

Actualités dans le cancer gastrique

Dr DISDERO Valentine – *Centre Saint Yves – Vannes*

Dr GESLIN Guillaume - *Hôpital Privé Océane - Vannes*

Adénocarcinome gastrique
métastatique

HER2 non surexprimé
CPS PDL1 < 5%

- GASTFOX – *PRODIGE 21* – ESMO 2023 communication orale Pr AZIZ ZAANAN

GASTFOX (FFCD – PRODIGE 51)

- 5FU et OXALI avec ou sans DOCETAXEL (TFOX) dans le traitement de 1ere ligne de l'adénocarcinome gastrique ou de la jonction gastro-œsophagienne localement avancé, non résécable ou métastatique, HER2-
- Etude française de phase III randomisée
- CJP : **SSP**
 - CJS : *RO, SG, temps jusqu'à détérioration de la QDV et tolérance*

GASTFOX : Design

Critères d'inclusion

- ADK OG ou JOG localement avancé non résecable ou M+
- Non prétraités
- HER2-negative
- ECOG PS 0-1
- Pas de docetaxel antérieurement

Stratification

- ECOG PS (0 vs 1),
- TT (neo)adjuvant (O vs N),
- Stade (LA vs M+),
- Site tumeur (G vs JOG),
- Type histologique (ADCI: O vs N)

R
1:1

TFOX mFLOT

Poursuite ou maintenance jusqu'à progression ou toxicité

FOLFOX

Période inclusion : Décembre 2016 à Décembre 2022
(96 centres)

Mediane de suivi : 42.8 mois

Objectif primaire :

- SSP (HR 0.73)

Objectifs secondaires :

- RO, SG, Tolérance
- Temps jusqu'à détérioration QdV

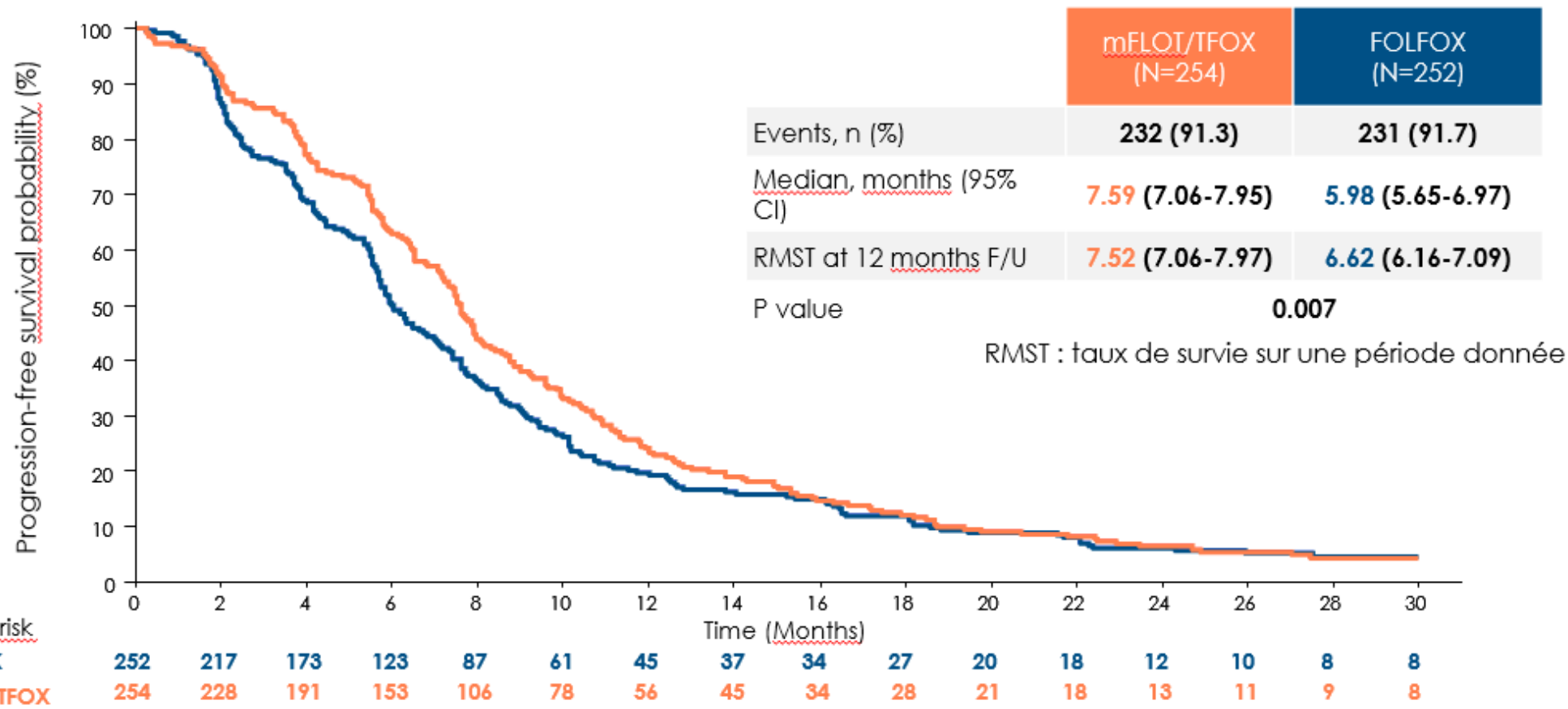
Evaluation réponse par investigateur RECIST v1.1.

TFOX (équivalent mTFOX): docetaxel 50 mg/m², oxaliplatine 85 mg/m², folinique acid 400 mg/m², 5FU continuous at 2.400 mg/ m² 46h (q2w)

FOLFOX: oxaliplatine 85 mg/m², folinique acid 400 mg/m², 5FU bolus 400 mg/m² followed by 5FU continuous at 2.400 mg/ m² 46h (q2w)

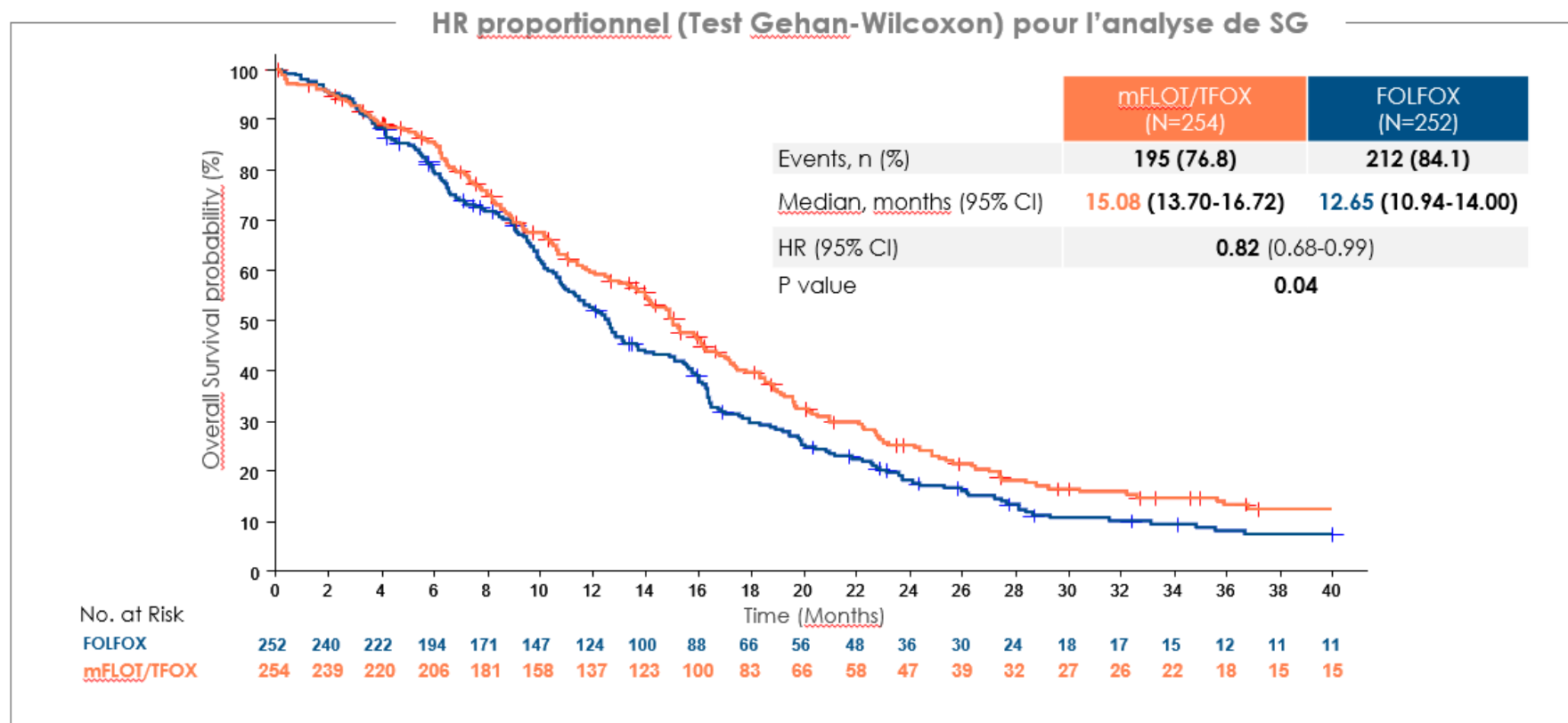
GASTFOX : Résultats SSP

HR non proportionnel (Test Gehan-Wilcoxon) pour l'analyse de SSP ($p=0.01$)



Etude positive sur son critère principal

GASTFOX : Résultats SG



Etude positive en SG

GASTFOX : Conclusion

- Etude positive avec **bénéfice en faveur du TFOX vs FOLFOX**
 - SSP : 7,52 vs 6,62 mois
 - SG : 15,08 mois vs 12,65 mois
 - taux de réponse objective : 66,2 vs 57,5%
 - Temps jusqu'à détérioration de la QDV : 17,02 vs 13,67 mois
- Tolérance vs FOLFOX
 - plus de neutropénie
 - plus de neuropathie périphérique
- Nécessite patients **sélectionnés +++** :
 - *jeunes, OMS 0-1...*

En pratique

Nouveau STANDARD pour patients éligibles

ADK gastrique / JOG non pré-traités

HER2- CPS PD-L1 < 5

HER2 non surexprimé CPS PDL1 $\geq 5\%$

- Checkmate 649 (Nivolumab) : YY Janjigian et al., ASCO GI[®] 2023, Abs #291
- RATIONALE 305 (Tislelizumab) : M. Moehler, ASCO GI[®] 2023, Abs #286
- KEYNOTE 859 (Pembrolizumab) : SY Rha et al., ASCO[®] 2023, Abs #4014

Checkmate 649

- Nivolumab plus chimiothérapie vs chimiothérapie en 1ère ligne des adénocarcinomes gastriques, de la jonction œsogastrique
- Actualisation données de survie après 3 ans de suivi
- Etude randomisée de phase III
- Co-CJP : SG et SSP chez les patients avec score CPS PD-L1 ≥ 5

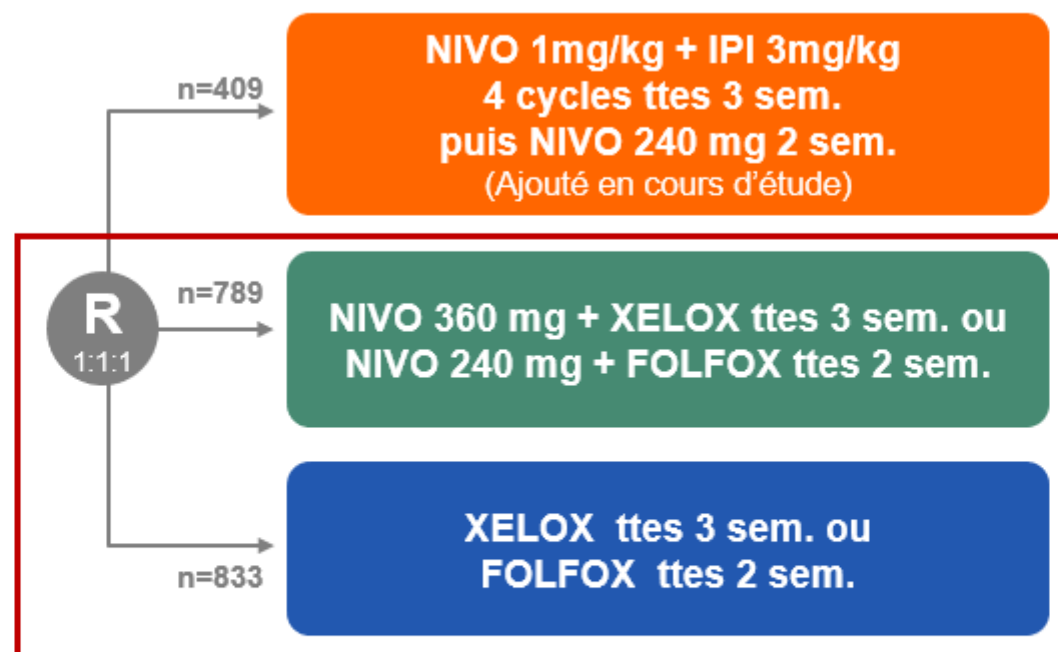
Checkmate 649

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 du monde); 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 tous pts)
- SG (PD-L1 CPS ≥ 10)
- SSP (PD-L1 CPS ≥ 10 , 1 et tous pts)
- Réponse objective

Critères exploratoires

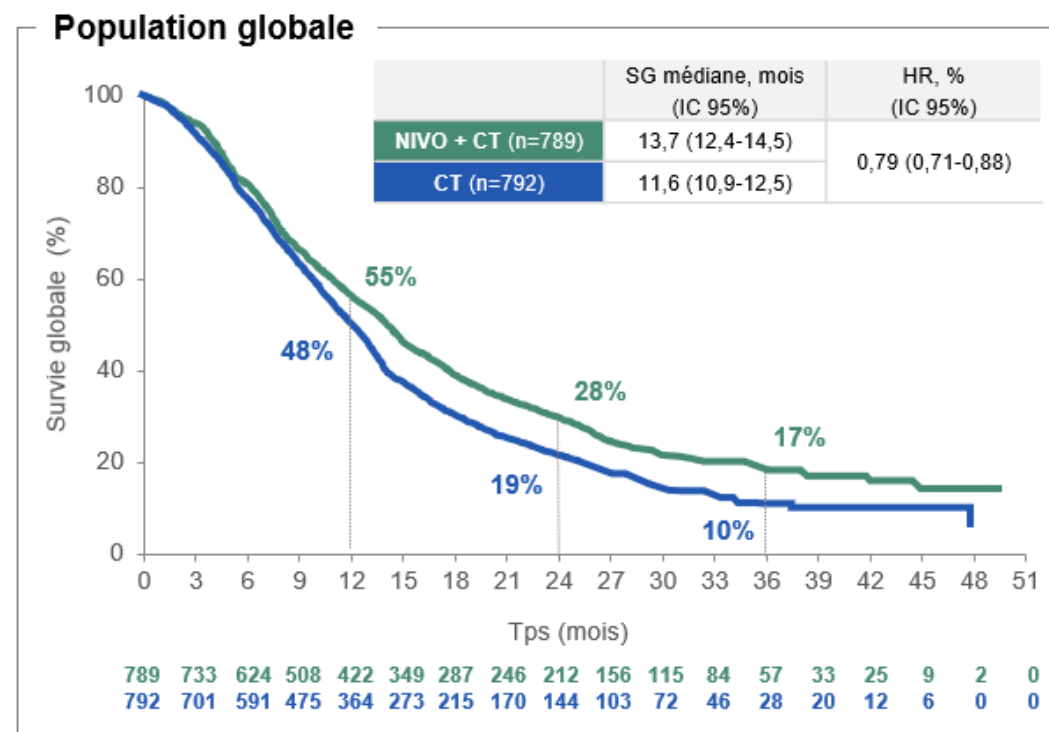
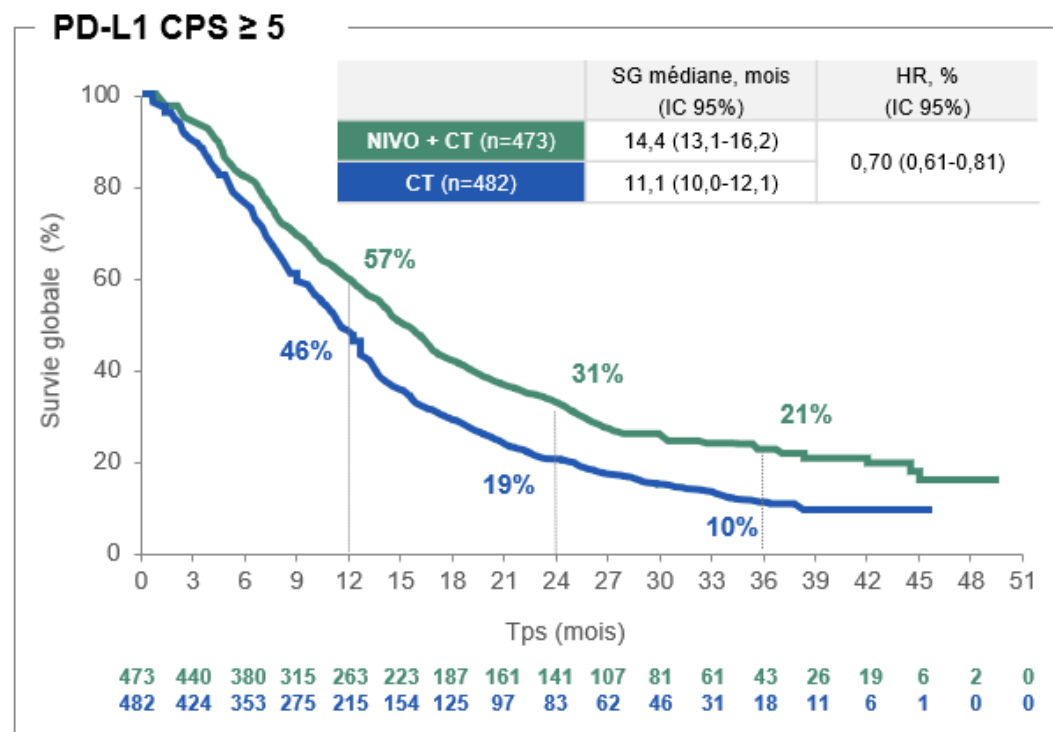
- Tolérance
- Qualité de vie

n=2031, patients, soit 995 (60% avec PD-L1 CPS ≥ 5) de 175 centres (29 pays)

Cut off des données : 31 mai 2022, suivi minimum de 36,2 mois

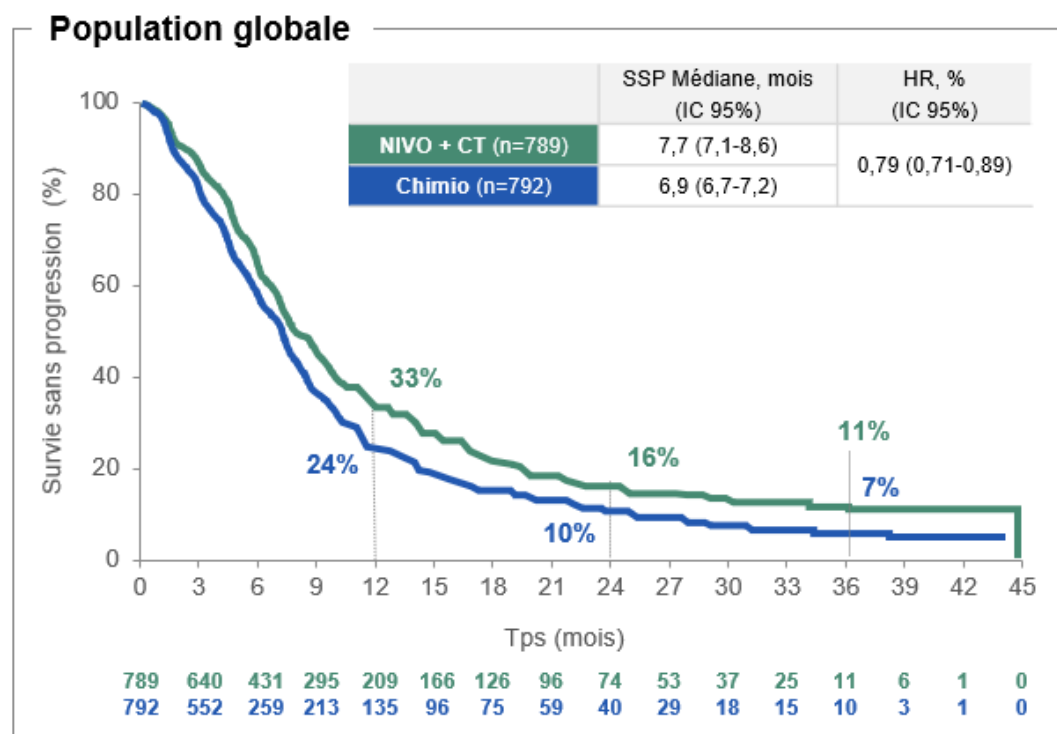
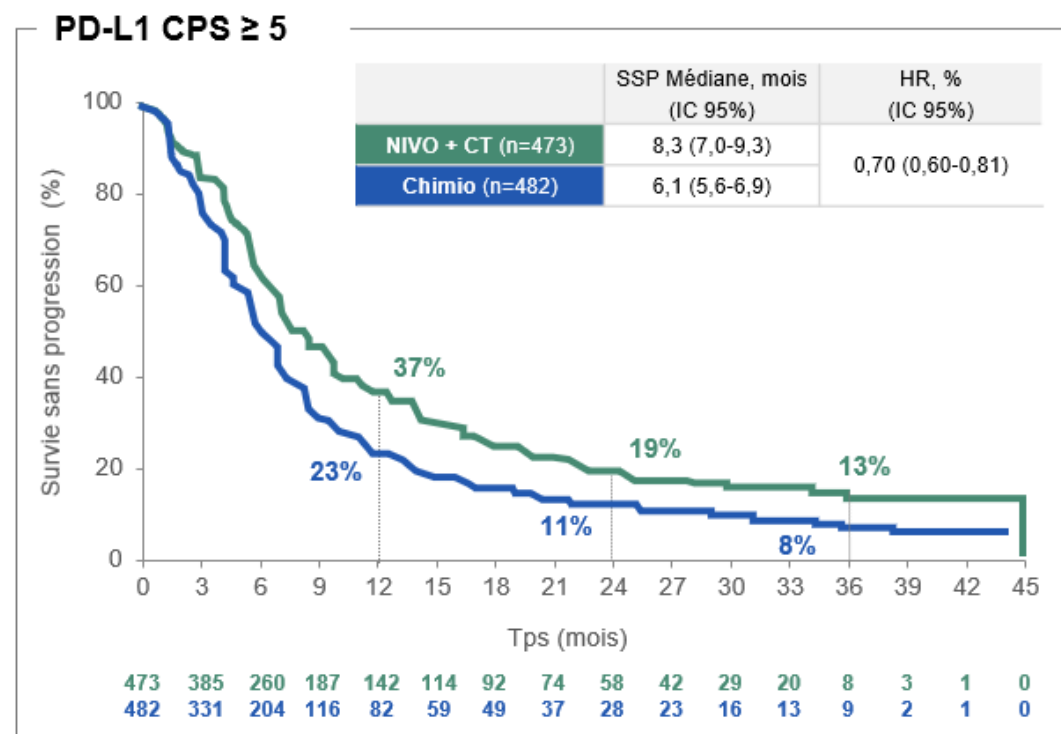
Janjigian et al., Lancet 2021. | Shitara S. et al., Nature 2022.

Checkmate 649 : Résultats SG



- Le bénéfice en **survie globale** est maintenu dans le groupe NIVO + Chimio vs chimio avec une survie supérieure chez les patients CPS PD-L1 ≥ 5 et dans la population globale

Checkmate 649 : Résultats SSP



- Le bénéfice en **survie sans progression** est maintenu dans le groupe NIVO + Chimio vs chimio avec une survie supérieure chez les patients CPS PD-L1 ≥ 5 et dans la population globale

Conclusion

- Étude **toujours positive** CJP : SSP et SG dans la population globale et chez les patients ayant un score CPS-PDL1 ≥ 5 après 3 ans de suivi
- Pas de toxicité supplémentaire rapportée

Confirmation du STANDARD

dans les ADK gastrique et JOG non prétraités

HER2- CPS PD-L1 ≥ 5

**Pembrolizumab plus trastuzumab and chemotherapy for
HER2-positive gastric or gastro-oesophageal junction
adenocarcinoma: interim analyses from the phase 3
KEYNOTE-811 randomised placebo-controlled trial**

Yelena Y Janjigian, Akihito Kawazoe, Yuxian Bai, Jianming Xu, Sara Lonardi, Jean Phillipe Metges, Patricio Yanez, Lucjan S Wyrwicz, Lin Shen, Yuriy Ostapenko, Mehmet Bilici, Hyun Cheol Chung, Kohei Shitara, Shu-Kui Qin, Eric Van Cutsem, Josep Tabernero, Kan Li, Chie-Schin Shih, Pooja Bhagia, Sun Young Rha, on behalf of the KEYNOTE-811 Investigators*

HER2 surexprimé

KEYNOTE 811 - *Janjigian YY, et al, Lancet. 2023 Oct 19*

KEYNOTE 811

- Pembrolizumab associé au Trastuzumab et à la chimiothérapie dans le traitement des ADK gastrique ou JOG métastatique HER2+, non prétraités
- Etude de phase III randomisée, en double aveugle et contrôlée vs placebo
- Présentation de la 3^e analyse intermédiaire
- CJP double : SSP + SG

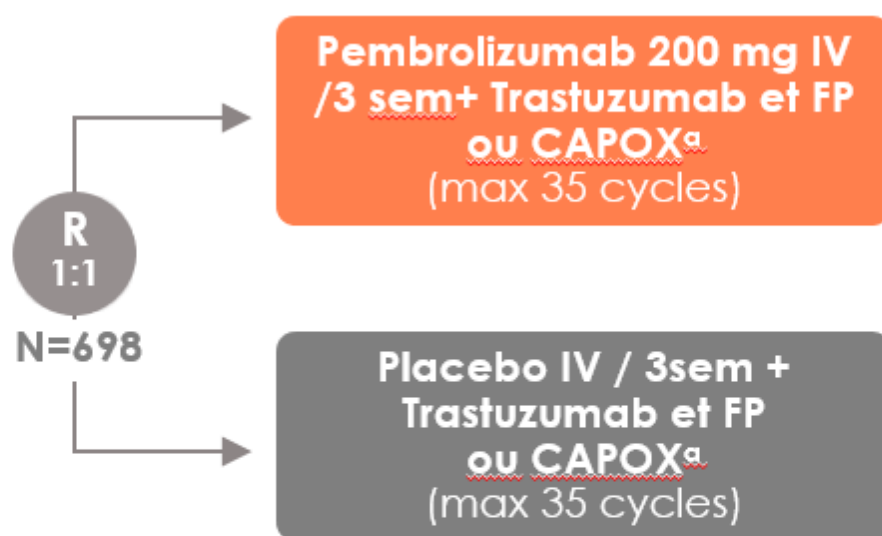
KEYNOTE 811

Critères inclusion

- ADK gastriques/JOG avancés
- Non prétraités
- HER2 + (IHC 3+ or IHC 2+ ISH+)
- ECOG 0 ou 1

Stratification

- Régions géographique
- PD-L1 CPS <1 vs CPS ≥ 1
- CT FP ou CAPOX



Doubles objectifs 1er:

- SG, SSP

Secondaires :

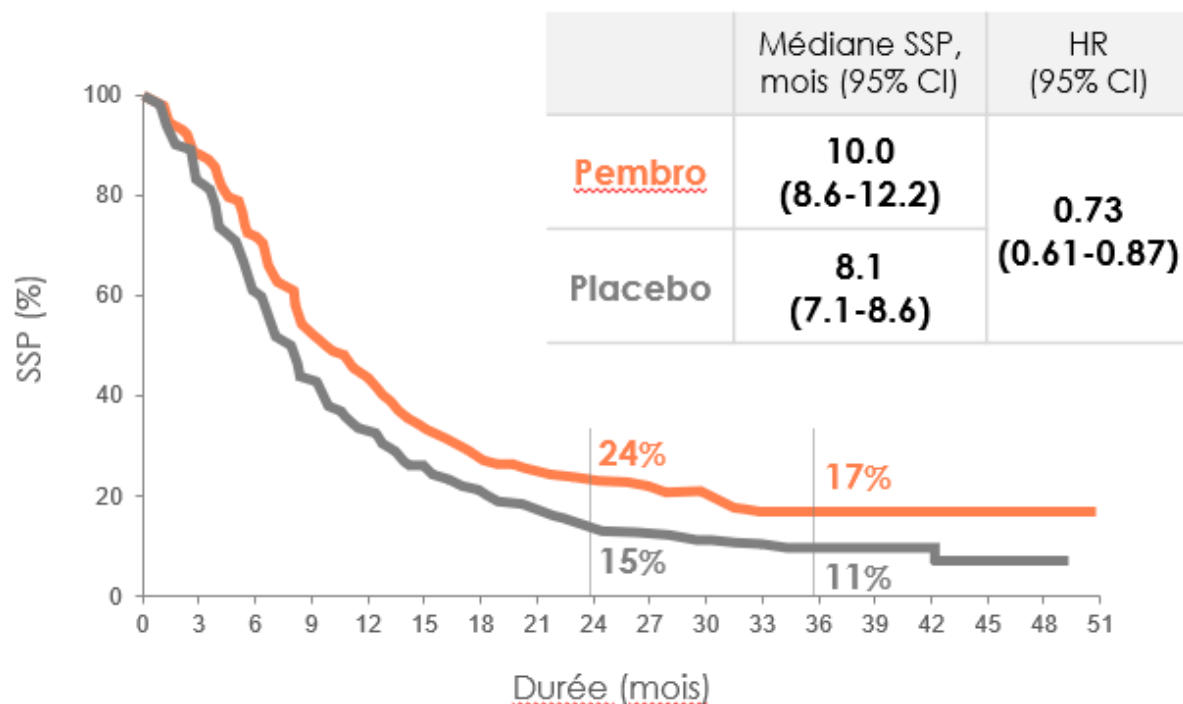
- RO, tolérance

- ESMO 2023 :
résultats suite à la 3^{ème} analyse
intermédiaire (29 mai 2023)

- Doubles objectifs :
 - ▶ SSP : HR **0.70** ($p \leq 0.003$)
 - ▶ SG : HR **0.75** ($p \leq 0.02$)

Résultats : SSP population globale et CPS ≥ 1

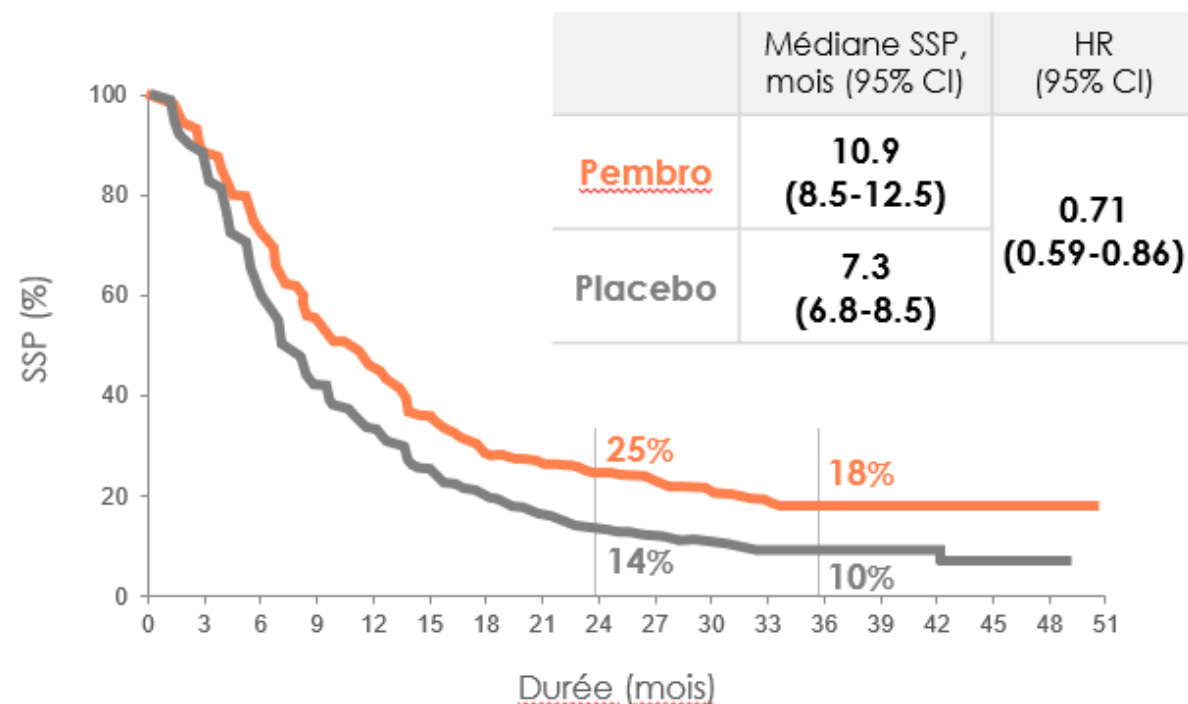
Tous patients



Nb à risque

350	296	234	173	139	102	84	67	59	53	41	31	24	20	14	6	2	1
348	274	184	121	93	71	55	43	34	25	23	21	17	11	6	4	2	0

PD-L1 CPS $\geq 1^b$



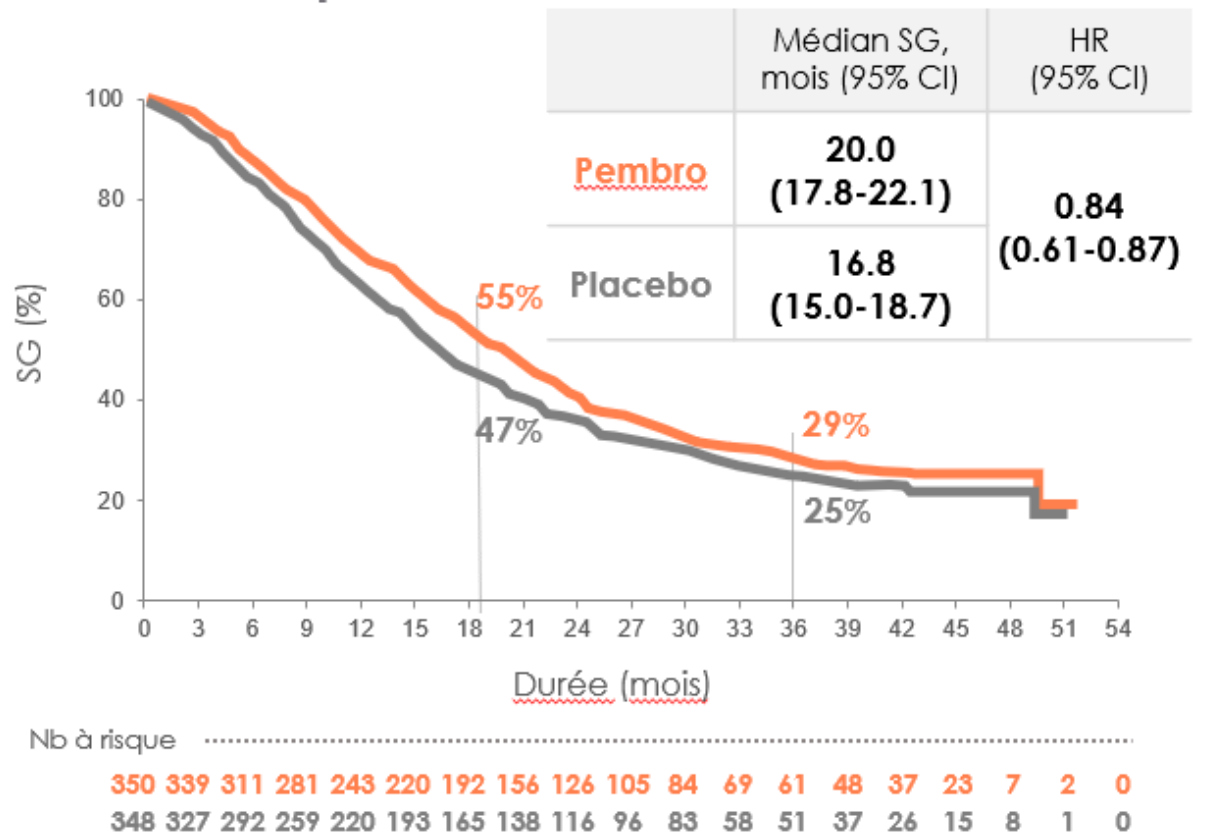
Nb à risque

298	250	200	151	123	91	74	63	56	51	39	30	23	20	14	6	2	1
296	231	152	100	78	58	45	34	28	20	18	16	14	10	6	4	2	0

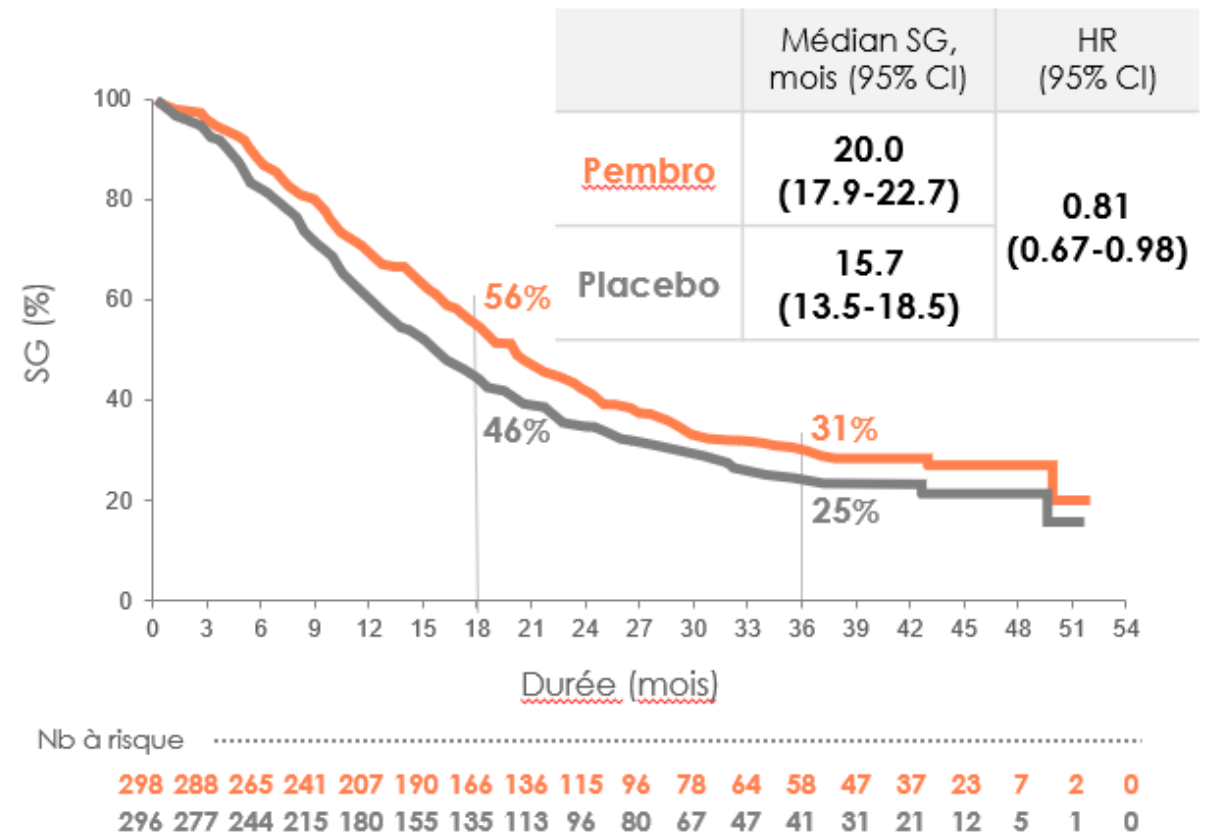
Etude positive en SSP en population globale et sous-groupe CPS PDL1 ≥ 1

Résultats : SG population globale et CPS ≥ 1

Tous les patients



PD-L1 CPS ≥ 1



Etude négative en SG sur la population, mais bénéfice dans le sous-groupe CPS PDL1 ≥ 1

Conclusion

- Sur l'ensemble de la population
 - Bénéfice statistiquement significatif en faveur du bras Pembrolizumab en **SSP** mais pas en SG vs Placebo
- Dans le sous groupe **CPS PD-L1 ≥ 1**
 - Bénéfice en faveur du bras Pembrolizumab en **SSP et en SG** vs Placebo
 - **AMM européenne** obtenue dans ce sous-groupe
 - Données encore en attente : *Seuils, SG...*

En pratique

OPTION à discuter

ADK gastrique et JOG non prétraités

HER2+ CPS PD-L1 ≥ 1

Zolbetuximab plus mFOLFOX6 in patients with CLDN18.2-positive, HER2-negative, untreated, locally advanced unresectable or metastatic gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (SPOTLIGHT): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial

Kohei Shitara, Florian Lordick, Yung-Jue Bang, Peter Enzinger, David Ilson, Manish A Shah, Eric Van Cutsem, Rui-Hua Xu, Giuseppe Aprile, Jianming Xu, Joseph Chao, Roberto Pazo-Cid, Yoon-Koo Kang, Jianning Yang, Diarmuid Moran, Pranob Bhattacharya, Ahsan Arozullah, Jung Wook Park, Mok Oh, Jaffer A Ajani

HER2 non surexprimés

Claudine 18.2

- SPOTLIGHT - Shitara K et al, Lancet Oncol 2023
- GLOW - Shah M. et al, Nat Med 2023

nature medicine



Article

<https://doi.org/10.1038/s41591-023-02465-7>

Zolbetuximab plus CAPOX in CLDN18.2-positive gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: the randomized, phase 3 GLOW trial

Received: 5 May 2023

Accepted: 15 June 2023

Published online: 31 July 2023

Check for updates

Manish A. Shah¹, Kohei Shitara², Jaffer A. Ajani³, Yung-Jue Bang⁴, Peter Enzinger⁵, David Ilson⁶, Florian Lordick⁷, Eric Van Cutsem⁸, Javier Gallego Plazas⁹, Jing Huang¹⁰, Lin Shen¹¹, Sang Cheul Oh¹², Patrapim Sunpaweravong¹³, Hwoei Fen Soo Hoo¹⁴, Haci Mehmet Turk¹⁵, Mok Oh¹⁶, Jung Wook Park¹⁶, Diarmuid Moran¹⁶, Pranob Bhattacharya¹⁶, Ahsan Arozullah¹⁶ & Rui-Hua Xu¹⁷✉

Shah M. et al, Nat Med 2023

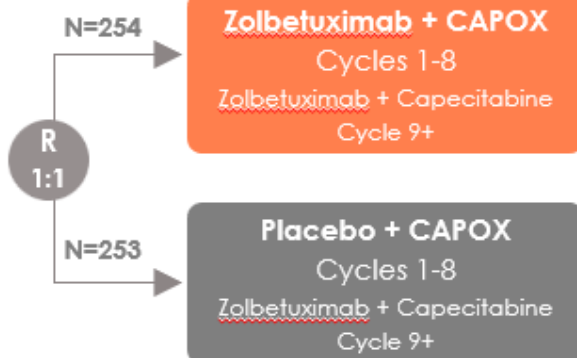
SPOTLIGHT et GLOW

- Zolbetuximab (inhibiteur de Claudine 18.2) + mFOLFOX6 (**SPOTLIGHT**) ou CAPOX (**GLOW**)
en L1 dans l'ADK gastrique/JOG non résécable localement avancé ou métastatique Claudin-18.2+ (CLDN18.2+) / HER2-
- Etudes de phase III randomisées, positives sur CJP
- Données actualisées présentées ESMO 2023
 - *Florian Lordick et al., ESMO® 2023, Abs # LBA81*
 - *Jaffer A. Ajani et al., ESMO® 2023, Abs # LBA82*

SPOTLIGHT et GLOW

N=550

- ADK gastrique/JOG LA/M+
- Non prétraités
- CLDN18-2 + en IHC ($\geq 75\%$ of ces cells K)
- HER2-négatif
- ECOG PS 0-1



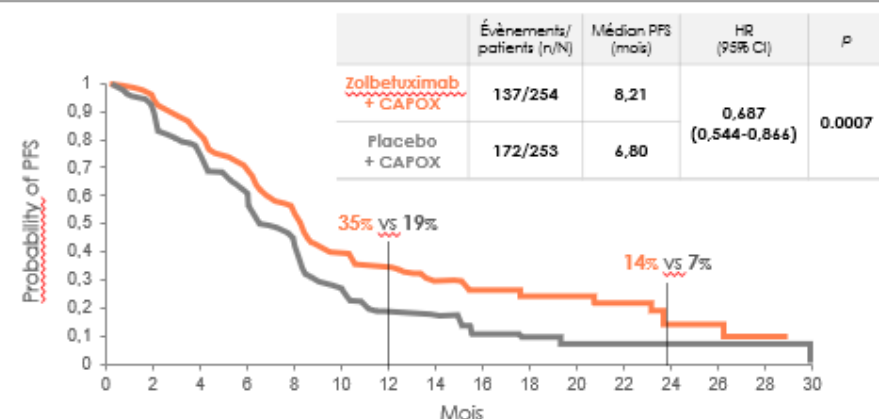
Objectif primaire :

- SSP

Objectifs secondaires :

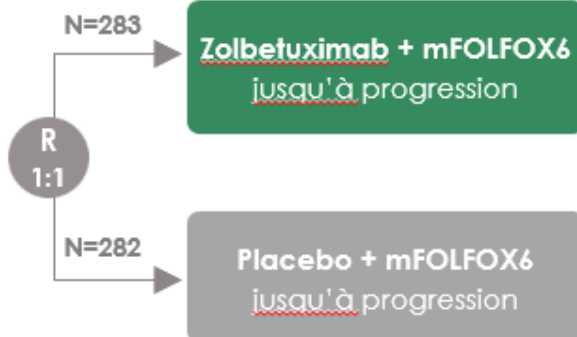
- SG, RO, durée réponse, Tolérance, QdV, Temps à détérioration QdV

Data cutoff (June 29, 2023), + 6,7 mois additional follow-up from the primary analysis



N=565

- ADK gastrique/JOG LA/M+
- Non prétraités
- CLDN18-2 + en IHC ($\geq 75\%$ of ces cells K)
- HER2-négatif
- ECOG PS 0-1

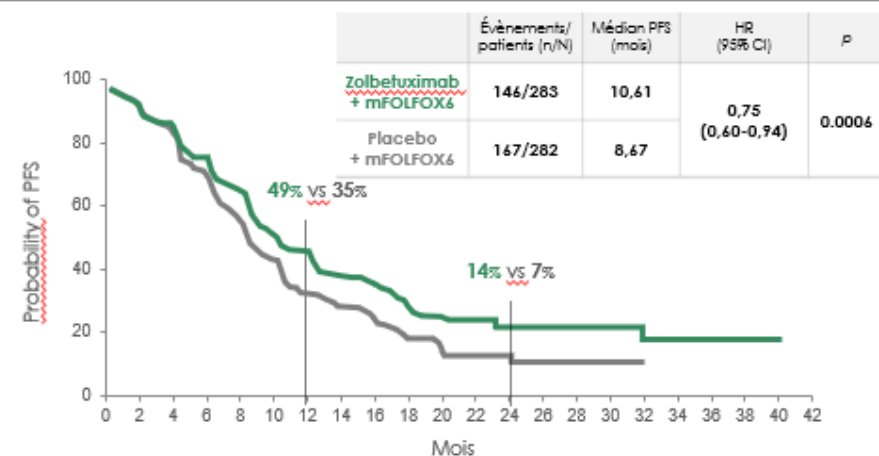


Objectif primaire :

- SSP

Objectifs secondaires :

- SG, RO, durée réponse, Tolérance, QdV, Temps à détérioration QdV



2 phases III positives sur leur critère principal (SSP) et en SG. ESMO 2023 : données actualisées

SPOTLIGHT et GLOW

	GLOW CAPOX + Zolbetuximab vs CAPOX + placebo	SPOTLIGHT mFOLFOX6 + Zolbetuximab vs mFOLFOX6 + placebo
Patients	N=254 vs 253	N=283 vs 282
Médiane SSP	8,28 vs 6,8 mois HR=0,682 (95% CI: 0,545-0,854) p=0.0004	11,04 vs 8,94 mois HR=0,730 (95% CI: 0,587-0,907) p=0.0022
Médiane SG	14,32 vs 12,16 mois HR=0,771 (95% CI: 0,624-0,952) p=0.0079	18,2 vs 15,6 mois HR=0,778 (95% CI: 0,637-0,949) p=0.0067
Réponse objective (RC+RP)	54,1% vs 48,5%	61,1% vs 62,4%

Conclusion

En attente autorisation :

ADK gastrique et JOG non prétraités

CLDN 18.2 +

HER2- CPS PD-L1 < 5