

ORIGINAL ARTICLE

Nivolumab Combination Therapy in Advanced Esophageal Squamous-Cell Carcinoma

Y. Doki, J.A. Ajani, K. Kato, J. Xu, L. Wyrwicz, S. Motoyama, T. Ogata, H. Kawakami, C.-H. Hsu, A. Adenis, F. El Hajbi, M. Di Bartolomeo, M.I. Braghiroli, E. Holtved, S.A. Ostoich, H.R. Kim, M. Ueno, W. Mansoor, W.-C. Yang, T. Liu, J. Bridgewater, T. Makino, I. Xynos, X. Liu, M. Lei, K. Kondo, A. Patel, J. Gricar, I. Chau, and Y. Kitagawa, for the CheckMate 648 Trial Investigators*

N Engl J Med 2022;386:449-62.

DOI: 10.1056/NEJMoa2111380

Copyright © 2022 Massachusetts Medical Society.

ChekeMate 648

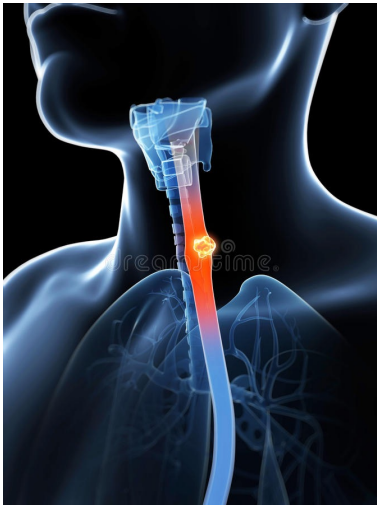
Plan

1. Rappels
2. Contexte de l'étude
3. Design de l'étude
 1. Type d'étude
 2. Ethique
4. Méthode
5. Résultats
6. Discussion

Pour mieux comprendre...

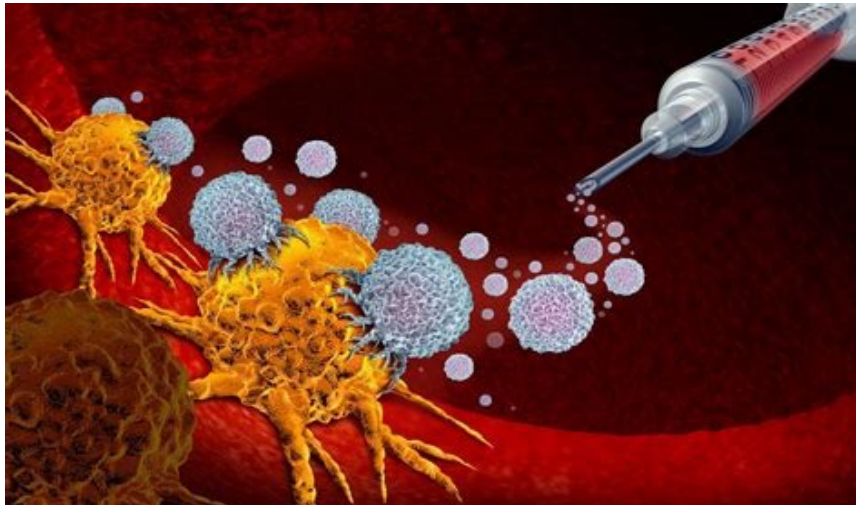
➤ Cancer de l'œsophage :

- Epidémiologie
- Traitements actuels



➤ Immunothérapie :

- Définition
- Anticorps monoclonaux
- Points de contrôle immunitaires





Cancer de l'œsophage : Rappels

A l'échelle mondiale :

- 8ème rang des cancers
- Mortalité par cancer : 6ème rang

Importantes variations géographiques de l'incidence et de la mortalité ++

2 types histologiques aux FdR différents :

Carcinome épidermoïde :

- Augmente au niveau mondial / Mais taux d'incidence diminue aux USA et en France
- FdR : OH, Tabac

Adénocarcinome :

- Augmentation du taux d'incidence des adénocarcinomes de l'œsophage et du cardia
- FdR : RGO/EBO, Obésité, Tabac

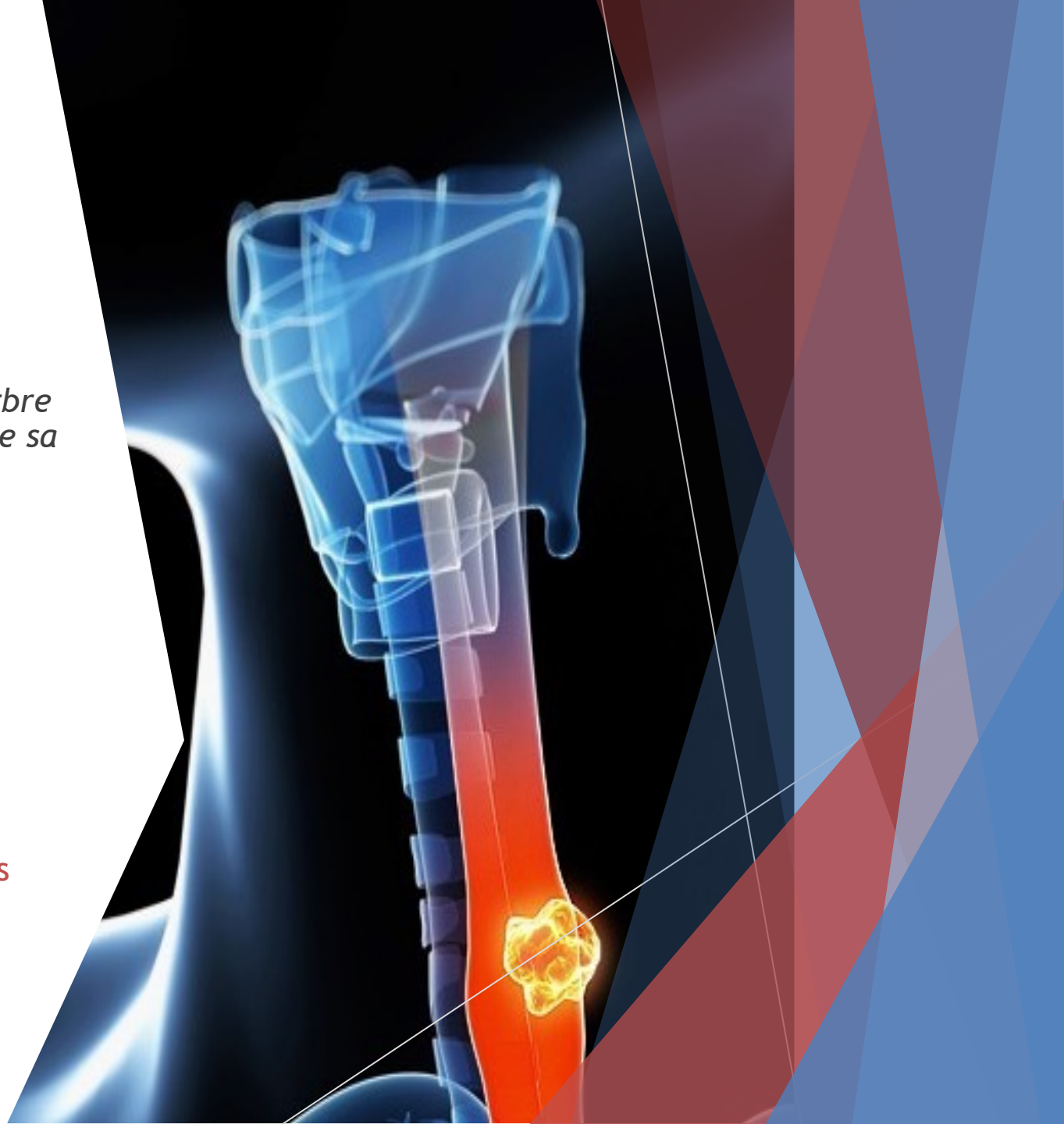
Cancer de l'œsophage avancé : traitements actuels ?

Cancer de l'œsophage non résécable ? (TNCD)

- Tumeur T4 envahissant les structures médiastinales (*arbre trachéo-bronchique, récurrent, aorte sur plus de 90° de sa circonférence, corps vertébral*)
- Tumeur sus-carinaire de plus de 4 cm de diamètre
- Métastases viscérales
- Adénopathies sus-claviculaires et lombo-aortiques

Traitement standard : CT par 5-FU + Cisplatine

30 à 40 % de réponses objective : durée médiane de **8 mois**



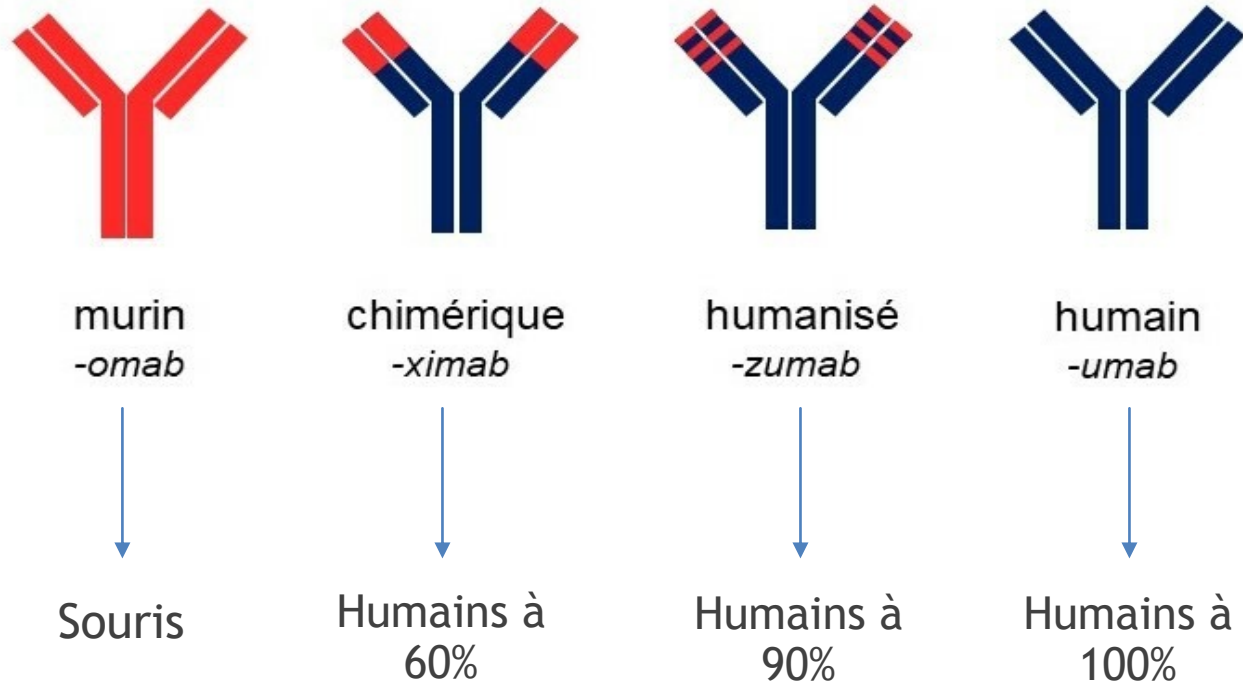
Immunothérapie : Rappels

Méthode de traitement du cancer qui vise à :

- **stimuler le système immunitaire** afin de le rendre plus efficace dans la lutte contre les cellules cancéreuses
- ou à **rendre les cellules tumorales plus reconnaissables** par le système immunitaire
 - Repose notamment sur les **anticorps monoclonaux**
 - Dont les inhibiteurs de points de contrôle



Immunothérapie : Anticorps monoclonaux



On utilise des IgG en thérapeutique

=> Nivolumab / Ipilimumab

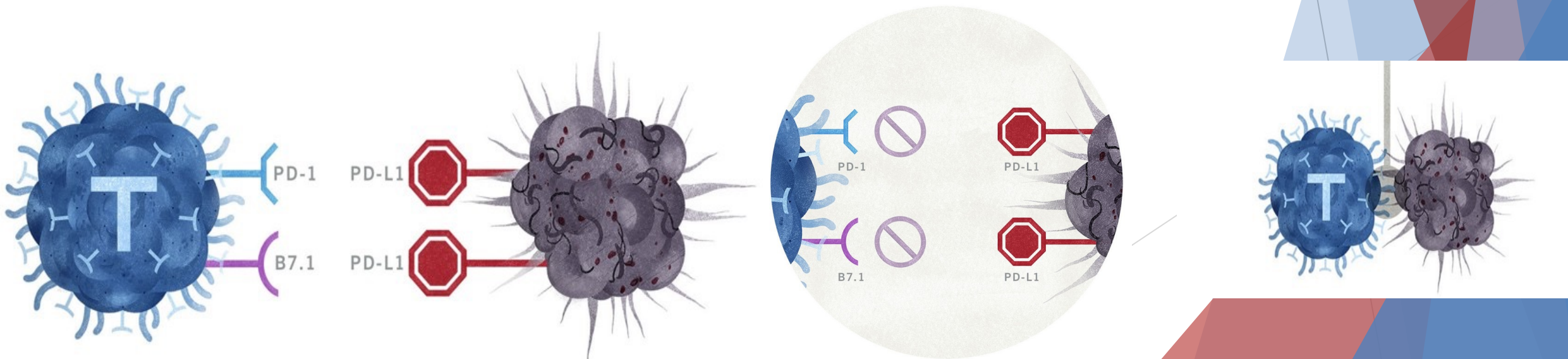
Points de contrôle immunitaires : PD-1, B7.1 / PD-L1

Nivolumab :
Inhibiteur de PD-1

- LT présentent à leur surface les récepteurs PD-1 et B7-1
- Ces récepteurs lient PD-L1, exprimés par les cellules de l'immunité pour réguler la réponse immunitaire
- Les cellules cancéreuses vont exprimer PD-L1 pour inactiver les lymphocytes T en se liant aux récepteurs PD-1 et B7.1

liaison entre PD-L1 / PD-1 = cible thérapeutique

leur blocage empêche les cellules cancéreuses d'inactiver les lymphocytes T qui retrouvent leur rôle de destruction des cellules cancéreuses

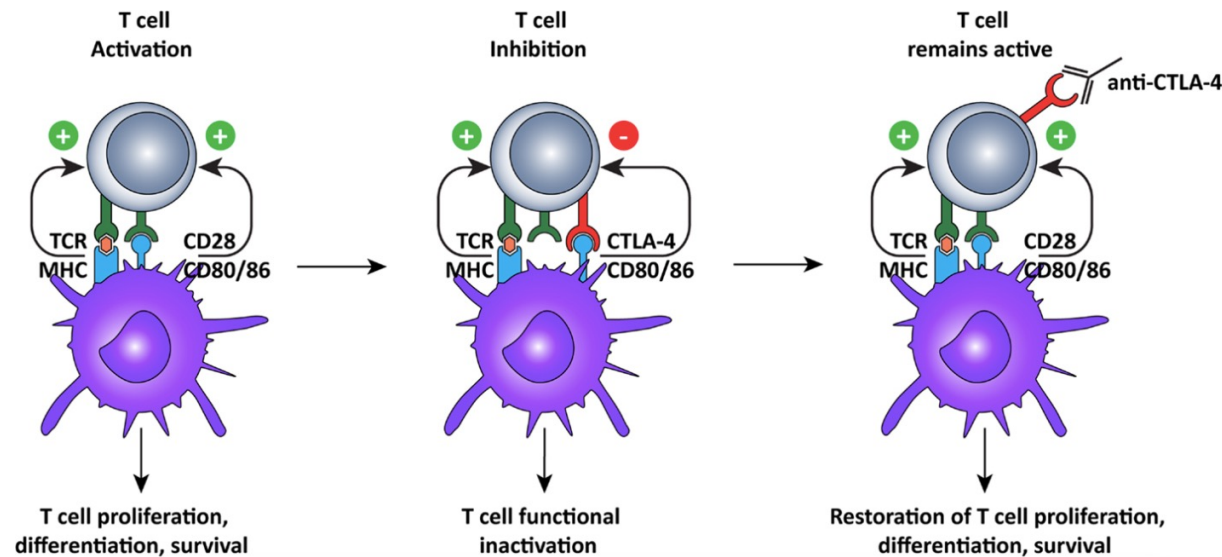


Points de contrôle immunitaires : CTLA-4

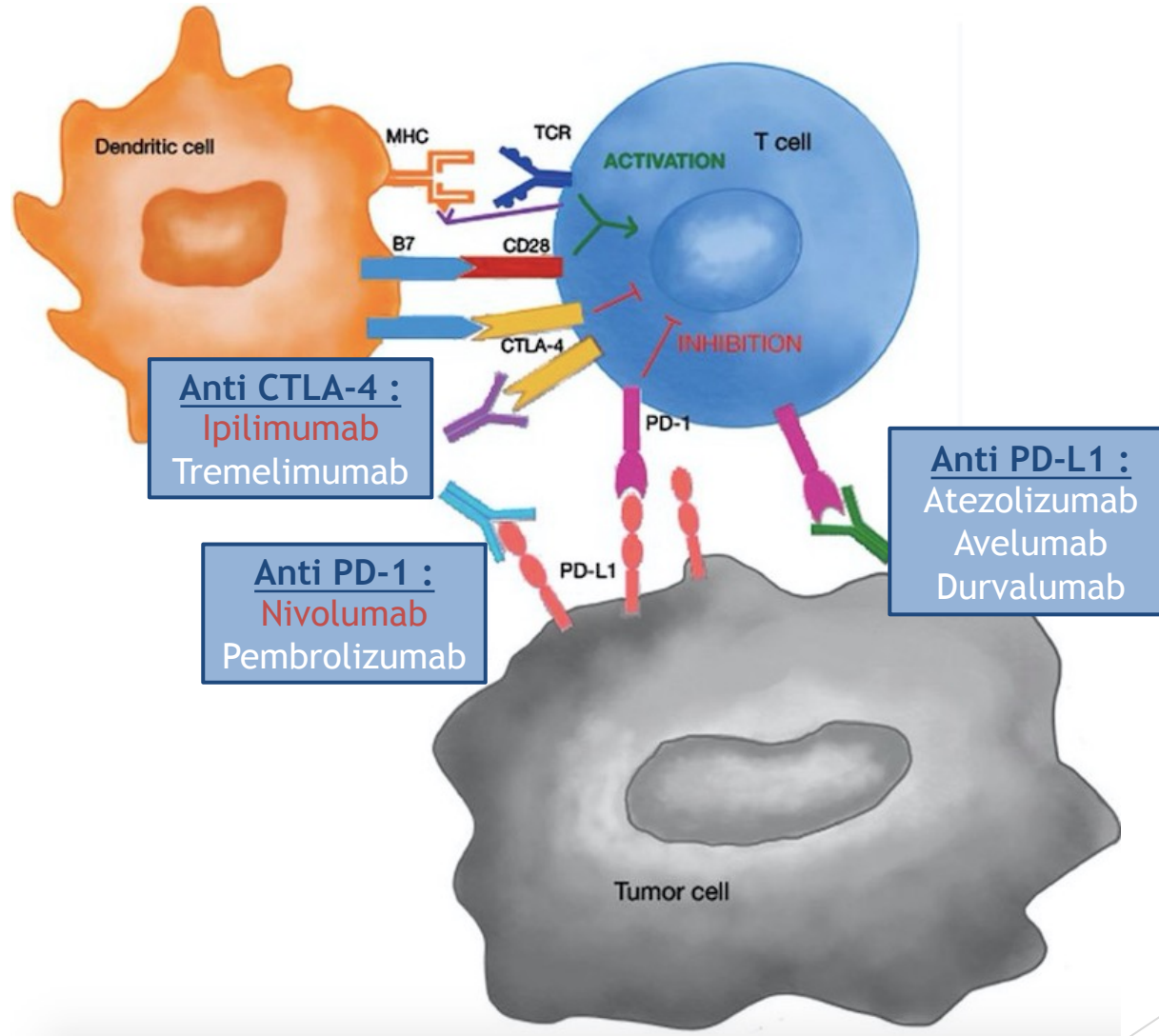
Ipilimumab :
Acp anti CTLA-4

- CTLA-4 (CD152) = récepteur inhibiteur du système immunitaire
- Rôle = limiter l'activation du système immunitaire
- Présent normalement à la surface des LT
- Fixe les molécules CD80 et CD86 et émet alors un signal d'inhibition pour les LT

En levant ce frein physiologique, on obtient une activation intense et non spécifique du système immunitaire.



Points de contrôle immunitaires = Cibles thérapeutiques



ORIGINAL ARTICLE

Nivolumab Combination Therapy in Advanced Esophageal Squamous-Cell Carcinoma

Y. Doki, J.A. Ajani, K. Kato, J. Xu, L. Wyrwicz, S. Motoyama, T. Ogata, H. Kawakami, C.-H. Hsu, A. Adenis, F. El Hajbi, M. Di Bartolomeo, M.I. Braghiroli, E. Holtved, S.A. Ostoich, H.R. Kim, M. Ueno, W. Mansoor, W.-C. Yang, T. Liu, J. Bridgewater, T. Makino, I. Xynos, X. Liu, M. Lei, K. Kondo, A. Patel, J. Gricar, I. Chau, and Y. Kitagawa, for the CheckMate 648 Trial Investigators*

ChekeMate 648

Contexte de l'étude

Cancer de l'œsophage :

- 85% de CE
- Souvent diagnostiqué à un stade non résécable (localement avancé ou M+)
- Traitement standard si stade avancé ou M+ :
CT conventionnelle (5-FU + Cisplatine)
- Mais mauvais pronostic : survie médiane < 1 an



Contexte de l'étude

Etudes récentes :

En faveur d'un bénéfice clinique à l'utilisation des inhibiteurs de PD-1 en association à la CT par rapport à CT seule

Rationnel : Cellules tumorales des CE de l'œsophage expriment PD-L1 avec une expression de PD-L1 $\geq 1\%$ chez plus de 50% des patients avec une maladie à un stade avancé

- **CE de l'œsophage** : Meilleure survie si ttt par Nivolumab / CT indépendamment du statut expressif de PDL-1
- **ADK de l'œsophage** (essai de phase 3) : Meilleure survie globale et meilleure survie sans récurrence si ttt par Nivolumab + CT / CT seule *avec critères de sécurité OK*
- **Autres tumeurs solides** : Meilleure survie globale avec double inhibition de checkpoint immunitaire (nivolumab + ipilimumab) / CT seule ou / Nivolumab seul

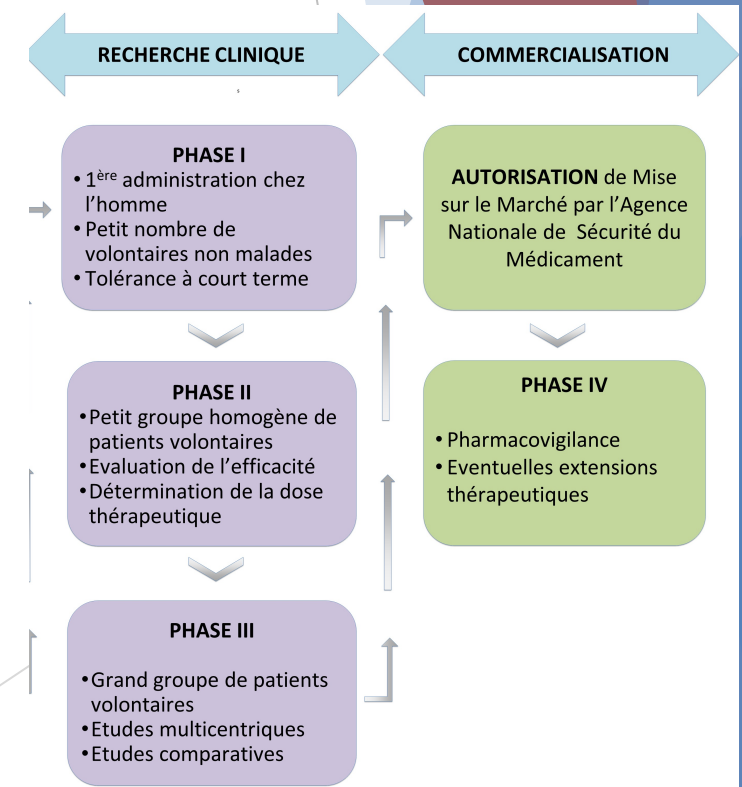
Design de l'étude : Type d'étude

Objectifs : Efficacité et sécurité

- d'une inhibition de checkpoint immunitaire par Nivolumab en association avec la chimiothérapie dans le CE de l'œsophage ?
- d'une double inhibition de checkpoint immunitaire par Nivolumab + Ipilimumab dans le CE de l'œsophage ?

Type d'étude :

- Etude clinique de supériorité - Phase III
- Multicentrique
- Globale : 26 pays - 182 centres



Design de l'étude : critères d'inclusion

Population :

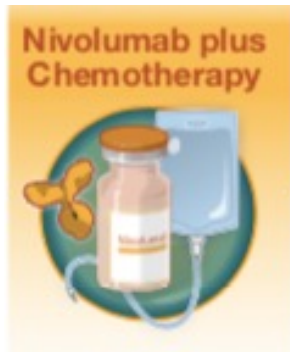
- Patients ≥ 18 ans avec CE de l'œsophage prouvé histologiquement
- non résécable / récurrent / métastatique
- non éligible à un traitement curatif
- n'ayant pas reçu de traitement systémique préalable
- Indépendamment du statut expressif de PD-L1
- Avec maladie mesurable selon les critères RECIST 1.1

	RECIST 1.1
Nombre de lésions cibles	5 max au total 2 / organe
Mesures	Unidimensionnelle Plus grand calibre (plan axial)
Calcul des mesures	Somme des diamètres (SOM)
CR (réponse complète) % BASELINE	Disparition de toutes les lésions cibles ou non cibles
PR (réponse partielle) % BASELINE	Diminution $\geq 30\%$ de la SOM
SD (maladie stable) % BASELINE OU NADIR	Entre 20% d'augmentation et 30% de diminution de la SOM

Design de l'étude

Intervention

Etude randomisée (1:1:1), en ouvert



Contrôle :



Stratifiée sur :

- Statut d'expression de PD-L1 ($\geq 1\%$ vs. $< 1\%$ ou indéterminé)
- Région géographique (Asie de l'est : Japon, Corée, Taiwan ; Reste de l'Asie et reste du monde)
- Score ECOG performance-status (0 vs. 1)
- Nombre de site métastatique (≤ 1 vs. ≥ 2).

Design de l'étude

Traitement poursuivi :

- Jusqu'à progression de la maladie
- Survenue d'EI toxiques nécessitant l'arrêt du traitement
- Retrait du consentement
- Jusqu'à la fin de l'essai clinique



Maximum de durée de ttt par IT = 2 ans

Nivolumab : 240 mg IV toutes les 2 semaines

Ipilimumab : 1 mg/kg IV toutes les 6 semaines



CT administrée selon les protocoles validés

Cycles de 4 semaines de 5-FU IV 800 mg/m² J1 à J5 + cisplatine IV 80 mg/m² J1

Design de l'étude

Outcome : Efficacité et sécurité de l'inhibition de checkpoint immunitaire

- Critère de jugement principal : Survie globale et survie sans récurrence
- Critère de jugement secondaire : % de patients avec une réponse objective
- Autres critères de jugements : durée de la réponse, survie globale dans les sous groupes « PDL1 expression » et « PD-L1 combined positive score »; « origine géographique » ; « Performans status » ; « Nb de sites métastatiques »

Tous les critères ont été évalués par un **groupe indépendant en aveugle sur les critères RECIST 1.1**

Ethique et conflits d'intérêts

Essai réalisé en respectant :

- Les recommandations du conseil international d'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments à usage humain
- Les principes de la **déclaration d'Helsinki 1964**
- **Consentement éclairé et signé**
- Protocole validé par le **comité éthique**
- Validation de la sécurité et l'efficacité des données par un comité indépendant

Conflits d'intérêts déclarés :

Bristol Myers Squibb (le sponsor) + Ono Pharmaceutical :

- Ont financé l'étude
- Fourni les molécules de traitement
- Collaboré avec les auteurs sur le design de l'étude, la collection, l'analyse et l'interprétation des données
- Financé l'écriture du manuscrit

Les auteurs attestent néanmoins que les données publiées sont complètes et correctes et que le protocole a été respecté. Ils avaient une clause de confidentialité pendant l'étude

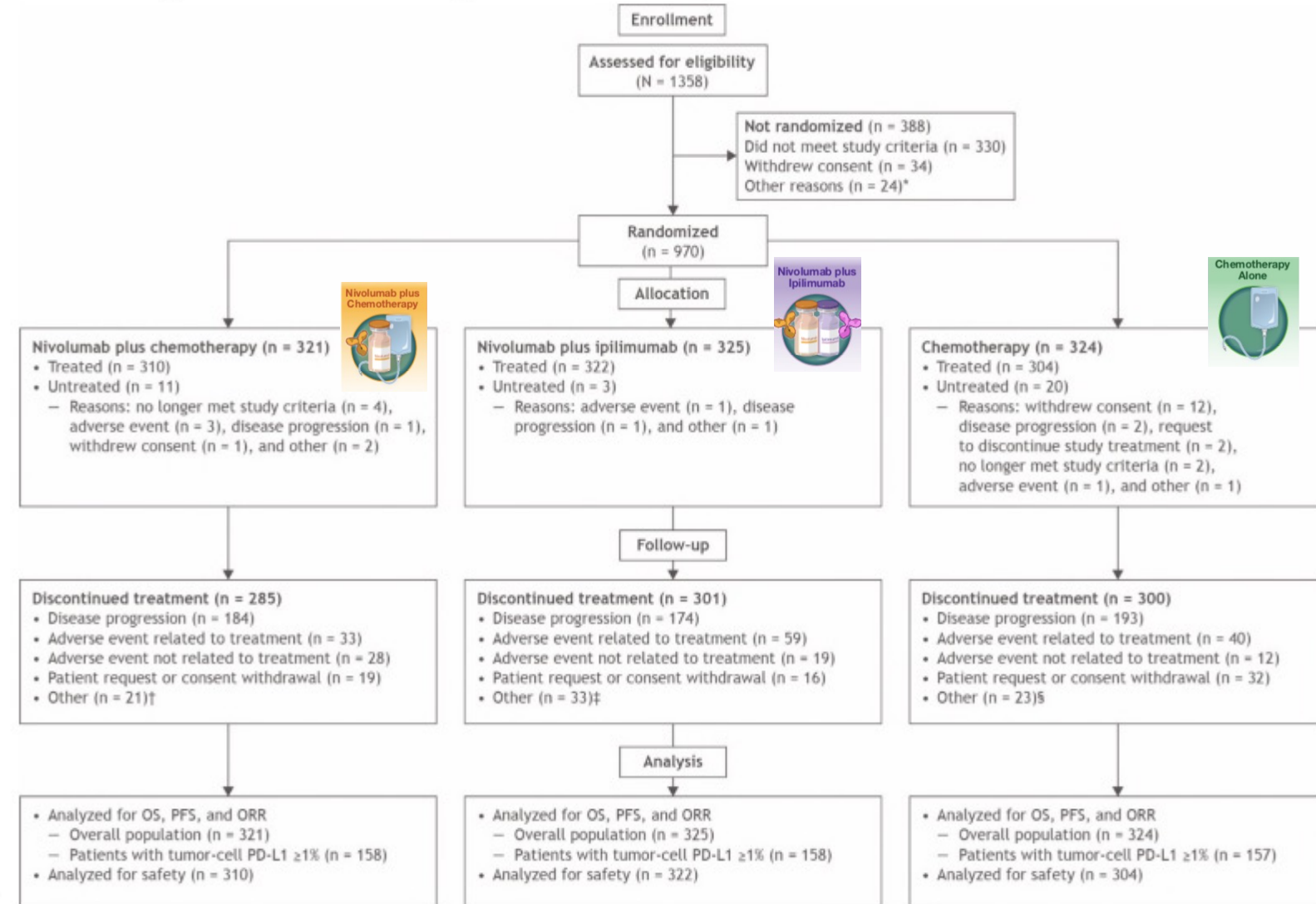
Méthode / Analyse statistique

- Etude clinique de phase 3
- De supériorité
- Multicentrique
- Randomisée, en ouvert
- Mais critère de jugements (principal et secondaire) interprétés en aveugle
- **NSN = 939 patients ; calculé à priori avec :**
 - HR 0.60 pour la survie globale avec risque $\alpha = 1\%$
 - HR 0.62 pour la survie sans récidence avec risque $\alpha = 1,5\%$
 - **Puissance de l'étude = 90%**
- Suivi Minimum de 12 mois

Résultats : Flow chart

6.6

Figure S1. CONSORT Diagram for Patient Disposition.



➤ Période d'inclusion :

Juin 2017 à Novembre 2019

➤ 1358 patients éligibles sur 182 sites dans 26 pays

➤ 970 randomisés (1:1:1) en couvert

➤ Tous les patients inclus ont été analysés en survie globale et en survie sans récidence (ITT)

➤ Tous les patients ayant reçu au moins une dose de traitement ont été analysé dans l'analyse de sécurité (PP)

Table 1. Demographic and Clinical Characteristics of the Overall Population at Baseline.*

Characteristic	Nivolumab plus Chemotherapy (N=321)	Nivolumab plus Ipilimumab (N=325)	Chemotherapy (N=324)
Median age (range) — yr	64 (40–90)	63 (28–81)	64 (26–81)
Male sex — no. (%)	253 (79)	269 (83)	275 (85)
Race — no. (%)†			
Asian	227 (71)	231 (71)	227 (70)
White	85 (26)	79 (24)	84 (26)
Black	1 (<1)	4 (1)	6 (2)
Other	8 (2)	11 (3)	7 (2)
Geographic region — no. (%)			
Asia	225 (70)	229 (70)	226 (70)
Region other than Asia	96 (30)	96 (30)	98 (30)
ECOG performance-status score — no. (%)‡			
0	150 (47)	151 (46)	154 (48)
1	171 (53)	174 (54)	170 (52)
Histologic type at initial diagnosis, squamous- cell carcinoma — no. (%)§	311 (97)	322 (>99)	318 (98)
Tumor-cell PD-L1 expression — no. (%)			
<1% or indeterminate¶	163 (51)	167 (51)	167 (52)
≥1%	158 (49)	158 (49)	157 (48)
Disease status at trial entry — no. (%)			
Metastatic	184 (57)	196 (60)	187 (58)
Recurrent, locoregional	21 (7)	25 (8)	25 (8)
Recurrent, distant	72 (22)	73 (22)	60 (19)
Unresectable advanced	44 (14)	31 (10)	52 (16)
Number of organs with metastases — no. (%)			
≤1	158 (49)	160 (49)	158 (49)
≥2	163 (51)	165 (51)	166 (51)
Smoking status — no. (%)			
Current or former smoker	254 (79)	268 (82)	256 (79)
Never smoked	67 (21)	57 (18)	68 (21)

Résultats : Table 1

Stratification sur 4 critères

Groupes comparables

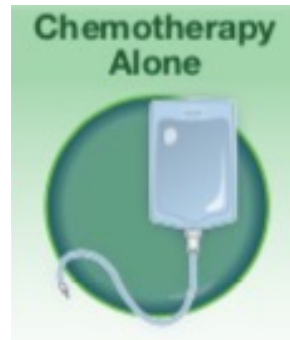
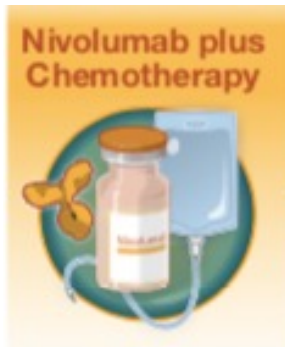
A noter :

- Prédominance masculine
- 70% des patients originaires des pays asiatiques
- 49% avait une expression de PD-L1 ≥1%

=> Conforme à la littérature

Résultats

- **Critère de jugement principal :**
 - Survie globale
 - Survie sans récidence : définie par un groupe d'experts en aveugle sur critères RECIST1.1
- **Critère de jugement secondaire :**
 - % de patients avec une réponse objective : définie par un groupe d'experts en aveugle sur critères RECIST1.1
- **Autres :** durée de la réponse, *survie globale dans les sous groupes*

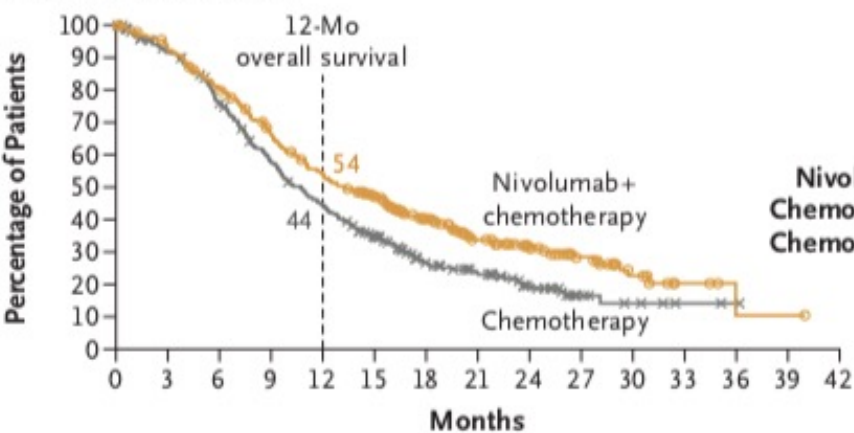


Résultats : Efficacité - Survie globale



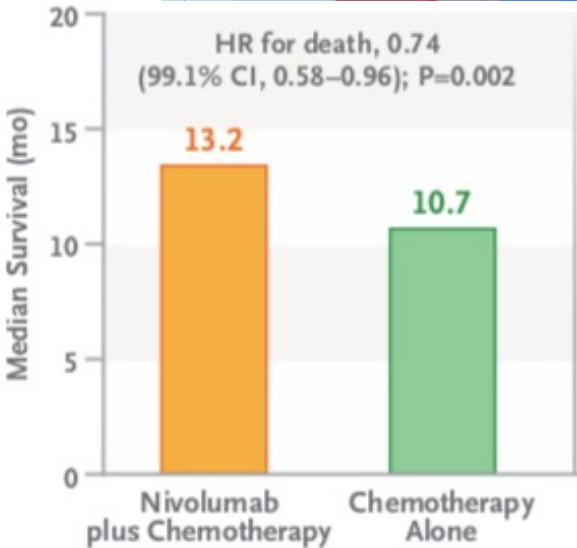
Survie globale en population générale

B Overall Survival in the Overall Population



No. at Risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42
Nivolumab+chemotherapy	321	293	253	203	163	133	92	60	40	26	12	4	1	1	0
Chemotherapy	324	281	229	171	131	93	56	41	23	9	5	2	1	0	0

	Nivolumab + CT	CT seule
Survie globale (Médiane)	13,2 mois IC95% [11.1 - 15.7]	10,7 mois IC95% [9.4 - 11.9]
HR (rapport de risque de décès)	HR 0.74 = 74% IC99,1% [0.58 - 0.96] ; P=0.002	
% de P vivants à 12 mois	54%	44%



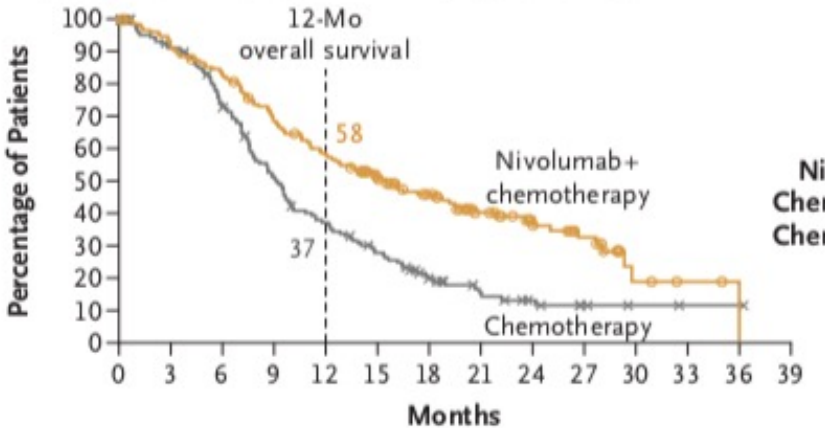
- Significativement supérieure dans le groupe Nivolumab + CT
- Risque de décès inférieur de 26% dans le groupe Nivolumab + CT

Résultats : Efficacité - Survie globale

Survie globale des patients avec expression PD-L1 ≥1%



A Overall Survival in Patients with Tumor-Cell PD-L1 Expression of ≥1%



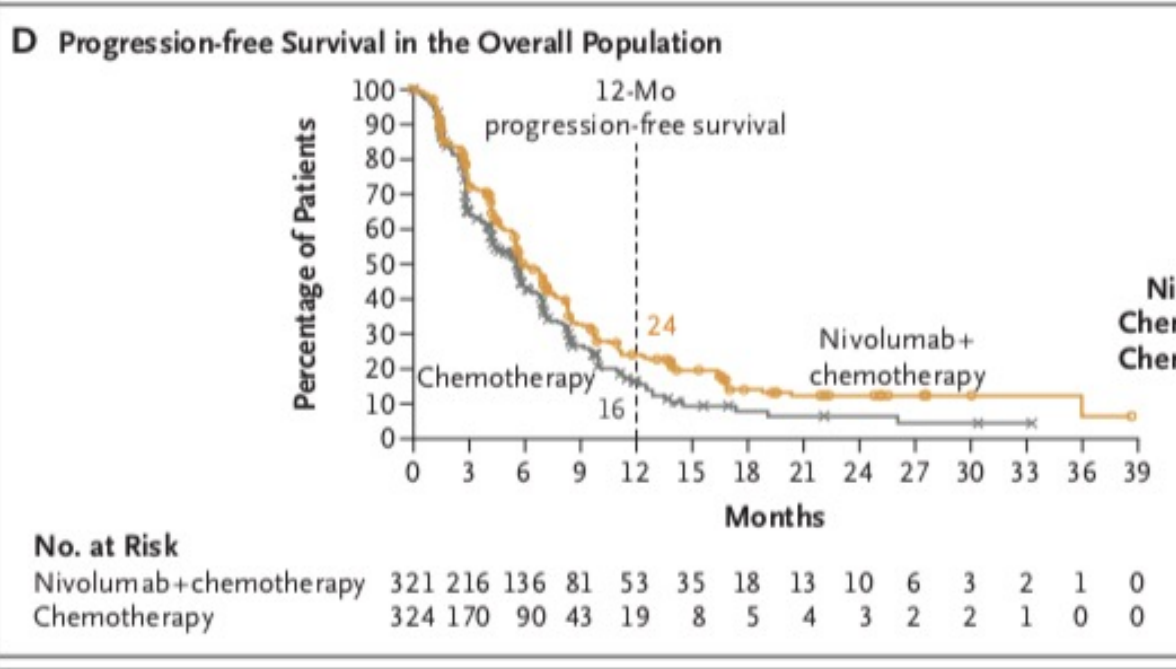
No. at Risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39
Nivolumab+chemotherapy	158	143	129	105	88	70	53	36	22	16	4	2	0	0
Chemotherapy	157	135	105	72	52	36	21	12	8	4	2	1	1	0

	Nivolumab + CT	CT seule
Survie globale (Médiane)	15,4 mois IC95% [11.9 - 19.5]	9,1 mois IC95% [7.7 - 10.0]
HR (rapport de risque de décès)	HR 0.54 = 54% IC95% [0.37 - 0.80] ; P<0.001	
% de P vivants à 12 mois	58%	37%

- Significativement supérieure dans le groupe Nivolumab + CT
- Risque de décès inférieur de 46% dans le groupe Nivolumab + CT

Résultats : Efficacité - Survie sans récidence

Survie sans récidence en population générale



	Nivolumab + CT	CT seule
Survie sans récidence (Médiane)	5,8 mois IC95% [5.6 - 7.0]	5,6 mois IC95% [4.3 - 5.9]
HR (rapport de R de progression ou de décès)	HR 0.81 = 81% IC98,5% [0.64 - 1.04] ; P=0.04	
% de P vivants à 12 mois	24%	16%

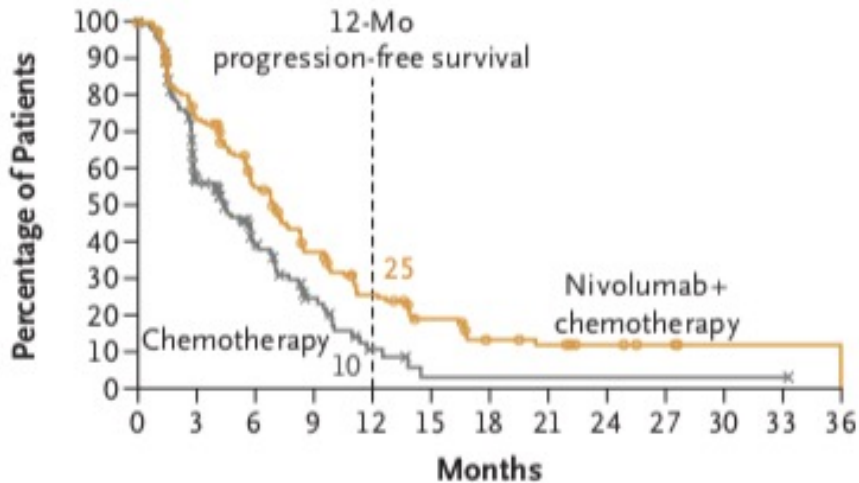
➤ Pas significatif

Résultats : Efficacité - Survie sans récive

Survie sans récive des patients avec expression PD-L1 ≥1%



C Progression-free Survival in Patients with Tumor-Cell PD-L1 Expression of ≥1%



No. at Risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
Nivolumab+chemotherapy	158	107	75	47	29	18	10	8	5	3	1	1	0
Chemotherapy	157	67	35	17	5	1	1	1	1	1	1	1	0

	Nivolumab + CT	CT seule
Survie sans récive (Médiane)	6,9 mois IC95% [5.7 - 8.3]	4,4 mois IC95% [2.9 - 5.8]
HR (rapport de R de progression ou de décès)	HR 0.65 = 65% IC98,5% [0.46 - 0.92] ; P=0.002	
% de P vivants à 12 mois	25%	10%

- Significativement supérieure dans le groupe Nivolumab + CT
- Risque de progression ou décès inférieur de 25% dans le groupe Nivolumab + CT

Résultats / secondaire : Réponse objective

% de patients avec réponse objective :

- Supérieure chez patients traités par Nivolumab + CT (dans le 2 groupes)
- % de réponse complète triplait dans le groupe traités par Nivolumab + CT dans les 2 groupes

Durée médiane de la réponse objective : plus longue chez patients traités par Nivolumab + CT dans les 2 groupes



Table 2. Antitumor Activity, as Assessed by Blinded Independent Central Review.*

Variable	Patients with Tumor-Cell PD-L1 Expression of $\geq 1\%$			Overall Population		
	Nivolumab plus Chemotherapy (N=158)	Nivolumab plus Ipilimumab (N=158)	Chemotherapy (N=157)	Nivolumab plus Chemotherapy (N=321)	Nivolumab plus Ipilimumab (N=325)	Chemotherapy (N=324)
Objective response rate						
No. of patients (%)	84 (53)	56 (35)	31 (20)	152 (47)	90 (28)	87 (27)
95% CI	45–61	28–43	14–27	42–53	23–33	22–32
Best overall response — no. (%)						
Complete response	26 (16)	x3		43 (13)	x3	
Partial response	58 (37)		23 (15)	109 (34)		67 (21)
Stable disease	40 (25)	43 (27)	72 (46)	103 (32)	103 (32)	148 (46)
Progressive disease	22 (14)	48 (30)	24 (15)	42 (13)	103 (32)	38 (12)
Could not be evaluated	12 (8)	11 (7)	30 (19)	24 (7)	29 (9)	51 (16)
Median time to response (range) — mo†	1.5 (0.6–4.3)	1.5 (1.2–8.4)	1.5 (1.3–9.7)	1.5 (0.6–6.8)	1.5 (1.2–8.4)	1.5 (1.1–9.7)
Median duration of response (95% CI) — mo†	8.4 (6.9–12.4)	11.8 (7.1–27.4)	5.7 (4.4–8.7)	8.2 (6.9–9.7)	11.1 (8.3–14.0)	7.1 (5.7–8.2)
Patients with ongoing response — no. (%)†	11 (13)	14 (25)	1 (3)	26 (17)	20 (22)	5 (6)

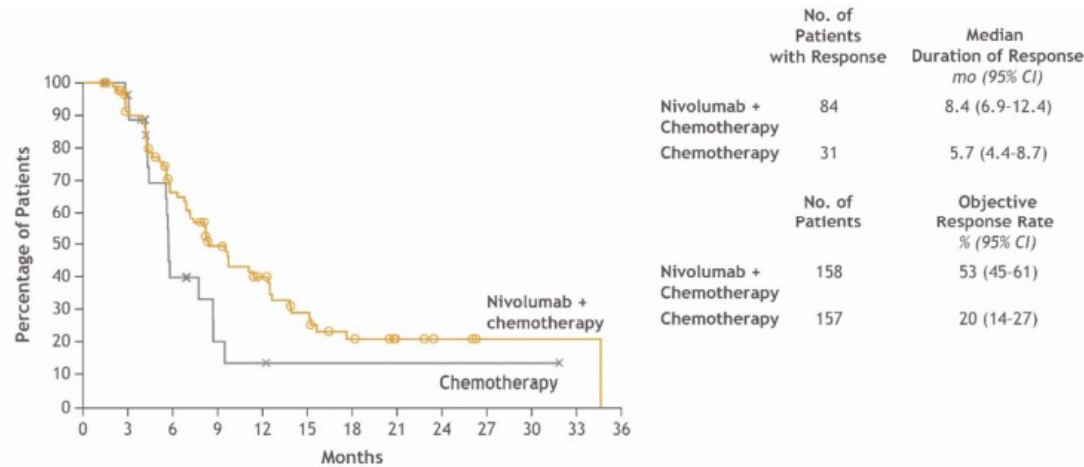
Résultats : Durée de la réponse

Durée de la réponse

- Tendance à la supériorité chez patients traités par Nivolumab + CT / CT (dans les 2 groupes)
- Médiane en pop générale = 8,2 (IC95% 6.9-9.7) vs 7,1 (IC95% 5.7-8.2)
- Médiane «chez patients expression PD-L1 $\geq 1\%$ » = 8,4 (IC95% 6.9-12.4) vs 5,7 (IC95% 4.4-8.7)

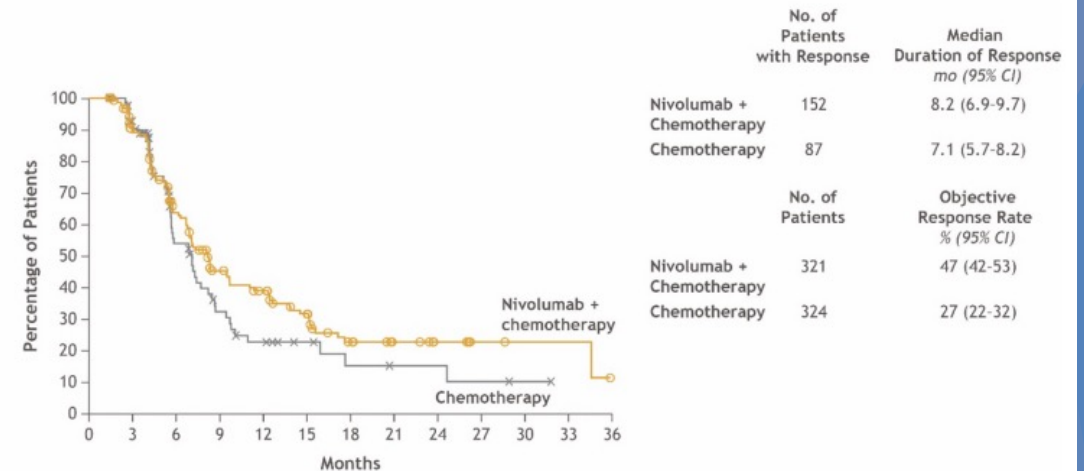


A Duration of Response in Patients with Tumor-Cell PD-L1 $\geq 1\%$



No. at Risk											
Nivolumab + chemotherapy	84	70	48	32	23	15	9	5	3	1	0
Chemotherapy	31	25	8	3	2	1	1	1	1	0	0

B Duration of Response in the Overall Population



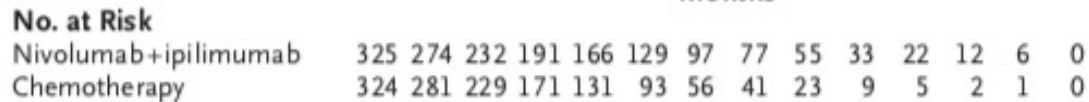
No. at Risk											
Nivolumab + chemotherapy	152	125	82	51	41	29	15	10	6	3	0
Chemotherapy	87	73	32	17	11	7	4	3	3	2	0

Résultats

- **Critère de jugement principal :**
 - Survie globale
 - Survie sans récidence : définie par un groupe d'experts en aveugle sur critères RECIST1.1
- **Critère de jugement secondaire :**
 - % de patients avec une réponse objective : définie par un groupe d'experts en aveugle sur critères RECIST1.1
- **Autres :** durée de la réponse, *survie globale dans les sous groupes*



B Overall Survival in the Overall Population



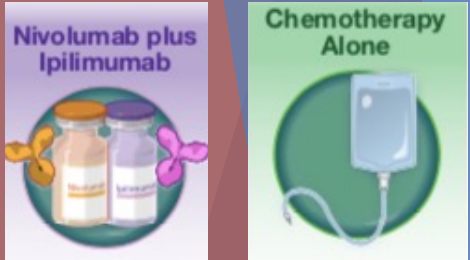
HR for death, 0.78
98.2% CI, 0.62–0.98; P=0.01

Treatment Group	Median Survival (mo)
Nivolumab plus Ipilimumab	12.7
Chemotherapy Alone	10.7

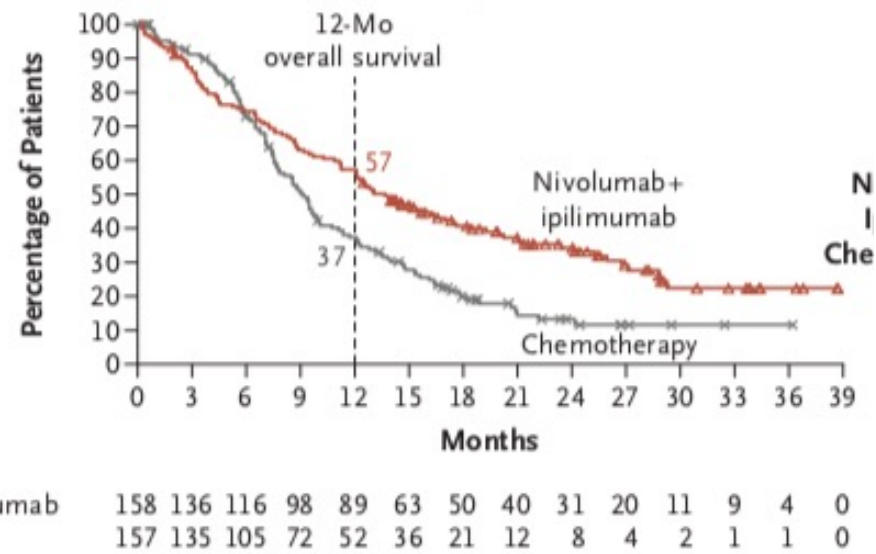
- Significativement supérieure dans le groupe Nivolumab + Ipilimumab
- Risque de décès inférieur de 22% dans le groupe Nivolumab + Ipilimumab

Résultats : Efficacité - Survie globale

Survie globale des patients avec expression PD-L1 ≥1%



A Overall Survival in Patients with Tumor-Cell PD-L1 Expression of ≥1%



	Nivolumab + Ipilimumab	CT seule
Survie globale (Médiane)	13,7 mois IC95% [11.2 - 17.0]	9,1 mois IC95% [7.7 - 10.0]
HR (rapport de risque de décès)	HR 0.64 = 64% IC98,6% [0.46 - 0.90] ; P=0.001	
% de P vivants à 12 mois	57%	37%

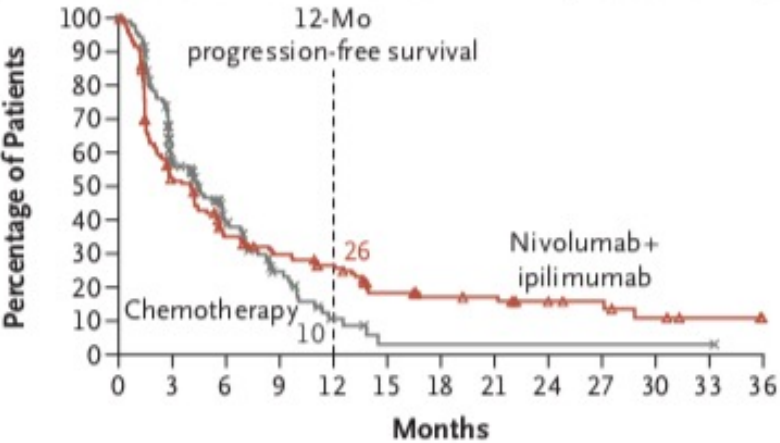
- Significativement supérieure dans le groupe Nivolumab + Ipilimumab
- Risque de décès inférieur de 36% dans le groupe Nivolumab + Ipilimumab

Résultats : Efficacité - Survie sans récurrence

Survie sans récurrence des patients avec expression PD-L1 ≥1%



C Progression-free Survival in Patients with Tumor-Cell PD-L1 Expression of ≥1%



No. at Risk													
Nivolumab+ipilimumab	158	78	48	38	31	18	14	13	8	7	4	2	0
Chemotherapy	157	67	35	17	5	1	1	1	1	1	1	1	0

	Nivolumab + Ipilimumab	CT seule
Survie sans récurrence (Médiane)	4,0 mois IC95% [2.4 - 4.9]	4,4 mois IC95% [2.9 - 5.8]
HR (rapport de R de progression ou de décès)	HR 1,02 IC98,5% [0.73 - 1.43] ; P=0.90	
% de P vivants à 12 mois	26%	10%

➤ Pas significatif

Résultats / secondaire : Réponse objective

% de patients avec réponse objective :

- Supérieure chez patients traités par Nivolumab + Ipilimumab dans le groupe des patients avec expression PD-L1 $\geq 1\%$. Similaire en population générale
- % de patients avec réponse complète triplait dans le groupe traités par Nivolumab + Ipilimumab dans le groupe des patients avec expression PD-L1 $\geq 1\%$; doublait en population générale

Durée médiane de la réponse objective : plus longue chez patients traités par Nivolumab + Ipilimumab dans les 2 groupes



Table 2. Antitumor Activity, as Assessed by Blinded Independent Central Review.[☆]

Variable	Patients with Tumor-Cell PD-L1 Expression of $\geq 1\%$			Overall Population		
	Nivolumab plus Chemotherapy (N = 158)	Nivolumab plus Ipilimumab (N = 158)	Chemotherapy (N = 157)	Nivolumab plus Chemotherapy (N = 321)	Nivolumab plus Ipilimumab (N = 325)	Chemotherapy (N = 324)
Objective response rate						
No. of patients (%)	84 (53)	56 (35)	31 (20)	152 (47)	90 (28)	87 (27)
95% CI	45–61	28–43	14–27	42–53	23–33	22–32
Best overall response — no. (%)						
Complete response	26 (16)	28 (18)	8 (5)	43 (13)	36 (11)	20 (6)
Partial response	58 (37)	28 (18)	23 (15)	109 (34)	54 (17)	67 (21)
Stable disease	40 (25)	43 (27)	72 (46)	103 (32)	103 (32)	148 (46)
Progressive disease	22 (14)	48 (30)	24 (15)	42 (13)	103 (32)	38 (12)
Could not be evaluated	12 (8)	11 (7)	30 (19)	24 (7)	29 (9)	51 (16)
Median time to response (range) — mo [†]	1.5 (0.6–4.3)	1.5 (1.2–8.4)	1.5 (1.3–9.7)	1.5 (0.6–6.8)	1.5 (1.2–8.4)	1.5 (1.1–9.7)
Median duration of response (95% CI) — mo [†]	8.4 (6.9–12.4)	11.8 (7.1–27.4)	5.7 (4.4–8.7)	8.2 (6.9–9.7)	11.1 (8.3–14.0)	7.1 (5.7–8.2)
Patients with ongoing response — no. (%) [†]	11 (13)	14 (25)	1 (3)	26 (17)	20 (22)	5 (6)

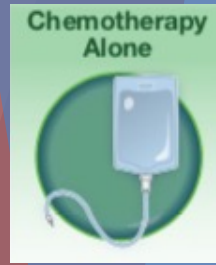
x3

x2

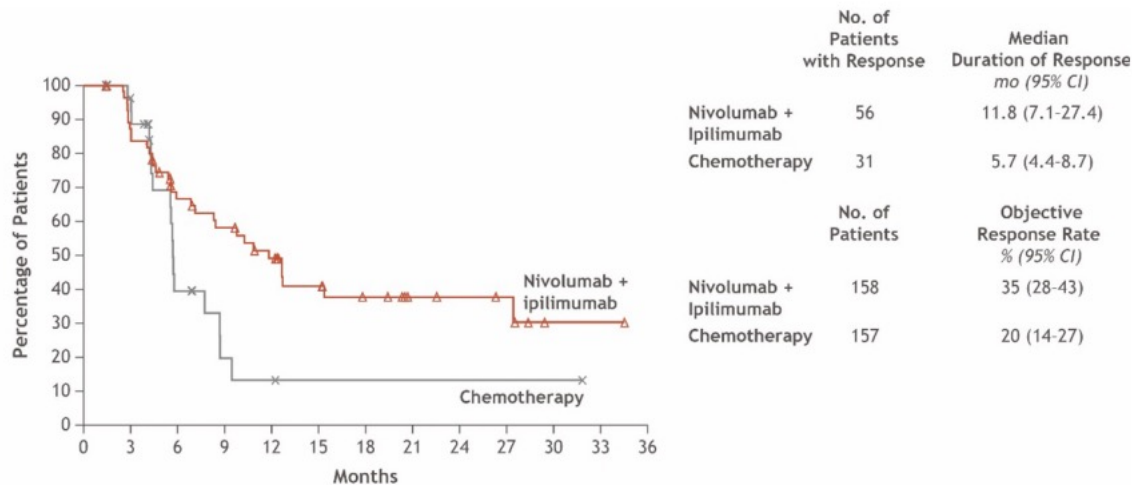
Résultats : Durée de la réponse

Durée de la réponse

- Tendance à la supériorité chez patients traités par Nivolumab + Ipilimumab / CT (dans les 2 groupes)
- Médiane en pop générale = 11,1 (IC95% 8.3-14.0) vs 7,1 (IC95% 5.7-8.2)
- Médiane «chez patients expression PD-L1 $\geq 1\%$ » = 11,8 (IC95% 7.1-27.4) vs 5,7 (IC95% 4.4-8.7)

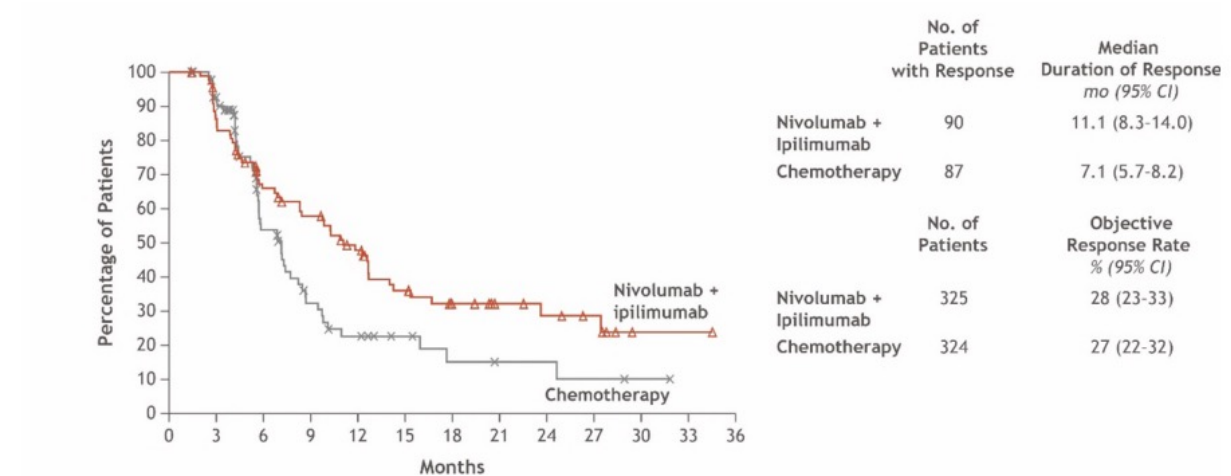


C Duration of Response in Patients with Tumor-Cell PD-L1 $\geq 1\%$



No. at Risk												
Nivolumab + ipilimumab	56	48	33	27	21	15	11	7	6	5	1	0
Chemotherapy	31	25	8	3	2	1	1	1	1	1	0	0

D Duration of Response in the Overall Population



No. at Risk												
Nivolumab + ipilimumab	90	75	51	42	31	21	14	10	8	6	1	0
Chemotherapy	87	73	32	17	11	7	4	3	3	2	1	0

Autres Résultats

Autres critères de jugements :

Survie globale dans les sous groupes :

- « PDL1 expression » et « PD-L1 combined positive score »
- « origine géographique »
- « Performans status »
- « Nb de sites métastatiques »

Sécurité

Résultats : Survie globale - Analyses en sous-groupes

Survie globale

En faveur du traitement par Nivolumab + CT et Nivolumab + Ipilimumab :

- En population générale et chez les patients avec expression PD-L1 $\geq 1\%$ dans la majeure partie des sous-groupes de patients (origine géographique, PS, nombre de sites métastatiques)

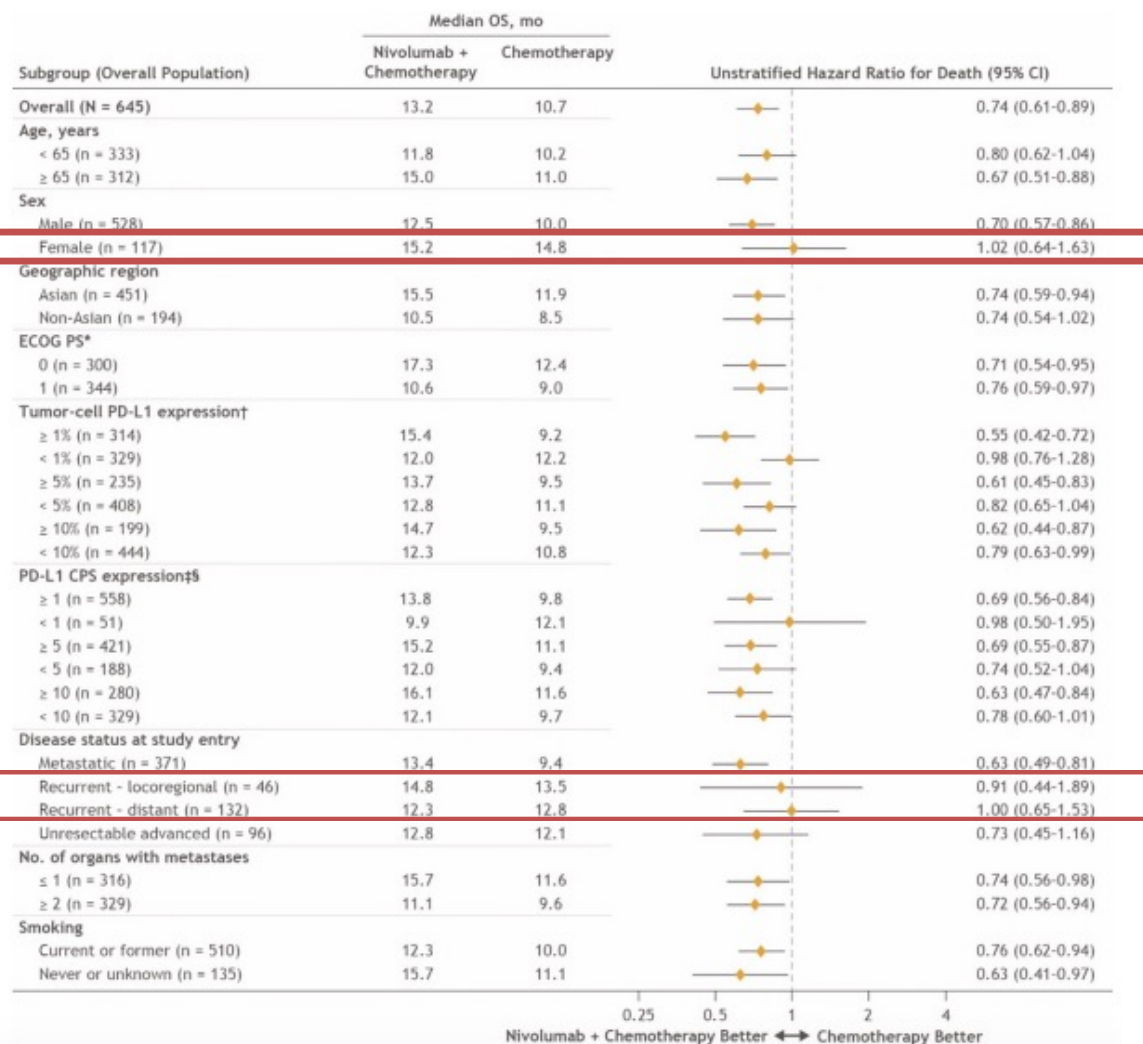
Avec un bénéfice supérieur chez les patients avec expression de PD-L1 $\geq 1\%$

- NON SIGNIFICATIF en population générale et chez les patients avec expression PD-L1 $\geq 1\%$ dans les sous-groupes :
 - Sexe féminin
 - Maladie récurrente

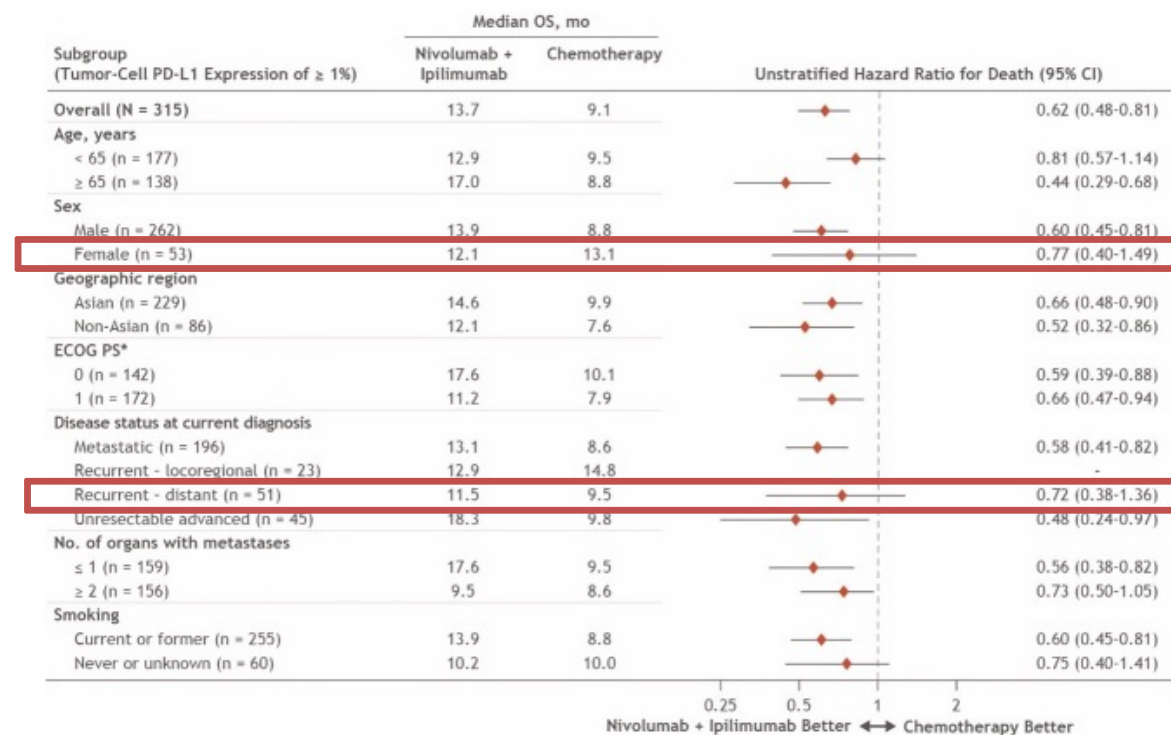
Mais faibles effectifs ...

Résultats : Survie globale - Analyses en sous groupe

B Overall Survival in the Overall Population



C Overall Survival in Patients with Tumor-Cell PD-L1 ≥1%



Résultats : Survie globale - analyses en sous-groupes

Chez les patients avec expression de PD-L1 < 1% :

- Médiane de survie globale d'environ 12 mois dans tous les groupes
- Aucun bénéfice en terme de survie sans récurrence n'a été observé dans les groupes Nivolumab + CT et Nivolumab + Ipilimumab

Cependant :

- % réponse objective supérieur dans le groupe Nivolumab + CT
- durée de réponse objective supérieur dans les groupes incluant du Nivolumab

Résultats : Survie globale - analyses en sous-groupes

Score positif combiné de PD-L1 ≥ 1 :

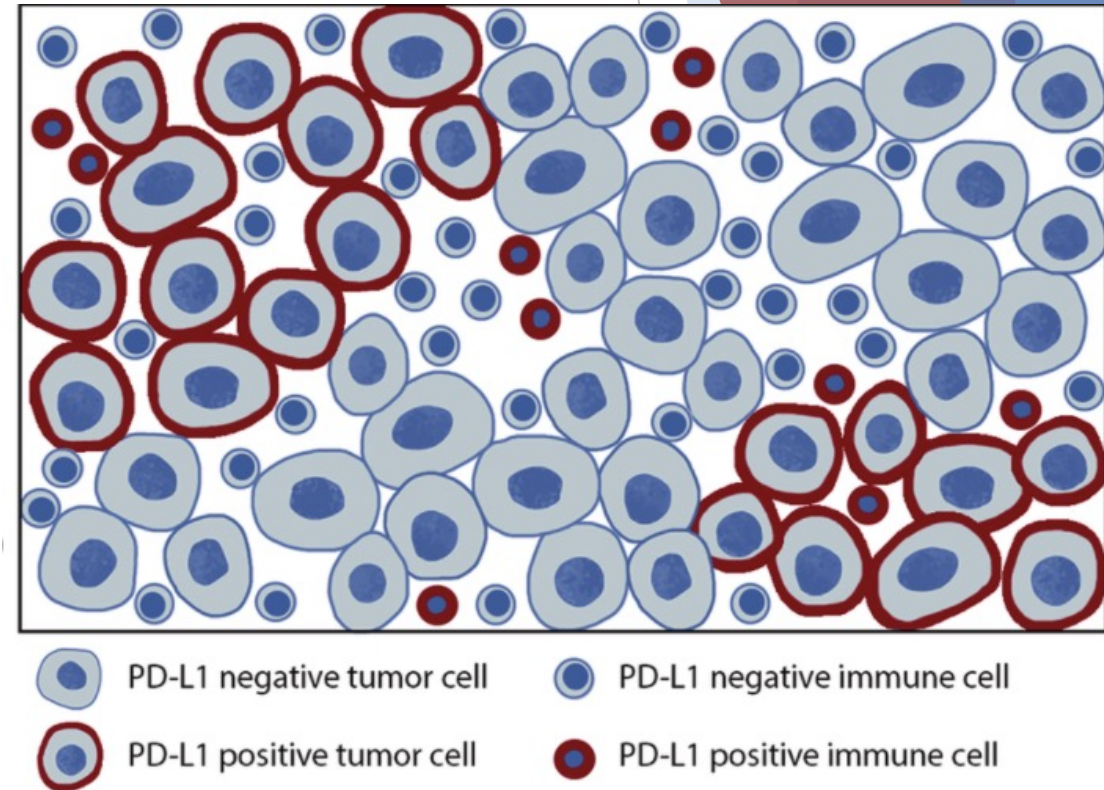
- Médiane de survie globale : 13,8 mois Nivolumab + CT ; 12,7 mois Nivolumab + Ipilimumab ; 9,8 CT seule

Score positif combiné de PD-L1 < 1 :

- Médiane de survie globale : 9,9 mois Nivolumab + CT ; 11,5 mois Nivolumab + Ipilimumab ; 12,1 mois CT seule

Intérêt clinique du score CPS pour mieux prédire les répondeurs aux inhibiteurs de checkpoint immunitaire

$$\text{CPS} = \frac{\text{No. PD-L1 positive cells (tumor cells, lymphocytes, macrophages)}}{\text{Total No. of viable tumor cells}} \times 100$$



Résultats : Sécurité

Méthode :

Décompte des EI chez l'ensemble des patients ayant reçu au moins 1 dose de traitement pendant la période de suivi (de la 1ere dose jusqu'à J30 de la dernière dose)

- EI cotés selon **CTCAE version 4.0.** (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*) et le **MedDRA version 23.1** (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*)
- Les EI dans les groupes Nivolumab + CT ont été attribués soit au Nivolumab, soit à la CT soit aux 2
- Les EI dans les groupes Nivolumab + Ipilimumab ont été attribués soit au Nivolumab, soit à l'Ipilimumab soit aux 2

Les EI rapportés par les patients ont été évalués avec le questionnaire FACT-E (the Functional Assessment of Cancer Therapy-Esophageal) avec comme seuil de significativité clinique 9,5 pts.

Résultats : Sécurité

Incidence des effets indésirables liés au traitement

Table 3. Treatment-Related Adverse Events in All the Patients Who Received Trial Treatment.*

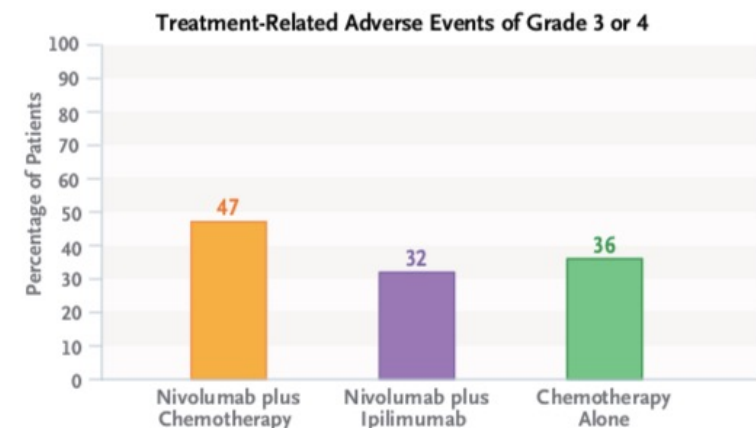
Event	Nivolumab plus Chemotherapy (N = 310)		Nivolumab plus Ipilimumab (N = 322)		Chemotherapy (N = 304)	
	Any Grade	Grade 3 or 4	Any Grade	Grade 3 or 4	Any Grade	Grade 3 or 4
number of patients with event (percent)						
Any treatment-related adverse event	297 (96)	147 (47)	256 (80)	102 (32)	275 (90)	108 (36)
Treatment-related serious adverse event	74 (24)	57 (18)	103 (32)	73 (23)	49 (16)	38 (12)
Treatment-related adverse event leading to trial-drug discontinuation†	106 (34)	29 (9)	57 (18)	41 (13)	59 (19)	14 (5)
Treatment-related adverse event leading to death‡	5 (2)	—	8 (2)	—	6 (2)	—

- **Tout EI de grade 3 ou 4** : plus fréquents dans le groupe Nivolumab + CT (147 patients [47%]) par rapport aux autres groupes
- **EI graves tous grades confondus** : plus fréquents dans le groupe Nivolumab + CT (74 patients [24%]) et dans le groupe nivolumab + ipilimumab (103 patients [32%]) que dans le groupe CT seule (49 patients [16%])



Durée médiane de traitement :

- 5,7 mois Nivolumab + CT
- 2,8 mois Nivolumab + Ipilimumab
- 3.4 mois CT seule



Résultats : Sécurité

Incidence des effets indésirables liés au traitement

Table 3. Treatment-Related Adverse Events in All the Patients Who Received Trial Treatment.[☆]

Event	Nivolumab plus Chemotherapy (N = 310)		Nivolumab plus Ipilimumab (N = 322)		Chemotherapy (N = 304)	
	Any Grade	Grade 3 or 4	Any Grade	Grade 3 or 4	Any Grade	Grade 3 or 4
<i>number of patients with event (percent)</i>						
Any treatment-related adverse event	297 (96)	147 (47)	256 (80)	102 (32)	275 (90)	108 (36)
Treatment-related serious adverse event	74 (24)	57 (18)	103 (32)	73 (23)	49 (16)	38 (12)
Treatment-related adverse event leading to trial-drug discontinuation [†]	106 (34)	29 (9)	57 (18)	41 (13)	59 (19)	14 (5)
Treatment-related adverse event leading to death [‡]	5 (2)	—	8 (2)	—	6 (2)	—

Entraînant un arrêt du traitement :

- Plus important dans le groupe Nivolumab + CT (106 patients [34%])
- Moins fréquents dans le groupe Nivolumab + Ipilimumab (57 patients [18%])

Entraînant le décès : Similaire dans les 3 groupes (2%)

A noter 2 décès dans le groupe Nivolumab + Ipilimumab et 3 dans le groupe CT seule attribués à la maladie, une autre raison que la molécule ou de cause inconnue mais tout de même rapporté comme en lien avec les molécules par les investigateurs.



Durée médiane de traitement :

- 5,7 mois Nivolumab + CT
- 2,8 mois Nivolumab + Ipilimumab
- 3.4 mois CT seule

Résultats : Sécurité



El rapportés par les patients (score FACT-E) :

- Pas de différence entre les groupes significative sur les El rapportés
- Qualité de vie préservée sous traitement

Discussion : Résultats principaux

Chez les patients avec CE de l'œsophage à un stade avancé localement non opérable ou métastatique

I) Survie globale :

- Significativement supérieure avec médiane de survie > 1 an
- pour les groupes Nivolumab + CT et Nivolumab + Ipilimumab
- en population générale et chez les patients exprimant PD-L1 $\geq 1\%$

Gain supérieur chez les patients exprimant PD-L1 $\geq 1\%$

Survie allongée de 2.0 à 6.3 mois - Survie à 1 an supérieure de 10 à 21%

II) Survie sans récidence :

- Significativement supérieure pour le groupe Nivolumab + CT chez les patients avec expression de PD-L1 $\geq 1\%$ - Pas en population générale
- Pas significatif pour le groupe Nivolumab + Ipilimumab

=> Un manque de survie sans récidence alors qu'il y a un bénéfice en survie globale a déjà été décrit dans les IT et est probablement attribuable à un effet retardé du traitement par rapport aux CT

Discussion : Résultats principaux

III) Réponse objective / Complète

Réponse complète plus fréquente et plus durables dans les 2 groupes incluant du Nivolumab chez les patients exprimant PD-L1 $\geq 1\%$

Et en population générale pour le groupe Nivolumab + CT

Taux supérieur dans le groupe Nivolumab + CT avec durée médiane de réponse la plus longue

IV) Sécurité

Pas de différence en terme de décès dans les 3 groupes (2% dans chaque groupe)

El de grade 3-4 ou tout grades confondus ayant nécessité l'arrêt du traitement : plus élevés dans le groupe Nivolumab + CT ; plus bas dans le groupe Nivolumab + Ipilimumab

Qualité de vie maintenue chez les patients dans les 3 groupes

Pour aller plus loin...

Points forts / Limites de l'étude ?

POINTS FORTS :

- Critère de jugement principal OBJECTIF (survie)
- Randomisation
- Critères de réponse objective sur des échelles validées / évalués en aveugles
- Critères de jugement principal et secondaire évalués en aveugle
- NSN calculé à priori

LIMITES :

- Etude en ouvert / A pu influencer la déclaration des EI (biais de déclaration)
- 2 critères de jugement principal ?
- Conflits d'intérêts ++

CONCLUSION :

Chez les patients avec un CE de l'œsophage avancé, non accessible à un traitement curatif, un traitement de 1ere ligne par Nivolumab + CT ou par Nivolumab + Ipilimumab était supérieur en terme de survie globale comparé à la CT seule. Le profil de sécurité des traitement était satisfaisant.

Attention : Etude non réalisée pour comparer Nivolumab + CT et Nivolumab + Ipilimumab !



Annexes

- ▶ CTCAE
- ▶ MedDRA
- ▶ RECIST

MERCI POUR VOTRE
ATTENTION
A vos questions



Annexe 1

CTCAE v4 et v5

Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0

Publish Date: November 27, 2017

Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 (CTCAE)

Publish Date: May 28, 2009

Quick Reference

The NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events is a descriptive terminology which can be utilized for Adverse Event (AE) reporting. A grading (severity) scale is provided for each AE term.

Components and Organization

SOC

System Organ Class, the highest level of the MedDRA hierarchy, is identified by anatomical or physiological system, etiology, or purpose (e.g., SOC Investigations for laboratory test results). CTCAE terms are grouped by MedDRA Primary SOCs. Within each SOC, AEs are listed and accompanied by descriptions of severity (Grade).

CTCAE Terms

An Adverse Event (AE) is any unfavorable and unintended sign (including an abnormal laboratory finding), symptom, or disease temporally associated with the use of a medical treatment or procedure that may or may not be considered related to the medical treatment or procedure. An AE is a term that is a unique representation of a specific event used for medical documentation and scientific analyses. Each CTCAE v4.0 term is a MedDRA LLT (Lowest Level Term).

Definitions

A brief definition is provided to clarify the meaning of each AE term.

Grades

Grade refers to the severity of the AE. The CTCAE displays Grades 1 through 5 with unique clinical descriptions of severity for each AE based on this general guideline:

- Grade 1 Mild; asymptomatic or mild symptoms; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated.
- Grade 2 Moderate; minimal, local or noninvasive intervention indicated; limiting age-appropriate instrumental ADL*.
- Grade 3 Severe or medically significant but not immediately life-threatening; hospitalization or prolongation of hospitalization indicated; disabling; limiting self care ADL**.
- Grade 4 Life-threatening consequences; urgent intervention indicated.
- Grade 5 Death related to AE.

A Semi-colon indicates 'or' within the description of the grade.

A single dash (-) indicates a grade is not available.

Not all Grades are appropriate for all AEs. Therefore, some AEs are listed with fewer than five options for Grade selection.

Grade 5

Grade 5 (Death) is not appropriate for some AEs and therefore is not an option.

Activities of Daily Living (ADL)

*Instrumental ADL refer to preparing meals, shopping for groceries or clothes, using the telephone, managing money, etc.

**Self care ADL refer to bathing, dressing and undressing, feeding self, using the toilet, taking medications, and not bedridden.

Introduction

The NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events is a descriptive terminology which can be utilized for Adverse Event (AE) reporting. A grading (severity) scale is provided for each AE term.

SOC

System Organ Class (SOC), the highest level of the MedDRA¹ hierarchy, is identified by anatomical or physiological system, etiology, or purpose (e.g., SOC Investigations for laboratory test results). CTCAE terms are grouped by MedDRA Primary SOCs. Within each SOC, AEs are listed and accompanied by descriptions of severity (Grade).

CTCAE Terms

An Adverse Event (AE) is any unfavorable and unintended sign (including an abnormal laboratory finding), symptom, or disease temporally associated with the use of a medical treatment or procedure that may or may not be considered related to the medical treatment or procedure. An AE is a term that is a unique representation of a specific event used for medical documentation and scientific analyses. Each CTCAE v4.0 term is a MedDRA LLT (Lowest Level Term).

Grades

Grade refers to the severity of the AE. The CTCAE displays Grades 1 through 5 with unique clinical descriptions of severity for each AE based on this general guideline:

- Grade 1 Mild; asymptomatic or mild symptoms; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated.
- Grade 2 Moderate; minimal, local or noninvasive intervention indicated; limiting age-appropriate instrumental ADL*.
- Grade 3 Severe or medically significant but not immediately life-threatening; hospitalization or prolongation of hospitalization indicated; disabling; limiting self care ADL**.
- Grade 4 Life-threatening consequences; urgent intervention indicated.
- Grade 5 Death related to AE.

A Semi-colon indicates 'or' within the description of the grade.

A single dash (-) indicates a Grade is not available. Not all Grades are appropriate for all AEs. Therefore, some AEs are listed with fewer than five options for Grade selection.

Grade 5

Grade 5 (Death) is not appropriate for some AEs and therefore is not an option.

Definitions

A brief Definition is provided to clarify the meaning of each AE term. A single dash (-) indicates a Definition is not available.

Navigational Notes

A Navigational Note is used to assist the reporter in choosing a correct AE. It may list other AEs that should be considered in addition to or in place of the AE in question. A single dash (-) indicates a Navigational Note has not been defined for the AE term.

Activities of Daily Living (ADL)

*Instrumental ADL refer to preparing meals, shopping for groceries or clothes, using the telephone, managing money, etc.

**Self care ADL refer to bathing, dressing and undressing, feeding self, using the toilet, taking medications, and not bedridden.

[†] CTCAE v4.0 incorporates certain elements of the MedDRA terminology. For further details on MedDRA refer to the MedDRA MSSO Web site (<http://www.meddramso.com>).

Annexe 3 : RECIST

RECIST 1.1 a démontré classer les patients en maladie progressive mais n'est pas adapté à l'immunothérapie => iRECIST car les effets de l'immunothérapie sont retardés à l'imagerie
« pseudo-progression » liée à l'immunothérapie

	RECIST 1.1	iRECIST
Definitions of measurable and non-measurable disease; numbers and site of target disease	Measurable lesions are ≥10 mm in diameter (≥15 mm for nodal lesions); maximum of five lesions (two per organ); all other disease is considered non-target (must be ≥10 mm in short axis for nodal disease)	No change from RECIST 1.1; however, new lesions are assessed as per RECIST 1.1 but are recorded separately on the case report form (but not included in the sum of lesions for target lesions identified at baseline)
Complete response, partial response, or stable disease	Cannot have met criteria for progression before complete response, partial response, or stable disease	Can have had iUPD (one or more instances), but not iCPD, before iCR, iPR, or iSD
Confirmation of complete response or partial response	Only required for non-randomised trials	As per RECIST 1.1
Confirmation of stable disease	Not required	As per RECIST 1.1
New lesions	Result in progression; recorded but not measured	Results in iUPD but iCPD is only assigned on the basis of this category if at next assessment additional new lesions appear or an increase in size of new lesions is seen (≥5 mm for sum of new lesion target or any increase in new lesion non-target); the appearance of new lesions when none have previously been recorded, can also confirm iCPD
Independent blinded review and central collection of scans	Recommended in some circumstances—eg, in some trials with progression-based endpoints planned for marketing approval	Collection of scans (but not independent review) recommended for all trials
Confirmation of progression	Not required (unless equivocal)	Required
Consideration of clinical status	Not included in assessment	Clinical stability is considered when deciding whether treatment is continued after iUPD

“i” indicates immune responses assigned using iRECIST. RECIST=Response Evaluation Criteria in Solid Tumours. iUPD=unconfirmed progression. iCPD=confirmed progression. iCR=complete response. iPR=partial response. iSD=stable disease.

Table 1: Comparison of RECIST 1.1 and iRECIST

Annexe 2 MedDRA

Important medical event terms list (MedDRA version 23.0, updated)

MedDRA Code	PT Name	SOC Name	Comment	Added in 23.0	Primary SOC Change
10083812	Autoimmune heparin-induced thrombocytopenia	Blood and lymphatic system disorders	New PT in v23.0. This term meets the inclusion criteria for the IME list. Automimmune thrombocytopenia is a type of cytopenia that may develop as a side effect of heparin use. Similar PT Autoimmune pancytopenia is included in the IME list.	X	
10083934	Idiopathic CD4 lymphocytopenia	Blood and lymphatic system disorders	PT Idiopathic CD4 lymphocytopenia, added in V 23.0, represents an unusual disease in which there is an unexplained deficit of circulating CD4 T cells, leading to fungal, parasitic, and other serious opportunistic infections. Without medical treatment that usually includes anti-infective therapy, this condition may result in life-threatening or fatal infections in affected individuals. Accordingly, PT Idiopathic CD4 lymphocytopenia warrants inclusion as an IME. Note that the following terms are currently IMEs: PT Agranulocytosis, PT Leukopenia, PT Lymphocytopenia neonatal, and PT Neutropenia.	X	
10083842	Immune thrombocytopenia	Blood and lymphatic system disorders	New PT in v23.0. This term meets the inclusion criteria for the IME list. Immune-mediated thrombocytopenia is a rare type of cytopenia that may develop as a side effect of chemotherapy agents. PT Immune thrombocytopenic purpura was included and has been demoted under this new PT.	X	
10083384	Subcapsular splenic haematoma	Blood and lymphatic system disorders	This term fits the inclusion criteria for terms relating to hemorrhages of internal organs and those with significant clinical consequences Similar intra-abdominal hematoma terms are already included in the IME list.	X	
10084085	Atrioventricular node dysfunction	Cardiac disorders	New PT in v23.0. This term fits the inclusion criteria as a relevant term for cardiac arrhythmias. Similar PT Sinus node dysfunction is included in the IME list.	X	
10084073	BRASH syndrome	Cardiac disorders	New PT in v23.0. This term fits the inclusion criteria as a relevant term for cardiac arrhythmias. BRASH syndrome is the cycle of worsening hyperkalemia, renal failure, and bradycardic shock observed in patients taking AV node blockers who develop renal failure and hyperkalemia.	X	

MedDRA, dictionnaire de terminologie médicale international, cliniquement validé et utilisé par les autorités réglementaires et l'industrie biopharmaceutique réglementée.

Produit du Conseil international d'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments à usage humain (ICH, pour International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use). MedDRA est un