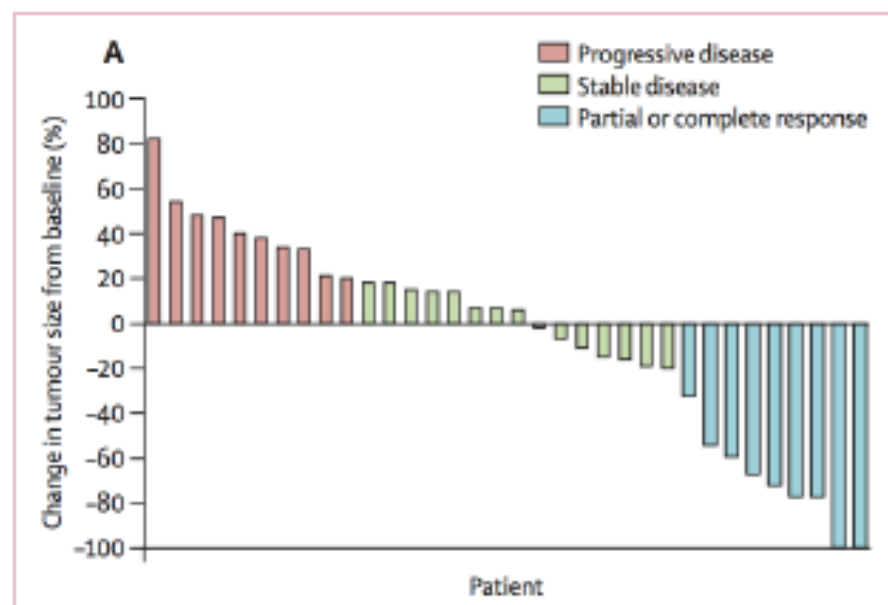
Conclusion

- Il est indispensable d'inclure les MSI (dont les cancers colorectaux) dans des essais de phase III évaluant l'immunothérapie
- Des études sont en cours dans les CCR MSS (Association anti-MEK, stimuler la réponse immunitaire)
- Des avancées dans le cancer de l'estomac et le CHC qui restent à confirmer par des phases III

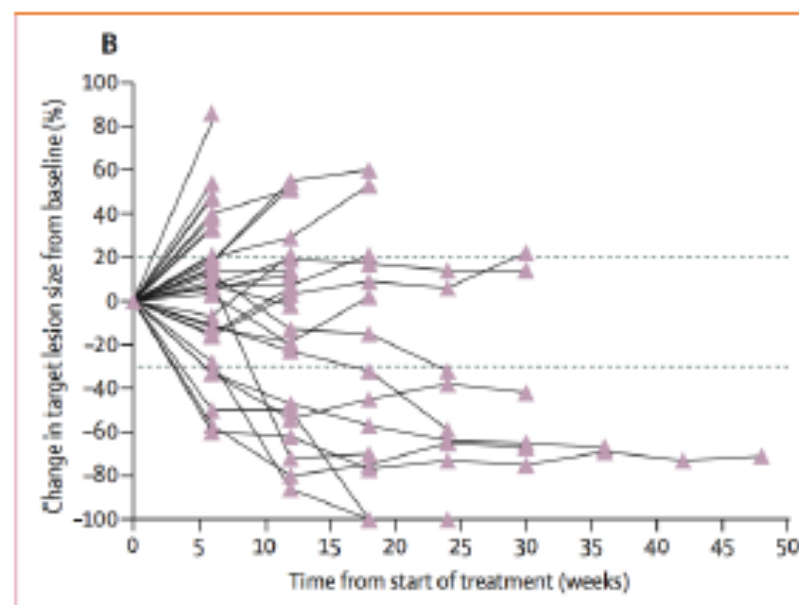
Canal anal M+ : 1^{ère} étude de phase 2

Anti-PD1 (Nivo) phase 2 monobras en L2 (NCI9673)

N = 37, (dont 2 HIV+ CD4>300) ; **Pré-traités (≥L2)**, Nivo : 3 mg/kg toutes les 2 semaines



Taux de réponse objective 24%



Durée médiane de réponse : 5.8 mois

Facteurs prédictifs tumoraux : taux intra-tumoral de lymphocytes T CD8 et taux de PDL1 > 40%

Prochain essai : Nivo + Ipi