



MISE A JOUR EN ORL

Sandrine RICHARD MD

APHP Tenon; IUC-UPMC Sorbonne Université

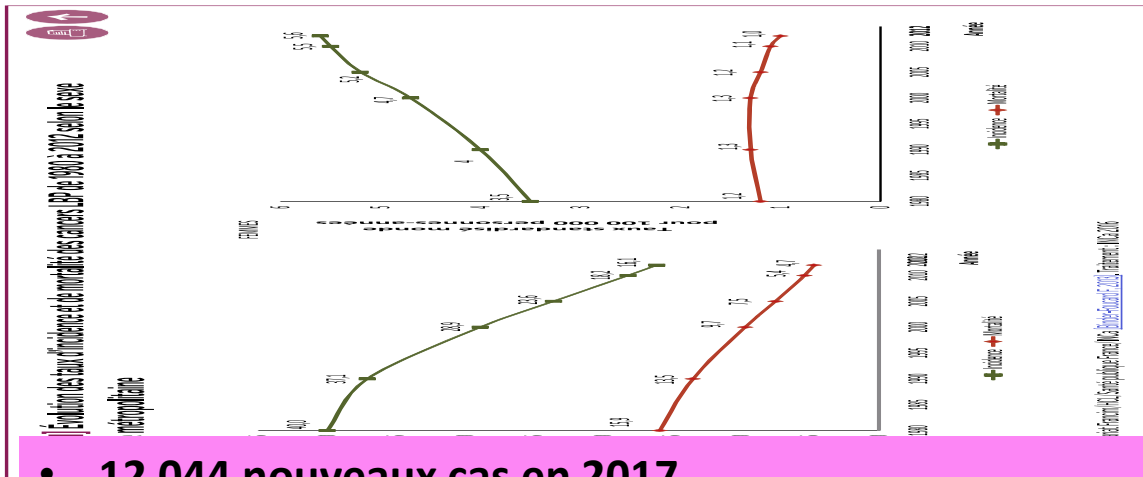
Paris, France



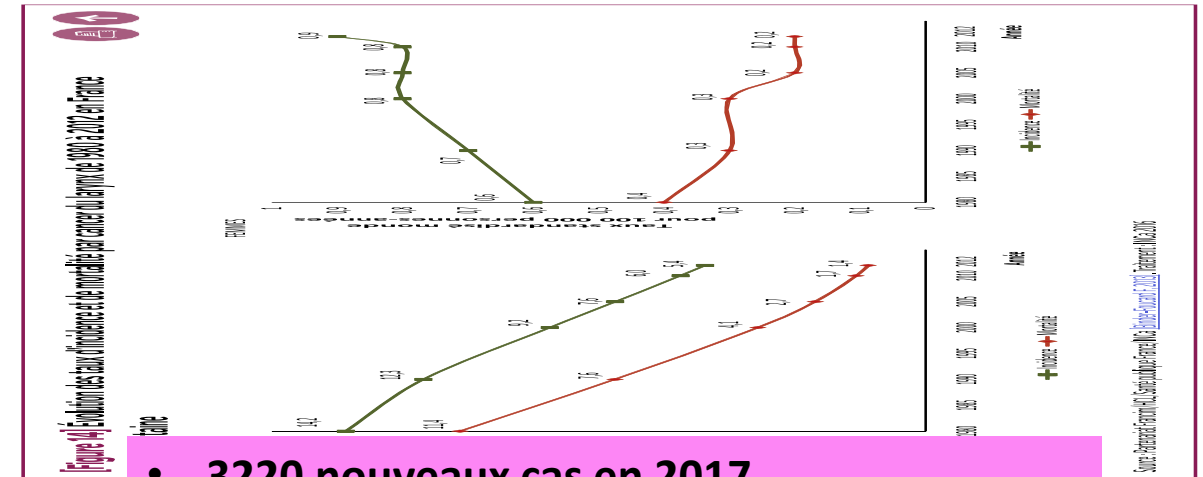
Les cancers ORL en quelques chiffres (1)

Lèvre-bouche-pharynx

Larynx



- 12 044 nouveaux cas en 2017
- 8186 hommes et 3858 femmes
- Incidence en augmentation chez la femme (+ 1,1%) et en diminution chez l'homme (-5,3%)
- Mortalité par an en diminution : - 6,5% chez l'homme et - 2,2% chez la femme

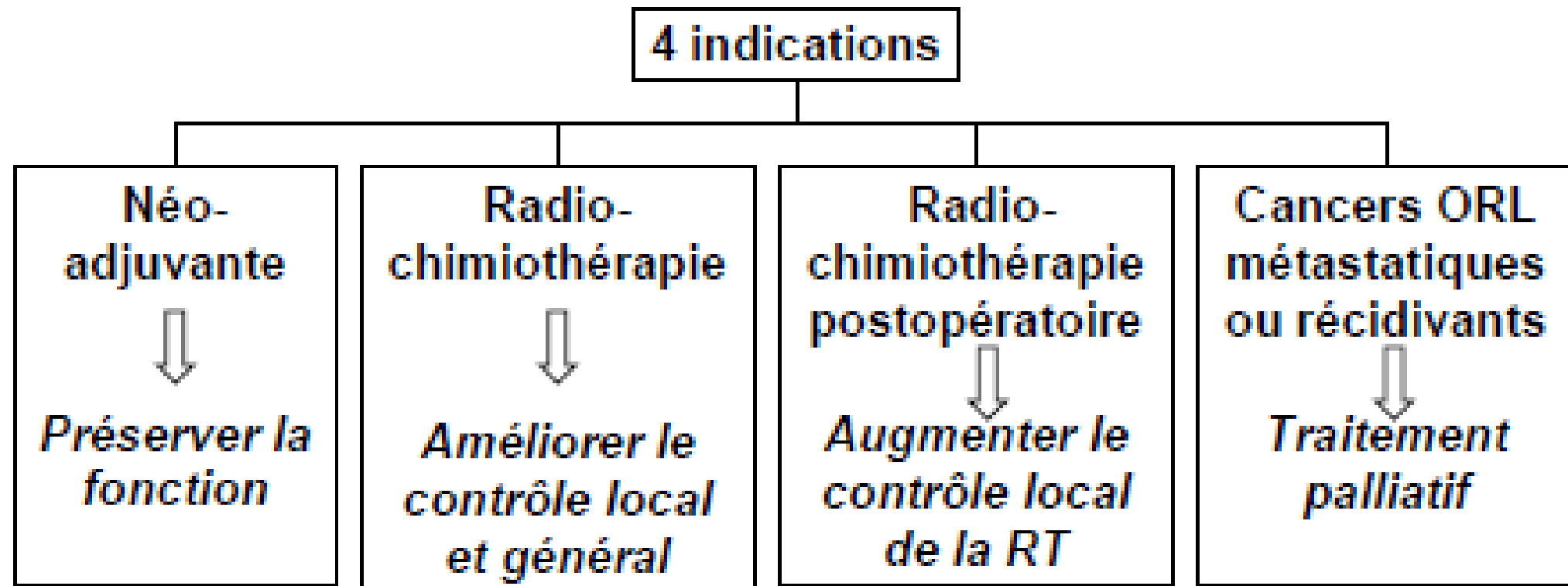


- 3220 nouveaux cas en 2017
- 2746 hommes et 474 femmes
- Incidence stabilisée chez la femme (+ 0,5%) et en diminution chez l'homme (-4,7%)
- Mortalité par an en diminution : - 9,3% chez l'homme et - 4,5% chez la femme

Les cancers ORL en quelques chiffres (2)

| <i>Localisation (tous stades confondus)</i> | <i>Survie à 5 ans</i> |
|---|-----------------------|
| Langue mobile | 60 % |
| Région amydalienne | 30 à 40 % |
| Base de la langue | 20 % |
| Larynx | 35 % |
| Sinus piriforme | 30 % |
| Cavum | 40 à 50 % |

La chimiothérapie en ORL



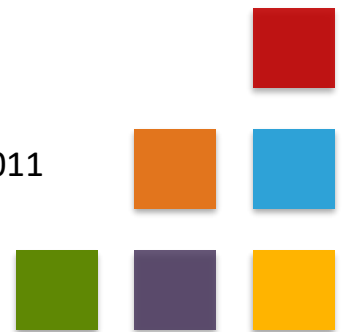


Radiochimiothérapie De-ESCALaTE HPV trial

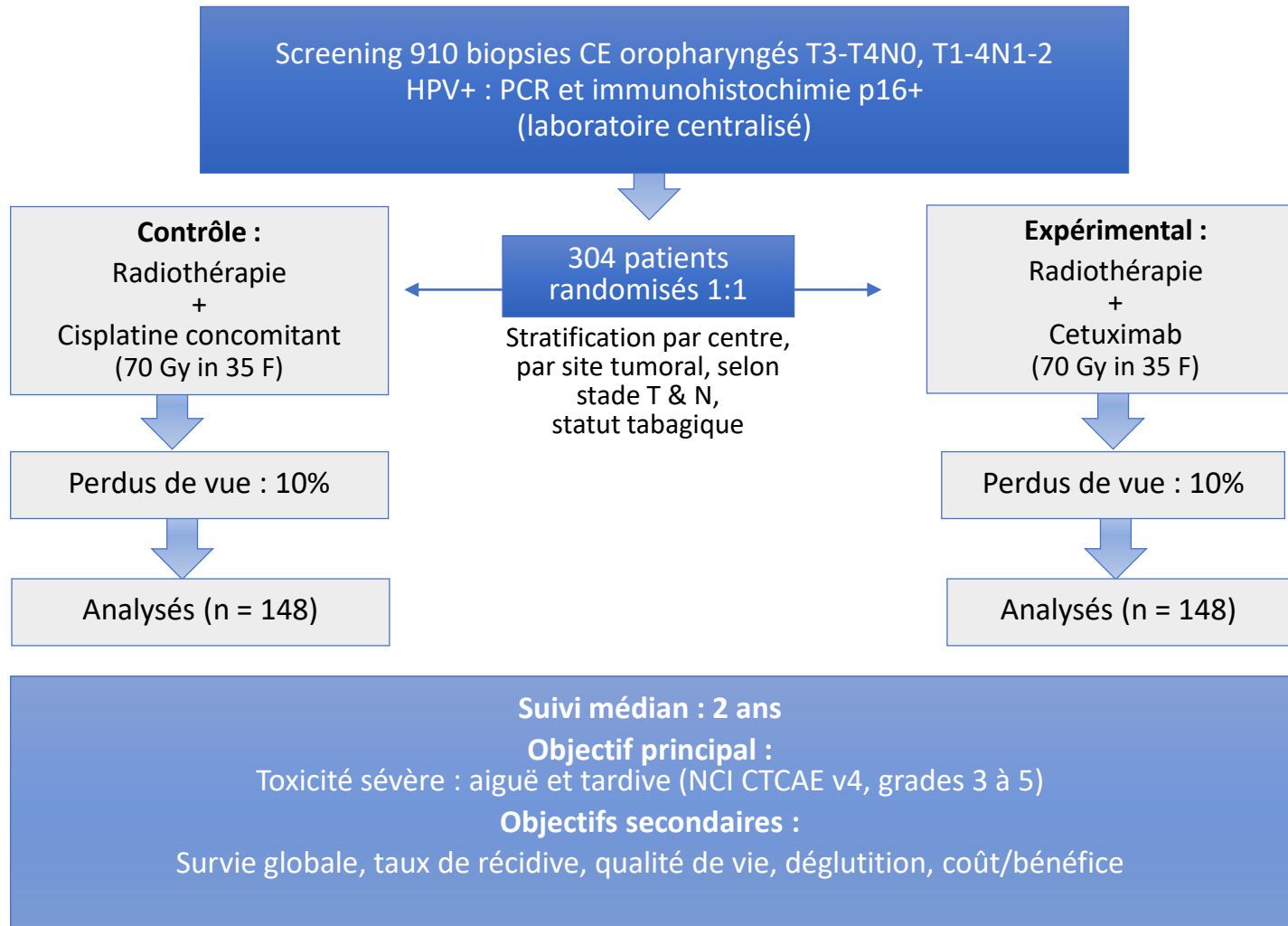
- Rationnel

- augmentation de l'incidence des CETEC de l'oropharynx HPV+
- tumeur de meilleur pronostic
- la radiothérapie associée au cisplatine est le traitement de référence mais importantes toxicités notamment à long terme
- cetuximab mieux tolérée mais aucune comparaison directe n'est à ce jour publiée

Mehanna H. et al., ICHNO 2019, OC-011



Radiochimiothérapie De-ESCALaTE HPV trial Design de l'étude



- Objectif principal

- Toxicité sévère (Gr 3-5),
aiguë et tardive

- Objectifs secondaires

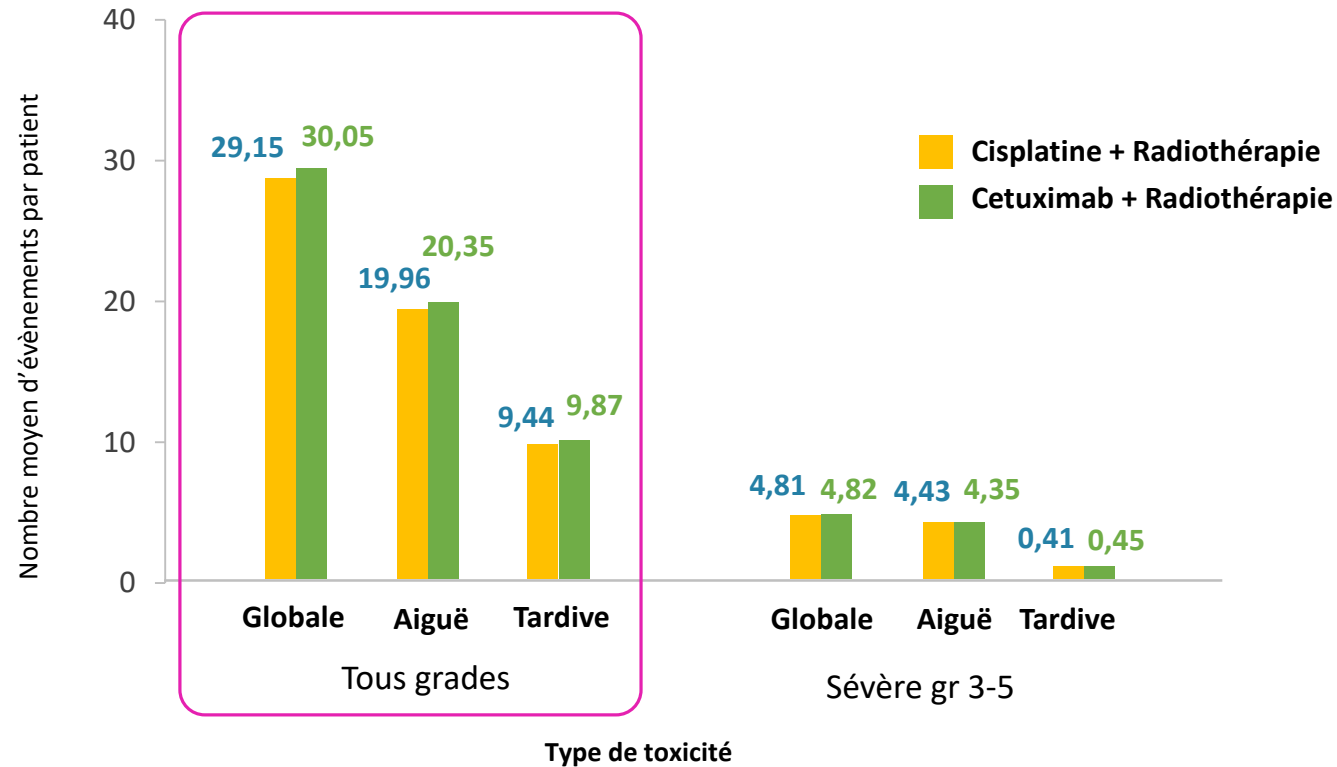
- Survie globale et taux de
récurrence
- Qualité de vie : EORTC
QLQC30 et HN35
- Evaluation de la déglutition
– MD Anderson Dysphagia
Inventory (MDADI)
- Coût/bénéfice EQ-5D



Radiochimiothérapie De-ESCALaTE HPV trial

Toxicité

- Pas de différence de toxicité entre les deux bras

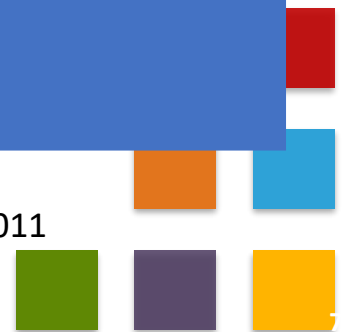


Toxicité, tous grades,
nb d'évènements par
patients

Cisplatine : 29,15
(95% CI 27,33 à 30,97)

Cetuximab : 30,05
(95% CI 28,26 à 31,85)

p=0,49





Radiochimiothérapie De-ESCALaTE HPV trial

Survie globale

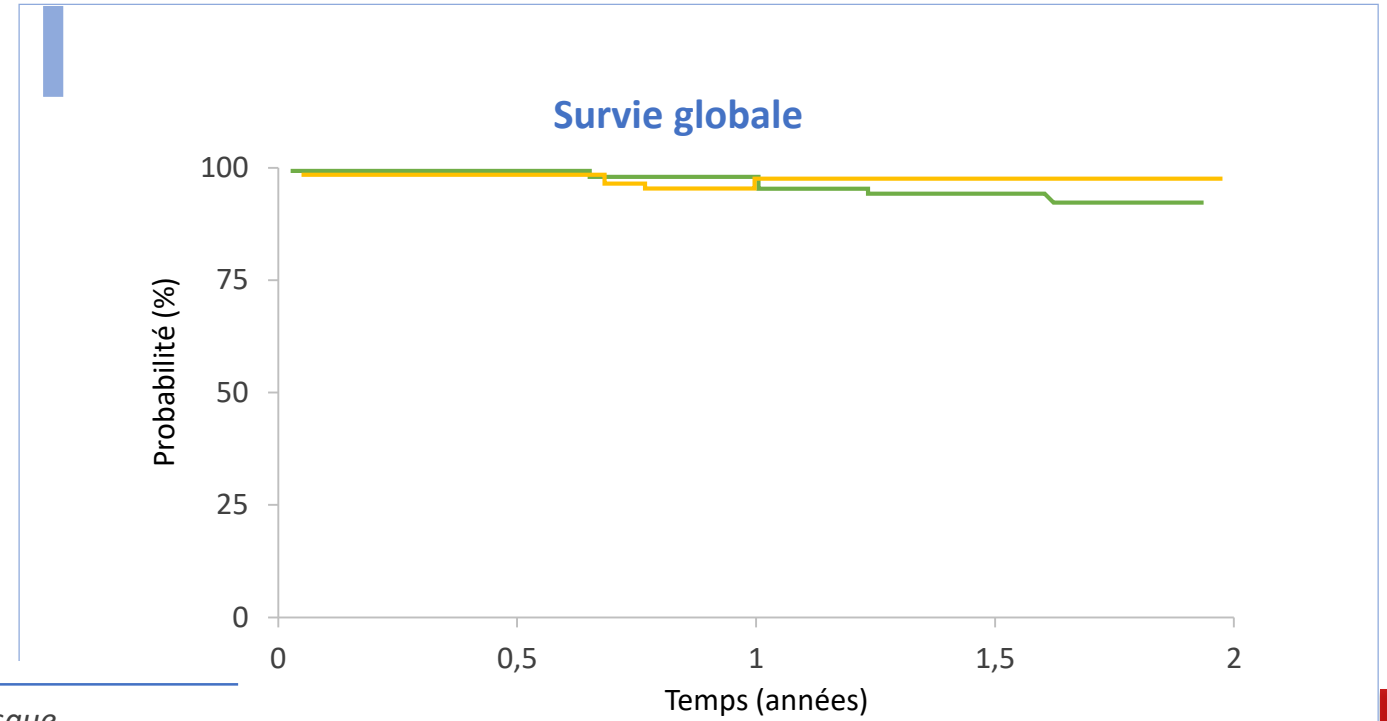


● Diminution significative de la survie dans le bras avec cetuximab

→ Survie globale à 2 ans

→ 97,5% vs 90,0%

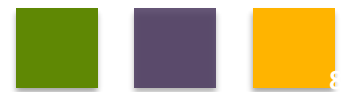
→ Log rank p-value < 0,001

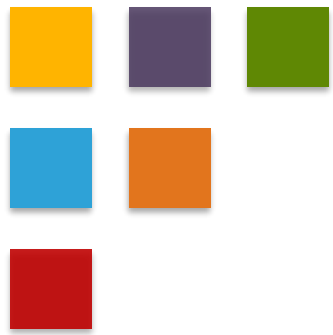


Nbr à risque

| | | | | | |
|-----------------|-----|-----|-----|-----|-----|
| Cisplatine + RT | 166 | 160 | 155 | 153 | 142 |
| Cetuximab + RT | 168 | 163 | 156 | 150 | 133 |

Mehanna H. et al., ICHNO 2019, OC-011



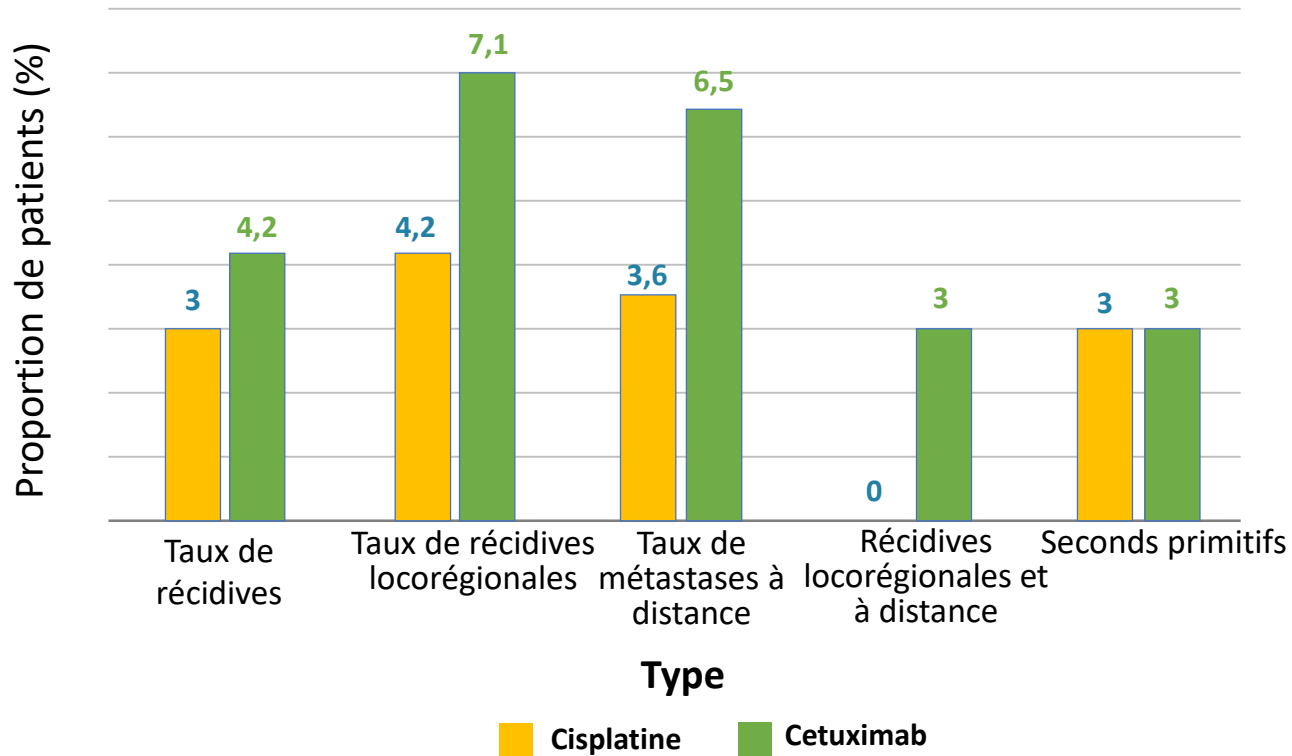


Radiochimiothérapie De-ESCALaTE HPV trial



Récidives

- Diminution significative du taux de contrôle locorégional, et augmentation significative du taux de métastases dans le bras avec cetuximab



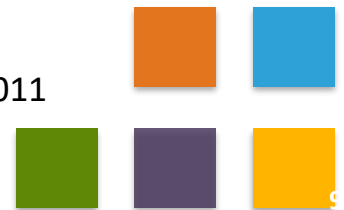
Récidives locorégionales

4,2% vs 10,1%
($p=0,011$)

Métastases à distance

3,6% vs 9,5%
($p=0,0182$)

Mehanna H. et al., ICHNO 2019, OC-011





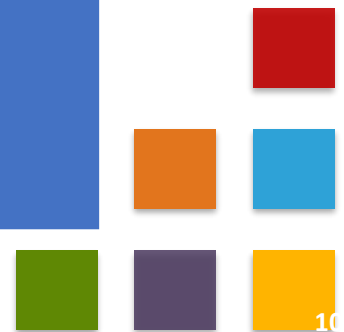
Radiochimiothérapie De-ESCALaTE HPV trial



Conclusions

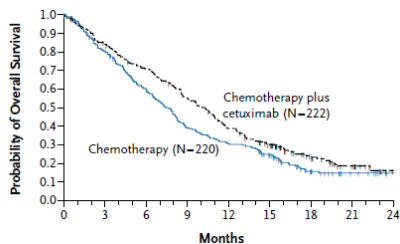
- **En comparaison du traitement standard avec cisplatine le traitement expérimental avec cetuximab**
 - Ne permet pas de réduire la toxicité globale, ni la toxicité sévère (Gr 3-5) aiguë ou tardive
 - Ne permet pas d'amélioration de la qualité de vie ni de la fonctionnalité (déglutition)
- **Mais**
 - Entraîne une diminution significative de la survie globale
 - Entraîne une diminution significative du taux de contrôle locorégional et une augmentation significative du taux de métastases à distance

Radiothérapie + cisplatine reste le traitement standard des carcinomes épidermoïdes oropharyngés HPV+ en particulier chez les patients jeunes, non fumeurs et les stades III TNM 8^{ème} classification

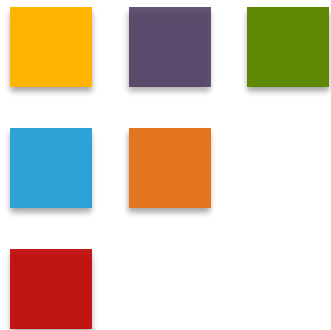


Rechute et/ou métastatique : 1^{ère} ligne

| Protocole | Schéma | Rythme (jours) | Réponses objectives | Survie globale | Principales toxicités (grades 3-4) |
|----------------------|---|--|---------------------|----------------|--|
| Extreme | Cisplatine 100 mg/m ² J1 Cetuximab 250 mg/m ² J1, J8, J15 (dose charge 400 mg/m ²) Fluorouracile 100 mg/m ² J1, J8, J15 | 21 6 cycles puis Cetuximab entretien | 36% | 10,1 mois | Neutropénie 22% Anémie 13% Thrombopénie 11% |
| Extreme carboplatine | Carboplatine AUC5 J1 Cetuximab 250 mg/m ² J1, J8, J15 (dose charge 400 mg/m ²) Fluorouracile 100 mg/m ² J1, J8, J15 | | | | |
| TPEX (phase II) | Cisplatine 75 mg/m ² J1 Cetuximab 250 mg/m ² J1, J8, J15 (dose charge 400 mg/m ²) Docetaxel 75 mg/m ² J1 | 21 4 cycles puis Cetuximab entretien | 52% | 14 mois | Neutropénie 20% Neutropénie fébrile 7% Dermite 17% |



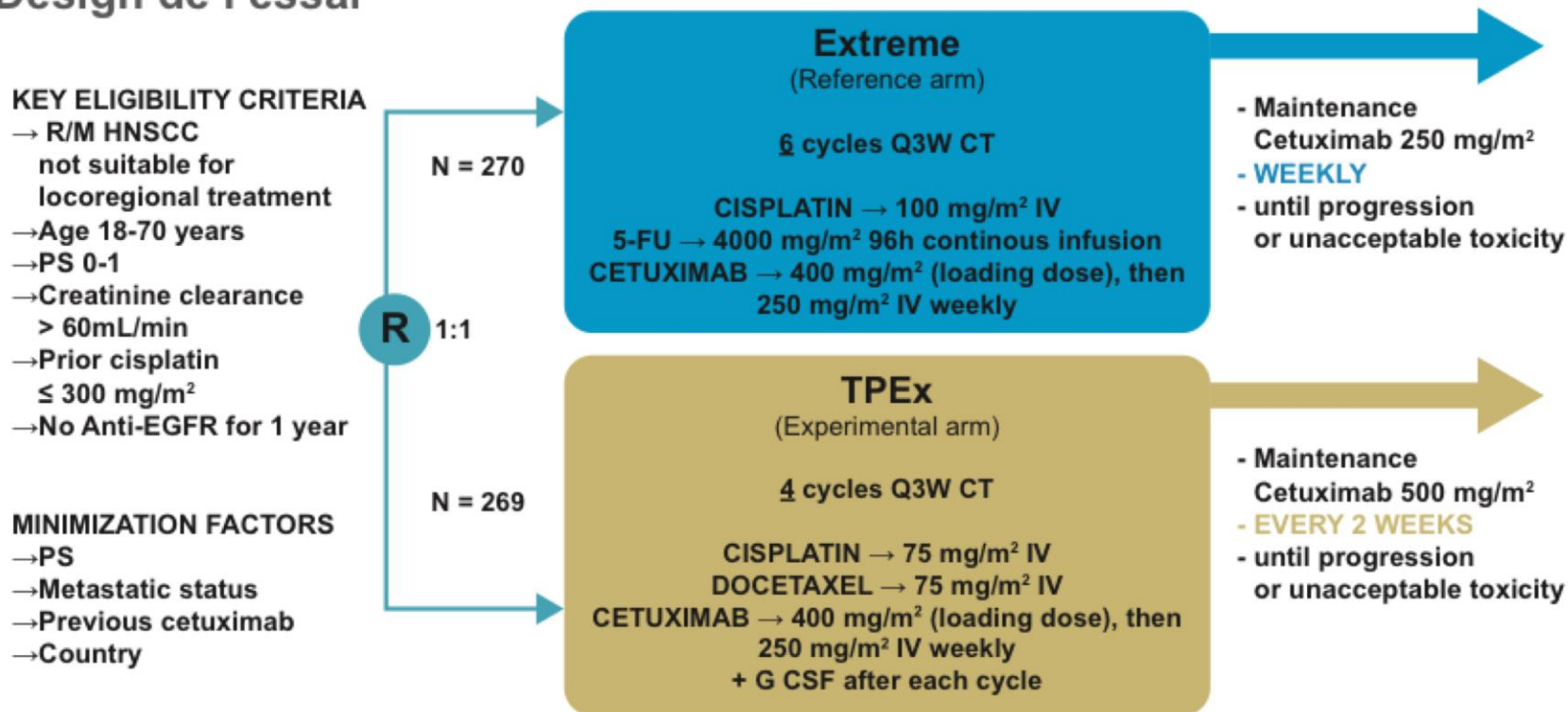
EXTREME
 OS: 10,1 vs 7,4 months
 HR: 0,80 [0,64-0,99]
 p = 0,04
 ORR: 36% vs 20%



Rechute et/ou métastatique : 1^{ère} ligne TPEXTREME : la mort du 5FU?

Guigay J. et al., Abstract 6002, ASCO 2019

• Design de l'essai



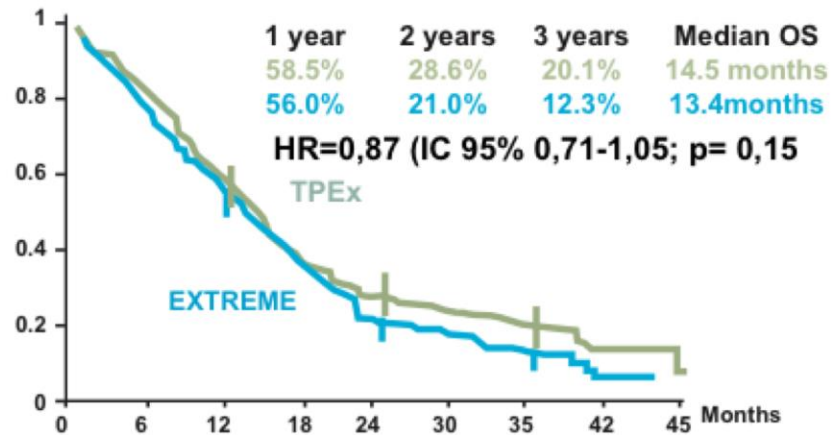
Objectif principal: survie globale

Hypothèses: 10,1 mois à 14 mois (HR de 0,72, puissance 88%, α 0,05: 540 patients)

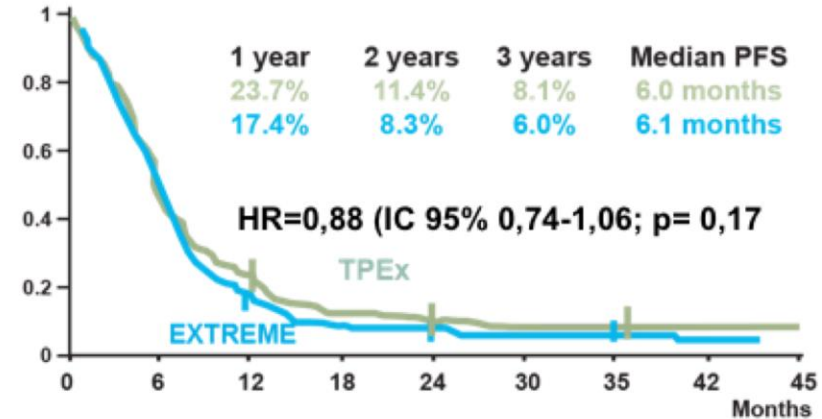


Rechute et/ou métastatique : 1^{ère} ligne TPEXTREME : la mort du 5FU?

Négatif en survie (bras contrôle meilleur qu'attendu)



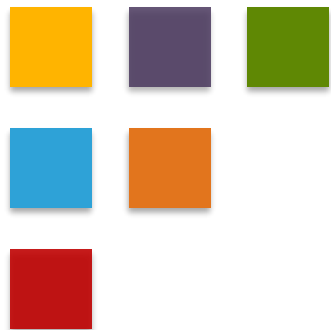
Survie globale



Survie sans progression

| Taux de réponses | |
|------------------|-----|
| TPEX | 46% |
| Extreme | 40% |

Guigay J. et al., Abstract 6002, ASCO 2019



Rechute et/ou métastatique : 1^{ère} ligne TPEXTREME : la mort du 5FU?

Négatif en survie (bras contrôle meilleur qu'attendu)

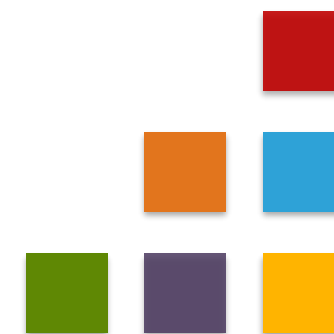
TPEX mieux toléré

Guigay J. et al., Abstract 6002, ASCO 2019

| Effets secondaires | TPEX | Extreme | |
|-------------------------|------|---------|------------------------|
| Grade 0, 1, 2 | 19% | 19% | |
| Grade 3 | 45% | 45% | |
| Grade 4 | 30% | 44% | } 36% vs 51% (p<0,001) |
| Grade 5 | 6% | 7% | |
| Délais d'administration | 10% | 27% | p<0,001 |
| Switch au carboplatine | 9% | 34% | p<0,001 |

Immunothérapies
ultérieures

| Immunothérapie après | TPEX | Extreme |
|----------------------|------|---------|
| OUI | 20% | 21% |
| NON | 59% | 60% |
| Données manquantes | 21% | 19% |





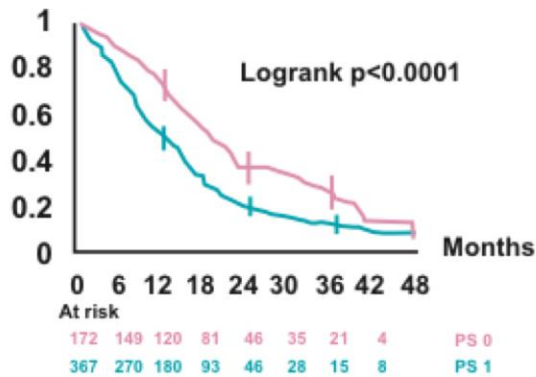
Rechute et/ou métastatique : 1^{ère} ligne TPEXTREME : la mort du 5FU?

Négatif en survie (bras contrôle meilleur qu'attendu)

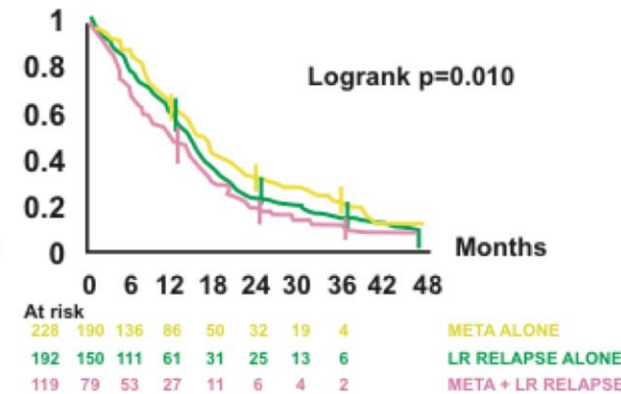
Guigay J. et al., Abstract 6002, ASCO 2019

Survie selon certains facteurs pronostiques

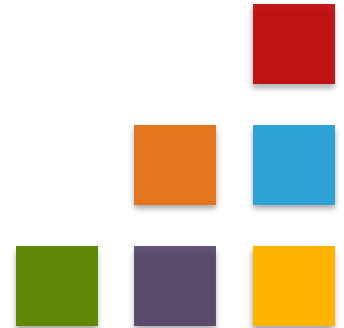
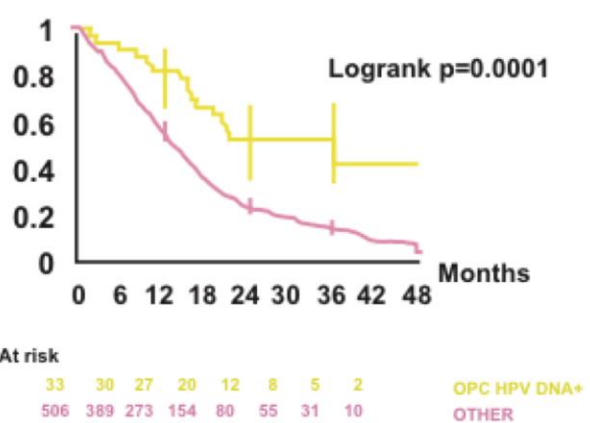
Performance status



Type of evolution at inclusion



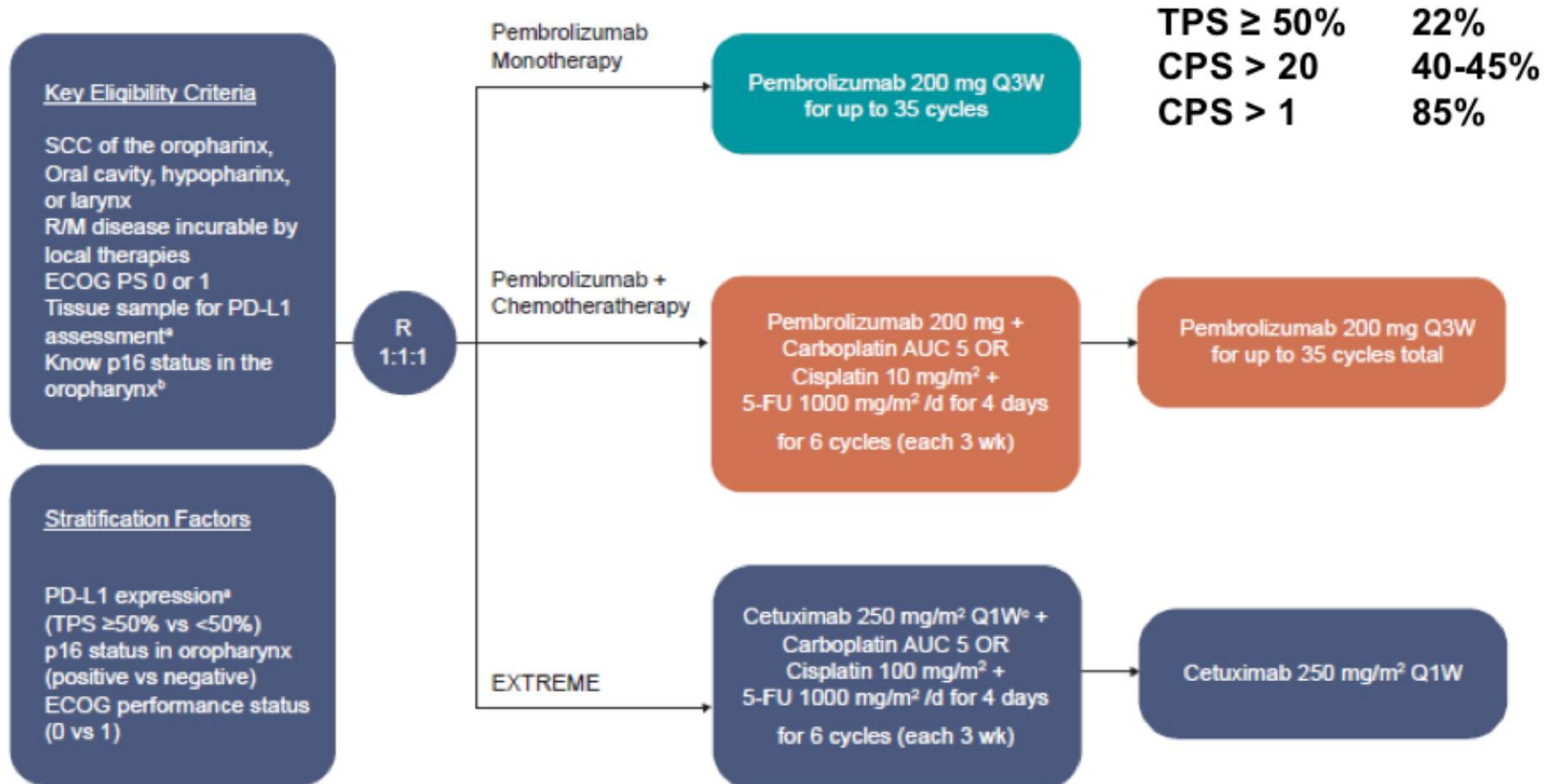
Tumor location and HPV DNA status



Rechute et/ou métastatique : 1^{ère} ligne

Place de l'immunothérapie : étude KN 048

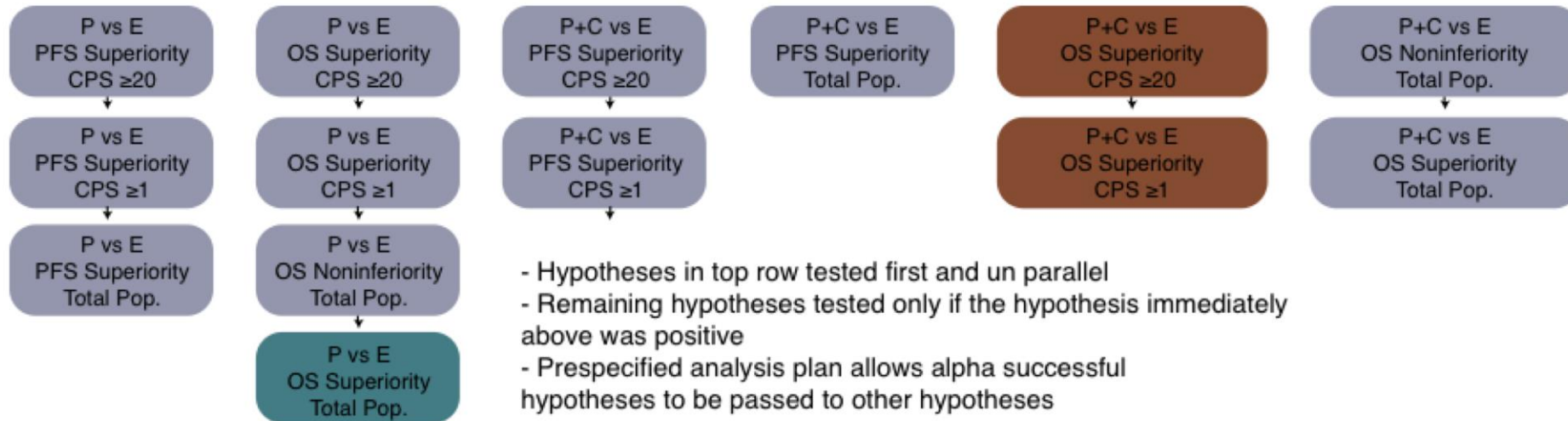
Design de l'essai



Rechute et/ou métastatique : 1^{ère} ligne

Place de l'immunothérapie : étude KN 048

Plan statistique



- Hypothèses du haut testées en parallèle
- Puis en descendant, chaque hypothèse testée si celle du dessus positive

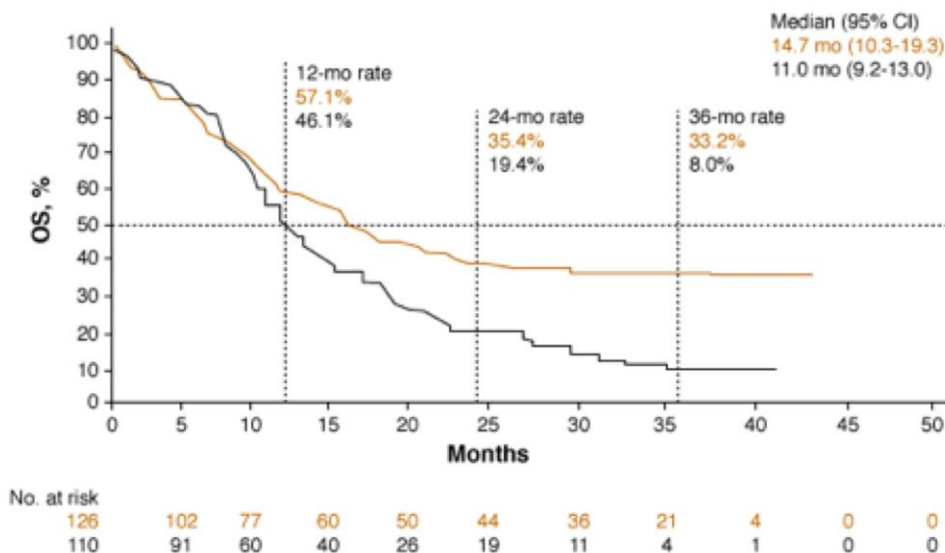
Rechute et/ou métastatique : 1^{ère} ligne

Place de l'immunothérapie : étude KN 048

Pembro-CT mieux que Extreme

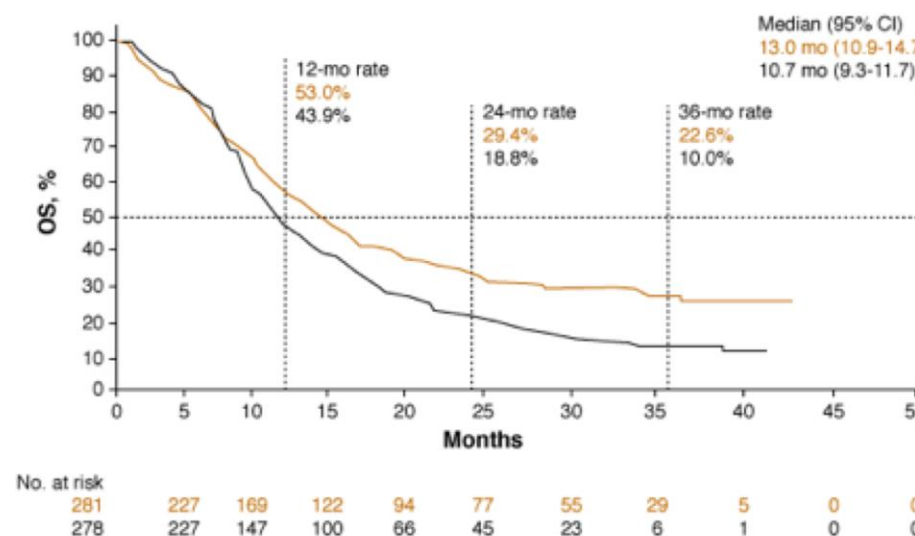
Rischin et al., Abstract 6000, ASCO 2019

OS, P+C vs E, CPS ≥20 Population

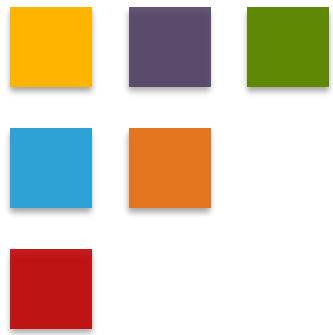


Population CPS > 20

OS, P+C vs E, Total Population



Population totale

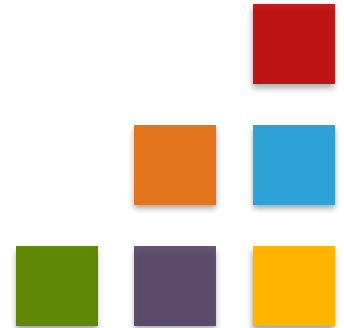
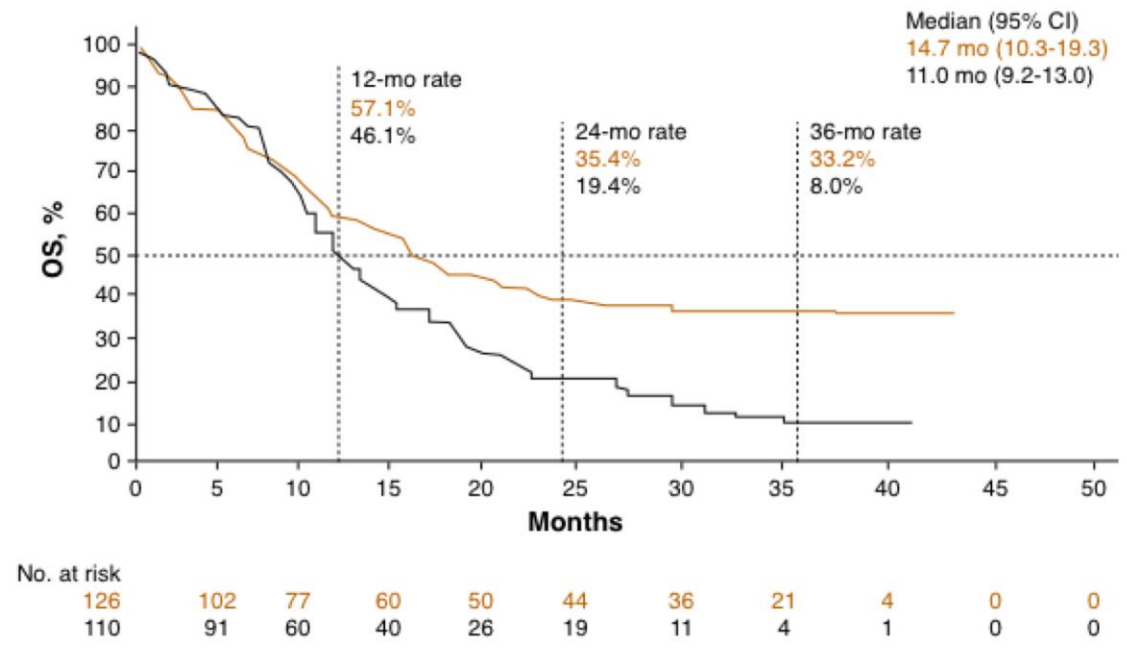


Rechute et/ou métastatique : 1^{ère} ligne

Place de l'immunothérapie : étude KN 048

Pembro vs Extreme dans la population avec CPS > 20

| Groupes | ORR % | DoR mois | PFS mois | OS mois | HR (vs E) | Toxicités Gr ≥3 (%) |
|---------|-------|----------|----------|---------|---------------------|---------------------|
| Pembro | 23,3 | 20,9 | 3,4 | 14,8 | 0,58 (0,44-0,78) | 54,7 |
| Extreme | 38,2 | 4,2 | 5,0 | 11 | | 83,1 |



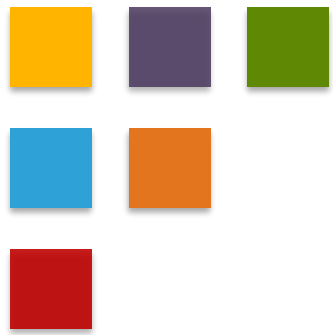
Rechute et/ou métastatique : 1^{ère} ligne

Place de l'immunothérapie : étude KN 048

Synthèse des résultats

Rischin et al., Abstract 6000, ASCO 2019

| Groupes | ORR % | DoR mois | PFS mois | OS mois | HR (vs E) | Toxicités Gr ≥3 (%) |
|--------------------------|-------|----------|----------|-------------|------------------|---------------------|
| POPULATION TOTALE | | | | | | |
| Pembro | 16,9 | 22,6 | 2,3 | 11,5 | 0,83 (0,70-0,99) | 54,7 |
| Pembro + PF | 35,6 | 5,6 | 4,9 | 13,0 | 0,72 (0,60-0,87) | 85,1 |
| Extreme | 36 | 4,5 | 5,2 | 10,7 | | 83,1 |
| CPS > 1 | | | | | | |
| Pembro | 19,1 | 20,9 | 3,2 | 12,3 | 0,74 (0,61-0,90) | 54,7 |
| Pembro + PF | 36,4 | 6,7 | 5,0 | 13,6 | 0,65 (0,53-0,80) | 85,1 |
| Extreme | 35,7 | 4,3 | 5,0 | 10,4 | | 83,1 |
| CPS > 20 | | | | | | |
| Pembro | 23,3 | 20,9 | 3,4 | 14,8 | 0,58 (0,44-0,78) | 54,7 |
| Pembro + PF | 42,9 | 7,1 | 5,8 | 14,7 | 0,60 (0,45-0,82) | 85,1 |
| Extreme | 38,2 | 4,2 | 5,0 | 11 | | 83,1 |

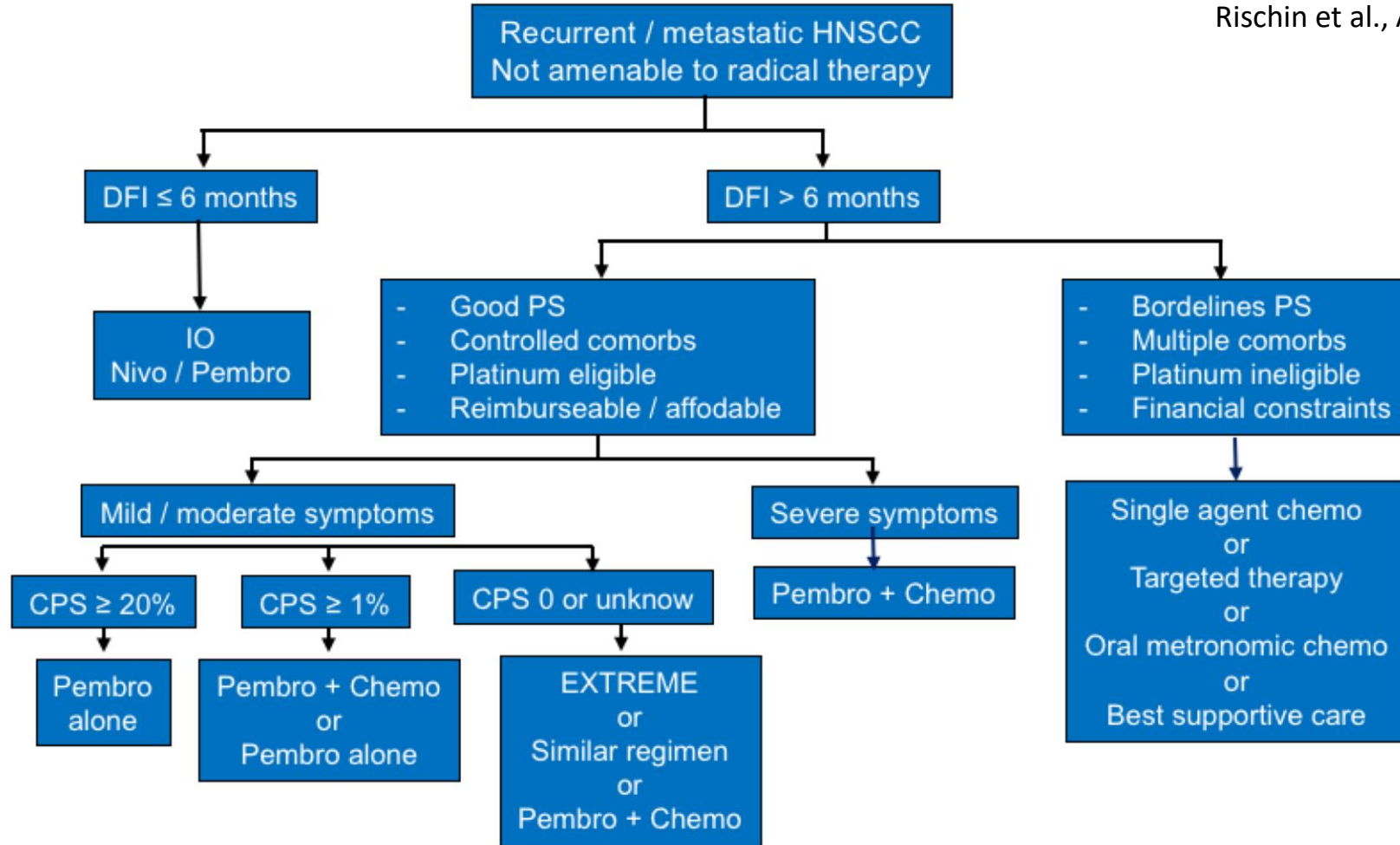


Rechute et/ou métastatique : 1^{ère} ligne

Place de l'immunothérapie

Proposition arbre décisionnel

Rischin et al., Abstract 6000, ASCO 2019





OPTIMEX : à venir...

Promotion GERCOR ORL!

- Phase **Ib/II** d'optimisation de la maintenance par Cetuximab avec de l'irinotecan liposomal pégylé (Onivyde®) chez les patients atteints de carcinome épidermoïde des VADS en rechute et/ou métastatique
- Objectifs principaux : RP2D/PFS à 3 mois
- Objectifs secondaires : efficacité, tolérance
- Nombre de patients :
 - Ib : 3 à 12 patients
 - II : 40 patients

...





MERCI de votre attention!

