

*Convergences entre Endoscopie et Oncologie Digestive: 18 juin 2021; Lyon*

# **Immunothérapie et TNCD: Quelle reconnaissance ?**

Nicolas Williet, M.D, PhD  
Service d'hépatogastroentérologie de Saint-Etienne

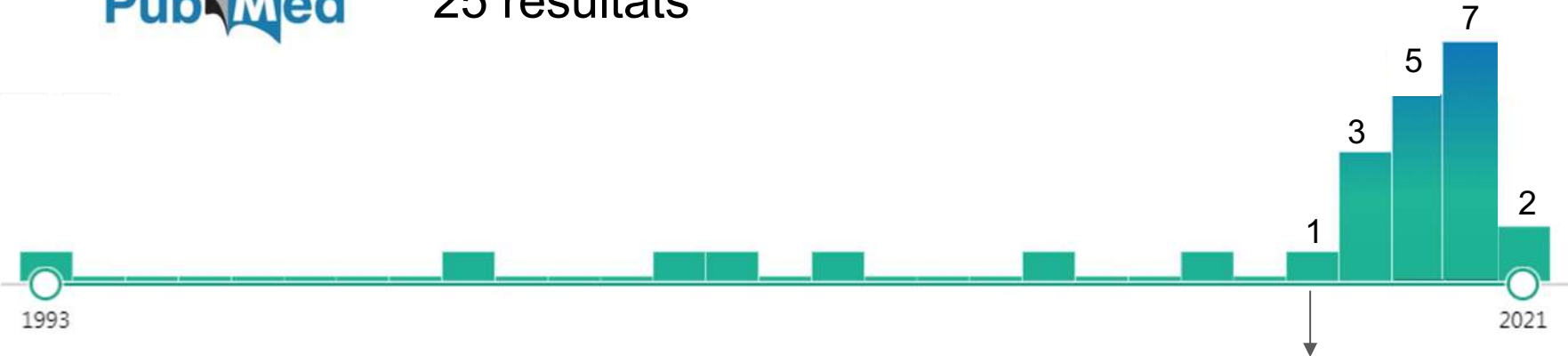


# Phases III sur immunothérapie en cancérologie Digestive



PubMed

25 résultats



vaccinothérapie, immunothérapie "aspécifique"


Essais négatifs

2017

# TNCD et immunothérapie (<https://www.snfge.org/tncd>)

Organes	Dernières MaJ	Sujet abordé TNCD	Drogues (TNCD)	AMM	Remboursement
Colon M+	22/02/2021	Oui	Pembro, Nivo+/-Ipi, Ave	Oui (Jan21)	Non
Pancréas	24/01/2021	Oui	Durva (Eval)	Non	
CHC	19/03/2019	Oui	Atezo, Treme, Nivo, Pembro, Ave	Oui (Nov20)	Fev 2021
Oesophage	23/09/2016	<b>Non</b>		Non	
Estomac	24/06/2019	Oui	Nivo, Prembro, Avelumab	Non	
Biliaire	16/12/2019	Oui	Durva+Treme, Nivo (Eval)	Non	
TNE	17/03/2020	Oui	Nivo+IPI (Eval)	Non	
Canal anal	14/04/2020	Oui	Pembro, Nivo, Atezo (Ph II)	Non	
Lymphome GI	21/12/2017	Oui	Rituximab	Oui	Jui 2014
Mésothéliome,	07/04/2020	Oui	Treme, Pembro, Nivo (Eval)	Non	
Pseudomyxome	04/02/2021	<b>Non</b>		Non	

# TNCD et immunothérapie (<https://www.snfge.org/tncd>)

Organes	Dernières MaJ	Sujet abordé TNCD	Drogues (TNCD)	AMM	Remboursement
<b>Colon M+</b>	22/02/2021	Oui	<b>Pembro</b> , Nivo+/-Ipi, Ave	<b>Oui (Jan21)</b>	<b>Non</b>
Pancréas	24/01/2021	Oui	Durva (Eval)	Non	
<b>CHC</b>	<b>19/03/2019</b>	Oui	<b>Atezo+Beva</b> , Treme, Nivo, Pembro, Ave	<b>Oui (Nov20)</b>	<b>Fev 2021</b>
Oesophage	23/09/2016	Non		Non	
Estomac	24/06/2019	Oui	Nivo, Pembro, Avelumab	Non	
Biliaire	16/12/2019	Oui	Durva+Treme, Nivo (Eval)	Non	
TNE	17/03/2020	Oui	Nivo+IPI (Eval)	Non	
Canal anal	14/04/2020	Oui	Pembro, Nivo, Atezo (Ph II)	Non	
<b>Lymphome GI</b>	21/12/2017	Oui	<b>Rituximab</b>	<b>Oui</b>	<b>Jui 2014</b>
Mésothéliome,	07/04/2020	Oui	Treme, Pembro, Nivo (Eval)	Non	
Pseudomyxome	04/02/2021	Non		Non	

# CHC





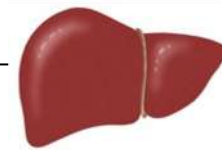
## Immuno en 2ème ligne?

- Nivolumab (Ph I/II CM040)
  - approbation FDA
  - l'EMA: non!
- Pembrolizumab
  - Ph III (KN 240): négative!



**Les immunothérapies** sont en cours de développement et font l'objet d'études de phase II et III en première ou seconde ligne. De multiples approches sont utilisées mais les traitements les plus développés sont les anti CTLA4 (tremelimumab (Sangro, Gomez-Martin et al 2013, Duffy, Ulahannan et al 2017)) et les anti-PD1 (nivolumab, pembrolizumab). Bien que les résultats des études de phase III de première ligne versus sorafénib ou de seconde ligne versus placebo soient encore en attente, des résultats très prometteurs ont déjà été obtenus en particulier avec le nivolumab dans l'étude CheckMate 040 (N inclus = 262), ouverte non-comparative de phase I/II avec cohorte d'expansion (el-khoueiry, sangro et al. 2017). Le profil de tolérance était excellent avec survenue de 6% d'effets indésirables graves (pemphigoïde bulleuse, insuffisance surrénale, cytolyse hépatique). Le taux de réponses selon les critères RECIST classiques était de 20% et le taux de survie à 9 mois > 75% avec une médiane de survie non atteinte (> 13 mois) lors de l'analyse des résultats. Ces résultats ont conduit à une approbation en deuxième ligne par la FDA aux Etats-Unis, mais pas par l'Agence européenne. De même, le pembrolizumab a été approuvé en deuxième ligne par la FDA sur la base des résultats d'une étude de phase II (Zhu, Finn 2018). Néanmoins, un communiqué de presse en date de Février 2019 indique que l'étude de phase III Keynote 240 qui comparait le pembrolizumab au placebo après échec du sorafénib n'a pas atteint ses objectifs (pas d'amélioration de la survie globale et de la survie sans progression par rapport au placebo), ne permettant pas de recommander l'utilisation de pembrolizumab en seconde ligne.

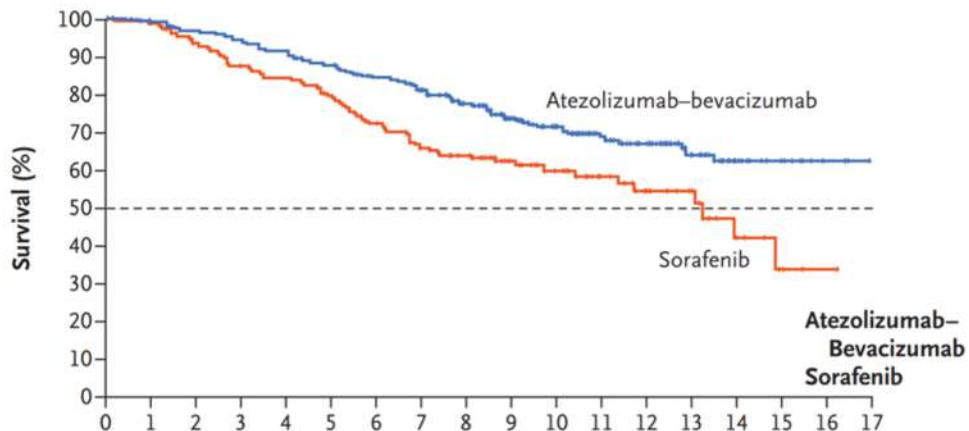
D'autres études de phase 3 combinant immunothérapies et TKI ou bevacizumab sont en cours. Ces associations donnent des résultats prometteurs dans les études de phase II avec des taux de réponse supérieurs à 30 % pour l'association bevacizumab-atézolizumab et 40 % pour l'association lenvatinib-pembrolizumab.



# CHC: le TNCD doit être remis à jour!

**ATEZO + BEVA: nouveau standard de 1ère ligne**

Overall Survival



**SG: NA vs 13.2 mois** HR=0.58 [0.42-0.79]

**SSP: 6.8 vs 4.3 mois** HR=0.59 [0.47-0.76]

**ORR: 27.3% vs 11.9%**

**DCR: 73.6% vs 55.3%**

**diarrhée (18.8% vs 49.4%) SMP (0.9% vs 48.1%)**

**Temps jusqu'à détérioration QdV: 11.2 vs 3.6 m**

AMM (Europe): **02 Nov 2020**

Remboursement



**03 fev 2021**





## CHC: le TNCD doit être remis à jour!

### AMM:

- CHC naïf de traitement systemique
- Child A
- PS-0/1
- non éligibles aux traitements locorégionaux ou en échec

Pas de contre-indication à la vaccination anti-COVID (au contraire!)

Traitement anti-VHB concomitant le cas échéant





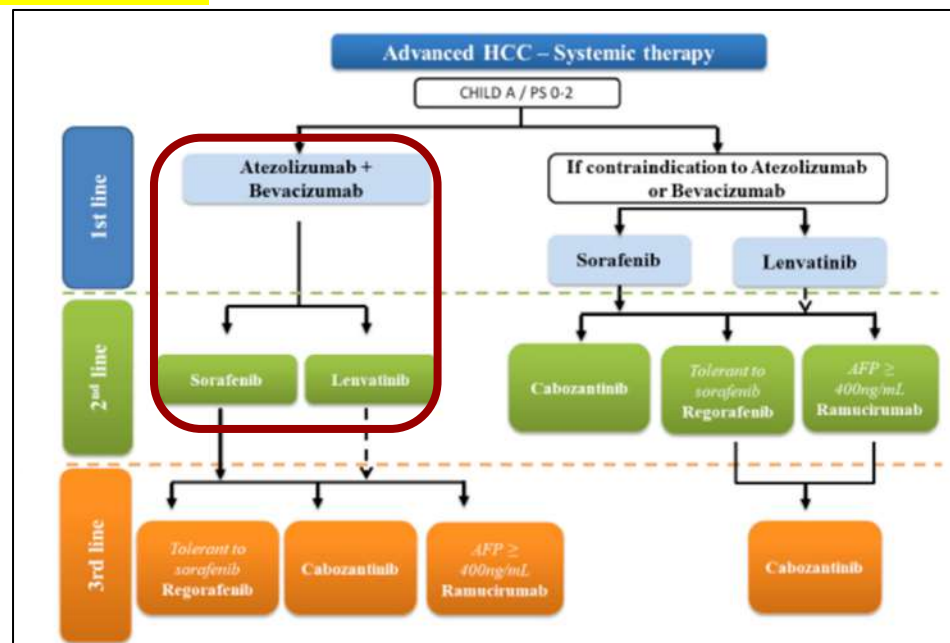
# CHC: le TNCD sur le web doit être remis à jour!

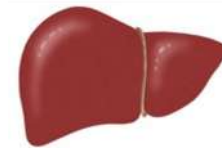
## Quelle seconde ligne après Atézo + Beva?



PRACTICE GUIDELINES

Hepatocellular carcinoma: French Intergroup Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO, AFEF, SIAD, SFR/FRI)





## CHC: le TNCD doit être remis à jour!

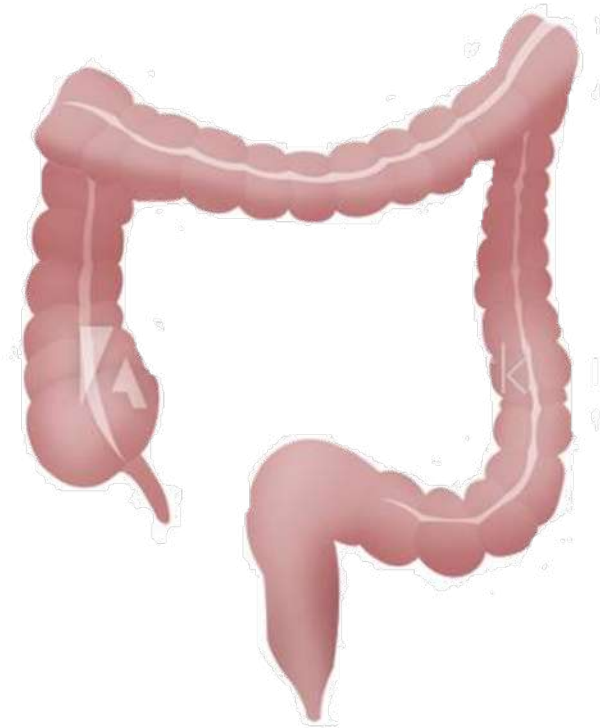
### Quid des patients Non-naifs de traitement?

#### Systemic Therapy for Advanced Hepatocellular Carcinoma: ASCO Guideline

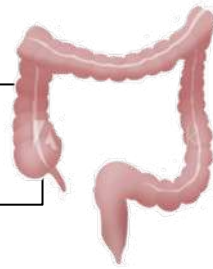


**RECOMMENDATIONS** Atezolizumab + bevacizumab (atezo + bev) may be offered as first-line treatment of most patients with advanced HCC, Child-Pugh class A liver disease, Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS) 0-1, and following management of esophageal varices, when present, according to institutional guidelines. Where there are contraindications to atezolizumab and/or bevacizumab, tyrosine kinase inhibitors sorafenib or lenvatinib may be offered as first-line treatment of patients with advanced HCC, Child-Pugh class A liver disease, and ECOG PS 0-1. Following first-line treatment with atezo + bev, and until better data are available, second-line therapy with a tyrosine kinase inhibitor may be recommended for appropriate candidates. Following first-line therapy with sorafenib or lenvatinib, second-line therapy options for appropriate candidates include cabozantinib, regorafenib for patients who previously tolerated sorafenib, or ramucirumab (for patients with  $\alpha$ -fetoprotein  $\geq 400$  ng/mL), or atezo + bev where patients did not have access to this option as first-line therapy. Pembrolizumab or nivolumab are also reasonable options for appropriate patients following

# Colorectale

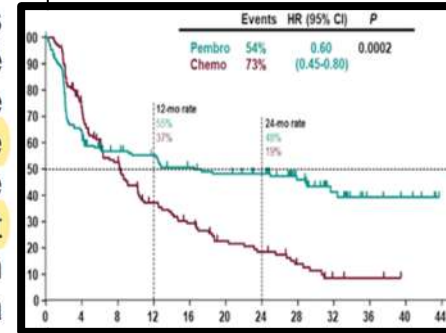


# Colorectale M+ Dernière mise à jour: 22/02/2021

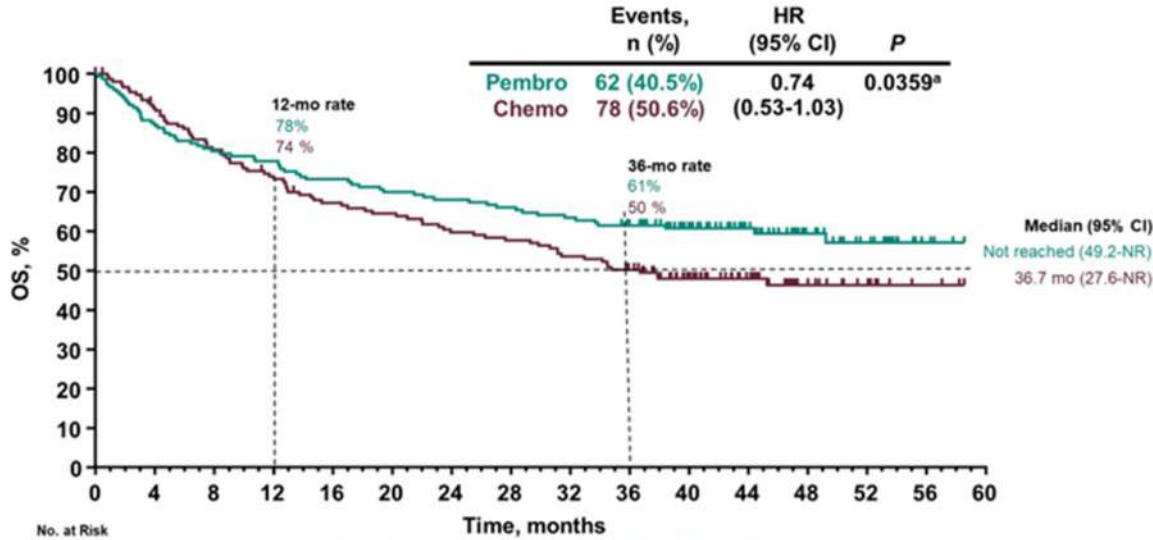


## En 1ère ligne métastatique Non résécable MSI: Pembro = nouveau standard...

- **En cas de tumeur dMMR et MSI** : La présence d'une instabilité des microsatellites (5 % des CCRm) confère une sensibilité particulière à l'immunothérapie. Les résultats de survies prolongées des essais de phases II (pembrolizumab et nivolumab +/- ipilimumab) ont été confirmés en 1<sup>ère</sup> ligne métastatique par un essai de phase III (KEYNOTE 177) avec le pembrolizumab en monothérapie qui a permis d'obtenir une SSP de 16,5 mois et des taux de réponses objectives de 43,8 % supérieur au traitement de première ligne standard (SSP de 8,2 mois et des taux de réponses de 33,1 %). Les données de SG non encore matures n'ont pas été communiquées [270]. L'évaluation de la réponse à l'immunothérapie devra prendre en compte une possible pseudo-progression traduisant une sensibilité au traitement qui ne devra pas être stoppé et un contrôle de l'imagerie effectuée entre 4 à 8 semaines.



# ASCO 2021: 2ème analyse intermédiaire (SG: c)



NS: P>0.025

MAIS **Cross-over anti-PD1: 60%**  
dont 30% avec Pembro

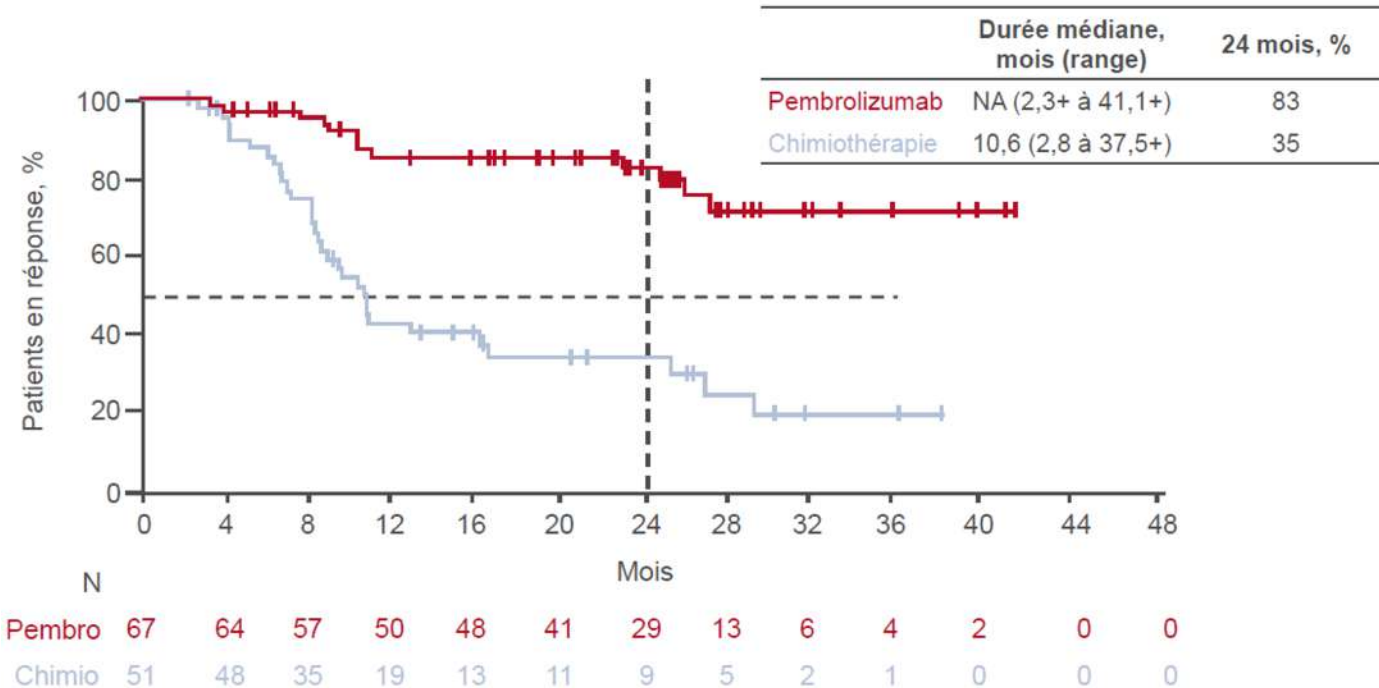
**Toxicité G3-4: 21.6% vs. 66.4%**  
**Ev AI G3-4: 9.2% vs. 2.1%**

**AMM obtenue (Jan 2021), ∅ remboursement (Juin 2021)**

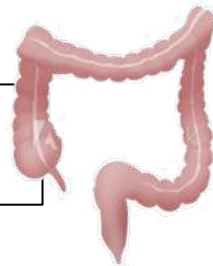
**RCP +++**



# Durée de réponse longue +++



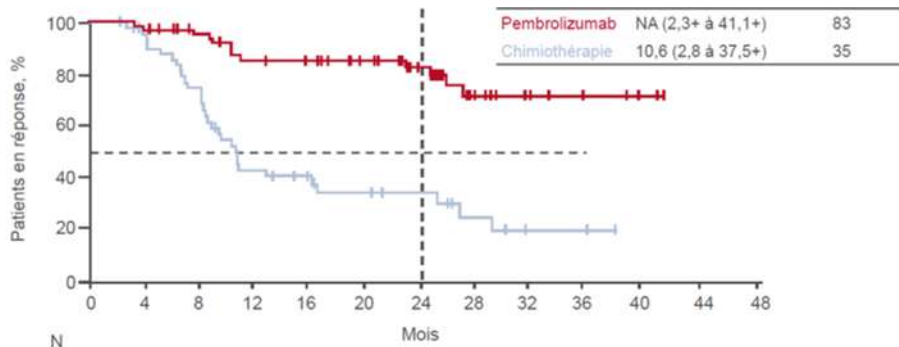
# Colorectale M+ Dernière mise à jour: 22/02/2021



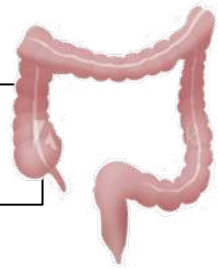
## Potentiellement résécables (accord d'expert)

2021) et la résection chirurgicale des métastases ne devra pas être systématique lorsqu'elle devient possible notamment lorsque le risque opératoire est élevé (patients âgés avec comorbidités) en raison d'un contrôle prolongé même à l'arrêt du traitement. En cas de contrôle prolongé de la maladie le pembrolizumab doit être arrêté à 35 cycles (accord d'experts).

## D'emblée résécables:



# Colorectale M+ : au delà du MSI...



## Quid des tumeurs MSS?

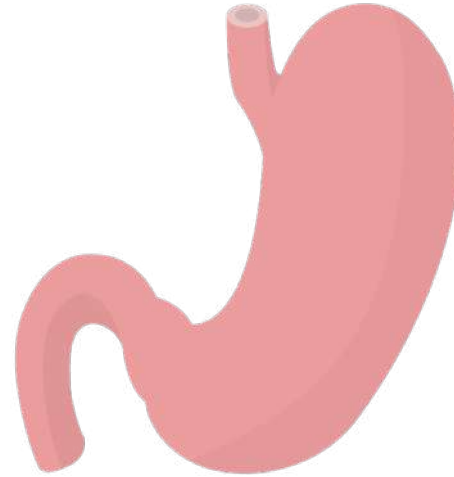
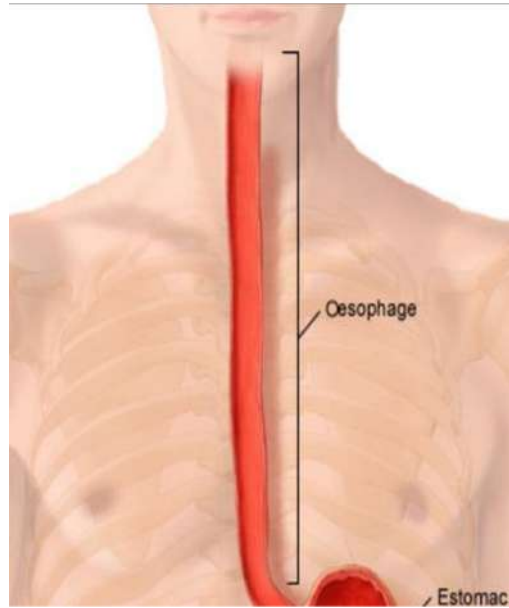
- tumeur MSS avec **mutation POLE ou POLD1 (<2%)**
  - haute charge mutationnelle +++
  - sensibilité pour les anti-PD1 (FDA)
  - Cohorte PoIE (FFCD: R. Guibaud)

*Rousseau B et al, N Engl J Med. 2021 Mar 25;384(12):1168-1170*


- MSS avec **Immunescore élevé: % des CCR**
  - Phase II mono bras L1 MSS (POCHI): Xelox + Beva + Pembro (ImmunoScore TuLIP)
  - Autres phases II (Atezo ou Nivo ou Avelumab + CT)



# Oesogastrique

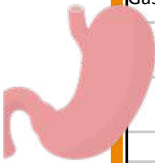


# TNCD et immunothérapie

Organes	Dernières MaJ	Sujet abordé	Drogues (TNCD)	AMM	Remboursement
Colon M+	22/02/2021	Oui	Pembro, Nivo+/-Ipi, Ave	Oui (Jan21)	Non
Pancréas	24/01/2021	Oui	Durva (Eval)	Non	
CHC	19/03/2019	Oui	Atezo, Treme, Nivo, Pembro, Ave	Oui (Nov20)	Fev 2021
<b>Gesophage</b>	<b>23/09/2016</b>	<b>Non</b>		<b>Non</b>	
<b>Estomac</b>	24/06/2019	Oui	<b>Nivo, Pembro</b> , Avelumab	<b>Non</b>	
Biliaire	10/12/2019	Oui	Durva+Treme, Nivo (Eval)	Non	
TNE	17/03/2020	Oui	Nivo+IPI (Eval)	Non	
Canal anal	14/04/2020	Oui	Pembro, Nivo, Atezo (Ph II)	Non	
Lymphome GI	21/12/2017	Oui	Rituximab	Oui	Jui 2014
Mésothéliome,	07/04/2020	Oui	Treme, Pembro, Nivo (Eval)	Non	
Pseudomyxome	04/02/2021	Non		Non	

# Phases III depuis 2018...

Organe	Publication	Etude	Population	Immuno	Standard	Stade	Crit Jug Princ.	Résultats	HR (95%CI)
Oeso (ADK & CE)	Kato K,ESMO 2020	KEYNOTE-590	InterN	Pembro + CT	CT	L1	SSP & SG	positive (CPS≥10)	0,51 [0,41-0,65]
Oeso	Chau, ASCO 2021	CheckMate 648	InterN	Nivo +/- Ipi	CT	L1	SSP & SG (CPS≥1)	positive CPS≥1	0.54 et 0.64
Oeso (ADK & CE)	Kojima T,J Clin Oncol 2020	KEYNOTE-181	InterN	Pembro	CT	L2	SG (+/-CPS≥10)	positive CPS≥10	0.69 [0.52 to 0.93]
Oeso	Huang, Lancet Oncol, 2020	ESCORT	Asie	Camrelizumab	CT	L2	SSP & SG	Positive	0,56 [0,46-0,68]
Oeso	Kato K,Lancet Oncol 2019	ATTRACTION-3	InterN	Nivo	CT	L2	SG	positive	0.77 [0.62-0.96]
Oeso	West, ASCO 2021	Rationale 302 CEO	InterN	Tislelizumab	CT	L2	SG	positive CPS≥10	0,54 [0,36-0,79]
Oeso & JOG	Kelly RJ,N Engl J Med 2021	CheckMate 577	InterN	Nivo	PBO	Adjuv	SSM	positive	0,69 [0,56-0,86]
Gastric	Shitara K,JAMA Oncol 2020	KEYNOTE-062	InterN	Pembro +/- CT	CT	L1	SSP & SG (CPS≥1 OU CPS≥10)	Non inferieur CPS≥10	0.69 [0.49-0.97]
Gastric & JOG	Yelena, ASCO 2021	KEYNOTE-811	InterN	Pembro + Trastu	CT+Trastu	L1	SSP & SG	AI: positive pour ORR	ORR: 74,% vs 51,9%
Gastric & JOG & Oeso(ADK)	Moehler, ESMO 2020	CheckMate 649	InterN	Nivo + CT	CT	L1	SSP et SG PDL1≥5%	positive CPS≥5	0,70 [0,59-0,86]
Gastric & JOG	Boku, ESMO 2020	ATTRACTION-4	Asie	Nivo + CT	CT	L1	SSP & SG	Pos:SSP Neg:SG	SSP: 0,68 [0,51-0,90]
Gastric & JOG	Markus, ASCO 2020	JAVELIN Gastric 100	InterN	Avelumab	CT	L1 entretien	SG (CPS≥1)	Non inferieur	0.91 (0.74-1.11)
Gastric & JOG	Shitara K,Lancet 2018	KEYNOTE-061	InterN	Pembro	Paclitaxel	L2	SSP & SG (CPS≥1)	négative	
Gastric & JOG	Bang YJ,Ann Oncol 2018	JAVELIN Gastric 300	InterN	Avelumab	CT	L3	SSP & SG	négative	
Gastric & JOG	Chen LT,Gastric Cancer 2020	ATTRACTION-2	Asie	Nivo	PBO	L3/4	SG à 2 ans de suivi	positive	0.62 [0.51-0.76]
Gastric & JOG	Satoh T,Gastric Cancer 2020	ATTRACTION-2 HER2+	Asie	Nivo	PBO	L3/4	SG & SSP & ORR	positive	0.38 [0.22-0.66]



# Pour toutes tumeurs MSI? (agnostic)

Que des cohortes... pourtant: FDA 2017! → à défaut, le TNCD devrait se positionner

## Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability/ Mismatch Repair–Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study

n=250 M+91% ~60% ≥2 lignes de CT

Tumor Type	No.	CR, No.	PR, No.	ORR, % (95% CI)	Median PFS, Months (95% CI)	Median OS, Months (95% CI)	Median DOR, Months (range)
Gastric	24	4	7	45.8 (25.6 to 67.2)	11.0 (2.1 to NR)	NR (7.2 to NR)	NR (5.3 to 28.4+)
Cholangiocarcinoma	22	2	7	40.9 (20.7 to 63.6)	4.2 (2.1 to NR)	24.3 (6.5 to NR)	NR (4.1+ to 24.9+)
Pancreatic	22	1	3	18.2 (5.2 to 40.3)	2.1 (1.9 to 3.4)	4.0 (2.1 to 9.8)	13.4 (8.1 to 16.0+)
Small intestine	19	3	5	42.1 (20.3 to 66.5)	9.2 (2.3 to NR)	NR (10.6 to NR)	NR (4.3+ to 31.3+)

# TNCD et immunothérapie (<https://www.snfge.org/tncd>)

Organes	Dernières MaJ	Sujet abordé	Drogues (TNCD)	AMM	Remboursement
Colon M+	22/02/2021	Oui	Pembro, Nivo+/-Ipi, Ave	Oui (Jan21)	Non
Pancréas	24/01/2021	Oui	Durva (Eval)	Non	
CHC	19/03/2019	Oui	Atezo, Treme, Nivo, Pembro, Ave	Oui (Nov20)	Fev 2021
Oesophage	23/09/2016	<b>Non</b>		Non	
Estomac	24/06/2019	Oui	Nivo, Prembro, Avelumab	Non	
Biliaire	16/12/2019	Oui	Durva+Ireme, Nivo (Eval)	Non	
TNE	17/03/2020	Oui	Nivo+IPI (Eval)	Non	
Cancer du	11/01/2020	Oui	Pembro, Nivo, Atezo (Ph II)	Non	
Lymphome GI	21/12/2017	Oui	Rituximab	Oui	Jui 2014
Mésothéliome,	07/04/2020	Oui	Treme, Pembro, Nivo (Eval)	Non	
Pseudomyxome	04/02/2021	<b>Non</b>		Non	

**MERCI**