

# Gestion des cancers gastro-intestinaux hauts au Canada : Explorer les options d'immunothérapie précoce

[www.medscape.org/spotlight/upper-gi-immunotherapy-french](http://www.medscape.org/spotlight/upper-gi-immunotherapy-french)

**Dr Ronan Kelly, MD :** Bonjour. Je m'appelle Dr Ronan Kelly, je travaille au Charles A. Sammons Cancer Center du Baylor University Medical Center à Dallas, au Texas. Je vous souhaite la bienvenue à ce programme intitulé : « Gestion des cancers gastro-intestinaux hauts au Canada : Explorer les options d'immunothérapie précoce ». Je suis aujourd'hui accompagné de mes deux collègues, Dr Christine Brezden-Masley, oncologue médicale au Mount Sinai Hospital de l'Université de Toronto et Howie Lim, professeur de clinique agrégé à l'Université de Colombie-Britannique. Bienvenue à vous deux. Dans le cadre de cette activité, nous allons discuter de l'immunothérapie en tant que thérapie adjuvante des cancers gastro-intestinaux hauts résecables et du rôle de l'immunothérapie dans le traitement des maladies avancées et métastatiques. Nous aborderons également la question de l'impact de l'immunothérapie employée à un stade plus précoce dans l'évolution de la maladie, ainsi que les éléments à prendre en considération lors de l'intégration de l'immunothérapie dans la pratique clinique canadienne.

La première partie de notre réunion d'aujourd'hui portera sur le rôle des traitements adjuvants des cancers gastro-intestinaux hauts résecables. Certains essais sont en cours. Nous discutons depuis de nombreuses années du rôle de la radiochimiothérapie par rapport à la chimiothérapie périopératoire utilisée seule dans la gestion du cancer gastrique, du cancer de la jonction gastro-œsophagienne et du cancer de l'œsophage. De nombreux spécialistes sont en faveur de l'utilisation d'une radiochimiothérapie néoadjuvante de l'œsophage ou de la jonction gastro-œsophagienne, Siewert I et II. De plus, nombreux sont ceux et celles qui favorisent le régime de chimiothérapie périopératoire utilisée seule pour les cancers de la jonction gastro-œsophagienne distale de type Siewert III ou pour les cancers gastriques. Des chercheurs aux États-Unis, en Asie et en Europe ont longuement débattu de la question de l'approche optimale à adopter. En ce qui concerne certaines études en cours, nous attendons les résultats pour pouvoir en faire une lecture. Celles-ci comprennent notamment l'essai Neo-AEGIS, qui compare CROSS à une étude MAGIC ou FLOT modifiée. L'essai ESOPEC, qui compare la chimiothérapie périopératoire à la radiochimiothérapie néoadjuvante. Puis, il y a l'essai TOPGEAR, qui se penche sur le protocole ECF périopératoire comparativement à la radiochimiothérapie préopératoire et au protocole ECF périopératoire. Ces études sont en cours à l'heure actuelle. Alors, Christine, avez-vous des opinions au sujet de la conception de l'essai Neo-AEGIS? Qu'en avez-vous pensé en voyant ça l'été dernier?

**Dr Christine Brezden-Masley, MD :** Tout d'abord, merci de l'invitation. Neo-AEGIS est intéressant, car, comme vous l'avez mentionné, il visait à comparer le CROSS, qui est considéré comme la norme de soins avec la radiochimiothérapie pour les cancers de l'œsophage, y compris les tumeurs distales de l'œsophage et de la jonction gastro-œsophagienne. Il se comparait alors à l'EOX ou à l'ECX classique, que nous avons bien sûr remplacé par le FLOT, en termes de thérapie périopératoire. Seulement 10 % des patient(e)s ont été traité(e)s par FLOT, de sorte que la majorité de ces patient(e)s ont été traité(e)s par EOX par rapport à CROSS. Les données ont démontré que la durée de survie sans maladie était exactement la même, qu'il n'y avait aucune différence. L'argument maintenant est le suivant : puisque nous savons que ECX est moins efficace que FLOT, est-ce que FLOT s'avère donc meilleur? Je pense que la question fait toujours l'objet d'une étude. Comme vous l'avez mentionné, l'essai ESOPEC nous le dira directement en termes de FLOT par rapport au CROSS. C'est ainsi que l'on pourra dire si les tumeurs de la jonction gastro-œsophagienne, par exemple, doivent recevoir une radiochimiothérapie. Je pense que ça reste à confirmer. Cependant, nous discuterons de l'utilisation de l'immunothérapie adjuvante, qui offre certainement une thérapie progressive, visant à améliorer les résultats de la survie globale.

**Dr Kelly :** Oui, c'est absolument exact. L'essai Neo-AEGIS a cependant noté une différence dans le taux de résection R0 dans le résultat pathologique complet quant à l'utilisation de la radiochimiothérapie néoadjuvante par rapport à la chimio utilisée seule. Cependant, la critique du régime CROSS a autrefois fait allusion à sa faible dose de chimio. Vous obtenez donc cet effet systémique et c'est pourquoi l'étude CheckMate-577 a été élaborée, afin d'ajouter une autre option thérapeutique au cadre systémique.

Howie, qu'en est-il des autres essais? On a ESOPEC et TOPGEAR. Êtes-vous enthousiaste à propos de ces essais? Ou bien vous dites-vous qu'il faut malheureusement attendre trop longtemps pour pouvoir obtenir des résultats, afin d'en faire une lecture et que nous entrons maintenant dans l'ère de l'immunothérapie (immuno-oncologie, IO)?

**Dr Howard Lim** : Oui. Malheureusement, ces essais prennent un peu trop de temps. TOPGEAR est à l'étude depuis presque 10 ans, mais je suppose que nous allons découvrir quel rôle jouera la radiochimiothérapie. Peut-être que nous pourrions répondre à cette question de façon définitive. Nous savons qu'après une chimiothérapie néoadjuvante, la radiochimiothérapie ne semble pas ajouter de bénéfice. Donc, lors de la phase préopératoire, y a-t-il un avantage à utiliser la radiochimiothérapie? De nos jours, après l'utilisation de la radiochimiothérapie du cancer de l'œsophage, l'immunothérapie est une option dont nous disposons. On ajoute maintenant l'immunothérapie à la chimiothérapie péri-opératoire avec FLOT. Au final, ces données pourraient être considérées comme étant dépassées et l'immunothérapie pourrait plutôt être priorisée. Donc, vous avez raison. La réponse pourrait arriver trop tard et l'immunothérapie pourrait entraîner dès maintenant tous les changements nécessaires.

**Dr Kelly** : D'accord. Excellent. Eh bien, en fait, c'est une excellente transition pour évoquer la seule étude dont nous disposons à ce jour sur le cancer de l'œsophage ou de l'estomac, opérable, de stade 2 ou 3. L'étude CheckMate-577 s'avère un essai que j'ai eu le privilège de diriger. Celui-ci porte maintenant uniquement sur les cancers de l'œsophage et de la jonction gastro-œsophagienne de stade 2/3. Il ne comportait aucune composante gastrique. Nous cherchions à savoir si nous pouvions administrer un traitement systémique adjuvant après le traitement trimodal à des patient(e)s qui n'avaient pas obtenu un résultat pathologique complet. Nous savons qu'historiquement, environ 20 à 25 % des personnes s'en sortent très bien avec la chimio-RT néoadjuvante utilisée seule, mais que pour 75 à 80 % des patient(e)s, nous ne voyons pas de résultat pathologique complet. C'est pourquoi nous avons décidé d'exclure les patient(e)s qui présentaient un résultat pathologique complet. Dans le cadre de cet essai, nous avons uniquement réuni des patient(e)s, qui, selon nous, ne présentaient pas le meilleur aspect biologique.

En guise de rappel, au total, 794 patient(e)s ont été randomisés dans un rapport 2:1. Ils ont tous et toutes eu à recevoir une chimio-RT néoadjuvante et une résection chirurgicale R0. Il pouvait s'agir d'un adénocarcinome ou d'une histologie squameuse. Les patient(e)s ont été randomisés dans un rapport 2:1 pour recevoir du nivolumab, administré à une dose de 240 mg toutes les 2 semaines, pendant les 4 premiers mois, puis pour terminer le reste de l'année. Donc, un traitement une fois par mois à une dose légèrement plus élevée de 480 mg. Par rapport au placebo, qui était vraiment la norme de soins parce que nous n'avions pas de preuves démontrant que la chimio supplémentaire après la radiochimiothérapie pouvait être bénéfique.

Maintenant, ici, vous pouvez voir que le hazard ratio sur une période de 8 mois supplémentaires s'améliore réellement. La présentation originale comportait un hazard ratio de 0,69. Mais, maintenant, vous voyez qu'avec ce suivi supplémentaire, nous avons un hazard ratio de 0,67, avec une DFS médiane de 22,4 mois plutôt que de 10,4 mois. La survie sans métastase à long terme s'améliore également. Vous pouvez voir que le hazard ratio est de 0,71, mais nous constatons maintenant une différence de plus de 12 mois quant à la survie sans métastase à long terme, grâce à l'utilisation du nivolumab, avec une médiane globale de survie sans métastase à long terme de 29,4 mois plutôt que de 16,4 mois. Cela semble donc très intéressant. C'est vraiment devenu une norme de soins pour les patient(e)s qui reçoivent une radiochimiothérapie et qui n'ont pas de résultat pathologique complet, dans les cas de cancers de l'œsophage ou de la jonction gastro-œsophagienne de stade 2/3. Rapidement, en ce qui concerne l'analyse des sous-groupes, certaines personnes s'étaient un peu inquiétées au sujet des cas de jonction gastro-œsophagienne, mais nous devons maintenant faire attention, puisque cela constituait une analyse de sous-groupe. L'objectif n'est pas vraiment de considérer tous ces différents sous-groupes. Toutefois, prenons note que le hazard ratio initial de ce groupe était de 0,87. Nous voyons maintenant qu'avec le suivi supplémentaire, il est tombé à 0,80. La situation continue donc de s'améliorer. Par ailleurs, pour les adénocarcinomes, qui sont les histologies prédominantes aux États-Unis et au Canada, le hazard ratio est maintenant passé de 0,75 à 0,73. Donc, nous constatons que ce résultat s'est aussi amélioré.

Nous devrions avoir des données actualisées quant à un suivi supplémentaire, afin de déterminer l'évolution des courbes et des données au fur et à mesure que nous assurons un suivi à long terme de l'état ces patient(e)s. La bonne nouvelle, c'est que le traitement a été très bien toléré. La qualité de vie s'est avérée vraiment similaire à celle des patient(e)s qui venaient tout juste de subir une oesophagectomie et qui n'avaient pas reçu de traitement adjuvant. Ainsi, le rôle du nivolumab adjuvant ne semble pas vraiment entraîner de toxicités supplémentaires ni une détérioration de la qualité de vie des patient(e)s. Comme nous le savons tous et toutes, les patient(e)s doivent se remettre de l'oesophagectomie. C'est vraiment l'effet principal qu'ils subissent.

Il existe maintenant quelques essais de phase 3, mais celui qui est probablement le plus avancé est l'étude KEYNOTE-585, qui s'intéresse à la chimiothérapie périopératoire sous forme de XP, FP ou FLOT, avec ou sans pembrolizumab, durant trois cycles avant la chirurgie. Ensuite, vous recevez à nouveau 3 cycles supplémentaires de chimiothérapie, avec ou sans pembrolizumab, puis 11 autres cycles supplémentaires si vous faites partie du groupe qui reçoit l'inhibiteur PD-1. Donc, au total, ce sont 800 patient(e)s qui sont randomisé(e)s dans un rapport de 1:1. Les principaux critères d'évaluation de cette étude sont la survie globale, la survie sans événement et le taux de réponse pathologique complète.

J'ouvre maintenant la discussion pour savoir comment Christine et Howie interprètent les données du CheckMate-577. On attend aussi de savoir si on peut atteindre de tels résultats avec la chimio utilisée seule. Ou de savoir si la stratégie adjuvante peut vraiment s'avérer la stratégie optimale à mettre en pratique dans le cas du cancer gastro-œsophagien. Nous ne savons pas encore si celle-ci aura un effet bénéfique quant à l'aspect néoadjuvant. Il nous reste beaucoup de choses à déterminer. Nous attendons donc d'avoir plus de résultats. Qu'en pensez-vous? Christine, quel est votre avis?

**Dr Brezden-Masley :** Eh bien, je pense qu'il est évident que c'est un élément qui change la pratique. C'est maintenant, évidemment, également approuvé par Santé Canada; nous attendons simplement le financement nécessaire pour aller de l'avant avec ce traitement. Mais, ce qui est passionnant, bien entendu, c'est que, comme vous l'avez mentionné, 80 % des patient(e)s n'obtiennent pas de réponse pathologique complète; alors, maintenant nous pouvons augmenter la dose de nivolumab et faire la preuve des avantages en termes de survie, tout en assurant une bonne tolérance. Je tiens juste à souligner que c'était vraiment indépendant du résultat PD-L1 ou CPS; ce qui, je pense, représente ce que nous observons dans l'essai Neo-AEGIS ou dans le cadre curatif périopératoire par rapport aux cas métastatiques. Nous allons d'ailleurs en parler. Je pense que c'est formidable que nous n'ayons pas eu à nous concentrer sur un groupe de patients enrichi; que tou(te)s les patient(e)s aient pu bénéficier de cette thérapie. L'autre point que je voudrais soulever est qu'il est possible qu'un plus grand nombre de patient(e)s soient maintenant traité(e)s par radiochimiothérapie, seulement dans le but d'avoir la possibilité de recevoir du nivolumab.

**Dr Kelly :** C'est vrai. Howie, avez-vous une opinion au sujet du 577 ou du KEYNOTE-585? Êtes-vous plus emballé par une étude plutôt qu'une autre?

**Dr Lim :** Oui, 577 s'avère un événement qui change la donne pour nos patient(e)s. Nous disposons enfin d'une thérapie adjuvante pour ces patient(e)s, après la radiochimiothérapie, alors que nous n'avions rien d'autre à leur offrir auparavant. Je suis sûr qu'il y a toujours un sous-groupe de ces patient(e)s, en particulier ceux et celles présentant une atteinte ganglionnaire, pour lequel(le)s vous vous sentez mal à l'aise de ne pas avoir de solution de rechange à leur proposer. L'autre avantage intéressant, c'est que ce traitement est vraiment très bien toléré. Nous avons la chance, ici à Vancouver, de pouvoir également participer à l'essai. La plupart de ces patient(e)s sont confronté(e)s à des difficultés postopératoires et il aurait été difficile d'envisager de leur administrer une chimiothérapie. Cependant, ils / elles tolèrent vraiment très bien l'immunothérapie. Selon moi, voir ce genre de bénéfice s'avère fantastique pour ces personnes.

Je pense que Neo-AEGIS intervient probablement dans les cas de Siewert II, où les gens se demandent si on doit avoir recours à la chimiothérapie ou à la radiochimiothérapie. Je pencherais probablement plus vers la radiochimiothérapie que vers la chimiothérapie périopératoire, étant donné que j'ai une stratégie adjuvante à proposer à ces patient(e)s. Comme ces données ne sont pas encore disponibles pour l'immunothérapie, je choisirais probablement une radiochimiothérapie lorsque cela sera possible, afin de pouvoir leur offrir une stratégie adjuvante.

**Dr Kelly :** Excellent. Je vous remercie de vos commentaires. Nous allons maintenant poursuivre et passer à l'usage de l'immunothérapie dans le cadre de cas de métastases; ce qui a été une expérience incroyable au cours des 18 derniers mois. Si vous regardez ceci, vous pourriez presque penser que nous avons obtenu au moins 4 approbations de la part de la FDA, en plus de plusieurs autres à venir, selon moi, dans un avenir proche. Je pense que dans le contexte de la discussion d'aujourd'hui, nous pourrions séparer cette question en deux cohortes différentes. Si nous prenons l'exemple du carcinome à cellules squameuses de l'œsophage, vous avez certainement lu récemment un article paru dans le New England Journal of Medicine, au sujet de l'étude CheckMate-648. Nous savons également que l'étude KEYNOTE-590 portait sur les carcinomes squameux et les adénocarcinomes, mais que celle-ci s'intéressait en fait aux carcinomes squameux plus principalement. Ces deux études ont été publiées et elles ont été approuvées par la FDA. Enfin, certainement KEYNOTE-590 est approuvé par la FDA. Nous avons également vu quelques études asiatiques récemment. Nous connaissons l'existence de l'étude Jupiter-06 avec le toripalimab. Il y a aussi eu l'étude Orient-15 avec le sintilimab, puis l'essai ESCORT-1<sup>er</sup> avec le camrelizumab. Tous les cas de carcinomes squameux œsophagiens de première ligne, avec l'inhibiteur PD-1 et la chimio, ont obtenu des résultats positifs. Je pense qu'il est donc assez clair que dans le cas du carcinome de cellules squameuses de l'œsophage, nous devrions utiliser les inhibiteurs PD-1, en plus de la chimio.

Le deuxième groupe que nous allons examiner est CheckMate-649. C'est en fait le groupe des adénocarcinomes. C'était une étude axée principalement sur la partie gastrique, mais elle abordait aussi la jonction gastro-œsophagienne. Enfin, en ce qui a trait aux patient(e)s HER2+, ce qui a été notre seul véritable biomarqueur pendant de nombreuses années, nous avons constaté les avantages de l'ajout du pembrolizumab au trastuzumab, en plus de la chimiothérapie. Cela a également été approuvé par la FDA. Une période réellement fascinante de 18 mois.

Si je dois passer rapidement en revue l'étude 590 avant de faire intervenir mes collègues, KEYNOTE-590 était une étude de grande envergure. Cette étude a comparé le rôle du pembrolizumab utilisé conjointement avec la chimiothérapie, à celui de la chimiothérapie utilisée seule dans les cas d'adénocarcinomes œsophagiens localement avancés, non résécables ou métastatiques ou de carcinomes à cellules squameuses de l'œsophage, jusqu'à Siewert I. Cette étude ne portait pas par contre sur le cancer de l'estomac. Elle ne tenait pas compte de la partie distale de la jonction gastro-œsophagienne. Seulement la première partie de la jonction gastro-œsophagienne, Siewert I. Le critère primaire de jugement était en réalité un double critère primaire de résultat final, soit la survie globale et la survie sans progression.

Les données, en termes de durée de survie globale, ont démontré que la survie médiane globale était de 12,4 mois versus 9,8 mois. Dans ce cas, le hazard ratio était donc de 0,73. Pour la survie sans progression, il y avait également un avantage avec une médiane de 6,3 mois versus 5,8 mois. Encore une fois, en faveur du groupe pembrolizumab, le hazard ratio était dans ce cas de 0,64. Dans l'ensemble, le traitement a été bien toléré. Le taux de réponse a été de 45 % dans le groupe pembro par rapport à 29,3 % dans le groupe chimio utilisée seule.

CheckMate-648, encore une fois, était une étude de grande envergure, regroupant 970 patients. Elle portait uniquement sur des cas de carcinomes à cellules squameuses de l'œsophage. Le plan de l'étude comportait 3 groupes, selon un rapport 1:1:1, comptant 321 patient(e)s recevant du nivolumab à 240 mg, en même temps que la chimio; la chimio étant composée de Cis 5FU ou de nivo plus ipilimumab utilisés seuls, sans chimio ou encore de chimio utilisée seule, toujours avec Cis 5FU. Le critère primaire de jugement était la survie globale et la survie sans progression.

Si vous examinez le bénéfice quant à la survie globale, celle-ci avait été répartie en deux groupes différents. Les résultats qui étaient supérieurs et égaux à 1 % du nombre total de personnes randomisées. Ce que l'équipe a pu démontrer quant à la question de survie globale pour PD-L1 supérieur à 1, était une période de 15,4 mois versus 9,1 mois. En ce qui concerne le nombre global de personnes, cela représentait une période de 13,2 mois versus 10,7 mois; les hazard ratio étant de 0,54 pour les patient(e)s bénéficiant d'un traitement enrichi avec PD-L1 et de 0,74 par rapport à l'ensemble des participant(e)s. On a également constaté qu'il y avait un groupe de survie sans progression. Il est intéressant de noter que l'association de nivolumab et d'ipilimumab présente également un avantage par rapport à la chimiothérapie. Potentiellement, ce que cela signifie pour nos patient(e)s est que, si vous ne voulez pas leur administrer de chimiothérapie, il existe maintenant une option sans chimiothérapie pour ces patient(e)s atteint(e)s de carcinome de cellules squameuses de l'œsophage. Le bénéfice remarqué n'était pas aussi important que celui du nivolumab associé à la chimiothérapie.

Christine, que pensez-vous de ces essais, des études 590 et CheckMate-648?

**Dr Brezden-Masley :** Je pense que nous disposons enfin de données démontrant que l'immunothérapie est efficace pour les tumeurs de l'œsophage, bien sûr, et aussi pour celles de l'œsophage distal, comme dans les cas de la jonction gastro-œsophagienne. La question qui se pose toujours est la suivante : quelle est la base de la chimio que nous utilisons habituellement? On n'utilise pas forcément autant de cisplatine. Nous utilisons l'oxaliplatine plus que le Cis 5FU, mais il est bien évident que les deux essais, qui ne sont pas nécessairement comparables, démontrent qu'il existe quand même un avantage lorsque vous ajoutez soit le pembrolizumab ou le nivolumab au traitement. Je pense que ce qu'il faut retenir ici, c'est que lorsque l'on optimise le traitement offert aux patient(e)s, donc, ce que l'on remarque dans les deux études ici présentées, KEYNOTE-590 et CheckMate-648, est que 50 % des patient(e)s avaient un taux de positivité pour le PDL-1 ou le CPS. C'est là que réside vraiment l'avantage et si, dans notre cas, (Howie et moi venons du Canada) où nous avons un système de financement public, la question reste à savoir si cela pourrait constituer un facteur de sélection quant au traitement de ces patient(e)s. Les patient(e)s devront avoir un taux de positivité PD-L1 ou un CPS supérieur à 10, comme nous l'avons vu dans KEYNOTE-590. Heureusement, cela représente un bénéfice de 50 % pour les patient(e)s. Comme vous l'avez mentionné, les personnes atteintes de carcinome de cellules squameuses de l'œsophage tirent vraiment un très bon avantage de l'ajout du pembrolizumab ou du nivolumab.

**Dr Kelly :** Excellent. Bon, très rapidement, je vais juste mentionner CheckMate-649. Je pense que tout le monde connaît déjà bien cette étude. Les résultats de celle-ci ont véritablement mené à l'approbation du nivolumab utilisé conjointement avec la chimiothérapie. Cette étude portait plutôt sur la jonction gastro-œsophagienne, un essai de phase 3 de très grande envergure. Le double critère primaire de jugement final était la survie globale pour le groupe de patient(e)s enrichi, par rapport à l'ensemble des participant(e)s. Cela englobait nivo 360 mg en plus d'un traitement de chimio, qui était soit XELOX ou FOLFOX, par rapport à la chimio utilisée seule. Pour la toute première fois, nous avons franchi la barrière de la survie globale à 12 mois chez tou(te)s les patient(e)s atteint(e)s de cancer gastrique. C'est pourquoi c'est un essai qui modifie à ce point la pratique, puisque la survie globale médiane étant de 13,8 mois pour l'ensemble des participant(e)s, versus 11,6 mois, avec un hazard ratio de 0,79. Le traitement a été vraiment bien toléré. Cette étude a donc radicalement changé la pratique.

L'été dernier, nous avons vu KEYNOTE 811 pour les patient(e)s bénéficiant d'un traitement enrichi HER2. Dans ce cas, ils ont randomisé 692 patient(e)s pour qu'ils / elles reçoivent soit du CAPOX FP, avec du trastuzumab en plus ou en moins et, par la suite, du pembrolizumab toutes les 3 semaines. Le double critère principal de résultat final était la survie globale et la survie sans progression. Pour le moment, nous n'avons pas encore vu l'intégralité des données. Nous avons constaté un taux de réponse impressionnant de 74,4 % dans le groupe pembro versus 51,9 % dans le groupe placebo, avec des résultats complets dans 11,3 versus 3,1, ainsi qu'un contrôle assez durable de la maladie. Je pense que nous attendons de voir davantage de données concernant cette présentation. Nous savons par contre que le traitement a été très bien toléré. Howie, en quoi pensez-vous que cela a changé votre pratique?

**Dr Lim :** Oui. Je pense que le nivo associé à la chimio pour les adénocarcinomes gastriques deviendra un traitement standard de première ligne. Actuellement, celui-ci est approuvé par Santé Canada et il existe un programme d'accès. Je pense que la recommandation initiale du Pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR) a été publiée. Je pense que la dernière est actuellement en cours d'approbation. Pour le pembro et le nivo, il n'est pas nécessaire de procéder à un test CPS pour l'instant, puisque, selon les informations actuelles, ce type de traitement est disponible pour l'ensemble des patient(e)s. Je suis d'accord avec Christine au sujet des sous-groupes quant aux tests CPS, qui peuvent nous aider à déterminer plus précisément quel(le)s patient(e)s sont susceptibles de bien réagir à ce type de traitement.

En ce qui concerne 811, pour l'utilisation de pembro conjointement avec trastuzumab, c'est vraiment impressionnant de constater ce niveau de résultats. Obtenir un résultat complet de 11 % dans le cas d'un cancer gastrique, je pense que c'est du jamais vu. Ce sera donc très intéressant de voir la suite. Malheureusement, nous devons attendre les résultats quant à la survie globale de HTA. Donc, nous ne recevrons pas encore cette approbation pour le moment. Toutefois, je dois admettre que j'ai bien hâte de voir les résultats finaux. C'est très impressionnant, les courbes, les graphiques en cascade et ce taux de réponse ; c'est tout simplement inouï.

**Dr Kelly :** Eh bien, merci à vous deux pour ces commentaires. Étant donné que cette présentation s'adresse vraiment à un public canadien, nous allons maintenant vraiment approfondir les incidences de ces traitements au Canada. Comment pensez-vous que ces percées immunologiques auront un impact sur la gestion quotidienne de nos patient(e)s canadiens, à l'avenir? Je pourrais peut-être commencer par demander à Christine de donner son avis concernant le pembrolizumab, dans un premier temps. Pouvez-vous nous dire quelles sont les approbations au Canada pour pembro et quelles sont les indications d'utilisation en cas de cancers de l'œsophage haut?

**Dr Brezden-Masley :** Oui. Le pembrolizumab a été approuvé par Santé Canada. Nous avons également un autre organisme, qui est connu sous le nom de l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) et le Pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR). Même si dans le cadre de l'approbation de Santé Canada, donc comme je l'ai mentionné, le pembrolizumab est approuvé pour le traitement de première ligne du carcinome œsophagien localement avancé, non résecable ou métastatique, tel que HER2-. Cela correspond donc bien à KEYNOTE-590, en termes de critères d'éligibilité. Maintenant, nous avons reçu l'approbation de Santé Canada. Ensuite, nous devons attendre d'obtenir le financement provincial, donc l'approbation pancanadienne, puis le financement du médicament. Pour le moment, nous attendons. Nous avons reçu une indication positive de la part du pCODR, mais maintenant nous attendons simplement les financements provinciaux. Chaque province négociera pour financer le pembrolizumab dans le cadre du traitement de première ligne.

**Dr Kelly :** Excellent. Howie, je vous pose la même question pour le rôle du nivolumab au Canada.

**Dr Lim :** Oui. En résumé, il y a 3 parties. Je vais vous expliquer. L'un de ces traitements est le nivolumab adjuvant dans le cas d'un cancer de l'œsophage ou de la jonction gastro-œsophagienne réséqué, après une radiochimiothérapie, si vous avez une maladie résiduelle. Ce traitement a été approuvé par Santé Canada et a fait l'objet d'une recommandation positive de la part de la pCODR et fait actuellement l'objet de négociations de prix. Nous espérons donc recevoir un financement provincial au cours de cette année.

Pour le second cas, dans le contexte métastatique, il y a une sorte de double bloc où l'on peut avoir recours au nivo pour traiter les adénocarcinomes. Cela est donc actuellement approuvé par Santé Canada pour les patient(e)s HER2 ayant un résultat négatif, en association avec le traitement 5FU platine. Il a également reçu l'approbation de Santé Canada, mais il est toujours en cours d'examen. Je pense qu'il a la recommandation initiale du pCODR, mais qu'il n'a pas encore été finalisé. Nous n'avons pas encore l'approbation de Santé Canada pour les données concernant les cellules squameuses et le traitement avec le nivo. Donc, nous devons attendre de voir comment ça se passe et nous verrons ce que nous pourrons faire par la suite. Je pense que nous obtiendrons l'approbation de Santé Canada, mais il faudra ensuite passer par toutes les étapes de négociation.

Voilà, excellent. Merci. Maintenant, vous avez probablement tous les deux abordé ce sujet, mais peut-être avez-vous des commentaires, en terminant, concernant la façon dont vous voyez les recommandations canadiennes quant à l'utilisation de l'immunothérapie présentement? Est-ce que nous attendons quelque chose dans un futur proche ou alors combien de temps devons-nous attendre, disons, pour le traitement de ce carcinome squameux œsophagien? Avez-vous une idée quant aux patient(e)s qui sont admissibles à recevoir une immunothérapie dans votre clinique?

**Dr Brezden-Masley :** Oui. Pour l'instant, nous n'avons pas besoin d'effectuer un test CPS pour les métastases. Bien entendu, nous n'en avons pas besoin, évidemment, dans le cas adjuvant. Actuellement, il existe un programme d'accès, comme l'a mentionné Howie. En ce qui concerne les recommandations, tout ce qui est approuvé par Santé Canada et qui va de l'avant, en termes de pCODR et de financement, Nous avons la chance de bénéficier de certains de ces programmes de soutien humanitaire, qui fournissent les médicaments et qui nous permettent ainsi d'acquérir l'expérience nécessaire d'utilisation pour traiter un(e) patient(e). Donc, comme mentionné, nous avons ceci pour le nivolumab adjuvant. Conformément à CheckMate-577, nous avons le nivolumab en première ligne, indépendamment du CPS. Selon CheckMate-649, donc en première ligne, les cas de métastases gastriques et de la jonction gastro-oesophagienne. Nous disposons également de pembrolizumab pour les carcinomes squameux œsophagiens, les adénocarcinomes et les carcinomes de la jonction gastro-œsophagienne, conformément à l'essai KEYNOTE-590. C'est indépendant, encore une fois, du statut de PDL-1. Maintenant, la question est de savoir quand ces traitements seront disponibles sous la forme d'un financement provincial pour les médicaments et s'ils auront besoin du CPS pour un groupe de patient(e)s enrichi. Il nous faudra attendre pour le savoir.

**Dr Kelly :** Excellent, merci. Howie, parlons maintenant un peu des événements indésirables et de la gestion de la toxicité. Je pense qu'en tant que communauté d'oncologues, nous avons tou(te)s l'habitude de proposer ces médicaments depuis de nombreuses années. Dans le cas gastro-œsophagien, y a-t-il des événements indésirables particuliers qui vous ont inquiété ou quelque chose que les clinicien(ne)s devraient savoir, selon vous?

**Dr Lim :** Non. Je dois admettre qu'en tant qu'oncologue gastro-intestinal, je pense que nous sommes un peu en retard dans le domaine de l'immunothérapie, alors j'ai toujours demandé l'assistance de mes collègues spécialistes du mélanome. Cependant, selon mon expérience, la plupart des problèmes sont d'origine endocrinienne, surtout l'insuffisance surrénale. Je crois qu'il est important de mentionner que si vous avez un(e) patient(e) qui est beaucoup plus fatigué(e) tout d'un coup, avant de dire : « oh, c'est votre cancer gastrique », il faut savoir que l'insuffisance surrénale se présente souvent de cette façon, par la fatigue. Il faut vérifier qu'il n'y a pas d'insuffisance surrénale, parce que, tout d'un coup, ils / elles peuvent se sentir beaucoup mieux avec des stéroïdes et c'est vraiment plutôt grâce à l'immunothérapie.

Mais je dirais que, dans l'ensemble, ce traitement est très bien toléré. Si on l'ajoute à la chimiothérapie, la notion de colite ou de diarrhée, je n'ai pas vraiment rencontré ce problème, pour être tout à fait franc. Je dirais que ce sont surtout des problèmes endocriniens qui sont présents et il est très important d'avoir ces sur-spécialistes à votre disposition, d'avoir la possibilité de discuter avec des endocrinologues de confiance, que l'on peut appeler pour obtenir de l'aide. La plupart des sur-spécialistes connaissent également l'immunothérapie; ce qui est très utile.

**Dr Kelly :** C'est super. Je suis d'accord. Je ne pense pas que nous ayons remarqué de grandes différences de toxicité entre les différentes tumeurs solides que nous traitons.

Il nous reste deux sujets principaux à aborder. L'un est plus complexe que l'autre, donc je vais demander à Christine de nous parler de la question plus complexe. C'est la réponse à la question que tout le monde veut savoir. C'est la question du séquençage de ces médicaments. Nous avons à présent une autorisation pour un traitement adjuvant, mais si le / la patient(e) progresse, pourriez-vous administrer à nouveau un inhibiteur de point de contrôle immunitaire en première ligne dans un contexte métastatique? Ou si le / la patient(e) l'a reçu dans le cadre d'un traitement de première ligne, envisageriez-vous de l'administrer plus tard pour un cas de métastase avancée? Je vais peut-être vous le demander à tous les deux, car c'est une question plutôt difficile à répondre. Christine, je vous laisse la parole.

**Dr Brezden-Masley :** Effectivement, c'est une très bonne question. Je pense que nous nous trouvons toujours dans une zone sans données, parce que nous ne disposons que de très peu d'informations permettant de justifier le recours à l'IO. Il se peut fort bien que des patient(e)s, qui reçoivent une immunothérapie dans le cadre d'un traitement adjuvant, développent des métastases; parce que nous savons très certainement que, dans le cas du cancer de l'œsophage, elles réapparaissent assez rapidement. S'ils / elles reçoivent encore du nivolumab adjuvant au cours de cette même année et qu'ils / elles souffrent d'une maladie métastatique, nous ne disposons pas de données permettant d'affirmer que nous devrions commencer l'IO de première ligne conjointement avec un traitement de chimiothérapie.

Nous n'avons pas de données pour étayer tout cela. Et, bien sûr, au Canada, nous n'avons aucun financement pour soutenir cela. Donc, l'efficacité constitue un enjeu. Je vais laisser la suite à Howie, pour dire si oui ou non, les patient(e)s progressent en première ligne ou s'ils / elles progressent après leurs 2 ans d'immunothérapie. Doit-on procéder à une réévaluation dans un tel cas?

**Dr Lim :** Oui. Il y a toujours ce que nous pensons vouloir faire, puis il y a aussi la réponse à la question du financement que nous recevrons, qui déterminera ce que nous pourrions faire par la suite. Je vais expliquer le premier aspect. Je pense que ça revient à se demander quelle est la réaction? Si une personne, après 2 ans d'IO, avait une maladie vraiment stable et disons que celle-ci progressait peut-être 6 mois ou un an plus tard, alors peut-être que l'on pourrait envisager l'IO comme traitement. Toutefois, si, par exemple, la progression est vraiment rapide après l'arrêt de l'IO, alors je ne recommencerais probablement pas. Je pense que je reviendrais probablement aux principes de base relatifs à la chimiothérapie et aux interruptions de traitement, dans une certaine mesure. Maintenant, si nous allons recevoir l'autorisation de faire cela, c'est une toute autre question quant au financement qui nous sera accordé. Pour ce qui est de l'aspect complémentaire, il a été intégré dans les recommandations concernant les preuves qu'un(e) patient(e) pouvait obtenir ce type de traitement. Mais, je ne me souviens plus de la chronologie exacte. Si un(e) patient(e) a reçu du nivolumab adjuvant, je pense qu'il / elle pourrait être réévalué(e), dans un cas métastatique, à condition qu'une période de 6 mois ou un an se soit écoulée. Mais je n'arrive pas à me souvenir de la chronologie.

**Dr Brezden-Masley :** Oui, il y a un intervalle sans maladie dans le contexte.

**Dr Lim :** Oui.

**Dr Kelly :** Rappelez-vous, la différence est que, vous voyez, nous donnons un seul agent inhibiteur de point de contrôle immunitaire dans le contexte adjuvant. Dans les cas de métastases, on ne donne jamais d'agent unique, en réalité. Donc, nous ne ferions pas cela dans le cadre d'un traitement en première ligne. Nous ferions toujours un traitement conjointement avec de la chimio. Si on croit l'hypothèse disant qu'il existe une synergie entre les deux, on ne traite pas ce / cette patient(e) avec exactement le même type de régime lorsque la chimio est ajoutée à un traitement. Je pense que nous en saurons éventuellement plus à ce sujet.

La dernière question, chers collègues, concerne les biomarqueurs, car nous savons tous que les biomarqueurs sont vraiment essentiels. Quelle est l'importance du résultat CPS dans le cadre de votre pratique quotidienne? Vous pouvez également apporter quelques précisions quant aux tests MSI et TMB. Est-ce que c'est une procédure de routine? Recommandez-vous à tou(te)s les oncologues canadien(ne)s de vérifier les résultats TMB, MSI et PD-L1 de tou(te)s ces patient(e)s?

**Dre Brezden-Masley :** Des tests pour MMR et MSI sont effectués pour chacun de nos échantillons de tumeurs de l'œsophage et l'estomac. C'est presque un réflexe, je dirais, dans tout le Canada. J'espère que c'en est réellement un. La TMB est quelque chose de différent, parce que nous n'avons pas de séquençage de nouvelle génération pour toutes les tumeurs. Cela ne fait pas encore partie de la norme de soins. Donc, nous ne pouvons pas vraiment déterminer quel serait le résultat TMB. Deuxièmement, en ce qui concerne le PD-L1 et le CPS, nous ne les effectuons pas dans le cadre de soins standard. Nous devons supplier nos pathologistes et cela dépend de l'anticorps IHC rencontré. Est-ce 22C3? Est-ce 288? Et s'il est possible ou non de les interchanger, en fonction de l'immunothérapie que nous utilisons. Ce n'est donc pas la norme actuellement en vigueur quant aux soins.

**Dr Kelly :** C'est une excellente réponse. Howie, effectuez-vous des tests TMB dans le cadre de votre pratique quotidienne?

**Dr Lim :** Non. Comme Christine l'a mentionné, nous ne le faisons pas. Nous disposons d'un service interne de génomique qui nous permet d'effectuer le séquençage complet du génome de certain(e)s patient(e)s dans le cadre d'un programme de recherche, mais nous n'effectuons pas le test TMB de manière systématique. Cependant, ici, nous essayons de mettre en place un programme où nous réalisons le MMR, le CPS et le HER2 de façon standard, pour en établir la norme. Je pense toujours que le CPS est pertinent dans le contexte où il pourrait y avoir des patient(e)s à qui on ne le donne pas. Par exemple, j'ai eu une patiente dont le résultat CPS était de 0. En fait, je lui ai dit : « Je ne pense pas que l'immunothérapie soit très utile pour vous » et j'ai simplement poursuivi son traitement avec FOLFOX. Même avec les seuils, je me demande, même si les tests ne sont pas du tout positifs, si nous ne devrions pas administrer une immunothérapie à ce type de patient(e)s. Je suis curieux de savoir ce que vous en pensez tous les deux.

**Dr Brezden-Masley :** Je pense que dans les cas HER2 pour le groupe de patient(e)s enrichi, donc quand vous considérez KEYNOTE-811, dont nous avons discuté aujourd'hui, environ 90 % avaient un résultat PD-L1 positif. C'est donc une tumeur très immunogène qui surexprime HER2 dans l'estomac et qui est fort probablement située dans l'œsophage. Je pense que cela affecte peut-être un type de patient(e)s, que si vous avez obtenu un résultat HER2 positif, vous n'avez peut-être pas besoin d'effectuer le CPS ou le PD-L1. Vous traitez automatiquement, s'il y a des données de survie, qui, nous l'espérons, seront positives avec le trastuzumab en plus du pembrolizumab et de la chimio.

**Dr Kelly :** Eh bien, je pense que nous arrivons à la fin de l'activité. Je tiens à vous remercier chaleureusement pour vos commentaires très perspicaces. Pour conclure, je dirais que ces 18 derniers mois ont été exceptionnels par rapport à ce que nous avons vu depuis des décennies dans le traitement oesophago-gastrique. Si vous y réfléchissez bien, nous avons eu des approbations de la FDA concernant l'adjuvant avec CheckMate-577, qui nous donne maintenant une option systémique pour essayer d'aider les patient(e)s qui n'ont pas de résultat pathologique complet après le traitement au tramadol. Nous avons vu la durée de survie sans maladie doubler. Nous allons devoir attendre les données quant à la survie globale. Espérons que nous y aurons accès dans un avenir proche. Quand on passe au stade métastatique, on peut les séparer par cancer à cellules squameuses de l'œsophage. Je dirais que nous avons eu CheckMate-648, une étude positive. KEYNOTE-590, une étude positive.

Je pense que cela change clairement la donne en ce qui concerne le carcinome squameux œsophagien. Puis, on passe à l'aspect que présente l'adénocarcinome. Vous avez CheckMate-649, une étude positive qui transforme la pratique. Puis, les patient(e)s qui reçoivent HER2 avec KEYNOTE-811; ce qui représente un autre essai positif. Ce fut une période incroyable de 18 mois et j'ai bien hâte de découvrir les nouveaux objectifs qui se profilent à l'horizon, comme le Claudin 18.2, le récepteur FGFR-2. Je pense sincèrement que l'avenir est prometteur. Espérons que nous pourrions continuer sur cette lancée. Espérons que nous verrons davantage d'essais positifs de phase 3 et que nous pourrions tous et toutes nous réunir pour essayer de guider nos collègues canadien(ne)s à y voir clair à travers cette myriade de données émergentes.

Je vous remercie infiniment de votre temps et de votre attention. J'apprécie énormément. Cette discussion a été très intéressante. Je remercie également, encore une fois, le public de sa participation. Veuillez continuer et remplir le formulaire d'évaluation.

*C'est une transcription verbatim qui n'a pas été révisée.*

### **Avis de non-responsabilité**

Ce document est conçu à des fins éducatives uniquement. Aucun crédit de formation médicale continue (FMC) ne sera alloué pour avoir lu le contenu de ce document. Pour participer à cette activité, consultez le site Web à l'adresse suivante : [www.medscape.org/viewarticle/971674](http://www.medscape.org/viewarticle/971674)

Pour des questions concernant le contenu de cette activité, veuillez communiquer avec le fournisseur de cette activité éducative, en envoyant un message courriel à l'adresse suivante : [CME@webmd.net](mailto:CME@webmd.net).

Pour de l'aide technique, veuillez envoyer un message courriel à l'adresse suivante : [CME@medscape.net](mailto:CME@medscape.net).

L'activité éducative présentée ci-dessus peut comprendre des scénarios fondés sur des cas simulés. Les patient(e)s présenté(e)s dans ces scénarios représentent des cas fictifs et aucun lien avec tout(e) patient(e) réel(le) n'est voulu ou ne doit être supposé.

Le matériel présenté ici ne correspond pas nécessairement aux opinions de WebMD Global, LLC ni à celles des entreprises qui soutiennent les programmes éducatifs par l'entremise du site Web [medscape.org](http://medscape.org). Ce matériel peut comporter des informations concernant des produits thérapeutiques qui n'ont pas encore été approuvés par l'Agence européenne des médicaments (European Medicines Agency, EMA) pour une utilisation en Europe et pour un usage hors indication de produits approuvés. Il faut consulter un(e) professionnel(le) de la santé qualifié(e) avant d'utiliser tout produit thérapeutique ayant été mentionné dans la discussion présentée. Les lecteurs/-trices doivent vérifier tous les renseignements et toutes les données avant de traiter des patient(e)s ou d'utiliser toute thérapie mentionnée dans le cadre de cette activité éducative.

Medscape Education © WebMD Global, LLC, 2022.