

Actualités en oncologie ORL

Rencontres oncorégionales 16 septembre 2023

Dr Fraise Cléa



en situation récurrente ou métastatique

KN 048

PACLITAXEL/CETUXIMAB

FRAIL IMMUNE

CRSF 2021

KN 048 : actualisation à 4 ans

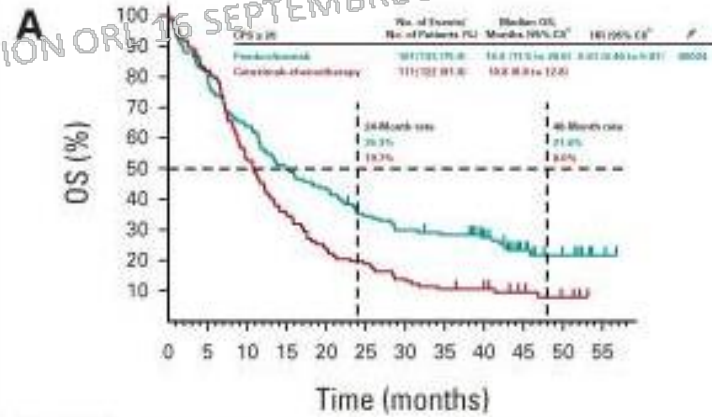
- Tumeurs tête et cou R/M, score CPS > 1
- 3 bras de traitement :
 - PEMBROLIZUMAB
 - PEMBROLIZUMAB + platine + 5 fu
 - EXTREM
- Stratification sur le score CPS >1 et CPS > 20
- Etude positive en OS, pas de différence en PFS
- ORR moins bonne dans le bras PEMBRO seul

KN 048 : actualisation à 4 ans

FORMATION ORL 16 SEPTEMBRE 2023 - FORMATION ORL 16 SEPTEMBRE 2023

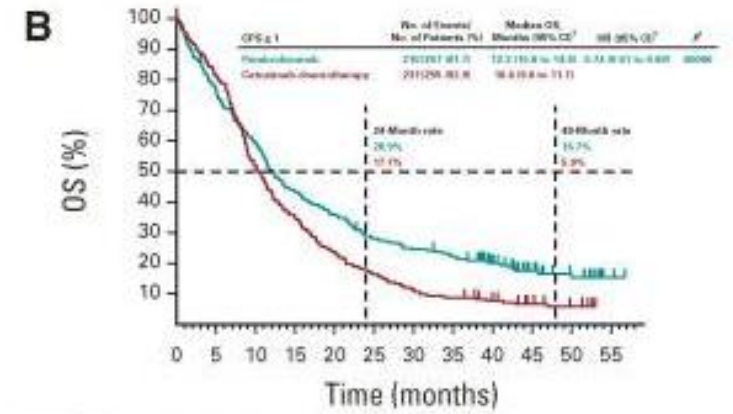
• N= 882

- Groupe pembro et CPS ≥ 20, OS à 4 ans 21% vs 8% HR, 0.61; 95% CI, 0.46 to 0.81)
- Groupe combo et CPS ≥ 20, OS à 4 ans 28% vs 6% HR, 0.62; 95% CI, 0.46 to 0.84
- Groupe pembro et CPS ≥ 1 OS 4ans 16% vs 6% HR, 0.74; 95% CI, 0.61 to 0.89
- Groupe combo et CPS ≥ 1 OS 4ans 21% vs 4% HR, 0.64; 95% CI, 0.53 to 0.78



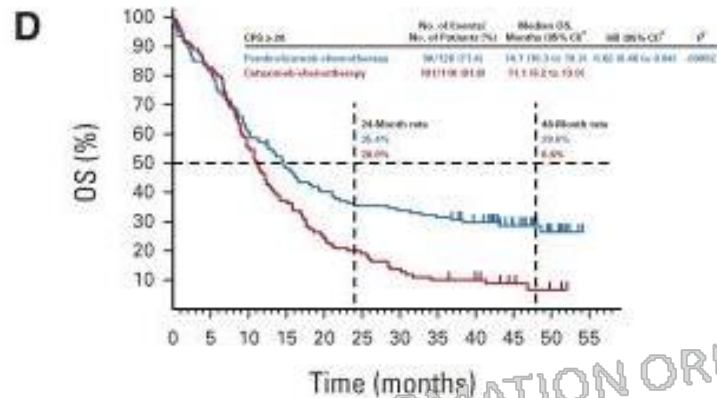
No. at risk:

| | | | | | | | | | | | | |
|------------------------|-----|-----|----|----|----|----|----|----|----|---|---|---|
| Pembrolizumab | 133 | 107 | 88 | 68 | 58 | 46 | 38 | 30 | 17 | 9 | 2 | |
| Cetuximab-chemotherapy | 122 | 100 | 85 | 43 | 29 | 23 | 17 | 13 | 11 | 7 | 4 | 0 |



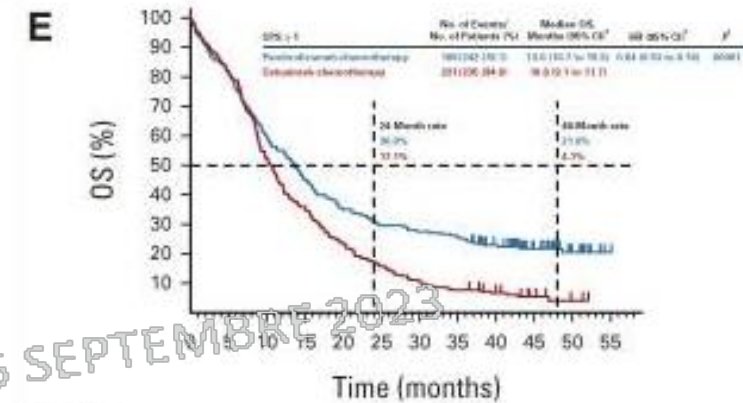
No. at risk:

| | | | | | | | | | | | | |
|------------------------|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|----|----|---|
| Pembrolizumab | 257 | 197 | 153 | 111 | 92 | 71 | 62 | 55 | 40 | 22 | 12 | 2 |
| Cetuximab-chemotherapy | 255 | 207 | 132 | 90 | 60 | 42 | 29 | 22 | 16 | 10 | 6 | 0 |



No. at risk:

| | | | | | | | | | | | | |
|------------------------|-----|-----|----|----|----|----|----|----|---|---|---|---|
| Pembrolizumab | 132 | 107 | 88 | 58 | 44 | 42 | 33 | 22 | 7 | 0 | | |
| Cetuximab-chemotherapy | 110 | 91 | 61 | 41 | 27 | 21 | 15 | 11 | 9 | 5 | 2 | 0 |



No. at risk:

| | | | | | | | | | | | | |
|----------------------------|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|----|---|---|
| Pembrolizumab-chemotherapy | 242 | 197 | 144 | 109 | 84 | 71 | 66 | 61 | 48 | 29 | 9 | 1 |
| Cetuximab-chemotherapy | 235 | 191 | 123 | 84 | 55 | 37 | 25 | 18 | 12 | 6 | 2 | 0 |

FORMATION ORL 16 SEPTEMBRE 2023 - FORMATION ORL 16 SEPTEMBRE 2023

KN 048 : actualisation à 4 ans

En 2ieme ligne

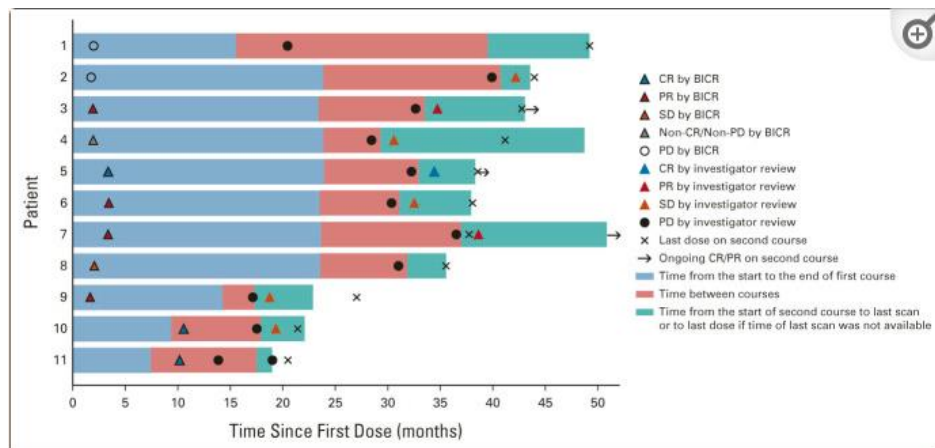


TABLE 1. Summary of Subsequent Anticancer Therapy

| Subsequent Anticancer Therapy | Pembrolizumab v Cetuximab-Chemotherapy, No. (%) | | Pembrolizumab-Chemotherapy v Cetuximab-Chemotherapy, No. (%) | |
|----------------------------------|---|----------------------------------|--|----------------------------------|
| | Pembrolizumab (n = 301) | Cetuximab-Chemotherapy (n = 300) | Pembrolizumab-Chemotherapy (n = 281) | Cetuximab-Chemotherapy (n = 278) |
| Any* | 150 (49.8) | 161 (53.7) | 119 (42.3) | 147 (52.9) |
| Chemotherapy | 138 (45.8) | 121 (40.3) | 100 (35.6) | 110 (39.6) |
| Taxane | 83 (27.6) | 94 (31.3) | 72 (25.6) | 86 (30.9) |
| Nontaxane | 134 (44.5) | 71 (23.7) | 65 (23.1) | 65 (23.4) |
| Antimetabolite | 100 (33.2) | 39 (13.0) | 45 (16.0) | 34 (12.2) |
| Platinum-based | 122 (40.5) | 47 (15.7) | 45 (16.0) | 43 (15.5) |
| EGFR inhibitor | 74 (24.6) | 20 (6.7) | 52 (18.5) | 18 (6.5) |
| Chemotherapy plus EGFR inhibitor | 67 (22.3) | 13 (4.3) | 44 (15.7) | 11 (4.0) |
| Kinase inhibitor | 5 (1.7) | 3 (1.0) | 7 (2.5) | 3 (1.1) |
| ICI | 19 (6.3) | 76 (25.3) | 23 (8.2) | 70 (25.2) |
| Anti-PD-1/PD-L1 | 19 (6.3) | 75 (25.0) | 21 (7.5) | 69 (24.8) |
| Anti-B7-H3 | 1 (0.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Anti-CTLA-4 | 1 (0.3) | 6 (2.0) | 1 (0.4) | 5 (1.8) |
| Anti-TIGIT | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.4) | 0 (0.0) |
| Other immunotherapy | 3 (1.0) | 6 (2.0) | 1 (0.4) | 5 (1.8) |
| Other therapy | 2 (0.7) | 7 (2.3) | 4 (1.4) | 8 (2.9) |

Abbreviations: CTLA-4, cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4; EGFR, epidermal growth factor receptor; ICI, immune checkpoint inhibitor; PD-1, programmed death 1; PD-L1, programmed death ligand 1; TIGIT, T-cell immunoreceptor with Ig and ITIM domains.

*Patients could have received more than one subsequent anticancer therapy overall or of a specific category.

Paclitaxel/Cetuximab en L2

- Étude japonnaise, multicentrique de phase II, monobras
- N=35 patients
- Évaluation du paclitaxel/cetuximab en L2 après platine/5fu/pembro
 - paclitaxel Hebdo 100 mg/m² (days 1, 8, 15) cetuximab 500 mg/m² (days 1, 15) cycle de 28 jours

Paclitaxel/Cetuximab en L2

- ORR 68.7% (95% CI: 49.9-83.8)
- Avec un suivi median de 16.6 mois, median PFS : 5,7 mois et median OS 13.4 mois,
- DCR de 93.7% (95% CI: 79.1-99.2).
- Effets indésirables : rash cutané(65%), neuropathie périphérique (45%), neutropenie (40%), fatigue (40%) and paronychie (37%).
 - Grade 3 / 4 neutropenie (34%), mucite (8%), pneumopathie (8%) neutropenie febrile (5%).

FRAIL IMMUNE

- Cancer tête et cou récurrent/métastatique PS 0 ou 1, unfit au CDDP
- Essai de phase II, monobras
- 4 cycles de carboplatin AUC2/paclitaxel 80mg/m² Hebdo et durvalumab (D) 1500mg toutes les 4sem, maximum 12 mois

FRAIL IMMUNE

- N= 64 pts dont 37.3% avec un PD-L1 CPS \geq 20; 54.9% étaient métastatiques.
- Suivi median : 27.1 mois,
 - median OS : 18.0 m (95% CI [11.9-NR])
 - 24m-OS : 45% [32%-57%].
 - Median PFS : 7.0 m (95% CI [5.4-9.9])
 - OR dans 71% des cas (11.3% réponse complète et 59.7% partielle).
 - Durée de réponse moy 5.9 m (95% CI [3.4-9.6]).
 - Toxicités : 20.3% G \geq 3, interruption du Durvalumab pour tox chez 3.1% pts

CRSF 2021 –HN 001

- Essai indien de phase III multicentrique
 - Cancer tête et cou en 2ieme ligne :
 - Triple chimiothérapie métronomique :
 - MTX 9mg/m2/sem
 - ERLOTINIB 150mg /j
 - CELECOXIB 200mg matin et soir
 - Vs mono chimiothérapie
 - DOCETAXEL/TAXOL/CETUXIMAB/NIVOLUMAB ou PEMBRO/AFATINIB/CAPE/5FU
- >CJP : OS et critères secondaires : tolérance, PFS, qualité de vie

CRSF 2021 –HN 001

FORMATION ORL 16 SEPTEMBRE 2023 - FORMATION ORL 16 SEPTEMBRE 2023 - FORMATION ORL 16 SEPTEMBRE 2023

- Résultats :
- N = 114, suivi médian 258 jours
 - OS m triple chimio metro : 181 j (95%CI 142.7-219.2) versus 123 j (95%CI 94-152) (P=.0.002). HR = 0.58 (95%CI 0.33-0.79, P=0.003).
 - OS à 6 mois :52.9% (95%CI 36.9-65.1) versus 14.8% (95%CI 6.4-26.4).
 - PFS m : 120 j (95%CI 89.2-150.8) versus 70 j (95% CI 58.2-81.8) (P=0.000).

FORMATION ORL 16 SEPTEMBRE 2023 - FORMATION ORL 16 SEPTEMBRE 2023 - FORMATION ORL 16 SEPTEMBRE 2023

en situation localisée

DEPEND

NIMRAD

DEPEND

- Cancer tête et cou, stade IVA/B HPV neg situation néo adjuvante avant radiochimiothérapie
- Essai phase II trial avec traitement d'induction pour réévaluer volume d'irradiation/ dose dans le but de limiter toxicités à long terme
 - nivolumab/ paclitaxel/carboplatine 3 cycles puis évaluation :
 - Si réponse RECIST >50 % : CRT 66Gy et élimination volumes ganglionnaires
 - Si réponse RECIST < 50% : standard-dose CRT 70-75Gy
 - Puis NIVOLUMAB adjuvant pendant 9 mois

DEPEND

- N = 36, 78% T3/4 et 78% N2/3. PD-L1 CPS ≥ 1 in 58%.
- DRR nivolumab/chimio 54% (95% CI 0.37-0.72) et ORR 89%.
- Response-adapted CRT (n = 19) vs standard-dose CRT (n = 16).
- Suivi median de 14 mois
 - à 2 ans, PFS de 64% (95%CI 0.41-0.80) et OS de 76% (95%CI 0.53-0.89)
 - Après stratification sur la CRT, à 2 ans
 - PFS de 79% dans le response-adapted CRT group vs 46%,
 - OS de 86% vs 67%
 - Contrôle de la maladie à distance : 100% vs 63%
 - Contrôle locorégional : 85% vs 92%
 - Et en fonction du PD-L1 /CPS : si ≥ 1 DRR de 75%, si < 1 , DDR de 27%, (p= 0.01).

NIMRAD

- Essai de phase III, anglais, multicentrique, en double aveugle, évaluant le NIMORAZOLE = modulateur d'hypoxie ,
- Patient avec tumeur tête et cou, unfit au platine ni au cetuximab , ayant bénéficié d'une signature (analyse de 26 gènes) avec calcul de score d'hypoxémie
 - nimorazole (1.2 g/m²/ jour avant la RT) + RT (65 Gy en 30 fractions/ 6 sem
 - Vs placebo + RT.
 - CJP : contrôle loco-regional (freedom from loco-regional progression, FFLRP) chez les patients avec tumeur hypoxique

NIMRAD

- N =338 patients, avec un suivi median de 3.1 an (95%CI 2.9-3.4).
- Scores d'hypoxie disponible chez 286 patients (85%).
- 36 (25.9%) rechute locorégionale dans le groupe hypoxique, absence d'amélioration de la FFLRP dans le groupe nimorazole + RT (adjusted HR 0.72; 95% CI 0.36-1.44; p=0.35), ni en OS (adjusted HR 0.96; 0.53-1.72; p=0.88)
- Egalement dans l'ensemble de la population pas d'amélioration de FFLRP ni en OS avec le nimorazole + RT.
- Tolérance : plus de nausées avec Nimorazole + RT (CTCAE v4.0 G1+2: 56.6% vs 42.4%, G3: 10.1% vs 5.3%, respectively; p=0.003),
- Donc pas d'amélioration du control regional et de la survie chez ces patients unfit

Selon biologie moléculaire

PALBOCICLIB

Palbociclib / CDKN2A genomic alterations

- Chez patients HPV négatif, altération génomique la plus commune dans la voie des cyclines : altération de CDKN2A deletions (57%), mutations (27%) ou hypermethylation (12%).
- Dans une analyse exploratoire, les patients HPV négatifs porteurs d'une altération de CDKN2A avaient une meilleure réponse aux inhibiteurs de cycle CDK4/6 associé au CETUXIMAB avec une amélioration de l'OS et une bonne réponse tumorale
- D'où cette étude de phase II, en monobras évaluant le taux de réponse objective au PALBOCICLIB chez patient HPV-négatif, et en évaluant la corrélation avec les altération de CDKN2A

Palbociclib / CDKN2A genomic alterations

- N = 24 patients, séquençage génomique fait sur la tumeur avant traitement (FoundationOne CDx/Tempus xT)
- palbociclib 125 mg/j 3 sem/4.
- Évaluation de réponse tumorale par scanner pré et post 2 cycles de palbociclib.

Palbociclib / CDKN2A genomic alterations

- Les 24 patients ont reçu les 2 cycles de palbociclib
- larynx-15; hypopharynx-4; oropharynx-4, oral cavity-1,
- ORR : 41.7% dont CR (1), PR (9), SD (13), and PD (1).
- Altération de CDKN2A a été identifiée chez 15 patients (62.5%)
- La réponse tumorale au palbo : 10/15 (66%) patients mutés vs 0/9 patients non (p=0.002, Fisher's Exact Test)

tumeurs rares

JUPITER-02

DISCOVERY

JUPITER-02

- Nasopharynx recurrent/métastatique
- Étude de phase III en double aveugle, évaluant Toripalimab= ac anti PD1
- N= 298 Patients , rando 1:1
 - toripalimab 240 mg (n = 146) ou placebo (n = 143) combiné à Platine/Gemzar (Q3W) 6 cycles,
 - puis monothérapie par toripalimab ou placebo Q3W jusqu'à progression, toxicité, max 2 ans de traitement.

JUPITER - 02

- Suivi median 30.1 mois.
- Amélioration significative OS ,HR = 0.63 (95% CI: 0.45-0.89),
- OS médiane non atteinte dans le groupe vs 33.7 mois dans le groupe placebo.
- 2-year OS 78.0% vs. 65.1%.
- 3 year OS 64.5% vs. 49.2%
- Effets indésirables Grade ≥ 3 similaires : 89.7% vs 90.2% (fatal AEs également(3.4% vs 2.8%)
- Plus de suspension de traitement dans le goupe toripalimab (11.6% vs 4.9%), et d'effets indésirables immunomédiés (54.1% vs. 21.7%)

Darolutamide for patients with androgen receptor positive salivary gland cancers (DISCOVERY)

- Dans les tumeurs glandes salivaires, les récepteurs aux androgenes sont surexprimés (43-92%) et sont donc une cible potentielle,
- Évaluation du DAROLUTAMIDE : hormonothérapie de nouvelle génération donnée dans le cancer de la prostate non métastatique
- Essai de phase II
 - Première partie : DAROLUTAMIDE seul 1,200 mg/ jour jusqu'à progression ou toxicité
 - Deuxième partie : DAROLUTAMIDE + GOSERELIN (zoladex) = analogue agoniste de la LH-RH

Darolutamide for patients with androgen receptor positive salivary gland cancers (DISCOVERY)

- 24 patients inclus dans la première partie. Suivi median de 19 mois
- Anapth : salivary duct carcinoma (16pts), adenocarcinoma NOS (4 pts), carcinoma ex pleomorphic adenoma (4pts)
- ORR selon investigateurs de 8.3% (90% CI 1.5–24.0) et selon comité indépendant de 20.8% (95% CI 7.1–42.2).
- Taux de benefice Clinique 41.7% (95% CI 22.1–63.4) et taux de contrôle de la maladie de 58.3% (95% CI 36.6–77.9),
- Median PFS 5.7 months (95% CI, 1.9–15.2) et median OS non atteinte (95% CI, 15.5–not estimable [NE]),
- Tox : 37.5%grade 3 / 4 relié au traitement

Essais ouverts au CGFL

En situation localisée

- X RAY VISION : XEVINAPANT + radiothérapie vs placebo en adjuvant, à haut risque de rechute, patients unfit au CDDP

En L1 métastatique/récurrent

- BNT 113-01 : pour les tumeurs HPV16+ PDL1>1 : BNT113 (vaccin ARN HPV 16) + pembrolizumab

- GS-US-548 : 5FU - platine + pembrolizumab +/- Magrolimab (anti CD47) (cohortes 2ieme ligne fermées)

En L2 métastatique/ récurrent

- BI1443-0002 : patients homozygote SIRPa V1/V1 (50% de la population) : BI765063 (inhibiteur SIRPa) + Ezabelimab (anti PD1) + chimio ou cetuximab
- TIG 006 EOS : EOS 448 anti TIGIT + immunothérapie , stratification sur le score CPS 1-20