

9^e ÉDITION

JOURNÉES DU **GFCO** 2023

Biomarqueurs et analyses moléculaires en oncologie

Avec la participation
scientifique du



INNOVATIONS EN ONCOLOGIE DIGESTIVE

Lola-Jade PALMIERI

Institut Bergonié – Bordeaux

08.12.2023



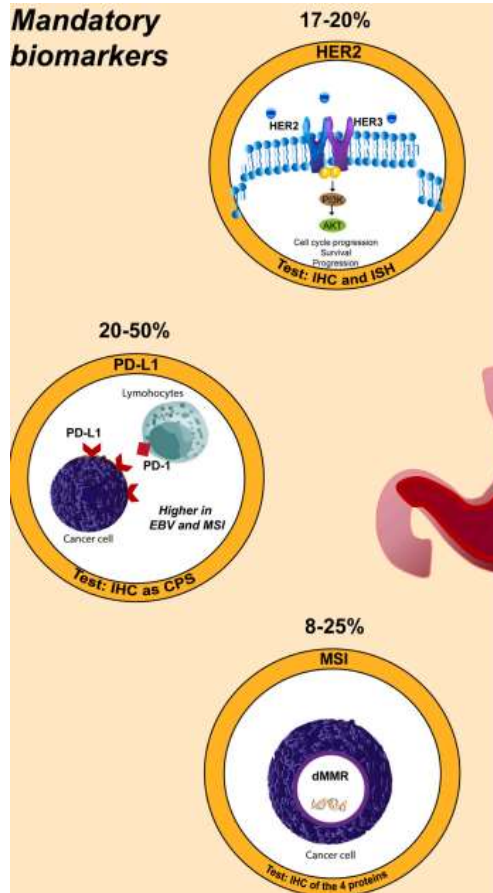
LIENS D'INTÉRÊT

- Financements pour la recherche : Servier
- Honoraires/Congrès : Advanz, Amgen, Astra Zeneca, Pierre Fabre, Sandoz, Servier

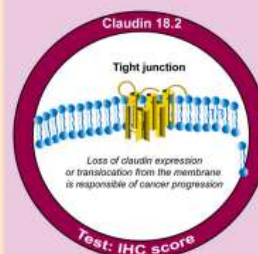


ADENOCARCINOME GASTRIQUE

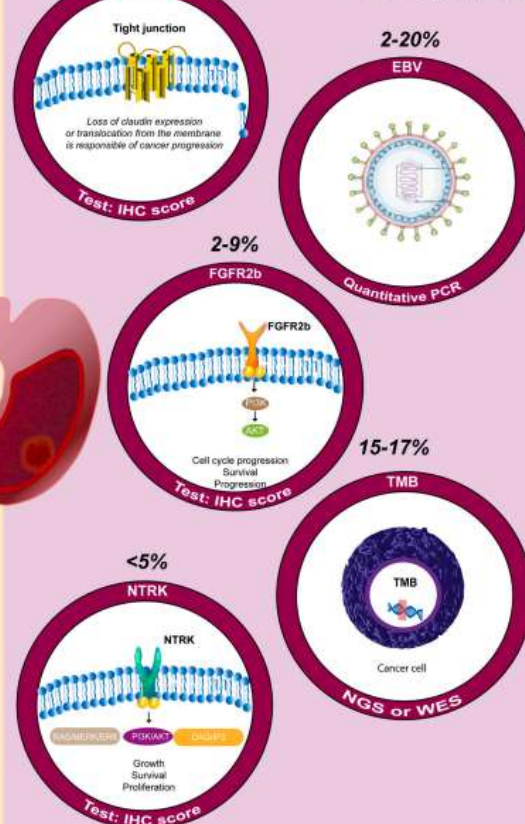
Mandatory biomarkers



5-20%

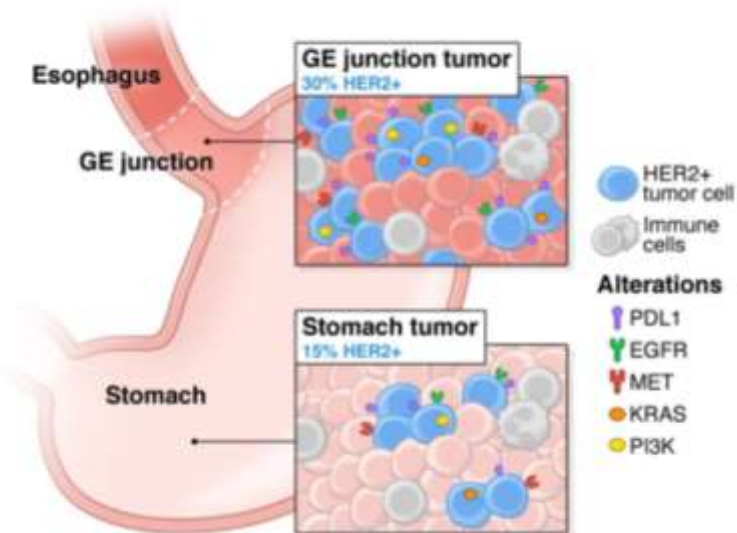


Emerging biomarkers



ADENOCARCINOME GASTRIQUE : HER2

- Recommandé au stade avancé/métastatique, pas d'indication au stade localisé
- IHC (+ FISH si HER2 2+)
- **Surexpression/amplification HER2/ERBB2 : 15 – 20%**



D'après Cytryn SL, Janjigian YY. J Natl Compr Canc Netw. 2023

HETEROGENEITE SPATIALE

CO-EXPRESSION



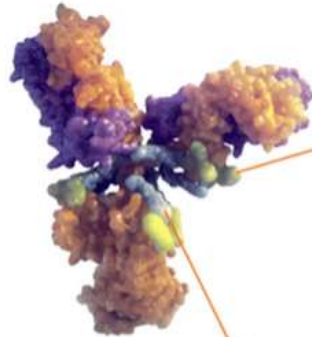
ADENOCARCINOME GASTRIQUE : HER2

Trastuzumab – Deruxtecan

ADC = Antibody-Drug conjugate

HER2-directed mAb

- Provides targeted delivery of cytotoxic agent



Potent cytotoxic agent

- Novel **topoisomerase I inhibitor** payload, DXd. In a cell-free DNA relaxation assay assessing topoisomerase I inhibitory activity, $IC_{50}=0.31\mu\text{mol/L}$
- Upon release, membrane-permeable DXd causes DNA damage and apoptotic cell death, resulting in destruction of HER2+ tumor cells and surrounding cells of variable HER2 expression

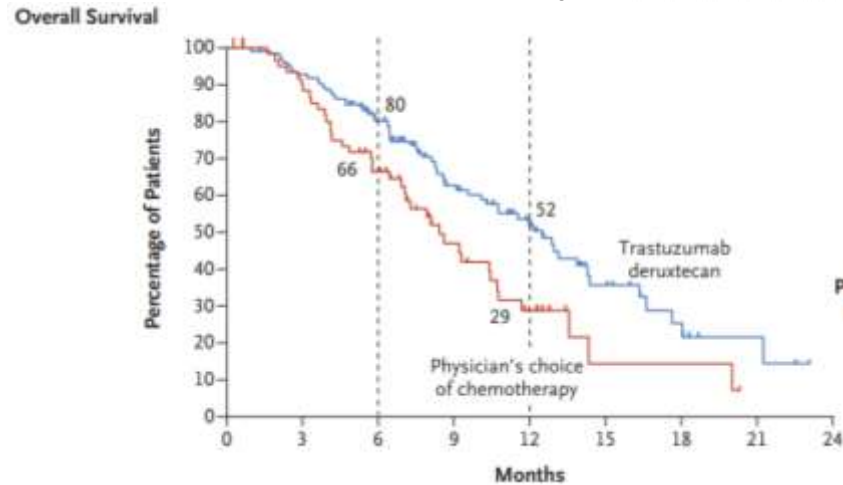
Enzyme-cleavable linker

- Attaches DXd to the antibody
- Cleaved specifically by lysosomal enzymes

ADENOCARCINOME GASTRIQUE : HER2

- **TRASTUZUMAB-DERUXTECAN vs CT conventionnelle pour ADK estomac/JOG HER2 + (3+ ou 2+/FISH +) en L3 (DESTINY – Gastric01)**
 - Gain significatif en OS, PFS, ORR

SG: 12,5 vs 8,4 mo
HR 0,59 (95%CI 0.39 – 0.88)



[hors AMM en L3 ; Données non validées par les Autorités de Santé à ce jour]

Attente résultats Gastric04 pour L2

ADENOCARCINOME GASTRIQUE : HER2

■ TRASTUZUMAB-DERUXTECAN vs CT conventionnelle pour ADK estomac/JOG HER2 + (3+ ou 2+/FISH +) en L3 (DESTINY – Gastric01)

■ Toxicité

- hématologique (38% anémie G3 et neutropénie G3)
- pneumopathie interstitielle (10%, dont 2 G3 et 1 G4)

[hors AMM en L3 ; Données non validées par les Autorités de Santé à ce jour]

Table 3. Adverse Events Occurring in at Least 20% of the Patients Treated with Trastuzumab Deruxtecan.^a

Preferred Term	Trastuzumab Deruxtecan (N=125)			Physician's Choice of Chemotherapy (N=62)		
	Any Grade	Grade 3	Grade 4	Any Grade	Grade 3	Grade 4
	<i>number of patients (percent)</i>					
Nausea	79 (63)	6 (5)	0	29 (47)	1 (2)	0
Neutrophil count decreased [†]	79 (63)	48 (38)	16 (13)	22 (35)	10 (16)	5 (8)
Decreased appetite	75 (60)	21 (17)	0	28 (45)	8 (13)	0
Anemia [‡]	72 (58)	47 (38)	0	19 (31)	13 (21)	1 (2)
Platelet count decreased [§]	49 (39)	12 (10)	2 (2)	4 (6)	1 (2)	1 (2)
White-cell count decreased [¶]	47 (38)	26 (21)	0	22 (35)	5 (8)	2 (3)
Malaise	43 (34)	1 (1)	0	10 (16)	0	0
Diarrhea	40 (32)	3 (2)	0	20 (32)	1 (2)	0
Vomiting	33 (26)	0	0	5 (8)	0	0
Constipation	30 (24)	0	0	14 (23)	0	0
Pyrexia	30 (24)	0	0	10 (16)	0	0
Alopecia	28 (22)	0	0	9 (15)	0	0
Fatigue	27 (22)	9 (7)	0	15 (24)	2 (3)	0
Lymphocyte count decreased	27 (22)	8 (6)	6 (5)	2 (3)	0	1 (2)

^a No additional adverse events during the trial were observed in at least 20% of the patients receiving physician's choice of chemotherapy.

[†] This category includes the preferred terms neutrophil count decreased and neutropenia.

[‡] This category includes the preferred terms hematocrit decreased, hemoglobin decreased, red-cell count decreased, and anemia.

[§] This category includes the preferred terms platelet count decreased and thrombocytopenia.

[¶] This category includes the preferred terms white-cell count decreased and leukopenia.

^{||} This category includes the preferred terms lymphocyte count decreased and lymphopenia.

ADENOCARCINOME GASTRIQUE : CPS

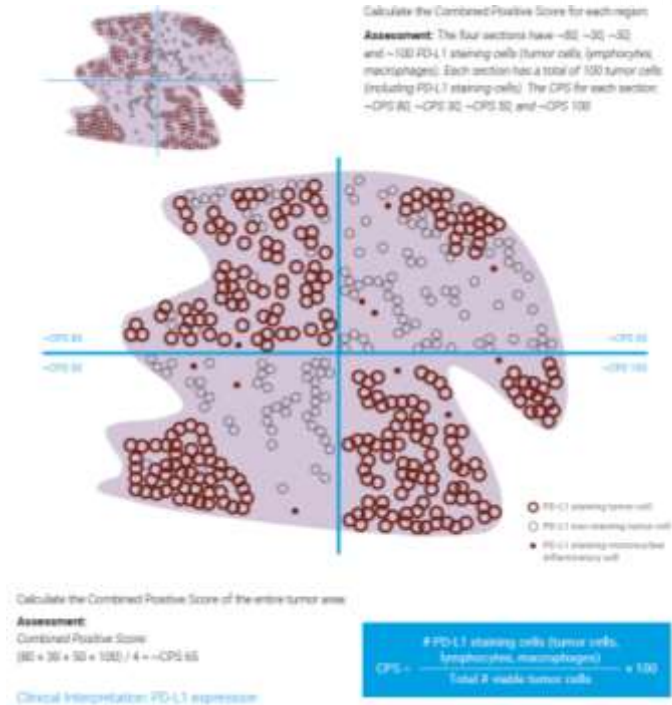
- $$\text{CPS} = \left[\frac{\text{Nombre cellules marquées PDL-1 (tumorales + immunitaires)}}{\text{Nombre cellules tumorales}} \right] \times 100$$

- **Recommandé au stade avancé/métastatique**
- **Pas d'indication au stade localisé (en 2023)**



ADENOCARCINOME GASTRIQUE : CPS

- HETEROGENEITE SPATIALE
- HETEROGENEITE TEMPORELLE
- VARIABILITE DES TESTS
UTILISES DANS LES ETUDES
- VARIABILITE DES RESULTATS
NOTAMMENT POUR LES CPS
BAS / LIMITES



ADENOCARCINOME GASTRIQUE : CPS

SEUILS POUR IMMUNOTHERAPIE



HER2-

CPS \geq 5: CT + NIVOLUMAB^a

CPS \geq 1: CT + PEMBROLIZUMAB^b

[Remboursé juin 2023]

HER2+

CPS \geq 1: CT + TRASTUZUMAB + PEMBROLIZUMAB^c

[AMM Sept 2023]

a. Janjigian, Lancet 2021 (CM-649)

b. Rha, Lancet Oncol 2023 (KN-859)

c. Janjigian, Lancet 2023 (KN-811)



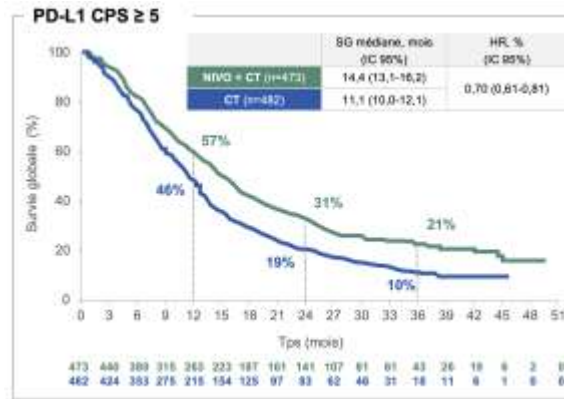
ADENOCARCINOME GASTRIQUE : CPS

ADK œsogastrique L1 HER2 -: NIVOLUMAB si CPS ≥ 5

FOLFOX/XELOX + NIVOLUMAB

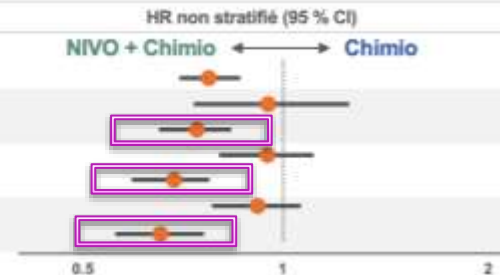
vs FOLFOX/XELOX

(CM-649)



SG : **14,4** vs **11,1** mo
HR **0,70** (IC 95% **0,61 – 0,81**)

PD-L1 CPS	Nombre de patients	SG médiane, mois		HR non stratifié pour le décès
		NIVO + chimio	Chimio	
Tous (n=1581)		13.7	11.6	0.78
< 1	266	13.1	12.5	0.95
≥ 1	1297	13.8	11.3	0.75
< 5	607	12.4	12.3	0.95
≥ 5	955	14.4	11.1	0.69
< 10	794	12.4	12.5	0.91
≥ 10	788	15.0	10.9	0.66



ADENOCARCINOME GASTRIQUE : CPS

ADK œsogastrique L1 HER2 -: NIVOLUMAB si CPS ≥ 5

FOLFOX/XELOX + NIVOLUMAB

vs FOLFOX/XELOX

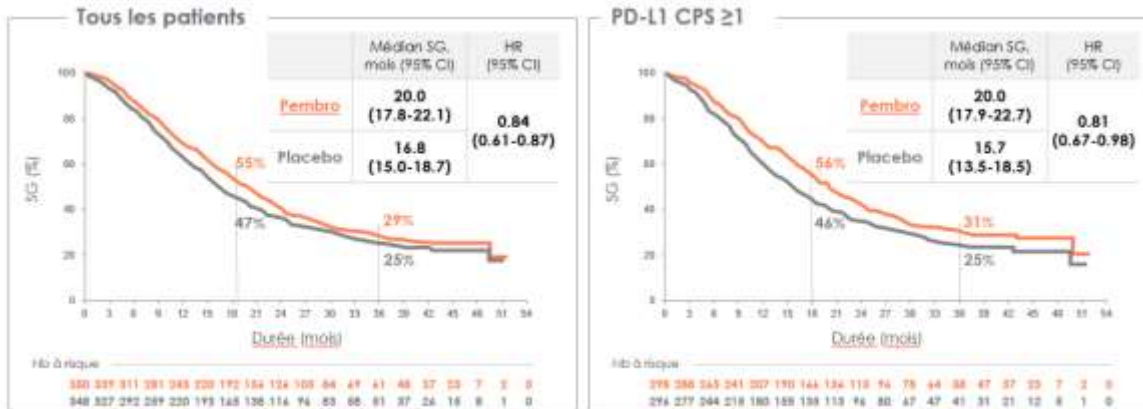
(CM-649)

Safety, all treated pts, n (%)	NIVO + chemo (n = 782)	Chemo (n = 767)
Any-grade TRAEs	739 (95)	682 (89)
Grade 3/4	473 (60)	346 (45)
Leading to discontinuation	331 (42)	198 (26)

	Nivolumab plus chemotherapy (n=782)*				Chemotherapy alone (n=767)*			
	Grade 1-2	Grade 3	Grade 4	Grade 5†	Grade 1-2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
All events	272 (35%)	358 (46%)	104 (13%)	4 (1%)	338 (44%)	285 (37%)	56 (7%)	0
Serious events	37 (5%)	97 (12%)	34 (4%)	4 (1%)	16 (2%)	63 (8%)	14 (2%)	0
Events leading to discontinuation	148 (19%)	109 (14%)	23 (3%)	4 (1%)	114 (15%)	58 (8%)	9 (1%)	0
Any-grade events in 10% or more of treated patients in either group								
Nausea	303 (39%)	20 (3%)	0	0	273 (36%)	19 (2%)	0	0
Diarrhoea	218 (28%)	33 (4%)	2 (<1%)	0	182 (24%)	23 (3%)	1 (<1%)	0
Peripheral neuropathy	190 (24%)	29 (4%)	2 (<1%)	0	168 (22%)	27 (3%)	0	0
Vomiting	178 (23%)	17 (2%)	0	0	142 (19%)	24 (3%)	0	0
Fatigue	172 (22%)	30 (4%)	0	0	156 (20%)	16 (2%)	1 (<1%)	0
Anaemia	156 (20%)	44 (6%)	3 (<1%)	0	150 (20%)	20 (3%)	1 (<1%)	0
Decreased appetite	143 (18%)	14 (2%)	0	0	126 (16%)	12 (2%)	1 (<1%)	0
Thrombocytopenia	138 (18%)	15 (2%)	4 (1%)	0	132 (17%)	12 (2%)	1 (<1%)	0
Platelet count decreased	136 (17%)	17 (2%)	3 (<1%)	0	96 (13%)	35 (5%)	4 (1%)	0
Peripheral sensory neuropathy	121 (15%)	16 (2%)	0	0	105 (14%)	14 (2%)	0	0
Aspartate aminotransferase increased	110 (14%)	12 (2%)	0	0	64 (8%)	5 (1%)	0	0
White blood cell count decreased	89 (11%)	20 (3%)	3 (<1%)	0	64 (8%)	12 (2%)	1 (<1%)	0
Alanine aminotransferase increased	83 (11%)	6 (1%)	0	0	45 (6%)	5 (1%)	0	0
Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome	83 (11%)	11 (1%)	0	0	75 (10%)	6 (1%)	0	0
Neutrophil count decreased	75 (10%)	60 (8%)	23 (3%)	0	51 (7%)	50 (7%)	17 (2%)	0
Neutropenia	73 (9%)	87 (11%)	31 (4%)	0	88 (11%)	70 (9%)	23 (3%)	0
Asthenia	66 (8%)	7 (1%)	0	0	71 (9%)	9 (1%)	1 (<1%)	0
Lipase increased	44 (6%)	34 (4%)	11 (1%)	0	18 (2%)	14 (2%)	2 (<1%)	0

ADENOCARCINOME GASTRIQUE : CPS

- **ADK œsogastrique L1 HER2+ : PEMBROLIZUMAB si CPS ≥ 1**
 - **CT + TRASTUZUMAB +/- PEMBROLIZUMAB (KN-811)**



CPS ≥ 1
SG : 20,0 vs 15,7 mo
HR 0,81 (IC 95% 0,67 – 0,98)

Tox ≥G3 : 58 vs 51%

Tox tout grade:

- Diarrhée : 47 vs 42%
- Nausées : 44 vs 44%
- Anémie : 31 vs 33%

- Pas de données de sous-groupe (CPS entre 1 et 5?)
- **CPS ≥ 1 chez 85% des patients avec ADK OG HER2 +**
- **AMM obtenue, remboursement en attente**

ADENOCARCINOME GASTRIQUE: CPS

- **ADK œsogastrique L1 HER2+ : PEMBRO si CPS \geq 1**
 - **CT + TRASTUZUMAB +/- PEMBROLIZUMAB (KN-811)**

Tox \geq G3 : 58 vs 51%

Tox tout grade:

- Diarrhée : 47 vs 42%
- Nausées : 44 vs 44%
- Anémie : 31 vs 33%

	Pembrolizumab group (N=350)		Placebo group (N=346)	
	Any	Grade \geq 3	Any	Grade \geq 3
Any adverse event	347 (99%)	248 (71%)	346 (100%)	225 (65%)
Any treatment-related adverse event*	341 (97%)	204 (58%)	334 (97%)	176 (51%)
Serious	88 (25%)	76 (22%)	79 (23%)	66 (19%)
Led to death	4 (1%)	4 (1%)	3 (1%)	3 (1%)
Led to discontinuation of any drug	124 (35%)	59 (17%)	108 (31%)	44 (13%)
Any adverse event of interest†	132 (38%)	36 (10%)	83 (24%)	12 (3%)

ADENOCARCINOME GASTRIQUE : STATUT MMR

- **Évaluation systématique du statut MMR tumoral pour tous les ADK œsogastriques dès le diagnostic (Recommandations INCA nov 2021)**
- Évaluation par IHC, si anormal confirmation systématique en biologie moléculaire
- Statut MSI/dMMR : 10-20% (données TCGA). Probablement moins.



ADENOCARCINOME GASTRIQUE : STATUT MMR

- Immunothérapie au stade localisé - adénocarcinomes OG MSI/dMMR
 - 2 études de phase II
 - Double IO (anti PD1/PDL1 + anti CTLA4)
 - Taux de réponse histologique complète majeurs : 60%
 - Attente des données d'épargne chirurgicale

Neoadjuvant Nivolumab Plus Ipilimumab and Adjuvant Nivolumab in Localized Deficient Mismatch Repair/Microsatellite Instability–High Gastric or Esophagogastric Junction Adenocarcinoma: The GERCOR NEONIPIGA Phase II Study

Thierry André, MD¹; David Tougeron, MD, PhD²; Guillaume Plessier, MD, PhD³; Christelle de la Fouchardière, MD⁴; Christophe Laveit, MD, PhD⁵; Antoine Adenis, MD, PhD⁶; Marine Jay, MD⁷; Christophe Touretgand, MD, PhD⁸; Thomas Aparicio, MD, PhD⁹; Jérôme Desjardins, MD¹⁰; Asbið Lúðvík, MD, PhD¹¹; Marie-Line Garcia-Lamock, MD¹²; Thomas Paillasson, MD¹³; Romain Cohen, MD, PhD¹⁴; Salim Mersini, MD, PhD¹⁵; Dewi Vermeij, PhD^{16,17}; Julie Henriques, MSc^{18,19}; Jérôme H. Lefevre, MD, PhD²⁰; and Magali Secok, MD, PhD²¹

Andre et al, JCO 2023

INFINITY: A multicentre, single-arm, multi-cohort, phase II trial of tremelimumab and durvalumab as neoadjuvant treatment of patients with microsatellite instability-high (MSI) resectable gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma (GAC/GEJAC).

 Check for updates

Filippo Pietrantonio, Alessandra Raimondi, Sara Lonardi, Sabina Murgioni, Giovanni Gerardo Cardellino, Stefano Tambari. —

Pietrantonio, ASCO GI 2023, Abs 358

ADENOCARCINOME GASTRIQUE : STATUT MMR

■ Immunothérapie au stade métastatique - adénocarcinomes OG MSI/dMMR

- Résultats CHECKMATE-649 (CT + NIVOLUMAB) très intéressants sous groupe MSI
- Etude NO LIMIT, phase II NIVOLUMAB + IPILIMUMAB L1 ADK OG MSI-H, résultats similaires (ESMO 2023)

	Réponse objective	SSP médiane	SG médiane
NO LIMIT	62,1%(42,3-79,8)	13,8 mois (IC 95%: 13,7-NR)	Non atteinte

	Réponse objective	SSP médiane	SG médiane
CHECKMATE-649	55%		Non atteinte

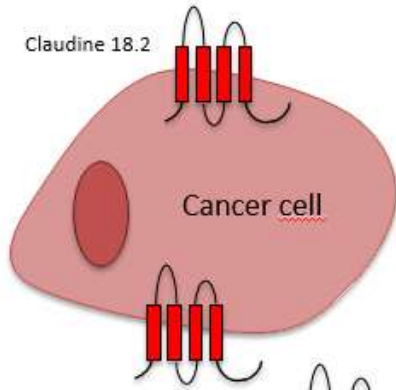
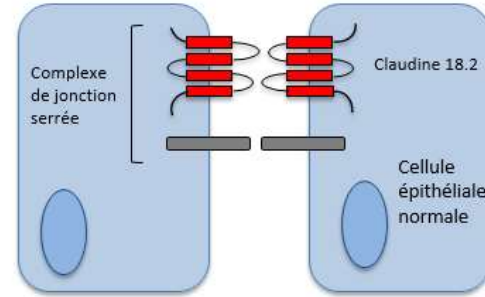
Pas de signaux de toxicité inattendue



ADENOCARCINOME GASTRIQUE : CLAUDINE 18.2

Claudines : **protéines de jonctions serrées**
(estomac, pancréas, poumon)

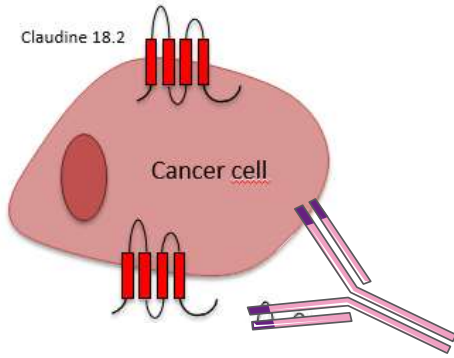
Isoforme 18.2 = estomac



Cellules tumorales: claudine à la surface des cellules

CLDN 18.2+ : ~ 30 % des adénocarcinomes gastriques

ADENOCARCINOME GASTRIQUE : CLAUDINE 18.2



ZOLBETUXIMAB

- ❖ Ac chimérique de la claudine 18.2
- ❖ Activation ADCC et système du complément
- ❖ Deux résultats de phase 3 en L1 en 2023

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

Shitara K et al, *Lancet Oncol* 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

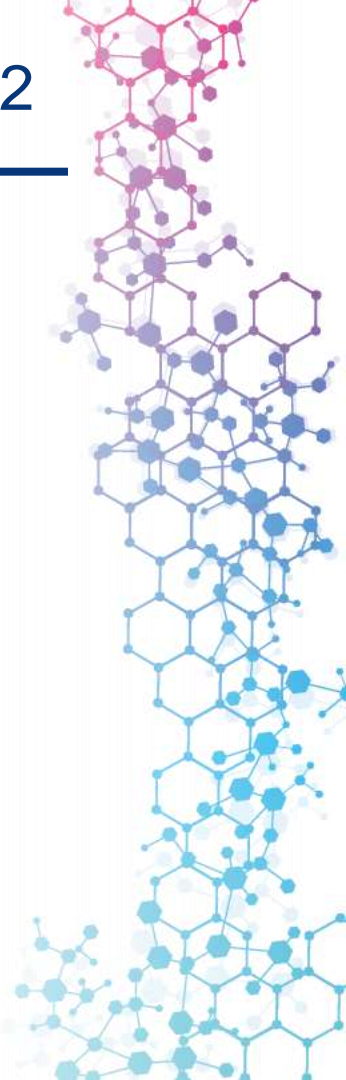
Accepted: 15 June 2023

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 Sunpawaravong¹³, Hwoei Fen Soo Hoo¹⁴, Haci Mehmet Turk¹⁵, Mok Oh¹⁶, Jung Wook Park¹⁷, Diarmuid Moran¹⁸, Pranob Bhattacharya¹⁹, Ahsan Arozullah²⁰ & Rui-Hua Xu²¹

Shah M. et al, *Nat Med* 2023



ADENOCARCINOME GASTRIQUE : CLAUDINE 18.2

L1 ADK OG HER2 - , CLDN 18.2 +: FOLFOX/CAPOX +/- ZOBETUXIMAB

	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%

Ces deux schémas thérapeutiques n'ont pas été comparés directement entre eux dans le cadre d'un essai clinique

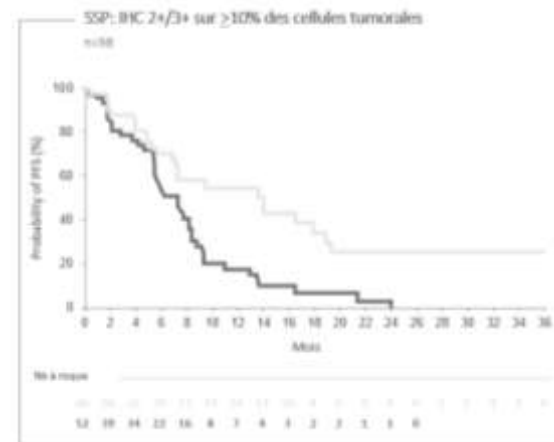
ADENOCARCINOME GASTRIQUE : CLAUDINE 18.2

- Toxicité :
 - Nausées, **Vomissements G3**: GLOW: **12%** vs 3% ; SPOTLIGHT: **16%** vs 6%
- Rationnel pour combinaisons avec immunothérapie
- **Hors AMM ; données non validées par les Autorités de Santé à ce jour**
- **Score en IHC : 2+ ou 3+ pour $\geq 75\%$ des cellules**

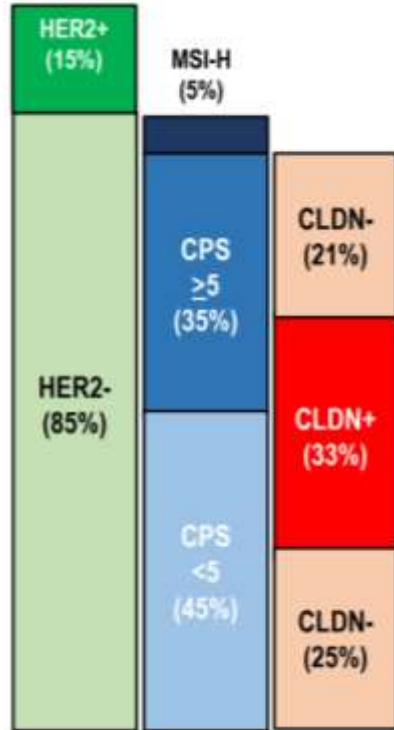


ADENOCARCINOME GASTRIQUE : FGFR2b

- **Étude FIGHT (IIR) : ADK gastrique/JOG HER2 -, L1 mFOLFOX6 +/- Bemarituzumab**
 - Bemarituzumab : Ac monoclonal anti FGFR2b
 - Étude positive – sous-groupe **FGFR2b 2+/3+ en IHC (>10 % des cellules tumorales)**
 - mPFS : **14 vs 7,3 mois**, HR 0,43 (95% CI 0,26-0,73)
 - Toxicité : kératite, stomatite
 - Phase III L1 en cours



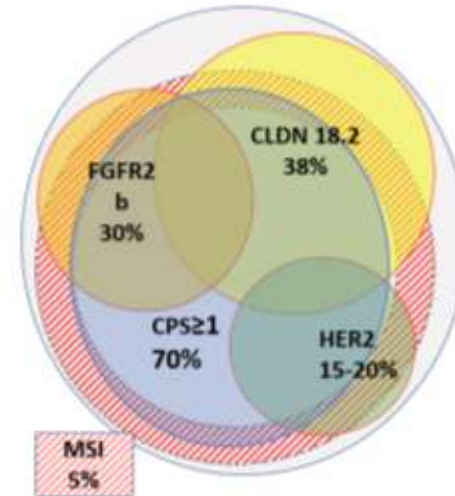
CO EXPRESSIONS BIOMARQUEURS AENOCARCINOME OESO-GASTRIQUE



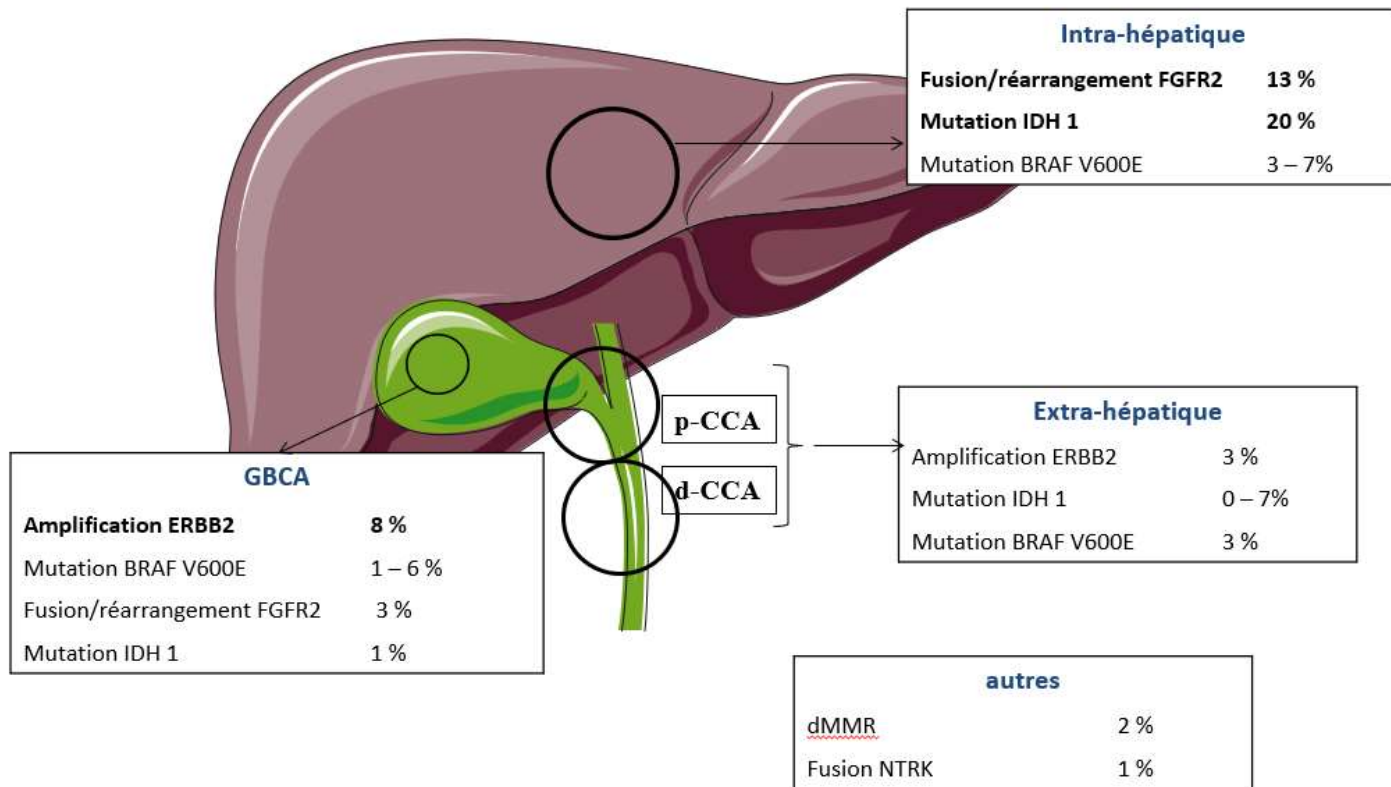
Co-expression de la CLDN 18.2 (14% CLDN 18.2+ coexpression HER2 dans étude FAST, Sahin, Ann Oncol 2021)

Co-expression du CPS ≥ 1: 85% (Janjigian, KN-811)

CPS ≥ 1: 82% (Janjigian, CM-649)



CANCERS DES VOIES BILIAIRES



CANCERS DES VOIES BILIAIRES



■ Recommandations AFEF 2022:

Il est recommandé de réaliser systématiquement chez les patients atteints de cholangiocarcinome intra-hépatique et péri-hilaire avancé un portrait moléculaire de la tumeur comportant :

- le phénotype **MMR** en IHC avec les 4 protéines (MLH1, PMS2, MSH2, MSH6), avec confirmation du statut MSI en biologie moléculaire (PCR Pentaplex) si dMMR en IHC pour prescription d'une immunothérapie (note : l'utilisation des panels NGS n'est pas validée dans cette indication)
- la recherche de surexpression **HER2** en IHC avec confirmation de l'amplification ERBB2 par FISH en cas de statut positif en IHC (2+ ou 3+)
- la réalisation d'un panel NGS ADN (ou ARN) incluant la recherche de mutations **IDH1, KRAS et BRAF**
- la réalisation d'un panel NGS ARN pour recherche de transcrits de fusion incluant les gènes **FGFR2 et NTRK** (Grade G1+, accord fort, ESMO 2020).

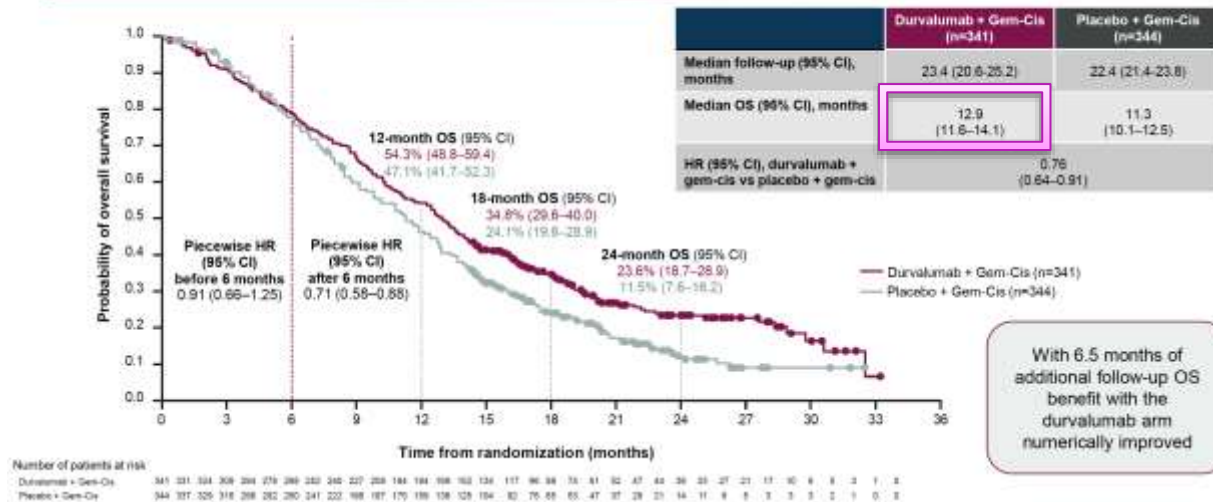
Il est recommandé de réaliser ce screening dès l'initiation du traitement de première ligne **Grade 1+** ✓ **Accord fort.**

CANCERS DES VOIES BILIAIRES

- Depuis 2022, L1 : GEMCIS + DURVALUMAB



TOPAZ-1: Updated Overall Survival^{1,2}



[hors AMM ; Données non validées par les Autorités de Santé à ce jour]

CANCERS DES VOIES BILIAIRES

- Depuis 2022, L1 : GEMCIS + DURVALUMAB

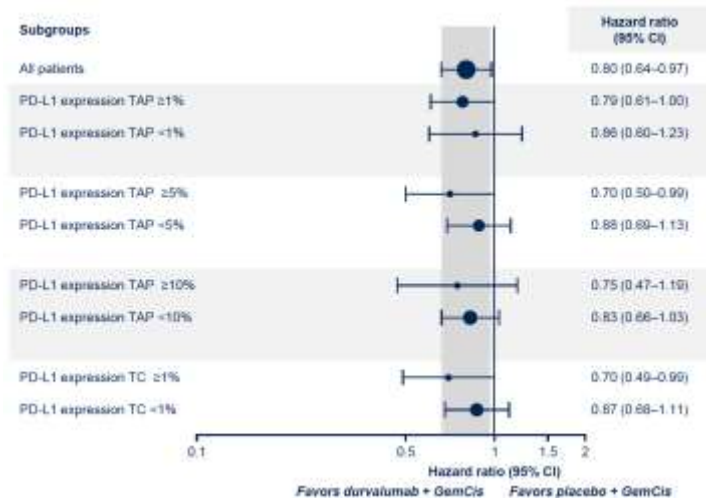
Pas de surtoxicité à l'ajout du durvalumab

Parameter	Durvalumab plus Gemcitabine and Cisplatin (n=338)	Placebo plus Gemcitabine and Cisplatin (n=342)
Adverse events — no. (%)		
Any grade	336 (99.4)	338 (98.8)
Serious	160 (47.3)	149 (43.6)
Grade 3 or 4	256 (75.7)	266 (77.8)
Leading to discontinuation of any study treatment	44 (13.0)	52 (15.2)
Leading to death	12 (3.6)	14 (4.1)
Treatment-related adverse events — no. (%)		
Any grade	314 (92.9)	308 (90.1)
Serious	53 (15.7)	59 (17.3)
Grade 3 or 4	212 (62.7)	222 (64.9)
Leading to discontinuation of any study treatment	30 (8.9)	39 (11.4)
Leading to death*	2 (0.6)	1 (0.3)

* Treatment-related adverse events leading to death were ischemic stroke and hepatic failure in the durvalumab treatment group and polymyositis in the placebo treatment group.

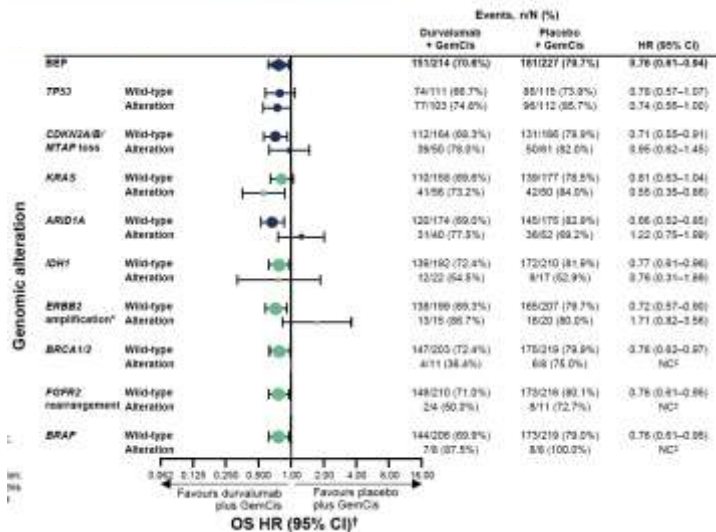
CANCERS DES VOIES BILIAIRES

Pas de différence de SG en fonction PDL1



Oh et al, ASCO GI 2022

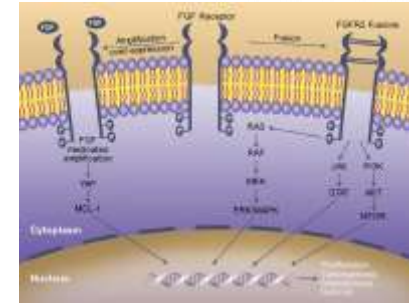
Pas de différence de SG en fonction altérations



Valle et al, ESMO Asia 2022

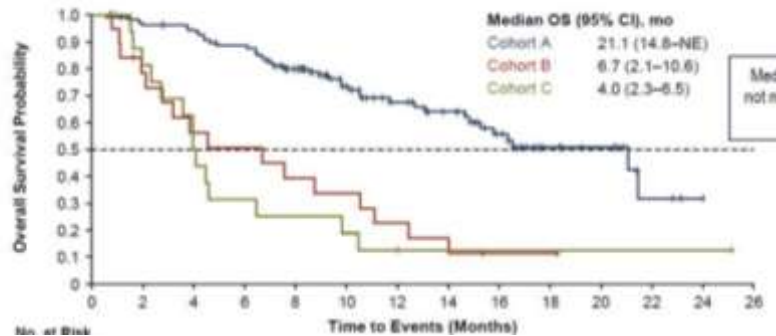
CANCERS DES VOIES BILIAIRES: Fusion/réarrangement *FGFR2*

- Fusion/réarrangement *FGFR2* : **environ 10% des CCK intrahépatiques**
- Associé à un meilleur pronostic
- 2020 : Premiers inhibiteurs de *FGFR2*
- **FIGHT-202, phase II, Pemigatinib \geq L2**



D'après Mahipal, *Cancer Treatment Reviews* 2019

OVERALL SURVIVAL



- A: *FGFR2* fusions ou réarrangements
- B: autre altérations *FGFR*
- C: pas d'altération *FGFR*

CANCERS DES VOIES BILIAIRES :

Fusion/réarrangement *FGFR2*

Anti-FGFR avec autorisation FDA :

	PEMIGATINIB ^a	INFIGRATINIB ^b	FUTIBATINIB ^c
Cible	FGFR 1-3	FGFR 1-3	FGFR 1-4
ORR (%)	36%	23%	42%
DCR (%)	82%	84%	83%
PFS (mo)	6,9	7,3	9
OS (mo)	21,1	12,2	21,7

- Toxicités des anti-FGFR:
 - Stomatite, Sd mains-pieds, Onychopathies
 - Décollement séreux rétine
 - Hyper phosphatémie
 - Diarrhée

[Remboursement nov2022 L2]

[hors AMM ; Données non validées
par les Autorités de Santé à ce jour]

a. Abou-Alfa, Lancet Oncol 2020

b. Javle, Lancet 2021

c. Goyal, NEJM 2023

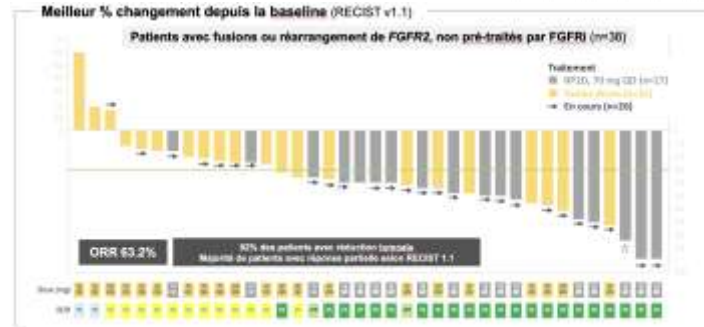
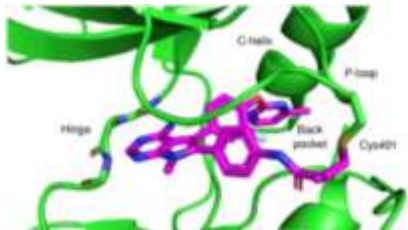


CANCERS DES VOIES BILIAIRES : Fusion/réarrangement *FGFR2*

- Bénéfice des i-FGFR limité par les **mutations de résistance** et par des effets secondaires

RLY-4008

- Premier inhibiteur sélectif du *FGFR2*
- Résultats intermédiaires de phase I très prometteurs – ESMO 2022



ORR 88.2% au RP2D

Toxicités les plus fréquentes : stomatite (48%),
syndrome mains pieds (46%), xerostomie (31%)

CANCERS DES VOIES BILIAIRES : mutation *IDH1*

- *IDH1* : enzyme du cycle de Krebs, si mutation *IDH1* accumulation du métabolite 2-HG
- **10-20% des cholangiocarcinomes intrahépatiques**
- Impact pronostic controversé
 - historiquement de meilleur pronostic ^(a)
 - pas d'impact dans les analyses récentes de larges cohortes ^(b)

^(a) Jusakul, *Cancer Discov* 2017 ; Farshidfar, *Cell Rep* 2017

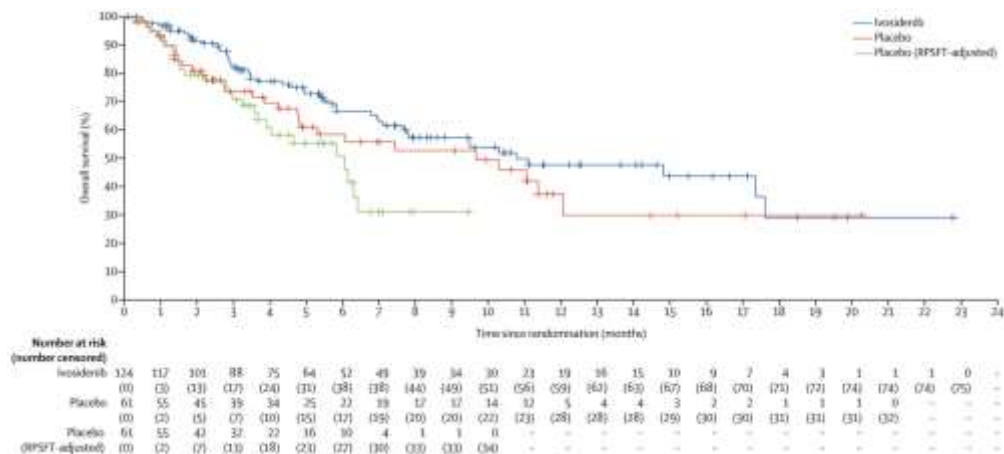
^(b) Boerner, *Hepatology* 2021 ; Dong, *Cancer Cell* 2022



CANCERS DES VOIES BILIAIRES : Mutation *IDH1*

Ivosidenib vs placebo

ClarIDHy, phase III - Cancer VB en L2 ou L3 avec mutation *IDH1*



OS 10,3 vs 7,5 mois

HR : 0,79, $p = 0,09$

[hors AMM ; Données non validées
par les Autorités de Santé à ce jour]

■ Toxicité inhibiteurs *IDH1* :

- Anémie
- Anorexie, fatigue, chute
- Neuropathie périphérique, Céphalée
- Ascite, Diarrhée, Nausées/Vomissements
- Augmentation ASAT, bilirubine
- Rash cutané
- Allongement QT

CANCERS DES VOIES BILIAIRES : HER2



- Prédominance dans les **adénocarcinomes de la vésicule biliaire (8%)**

- Études de **phase II uniquement**, entre 30 et 90 patients
- Ac anti-HER2, ADC (T-DXd), Ac anti-HER2 + TKI, Ac bi spécifique
- **Résultats très prometteurs** : jusqu'à 47% de taux de réponses, avec SSP jusqu'à 5,5 mois

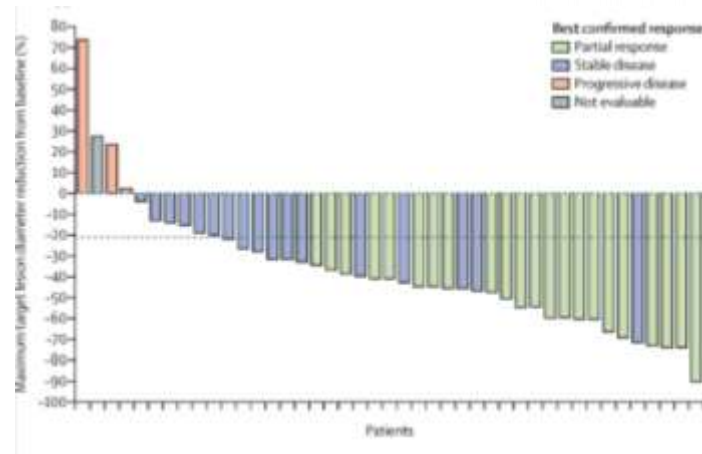
- **Hors AMM**, accès compassionnel pour le zanidatamab (Ac bi spécifique HER2/HER2)
- À discuter en RCP moléculaire / essais

a. Javle, Lancet Oncol 2021
b. Ohba, ASCO 2022
c. Lee, Lancet Gastroenterol Hepatol 2023
d. Nakamura, ASCO 2023, Abs 4007
e. Harding, Lancet Oncol 2023

CANCERS DES VOIES BILIAIRES : *BRAF V600E*

- Mutation *BRAF V600E* : environ 2-5% des cancers des voies biliaires
- Mauvais pronostic
- **Double inhibition Dabrafenib (iBRAF) + Trametinib (iMEK)**
 - Étude ROAR, phase II
 - 43 patients
 - ORR 51% (95% CI 36-67)

[hors AMM ; Données non validées
par les Autorités de Santé à ce jour]



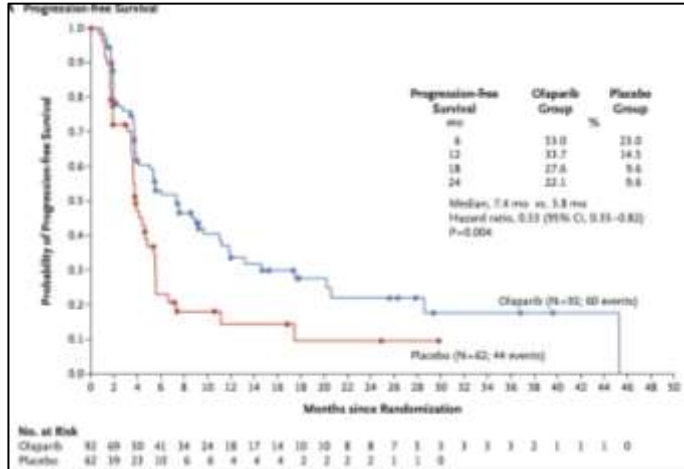
CANCER DU PANCREAS : mutation *gBRCA*

- **Olaparib en entretien de L1 pour les PDAC :**

- avec mutation germinale *BRCA* ½
- si stabilité après 4 mois de 1^{ère} ligne à base de sels de platine

[AMM]

- **Essai POLO : Olaparib vs placebo**



SSP : **7,4 mois vs 3,8 mois** (p=0,004)

Pas de traduction en termes de SG (mSG 19,0 vs 19,2 mois, p=0,35)

Allongement du temps sans chimiothérapie : à 3 ans **22%** n'ont pas débuté de nouveau traitement (vs **4%** sous placebo)

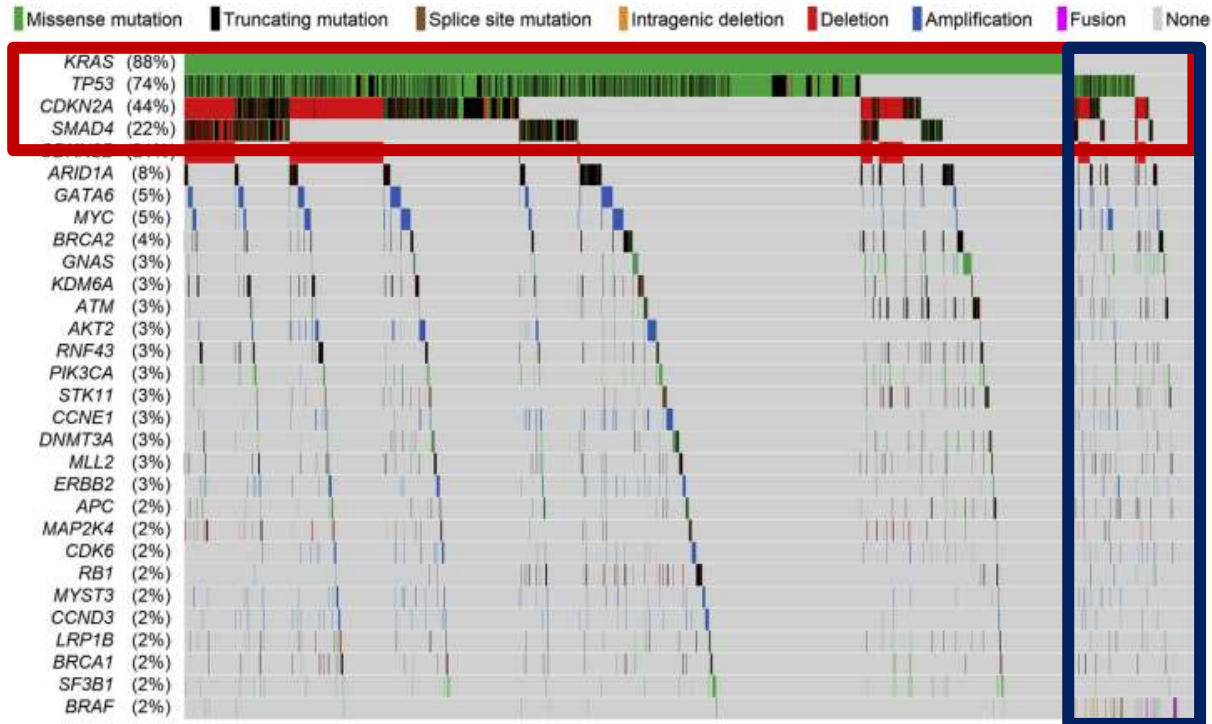
CANCER DU PANCREAS : mutation *gBRCA*

- Mutation *gBRCA* : 5-10% des cas familiaux de cancer du pancréas, 3% des sporadiques
- Approches différentes selon les centres pour la recherche de mutation *gBRCA*:
 - Consultation oncogénétique
 - Recherche mutation *BRCA* somatique en 1^{ère} intention
 - Via screening moléculaire large en somatique
- Quid des mutations *sBRCA*, des mutations de la recombinaison homologue ?



CANCER DU PANCREAS

Altérations moléculaires les plus fréquentes dans l'adénocarcinome pancréatique



90%
KRASmt

CANCER DU PANCREAS : mutation *KRAS G12C*

- Échecs multiples de ciblage de la voie KRAS dans le PDAC
- Mutations ***KRAS G12C*** <1% PDAC
- Ciblage KRAS G12C par inhibiteurs de KRAS G12C : **données de phase I / II basket chez patients lourdement pre traités** -

	KRYSTAL-1 ^a	CODEBRAK 100 ^b
molécule	Adagrasib	Sotorasib
Nombre PDAC	10	38
ORR	50%	21%
PFS	6,6 mo	3,4 mo

[ADAGRASIB]
[hors AMM ; Données non validées
par les Autorités de Santé à ce jour]

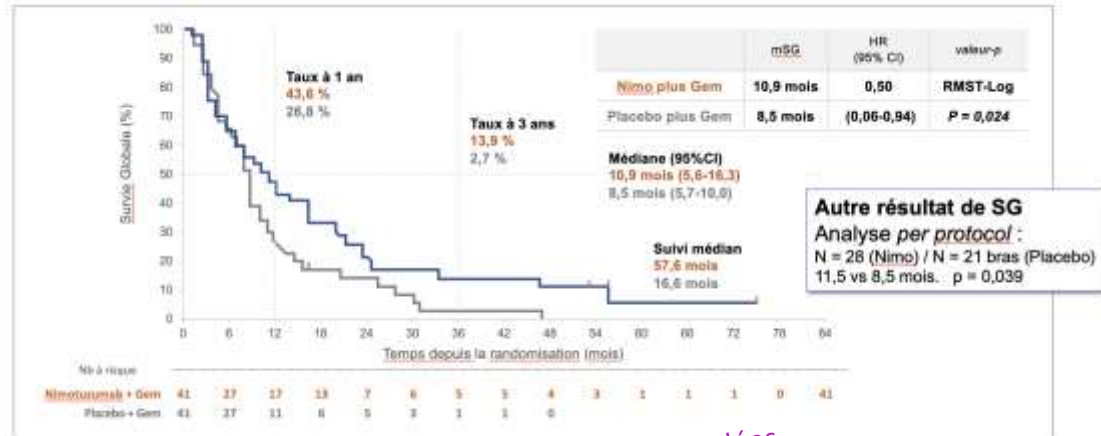
Toxicités les plus fréquentes (KRYSTAL-1) : nausées (48%), diarrhée (43%), vomissements (43%), et fatigue (29%)

a. Bekaii-Saab, ASCO GI 2022

b. Strickler, ASCO 2022

CANCER DU PANCREAS : *KRAS wt*

- Gemzar +/- **Nimotuzumab** (Ac monoclonal anti-EGFR)
 - Étude NOTABLE, phase III
 - mSG : 10,9 vs 8,5 mo, p=0,024



[hors AMM ; Données non validées
par les Autorités de Santé à ce jour]

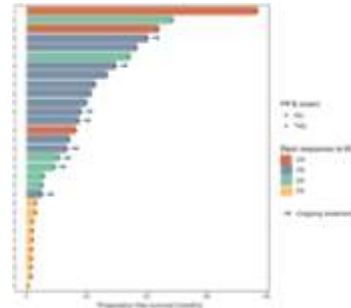
CANCER DU PANCREAS : statut MMR

Statut MMR? Non recommandé en systématique, seulement si essai (INCA 2021)

- Concerne 2 à 4% des PDAC (prévalence mal estimée)
- Associé à un statut *KRAS/TP53* sauvage
- **Données faibles, discordantes**, sur la réponse à l'immunothérapie

Table 3. Summary of efficacy outcomes by tumor type with the highest number of enrolled patients

	Endometrial n = 86	Ovarian n = 86	Small intestine n = 25	Stomach n = 24	Cholangiocarcinoma/ Biliary tract n = 22	Pancreatic n = 19
ORR, % (95% CI)	14.0 (2.0-26.0)	41.0 (21.0-61.0)	16.0 (1.0-31.0)	11.0 (0.0-21.0)	22.0 (10.0-34.0)	14.0 (0.0-26.0)
Best objective response, n (%)						
CR	0 (0.0)	4 (4.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)
PR	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
SD	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (4.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
PD	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Not evaluable	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
No measurement	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ORR, number of patients	12 (13.9)	36 (41.9)	4 (16.0)	3 (12.5)	5 (22.7)	3 (15.8)
Median PFS, months (95% CI)	11.1 (8.9-14.6)	11.1 (8.9-14.6)	22.0 (14.8-30.0)	2.1 (0.9-3.8)	12.0 (8.0-16.0)	2.1 (0.9-3.8)
mPFS rate (1 year), %	18.2 (10.0-26.0)	18.2 (10.0-26.0)	40.0 (28.0-52.0)	20.0 (10.0-30.0)	22.0 (12.0-32.0)	18.2 (10.0-26.0)
Median OS, months (95% CI)	16.0 (12.0-20.0)	16.0 (12.0-20.0)	16.0 (12.0-20.0)	16.0 (12.0-20.0)	16.0 (12.0-20.0)	16.0 (12.0-20.0)
OS rate (1 year), %	33.0 (23.0-43.0)	33.0 (23.0-43.0)	33.0 (23.0-43.0)	33.0 (23.0-43.0)	33.0 (23.0-43.0)	33.0 (23.0-43.0)

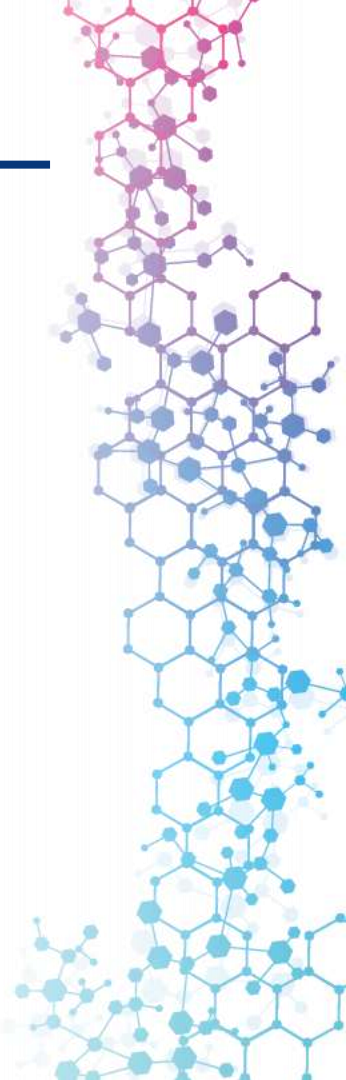


KEYNOTE – 158 - Phase II, pembrolizumab pour cancers dMMR pre traités dont 22 ACP
ORR 18,2% - **mPFS 2,1 mo** - **mOS 3,7 mo**

Maio et al, *Annals of Oncology* 2022

Rétrospectif – 31 patients ACP MSI/dMMR
ORR 48,4% - **mPFS 26,7 mo** - **mOS non atteinte**

Taieb, *EJC* 2023



CCR localisé MSI/dMMR, immunothérapie néo-adjuvante

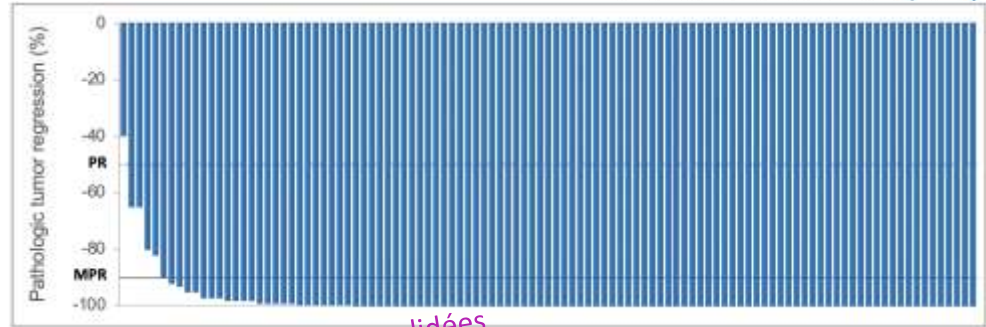
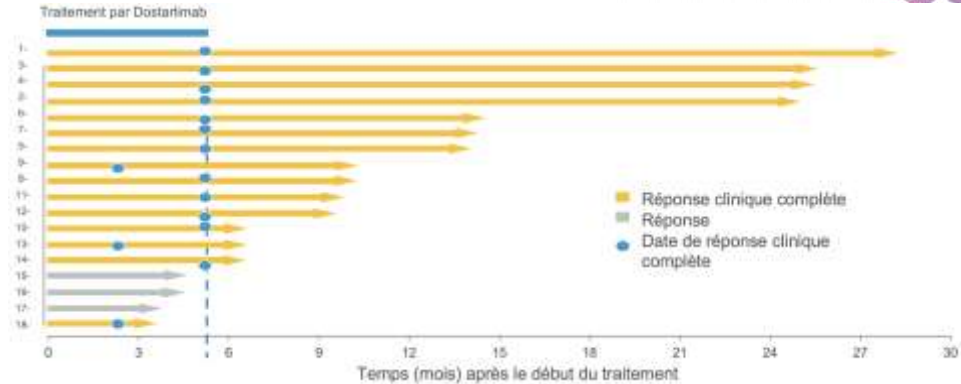
■ Rectum MSI : Dostarlimab (a)

- 9 perfusions, 6 mois de traitement
- **Aucune radiothérapie, aucune chirurgie**
- Réponse complète dans la quasi-totalité sans surtoxicité

[hors AMM ; Données non validées par les Autorités de Santé à ce jour]

■ Colon MSI : Nivolumab + Ipilimumab (b)

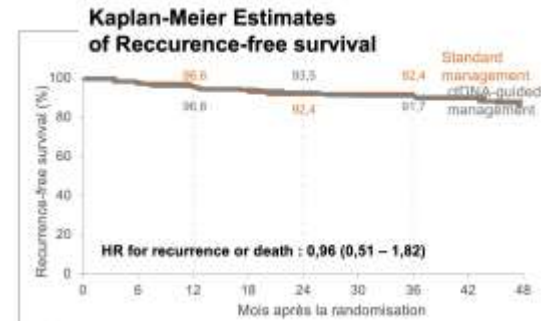
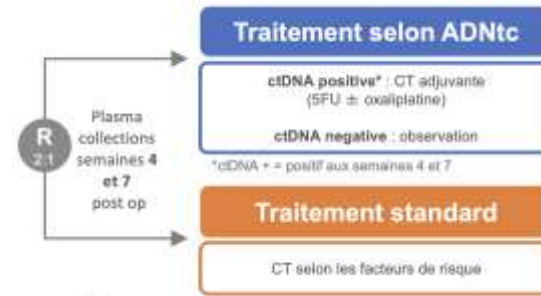
- 3 perfusions
- **Réponse histologie complète: 67%, majeure 95%**



[hors AMM ; Données non validées par les Autorités de Santé à ce jour]

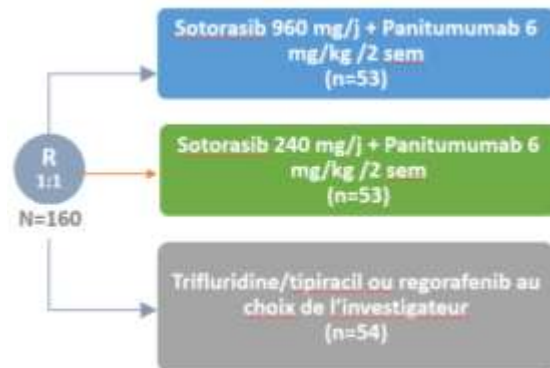
CCR localisé : ADNtc

- **Chimiothérapie adjuvante guidée par ADNtc vs approche habituelle dans les CCR stade II**
- Étude DYNAMIC, non-infériorité, ASCO 2022
- **Deux fois moins de chimiothérapie adjuvante si guidée par ADNtc : 15% vs 28%**
- **Survie sans récurrence à 2 ans identique : 93,5% vs 92,4%**
- **Si ADNtc + en fin de chimio adjuvante: survie sans récurrence à 2 ans de 20%, vs 97% si négatif**

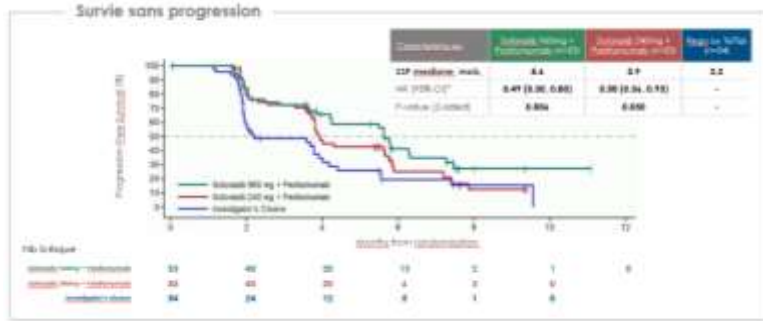


CANCER CCRm : mutation *KRAS G12C*

- Mutations de *KRAS G12C* : **3% des CCRm**
- **2023** : Phase III, CodeBreak 300
- **SOTORASIB + PANITUMUMAB** (inhibiteur *KRAS G12C* + anti-EGFR)
- **CCRm muté *KRAS G12C*, L2 ou +**



CANCER CCRm : mutation *KRAS* G12C



	Sotorasib 960mg + Panitumumab (n=53)	Sotorasib 240mg + Panitumumab (n=53)	Investigateur's choice (n=54)
PFS (mo)	5,4	3,9	2,2
ORR, % (95% CI)*†	26 (15.3-40.3)	6 (1.2-15.7)	0 (0-6.6)
DCR, % (95% CI)*	72 (57.7-83.2)	68 (53.7-80.1)	46 (32.6-60.4)

[hors AMM ; Données non validées par les Autorités de Santé à ce jour]

- Confirme les données de phase I/II, positionnement en L2
- En attente des retours des autorités règlementaires

CANCER CCRm : mutation *KRAS G12C*

Toxicités G3 les + fréquentes (960mg):

- Dermatite acnéiforme: 4%
- Hypomagnésémie: 6%
- Diarrhée: 4%

[hors AMM ; Données non validées
par les Autorités de Santé à ce jour]

Table 3. Treatment-Related Adverse Events in the Safety Population.*

Adverse Event	960-mg Sotorasib- Panitumumab (N=53)	240-mg Sotorasib- Panitumumab (N=53)	Standard Care (N=51)
	number of patients (percent)		
Any adverse event	50 (94.3)	51 (96.2)	42 (82.4)
Grade ≥3 event	19 (35.8)	16 (30.2)	22 (43.1)
Grade ≥4 event	2 (3.8)	0	2 (3.9)
Serious adverse event	3 (5.7)	0	4 (7.8)
Adverse event that resulted in death	0	0	0
Sotorasib-related adverse event	32 (60.4)	34 (64.2)	—
Panitumumab-related adverse event	49 (92.5)	50 (94.3)	—
Skin and subcutaneous tissue disorders‡	44 (83.0)	45 (84.9)	11 (21.6)
Any event; grade ≥3 event§			
Anemia	1 (1.9); 1 (1.9)	4 (7.5); 1 (1.9)	10 (19.6); 3 (5.9)
Thrombocytopenia	0; 0	2 (3.8); 0	4 (7.8); 1 (2.0)
Leukopenia	0; 0	0; 0	4 (7.8); 1 (2.0)
Neutropenia	0; 0	0; 0	16 (31.4); 12 (23.5)
Diarrhea	11 (20.8); 2 (3.8)	10 (18.9); 3 (5.7)	10 (19.6); 0
Nausea	6 (11.3); 1 (1.9)	9 (17.0); 2 (3.8)	15 (29.4); 1 (2.0)

CCRM : surexpression HER2

- **Surexpression / amplification de HER2 / *ERBB2* dans 3 à 5% des CCRm (10% des CCRm *RAS* wt)**
- Facteur prédictif de résistance aux anti-EGFR
- Associée à un pronostic péjoratif

- Aucune phase III à ce jour, plusieurs **phases II**
- Résultats prometteurs

- NCCN Guidelines: recherche systématique surexpression HER2
- **Blocage d'anti-HER2 à envisager si surexpression d'HER2 et progression sous tous les traitements validés, à discuter en RCP moléculaire**



CONCLUSIONS

- **ADK JOG/gastrique:** statut MMR, CPS, HER2 ... **claudine 18.2? FGFR2b?**
- **Cancer des VB métastatique:** *IDH1, BRAF, KRAS, FGFR2, NTRK*, HER2, statut MMR
- **Cancer du pancréas métastatique:** *gBRCA,...* **KRAS? Statut MMR?**
- **Cancer colorectal métastatique:** *KRAS, BRAF* ; statut MMR ; **HER2?**



MERCI DE VOTRE ATTENTION

l.palmieri@bordeaux.unicancer.fr

