



Post ESMO 2023 GYNECO

Dr Jean-David Fumet

Le 30/11/2023

*Département d'oncologie médicale
CLCC Georges-François Leclerc - Dijon*



Col de l'utérus

- **The GCIG INTERLACE trial**

- **Essai randomisé de phase III comparant la chimiothérapie d'induction suivie d'une radio-chimiothérapie à la radio-chimiothérapie seule dans le cas d'un cancer du col de l'utérus localement avancé.**

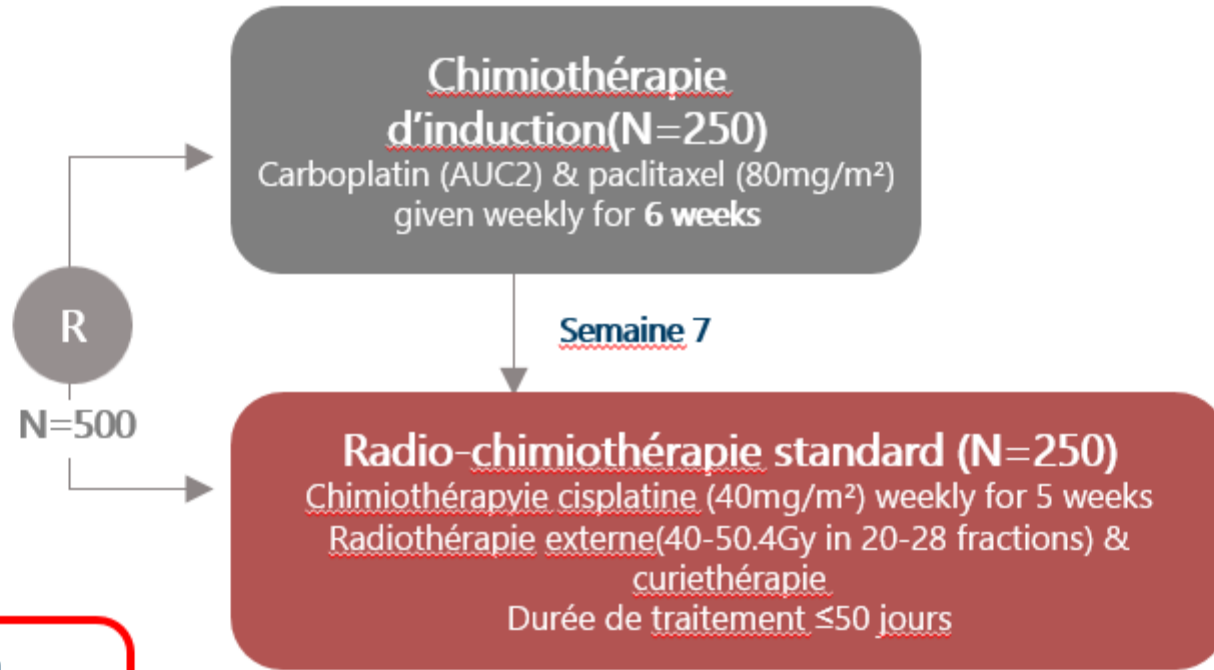
INTERLACE : phase III de chimio-radiothérapie avec ou sans induction par chimiothérapie dans le cancer du col localement avancé

Critères d'inclusion

- Cancer du col de l'utérus stades IB1 N+, IB2, II, IIIB, IVA
- NO lombo aortique sur imagerie
- Indication de radio-chimiothérapie

Facteurs de stratification

- Site
- Stade
- Statut ganglionnaire
- IMRT vs conformationnel
- 2D v 3D curiethérapie
- Taille tumorale
- SCC v autre



Objectifs principaux

- SSP
- SG

Objectifs secondaires

- Els
- Type de récurrence
- QOL
- Temps jusqu'au traitement ultérieur

Critères d'inclusion

- Cancer du col de l'utérus stades IB1 N+, IB2, II, IIIB, IVA
- NO lombo aortique sur imagerie

Stades	Descriptions
I	• Extension tumorale strictement limitée au col utérin
IA	• Carcinome invasif ne pouvant être diagnostiqué que par microscopie, dont la profondeur d'invasion est ≤ 5 mm et la plus grande extension ≤ 7 mm
IA1	• Profondeur d'invasion du stroma ≤ 3 mm; extension superficielle ≤ 7 mm
IA2	• Profondeur d'invasion du stroma $> 3 - \leq 5$ mm; extension superficielle ≤ 7 mm
IB	• Lésion reconnaissable cliniquement, limitée au col ou lésion préclinique $>$ stade IA
IB1	• Diamètre tumoral ≤ 4 cm
IB2	• Diamètre tumoral > 4 cm
II	• Extension au-delà du col utérin, n'atteignant pas la paroi pelvienne, ni le tiers inférieur du vagin
IIA	• Infiltration du vagin sans infiltration des paramètres
IIA1	• Diamètre tumoral ≤ 4 cm
IIA2	• Diamètre tumoral > 4 cm
IIB	• Infiltration des paramètres
III	• Extension jusqu'à la paroi pelvienne et/ou atteignant le tiers distal du vagin et/ou sténose urétérale/hydronéphrose/rein muet
IIIA	• Atteinte de la partie distale du vagin, sans extension à la paroi pelvienne
IIIB	• Extension jusqu'à la paroi pelvienne et/ou sténose urétérale/hydronéphrose/rein muet
IV	• Extension au-delà du petit bassin et/ou infiltration tumorale de la muqueuse vésicale et/ou de la muqueuse rectale
IVA	• Infiltration des organes avoisinants
IVB	• Métastases à distance

4.1. Stade I

- La classification FIGO peut maintenant être basée sur l'examen clinique, l'imagerie ou l'anatomo-pathologie selon le bilan effectué ; l'atteinte ganglionnaire est à préciser à part.

Cancer strictement limité au col		
Stade IA	Cancer invasif identifié seulement au microscope et envahissement du stroma : profondeur maximum de 5 mm	
	IA1	profondeur ≤ 3 mm, largeur ≤ 7 mm
	IA2	$3 \text{ mm} <$ profondeur ≤ 5 mm et largeur ≤ 7 mm
Stade IB	Cancer clinique limité au col visible en macroscopie ou cancer microscopique de dimension supérieure au IA	
	IB1	T < 2 cm
	IB2	$2 \leq T < 4$ cm
	IB3	T ≥ 4 cm

4.2. Stade II

Cancer étendu au-delà du col mais n'atteignant pas la paroi pelvienne ni le tiers inférieur du vagin		
Stade IIA	jusqu'aux deux tiers supérieurs du vagin	
	IIA1	Taille T ≤ 4 cm
	IIA2	Taille T > 4 cm
Stade IIB	paramètres (proximaux)	

Remarque : une consistance à marge+ est à considérer comme IB1 (Bhalla, 2018)

4.3. Stade III

Cancer étendu jusqu'à la paroi pelvienne et/ou au tiers inférieur du vagin (y compris hydronéphrose)		
Stade IIIA	Atteinte vaginale jusqu'au tiers inférieur	
Stade IIB	Fixation à la paroi pelvienne (ou hydronéphrose ou rein muet)	
Stade IIIC	IIIC1	Atteinte ganglionnaire pelvienne *
	IIIC2	Atteinte ganglionnaire lombo-aortique *

* Préciser si atteinte sur imagerie (IIIC1r ou IIIC2r) ou sur l'anatomo-pathologie (IIIC1p ou IIIC2p).

- En cas de curage ganglionnaire, la présence de cellules isolées ($< 0,2$ mm) ou de micrométastases (0,2 à 2,0 mm) ne change pas la classification car leur implication pronostique n'est pas claire ; leur présence doit être notée dans le dossier.

4.4. Stade IV

Cancer étendu au-delà du petit bassin ou à la muqueuse vésicale et/ou rectale	
Stade IVA	Organe adjacent (vessie, rectum)
Stade IVB	A distance

- Le stade IVA doit être posé sur une biopsie et non une imagerie.
- Une cystoscopie ou une rectoscopie doivent être proposées si la patiente est symptomatique ; la cystoscopie peut être envisagée dans les cols en barillet ou en cas d'atteinte massive de la paroi vaginale antérieure.

Caractéristiques des patientes

	Radio-chimiothérapie N=250	Induction chimio + CTRT N=250
stade FIGO (2008)		
IB1	2 (<1)	2 (<1)
IB2	23 (9)	19 (8)
IIA	14 (6)	17 (7)
IIB	176 (70)	178 (71)
IIIB	30 (12)	26 (10)
IVA	5 (2)	8 (3)
Cell type		
Non épidermoïdes	45 (18)	44 (18)
Epidermoïdes	205 (82)	206 (82)
Statut ganglionnaire		
Négatif	142 (57)	146 (58)
Positif	108 (43)	104 (42)
Taille tumorale, cm <u>median</u> (range)	4.9 (1.8-12.8)	4.8 (1.3-13.5)

Impact de la chimiothérapie néo adjuvante sur la faisabilité de la radio-chimiothérapie

Cisplatine

	CRT alone N=250	IC + CRT N=250
Completed 5 weekly cycles	197 (79)	169 (68)
Main reasons for <5 cycles:		
Adverse events leading to discontinuation:	33 (13)	68 (27)
Haematological	4	34
Non-haematological	25	20
Both	4	14
Other	20 (8)	13 (5)

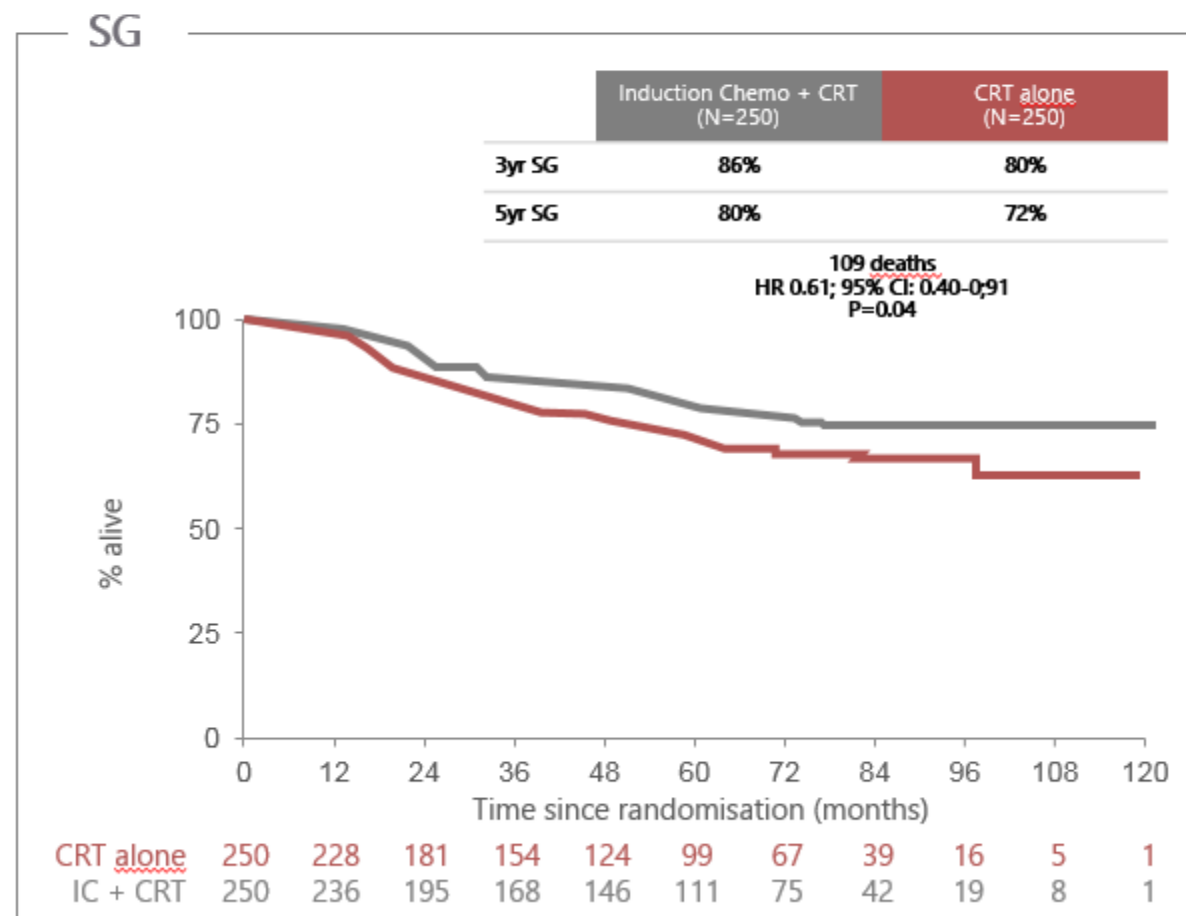
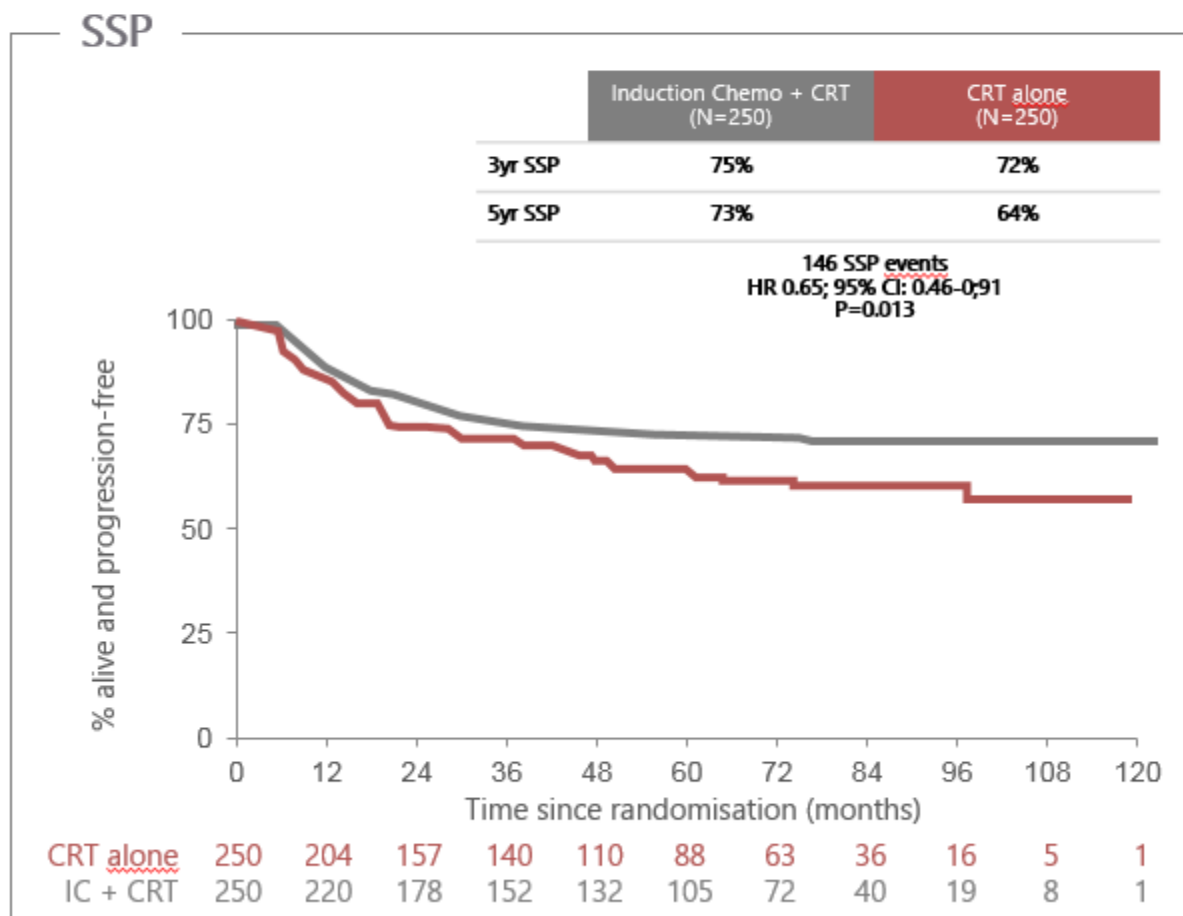
Radiothérapie

	CRT alone N=250	IC + CRT N=250
Received external beam radiotherapy	231 (92)	242 (97)
IMRT	93 (40)	102 (42)
3D conformal	138 (60)	140 (58)
Received brachytherapy	223 (97)	238 (98)
2D point A	49 (22)	46 (19)
3D point A	106 (48)	120 (51)
3D HRCTV D90	68 (30)	72 (30)
Median overall treatment time days (range)	45 (37-88)	45 (36-70)

Survies. Suivi médian 64 mois

Etude positive en SSP et en SG

	CRT	CT + CRT
Total local/pelvic relapses	41 (16)	40 (16)
Total distant relapses	50 (20)	30 (12)



ENGOT-cx11/GOG-3047/KEYNOTE-A18

Pembrolizumab plus radio-chimiothérapie pour le cancer du col de l'utérus localement avancé à haut risque

Phase 3 randomisée ENGOT-cx11/GOG-3047/KEYNOTE-A18

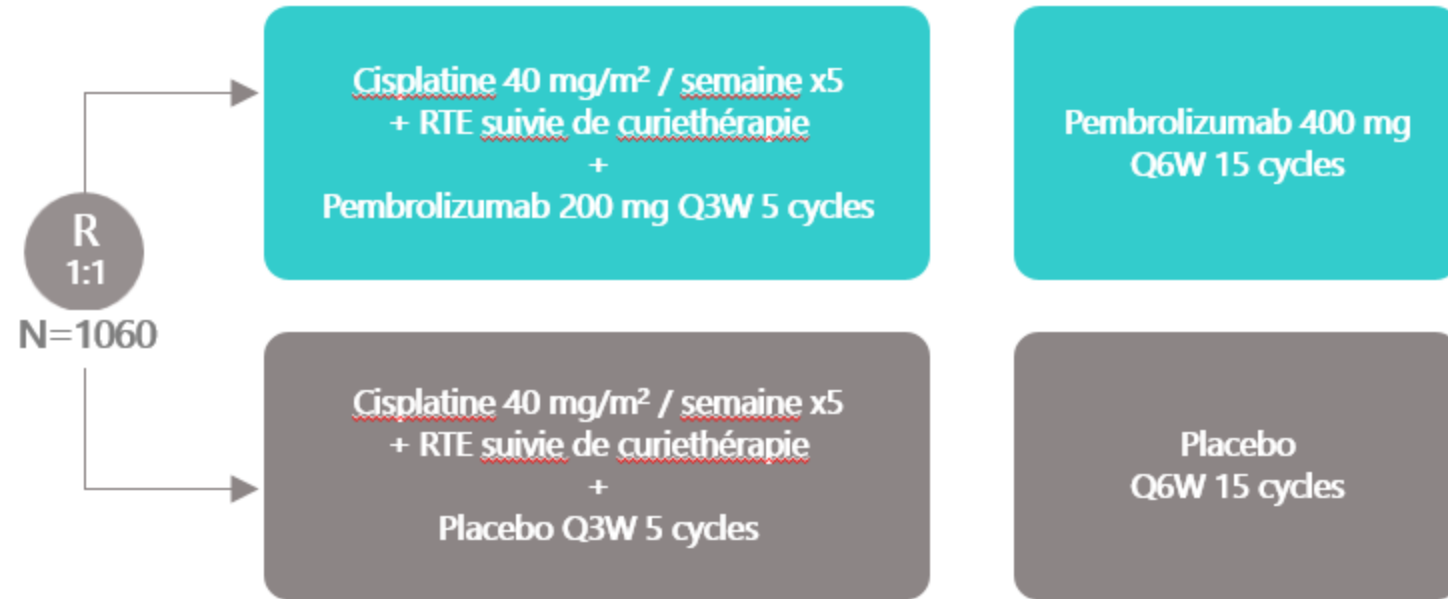
Pembrolizumab Plus Radio-chimiothérapie dans les cancers du col localement avancés

Critères d'inclusion

- stades IB2-IIB N+
 - stades III-IVA (N0 ou N+)
 - Non pré traités
- (FIGO 2014)

Facteurs de stratification

- Type de radiothérapie externe (IMRT ou VMAT vs non)
- Stade au screening (stage IB2-IIB vs III-IVA)
- Dose totale de radiothérapie planifiée (<70 Gy vs >70 Gy [EQ2D])



Objectifs

- Primaires : SSP (RECIST v1.1) par investigateur ou confirmation histologique et SG
- Secondaires clés : SSP à 24 mois, taux de réponse, PRO, et tolérance

Critères d'inclusion

- stades IB2-IIB N+
- stades III-IVA (N0 ou N+)

	2014 FIGO	
Characteristics	System	2018 FIGO System
Stage IB1	Tumour size <4 cm	Tumour size <2 cm
Stage IB2	Tumour size >4 cm	Tumour size 2-3.9 cm
Stage IB3	n/a	Tumour size >4 cm
Stage IIIC1	n/a	Pelvic lymph node metastasis only
Stage IIIC2	n/a	Para-aortic lymph node metastasis

III The carcinoma has extended onto the pelvic sidewall. On rectal examination, there is no cancer free space between the tumor and pelvic sidewall. The tumor involves the lower third of the vagina. All cases of hydronephrosis or non-functioning kidney should be included unless they are known to be due to other causes.

IIIA Involvement of the lower vagina but no extension onto pelvic sidewall.

IIIB Extension onto the pelvic sidewall, or hydronephrosis/non-functioning kidney.

Caractéristiques patientes

Randomized, double-blind phase 3 study

1060 participants randomly allocated
at 176 sites in 30 countries

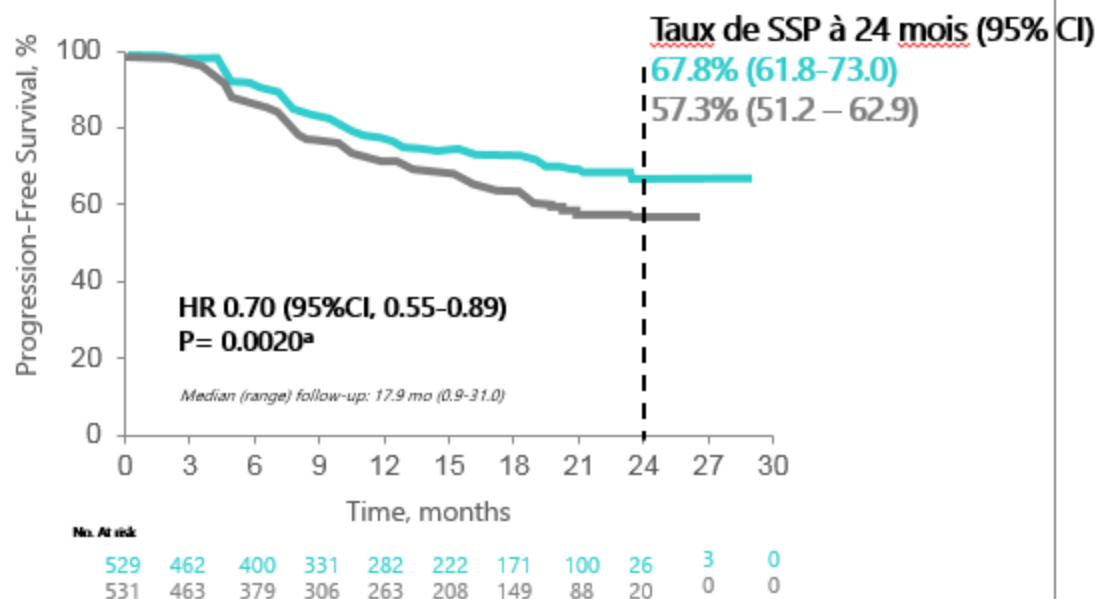
	Pembro (N = 529)	Placebo (N = 531)
Age, médiane	49 ans (22-87)	50 ans (22-78)
PD-L1 CPS		
<1	22 (4.2%)	28 (5.3%)
≥1	502 (94.9%)	498 (93.8%)
ECOG PS 1	149 (28.2%)	134 (25.2%)
Carcinome <u>épidermoïde</u>	433 (81.9%)	451 (84.9%)
Stade au screening (FIGO 2014)		
IB2-IIB	235 (44.4%)	227 (42.7%)
III-IVA	294 (55.6%)	304 (57.3%)
Atteinte ganglionnaire		
Seulement pelvienne	326 (61.6%)	324 (61.0%)
Lombo aortique	14 (2.6%)	10 (1.9%)
Pelvienne et lombo aortique	105 (19.8%)	104 (19.6%)
N0	84 (15.9%)	93 (17.5%)

	Pembro (N = 529)	Placebo (N = 531)
Type de radiothérapie externe planifiée		
IMRT ou VMAT	469 (88.7%)	470 (88.5%)
Ni IMRT ni VMAT	60 (11.3%)	61 (11.5%)
Dose <u>planifiée</u> de <u>radiothérapie totale</u> (EQD2)		
< 70 Gy	47 (8,9)	46 (8,7)
≥ 70 Gy	482 (91,1)	485 (91,3)

← 15% de N-

SSP Suivi 17.9 mois

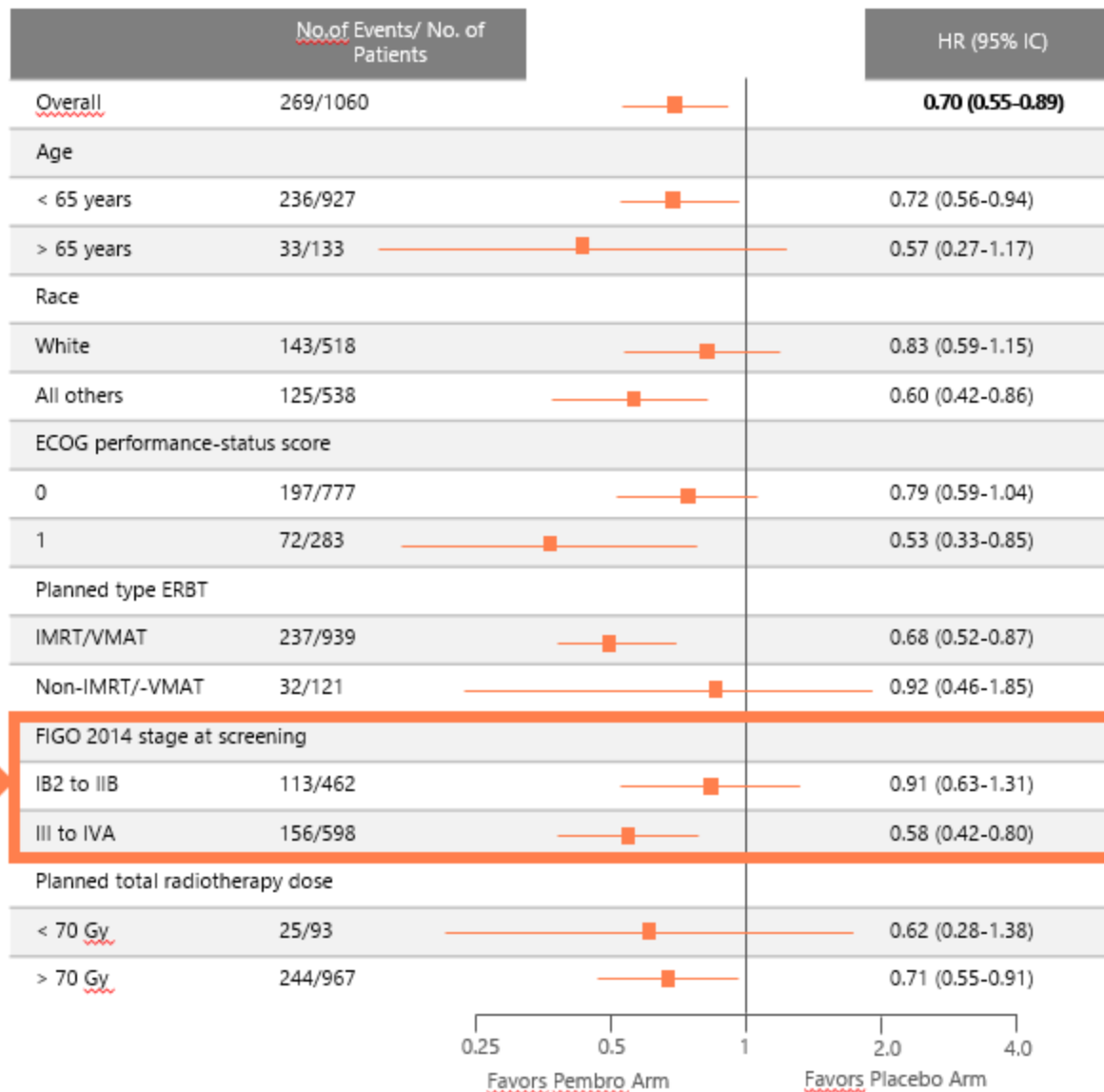
Objectif principal : Progression-Free Survival



	Pts w/Event	Median, mo (95% CI)
Pembro	21.7%	NR (NR-NR)
Placebo	29.0%	NR (NR-NR)

Bénéfice surtout sur les III et IVA

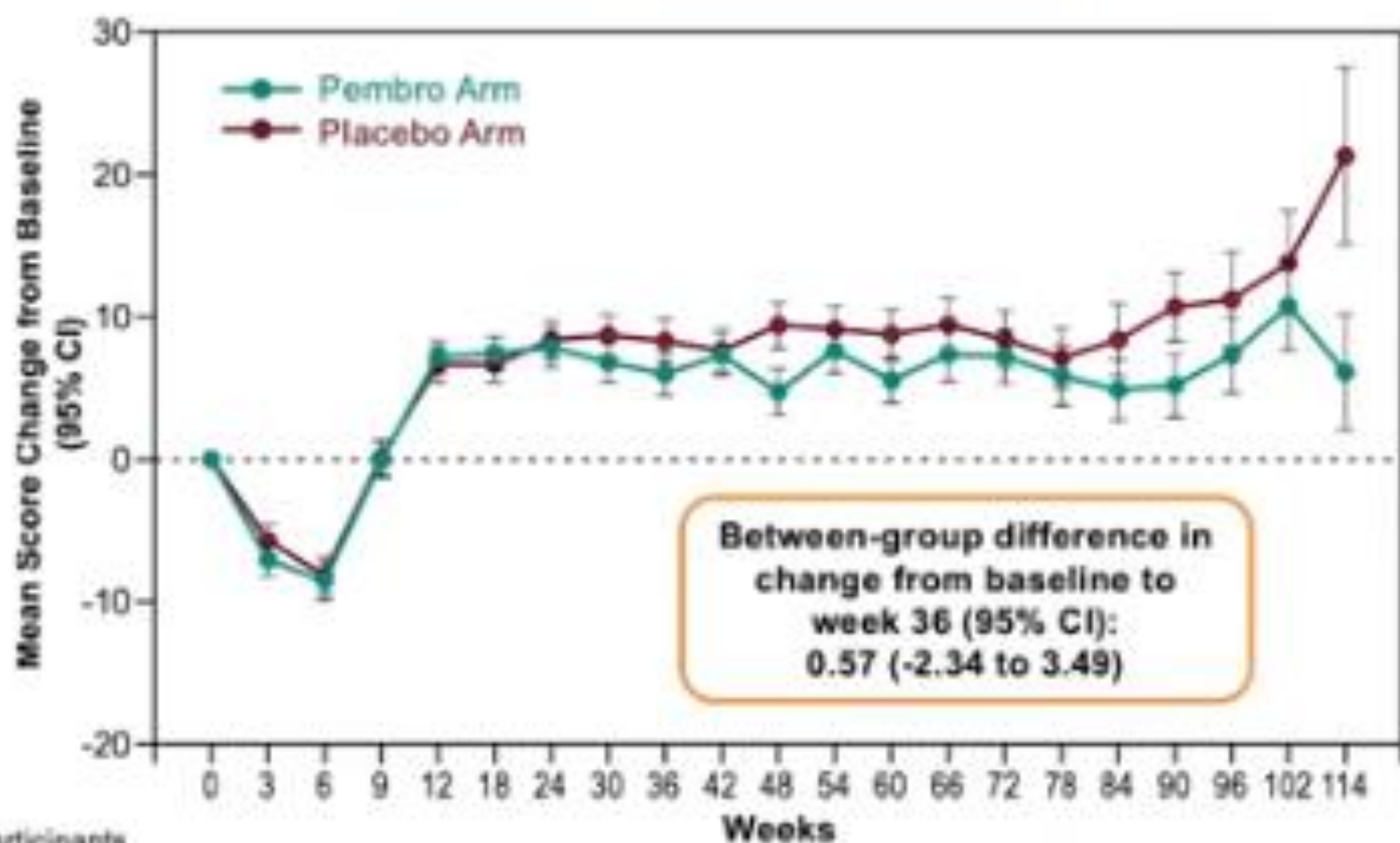
- Amélioration significative de la SSP
- Pas de différence significative en survie globale (pas mature)



Adverse events

	All-Cause AEs		Treatment-Related AEs ^a		Immune-Mediated AEs ^b	
	Pembro Arm (N = 528)	Placebo Arm (N = 530)	Pembro Arm (N = 528)	Placebo Arm (N = 530)	Pembro Arm (N = 528)	Placebo Arm (N = 530)
Any grade	525 (99.4%)	526 (99.2%)	507 (96.0%)	509 (96.0%)	172 (32.6%)	62 (11.7%)
Grade ≥3	394 (74.6%)	364 (68.7%)	354 (67.0%)	321 (60.6%)	4 (0.8%)	6 (1.1%)
Serious	150 (28.4%)	131 (24.7%)	91 (17.2%)	65 (12.3%)	4 (0.8%)	6 (1.1%)
Led to death	5 (0.9%)	6 (1.1%)	2 (0.4%) ^c	2 (0.4%) ^c	0	0
Led to discontinuation						
Any treatment	92 (17.4%)	75 (14.2%)	81 (15.3%)	67 (12.6%)	12 (2.3%)	2 (0.4%)
All treatment	1 (0.2%)	2 (0.4%)	0	1 (0.2%)	0	0

EORTC quality-of-life Core 30

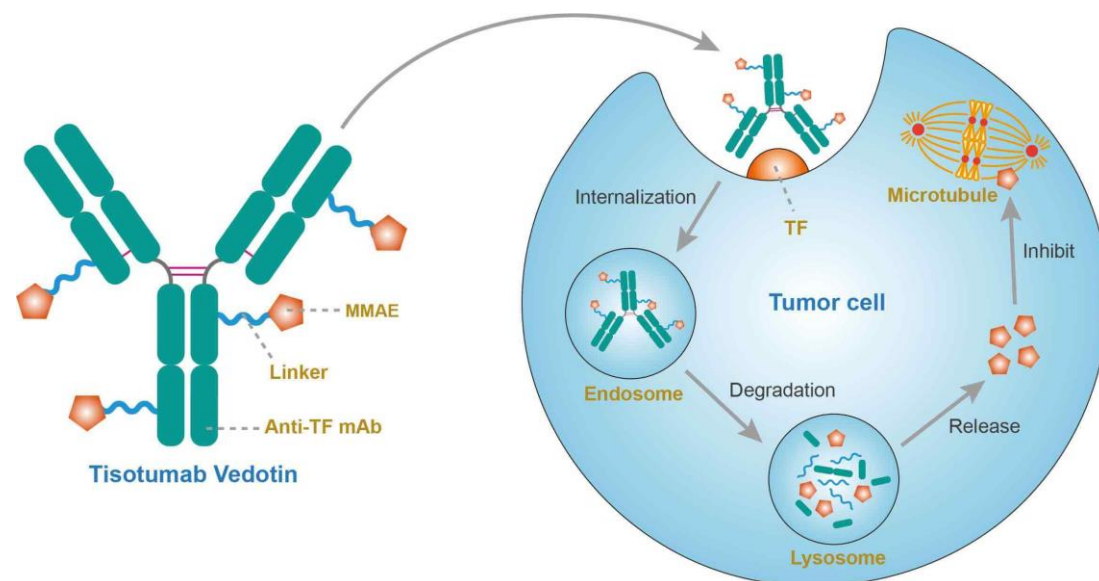


No. of participants

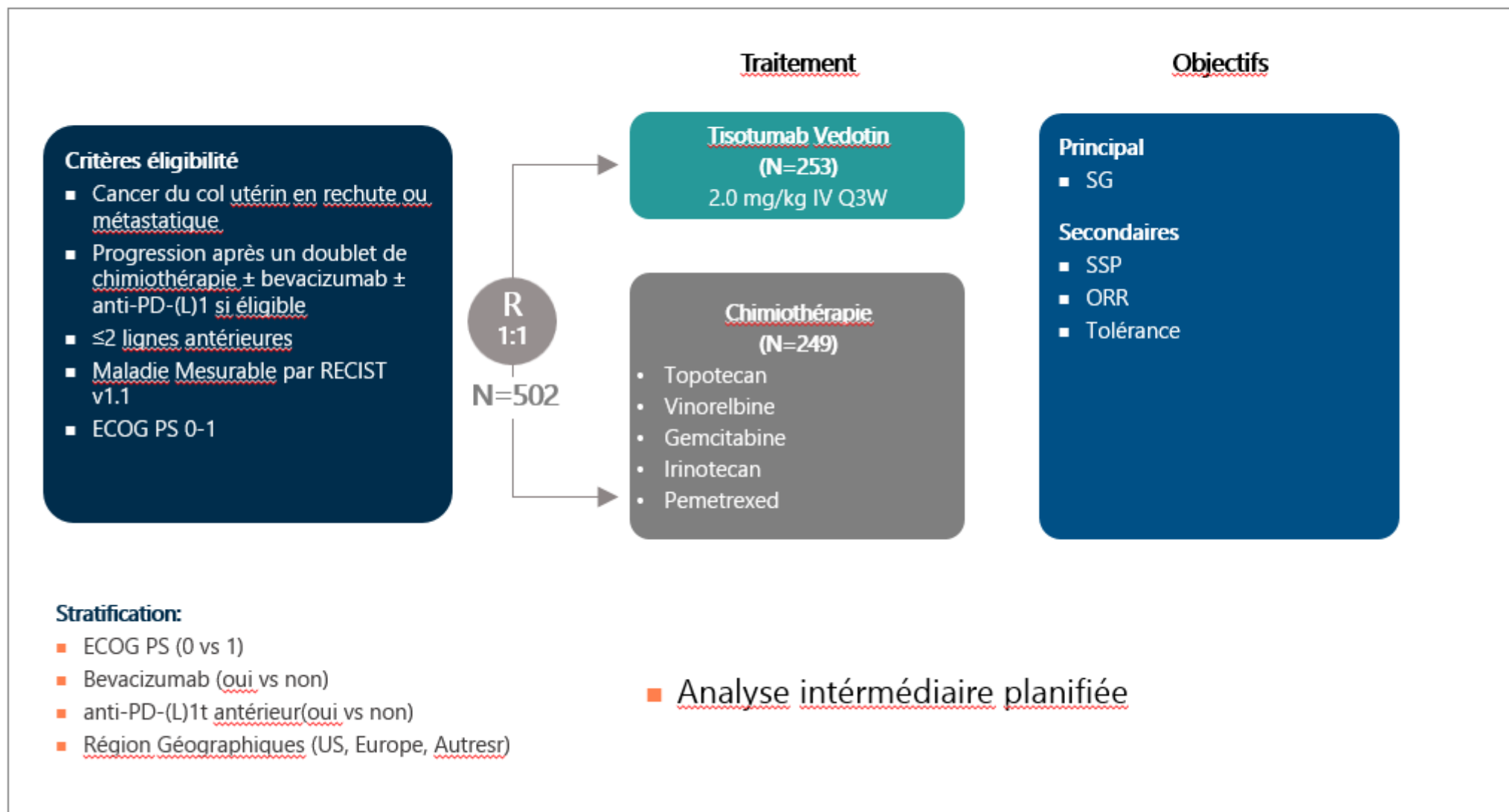
Pembro Arm	475	446	409	409	402	411	355	335	300	275	257	226	210	176	173	143	126	107	83	58	19
Placebo Arm	482	452	414	412	405	414	356	321	293	268	245	219	206	178	165	140	116	94	66	50	18

InnovaTV 301/ENGOT-cx12/GOG-3057:

Étude internationale de phase 3, randomisée, ouverte, comparant le tisetumab védotin à la chimiothérapie choisie par l'investigateur dans les cas de cancer du col de l'utérus récurrent ou métastatique de type 2L ou 3L.



Design de l'étude



Caractéristiques des patientes

	Tisotumab Vedotin (N=253)	IC Chimiothérapie (N=249)
Age, médian (range)	51 (26-80)	50 (27-78)
Baseline ECOG PS, n (%)		
0	137 (54.2)	136 (54.6)
1	116 (45.8)	113 (45.4)
Région, n (%)		
USA	16 (6.3)	14 (5.6)
Europe	106 (41.9)	104 (41.8)
Asie	85 (33.6)	88 (35.3)
Autre	46 (18.2)	43 (17.3)
Histologie, n (%)		
<u>Epidermoïde</u>	160 (63.2)	157 (63.1)
<u>Adénocarcinome</u>	85 (33.6)	75 (30.1)
<u>Adénosquameux</u>	8 (3.2)	17 (6.8)
Type de rechute, n (%)		
Rechute pelvienne	27 (10.7)	24 (9.6)
Extra pelvienne	226 (89.3)	225 (90.4)

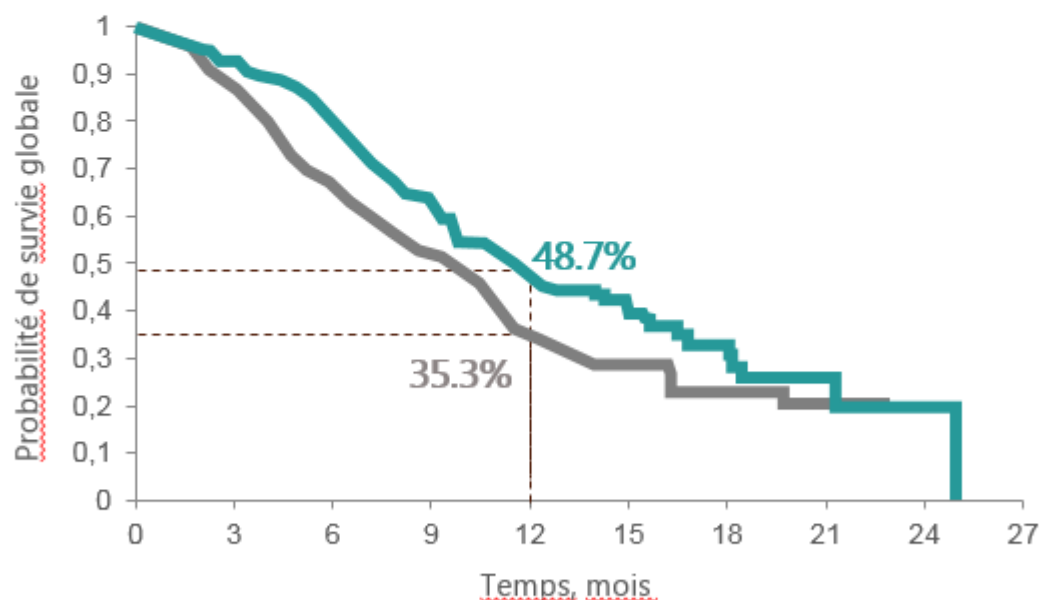
	Tisotumab Vedotin (N=253)	IC Chimiothérapie (N=249)
Nombre de lignes antérieures, n (%)		
1	159 (62.8)	149 (59.8)
2	93 (36.8)	100 (40.2)
<u>Unknown</u>	1 (0.4)	0
Bevacizumab, n (%)	164 (64.8)	157 (63.1)
anti-PD(L)1, n (%)	71 (28.1)	67 (26.9)
Atcd de radiothérapie, n (%)	205 (81.0)	203 (81.5)
Biopsie évaluable, n (%)	210 (83.0)	194 (77.9)
Positive membrane TF expression	194 (92.4)	183 (94.3)

SG (objectif principal) et SSP

SG (objectif principal)

Traitement	Events/Total	Médiane (95% CI)
Tisotumab Vedotin	123/253	11.5 (9.8-14.9)
Chimiothérapie	140/249	9.5 (7.9-10.7)

Stratified log-rank P value: 0.0038
HR (95% CI): 0.70 (0.54-0.89)



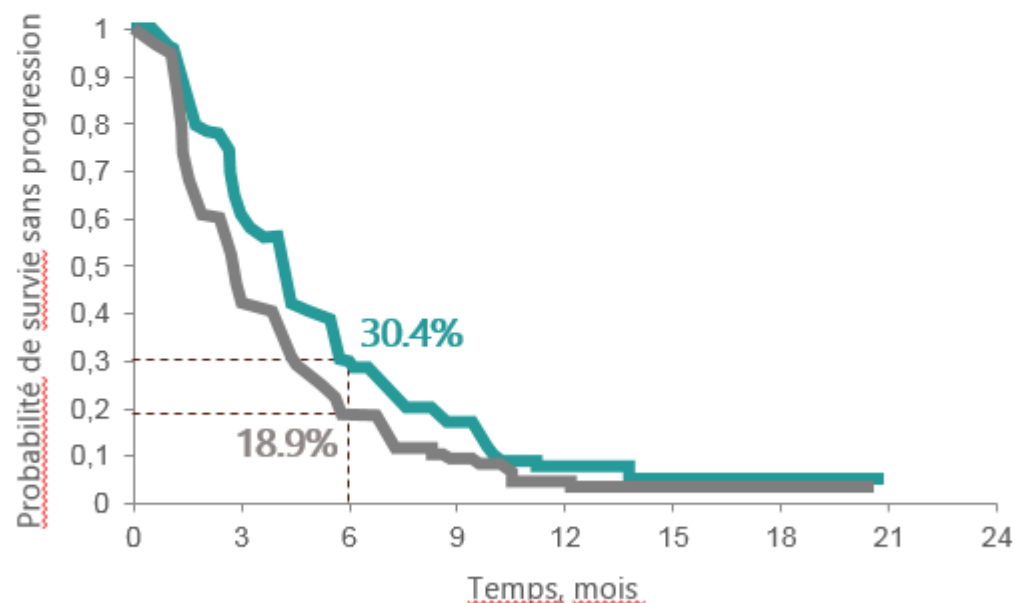
Patients à risque

Tisotumab vedotin	253	234	191	109	52	29	14	4	1	0
IC Chimiothérapie	249	212	150	87	37	19	11	1	0	0

SSP

Traitement	Events/Total	Médiane (95% CI)
Tisotumab Vedotin	198/253	4.2 (4.0-4.4)
Chimiothérapie	194/249	2.9 (2.6-3.1)

Stratified log-rank P value: <0.0001
HR (95% CI): 0.67 (0.54-0.82)

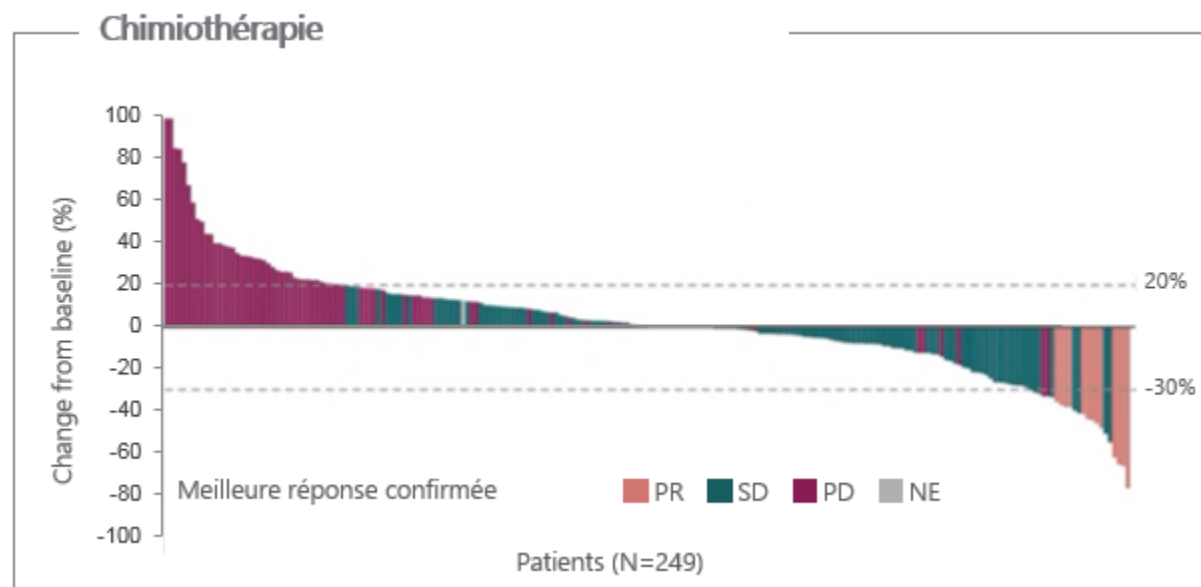
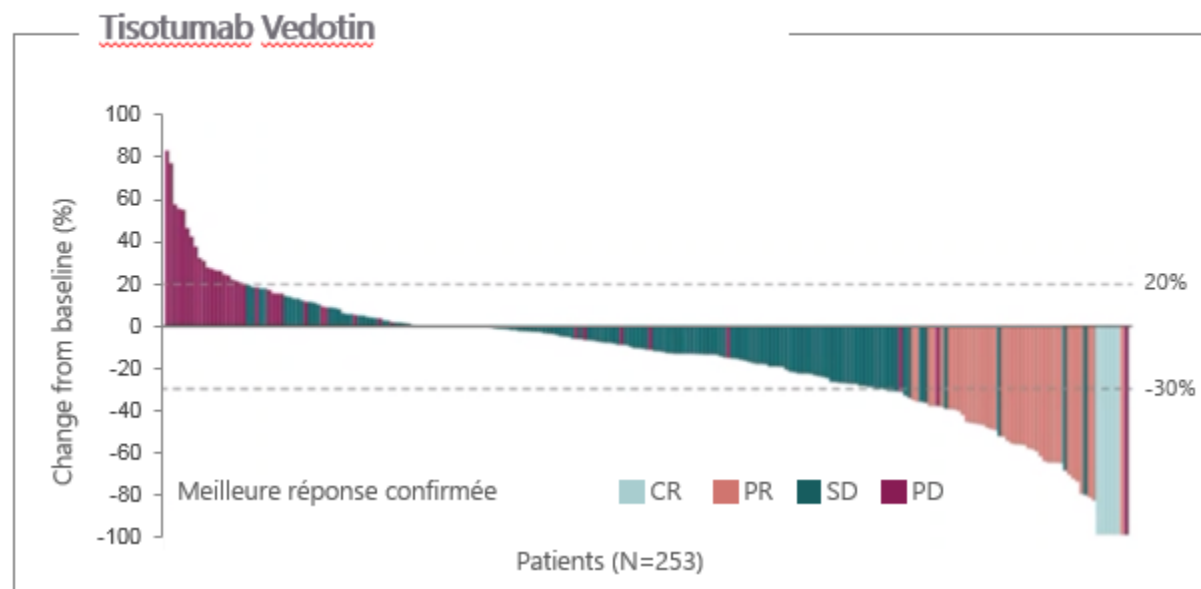


Patients à risque

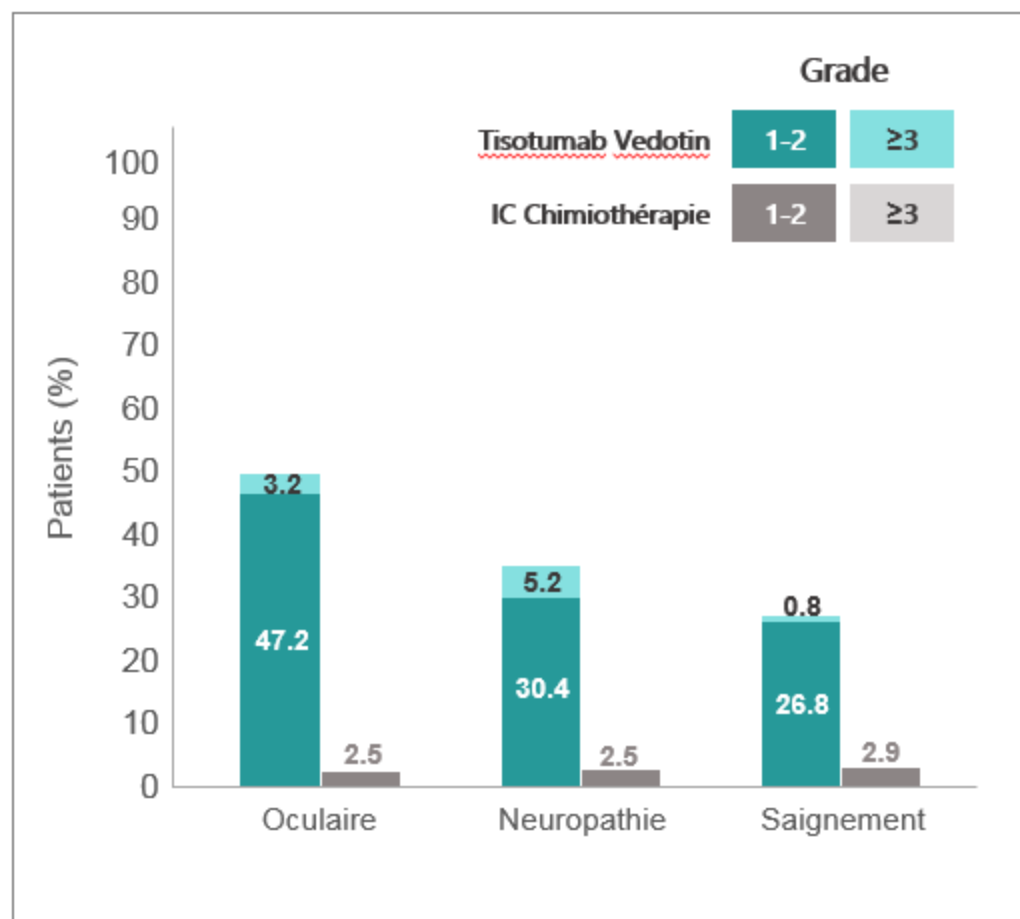
Tisotumab vedotin	253	148	62	25	5	2	1	0	0
IC Chimiothérapie	249	96	34	11	4	1	1	0	0

Taux de réponse

	Tisotumab Vedotin (N=253)	IC Chimiothérapie (N=249)
ORR, % (95% CI)	17.8 (13.3-23.1)	5.2 (2.8-8.8)
Odds ratio (95% CI)	4.0 (2.1-7.6)	
P value	P<0.0001	
Meilleure réponse, n (%)		
CR	6 (2.4)	0
PR	39 (15.4)	13 (5.2)
SD	147 (58.1)	132 (53.0)
PD	46 (18.2)	74 (29.7)
Non évaluable/non disponible	15 (5.9)	30 (12.0)
Taux de contrôle de la maladie, % (IC 95 %)	75.9 (70.1-81.0)	58.2 (51.8-64.4)
Durée médiane de réponse(95% CI)	5.3 (4.2-8.3)	5.7 (2.8-NR)



Tolérance



■ Pas de grade 4 or 5 AEs

- 5.6% d'arrêt pour toxicité oculaire ou neuropathie périphérique

AE les plus fréquents

Oculaire

Conjonctivite (30.4%), keratite (15.6%),
Sécheresse oculaire(13.2%)

Neuropathie périphérique

Neuropathie périphérique
paresthésies (2.8%), faiblesse
musculaire(2.4%), neuropathie
sensitivo motrice(2.4%)

Saignement

Epistaxis (22.8%), hématurie (3.2%),
hémorragie vaginale(3.2%)

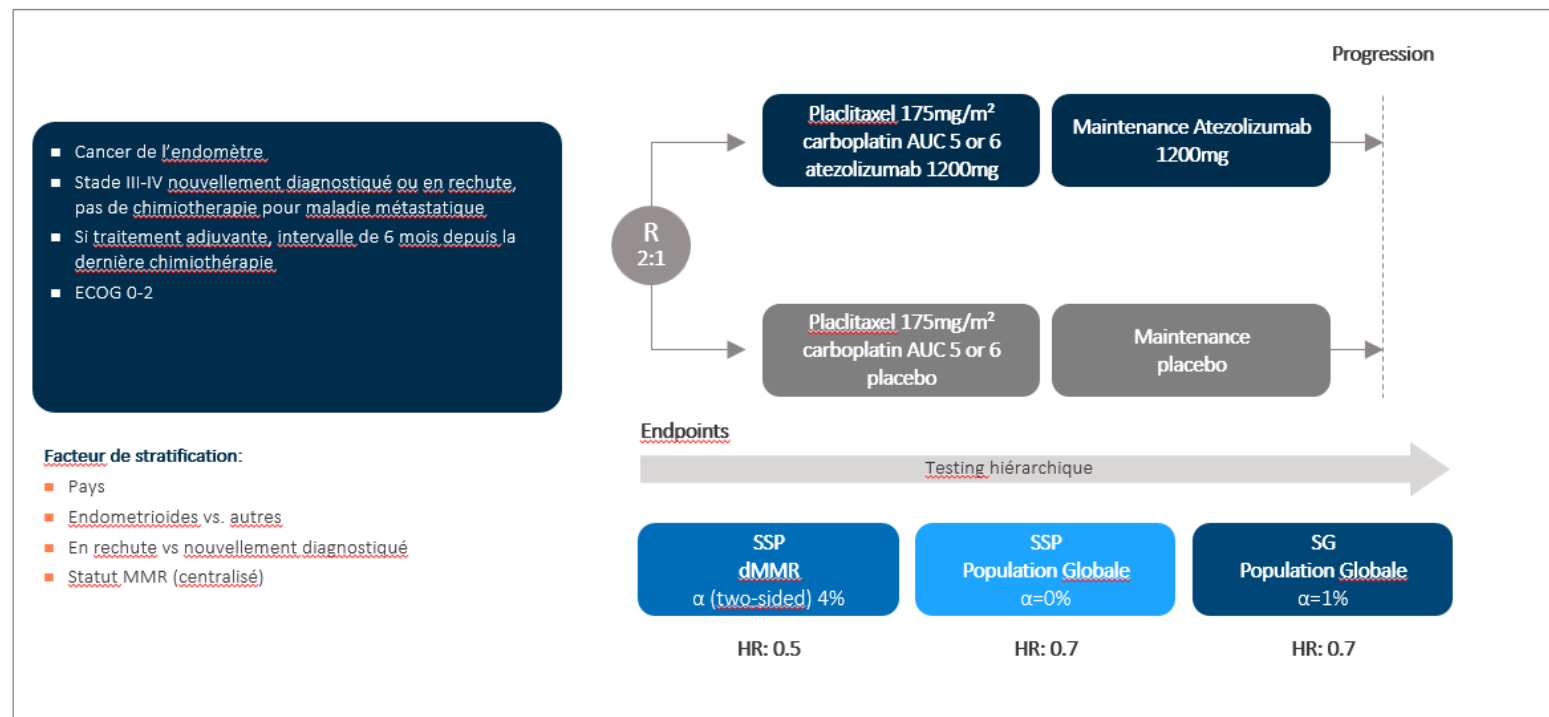
Conclusion

- **INTERLACE** : étude de phase III positive en PFS et OS
 - Population à partir IB3, N0 lombo aortique
 - Disponible dès maintenant
 - Permet un temps d'organisation de la radiothérapie
- **KEYNOTE A18** : étude de phase III positive en PFS (OS non mature)
 - Population stade IIIA-B-C/IVA
 - Attente accès précoce ? et surtout des données OS
- **InnovaTV** : étude de phase III positive en OS
 - ADC représentent une arme supplémentaire

Endomètre

Essai de phase III en double aveugle randomisé contre placebo de l'atezolizumab en association avec le carboplatine et le paclitaxel chez des femmes atteintes d'un carcinome de l'endomètre avancé/récurrent.

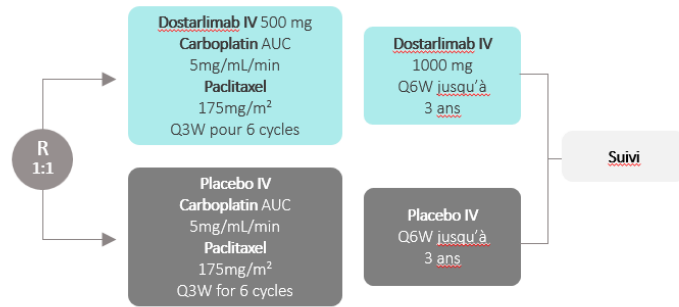
Design de l'étude



RUBY

Patients éligibles

- Cancer de l'endomètre en récédive
- De novo Stade III/IV ou en première récédive
- Carcinosarcome, cellules claires, sereux ou mixtes
- Naif de chimiothérapie ou en rechute plus de 6 mois après traitement systémique pour une maladie localisée
- ECOG PS 0-1



Objectifs Principaux

- SSP by INV per RECIST v1.1
- SG

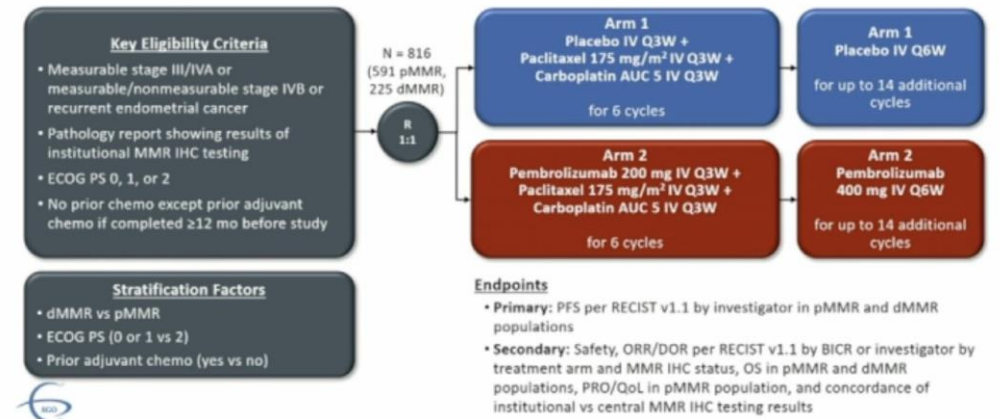
Objectifs secondaires

- SSP by BICR per RECIST v1.1
- SSP2
- ORR
- DOR
- DCR
- HRQOL/PRO
- Tolérance

Stratification:

- MMR/MSI
- Radiothérapie antérieures
- Statut de la maladie

NRG-GY018 (NCT03914612)



Key Eligibility Criteria

- Measurable stage III/IVA or measurable/nonmeasurable stage IVB or recurrent endometrial cancer
- Pathology report showing results of institutional MMR IHC testing
- ECOG PS 0, 1, or 2
- No prior chemo except prior adjuvant chemo if completed ≥ 12 mo before study

Stratification Factors

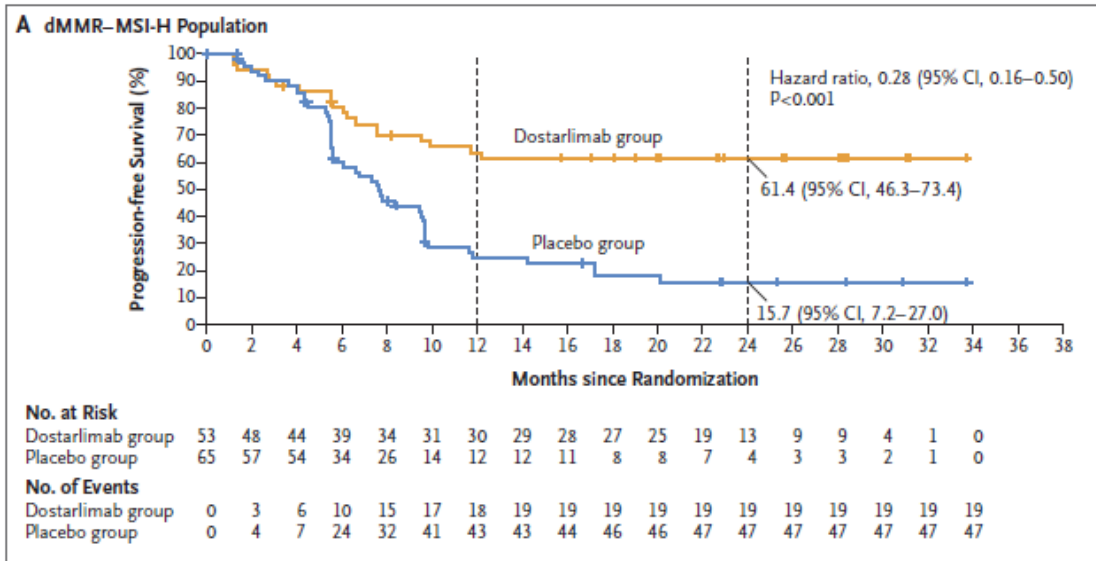
- dMMR vs pMMR
- ECOG PS (0 or 1 vs 2)
- Prior adjuvant chemo (yes vs no)

Endpoints

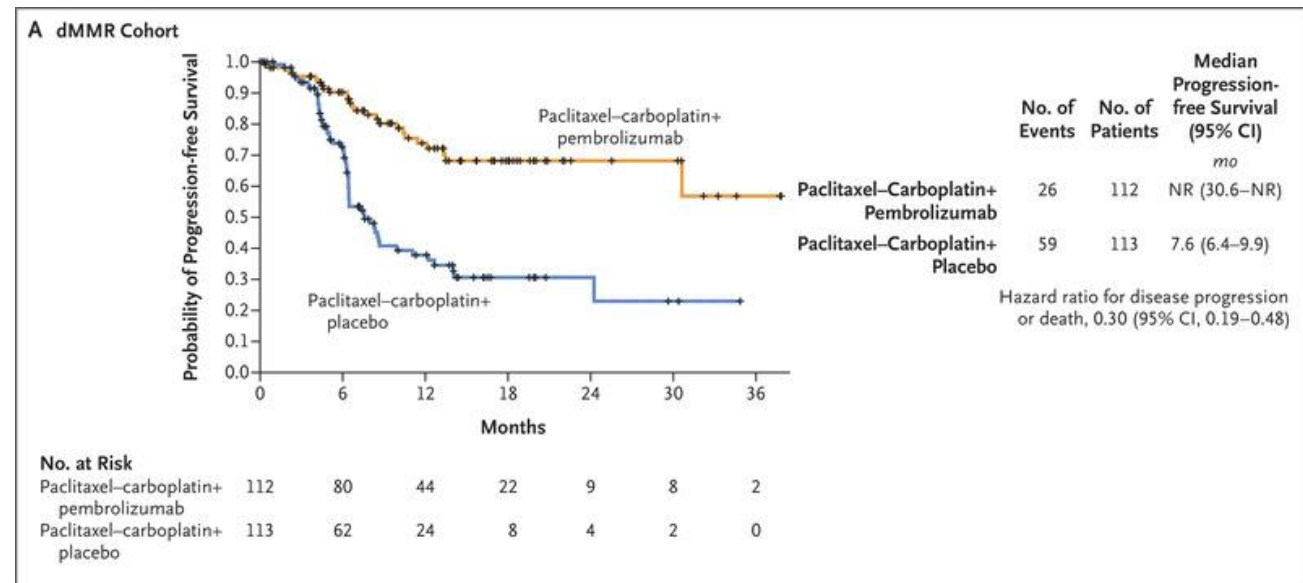
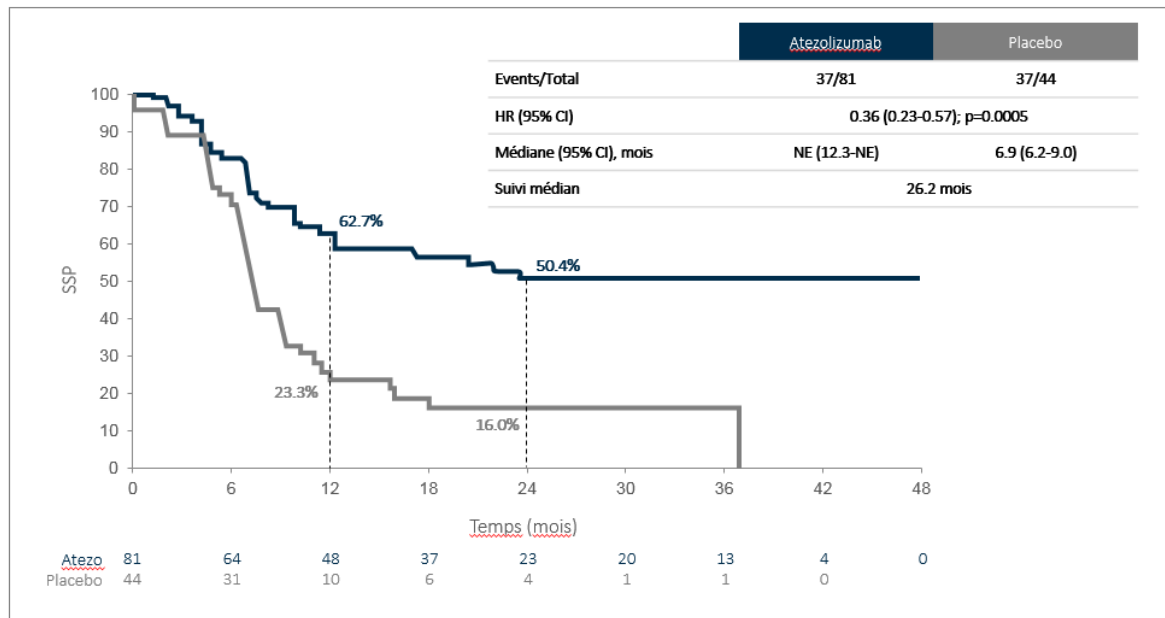
- **Primary:** PFS per RECIST v1.1 by investigator in pMMR and dMMR populations
- **Secondary:** Safety, ORR/DOR per RECIST v1.1 by BICR or investigator by treatment arm and MMR IHC status, OS in pMMR and dMMR populations, PRO/QoL in pMMR population, and concordance of institutional vs central MMR IHC testing results

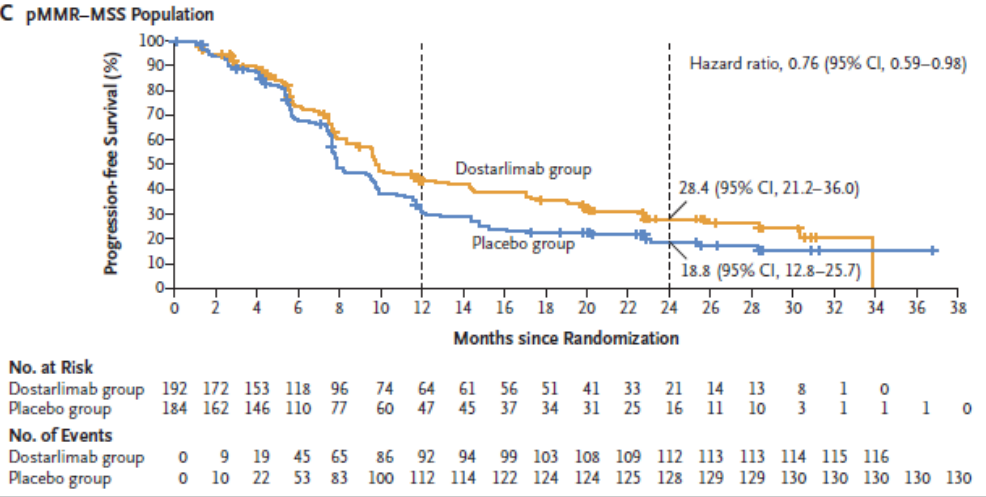


BICR, blinded independent central review; dMMR, mismatch repair deficient; DOR, duration of response; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; IHC, immunohistochemistry; ORR, objective response rate; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; pMMR, mismatch repair proficient; PRO, patient-reported outcomes; QoL, quality of life; RECIST, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors.

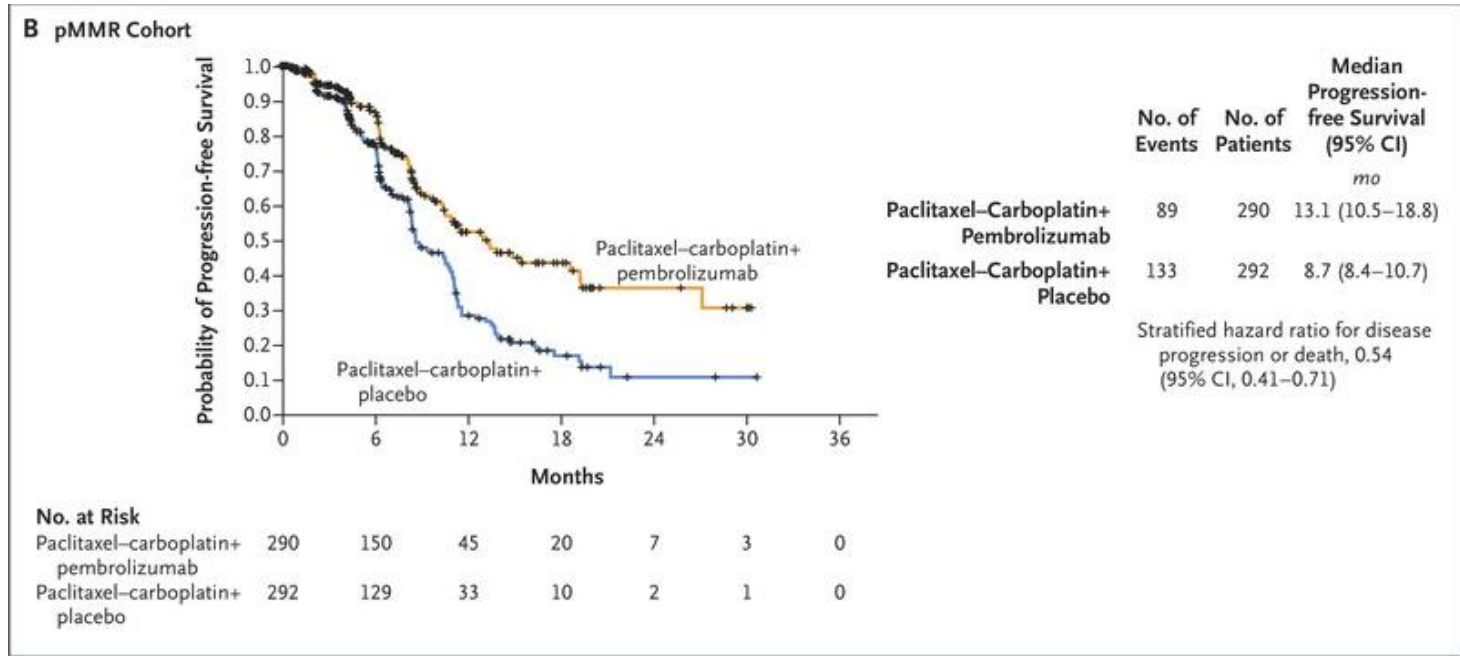
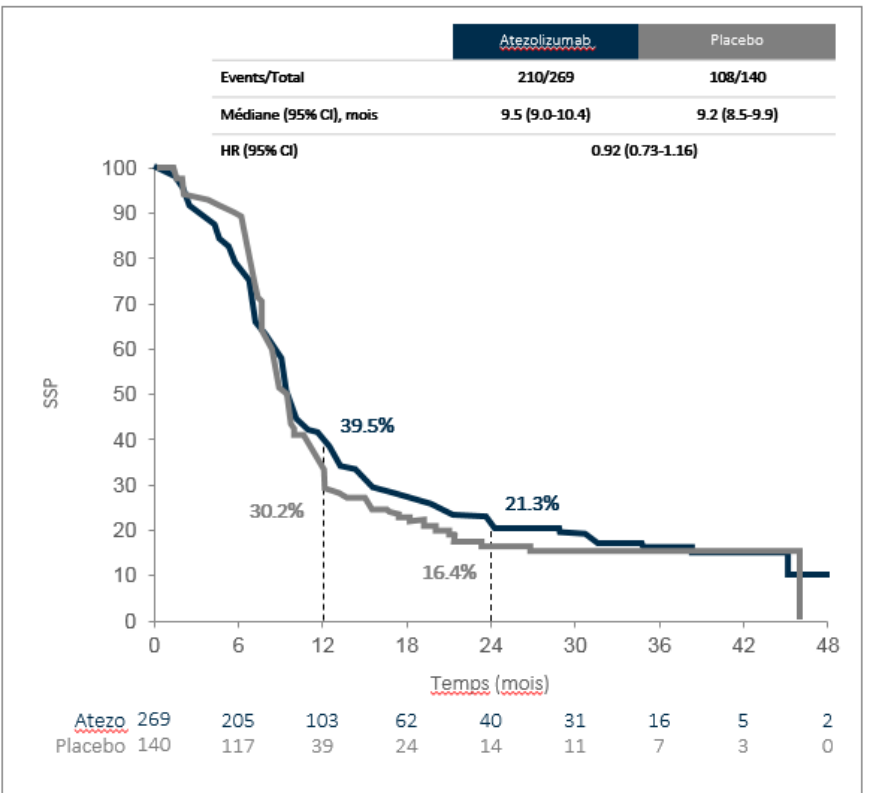


Chimiothérapie + anti PD(L)1 chez les dMMR : HR = 0,3





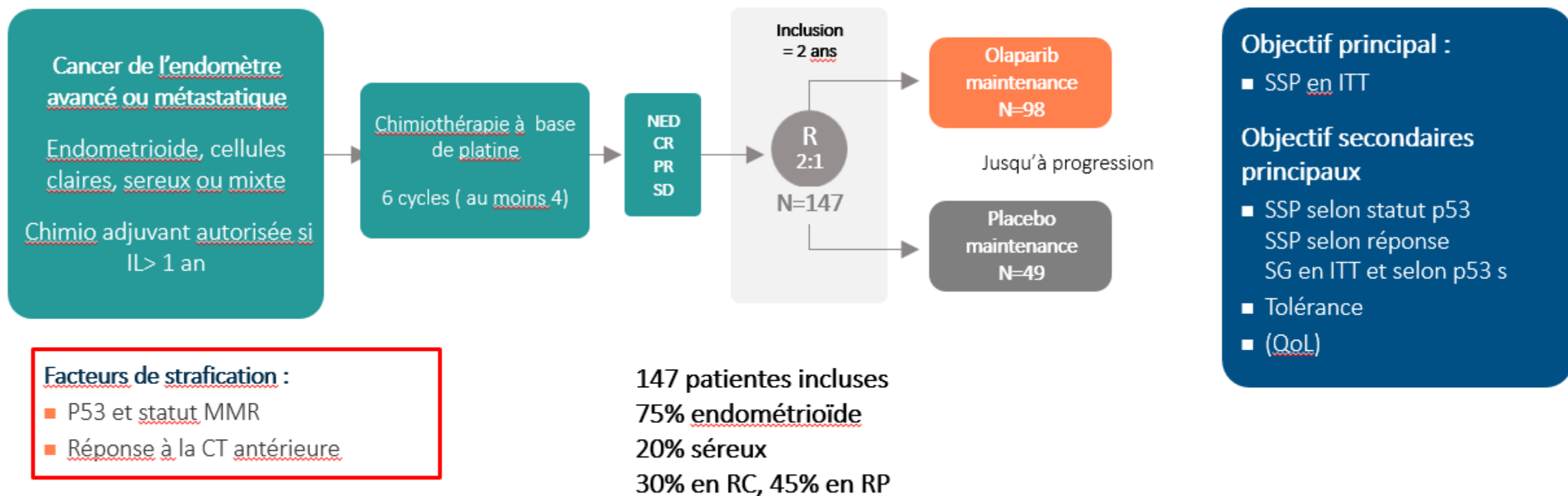
Chimiothérapie + anti PD1 chez les pMMR : HR = 0,6-0,7
Anti PD-L1 moins efficace ?



UTOLA (GINECO)

Olaparib vs placebo comme traitement d'entretien après une chimiothérapie à base de platine chez des patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre avancé/métastatique

Olaparib vs placebo en maintenance après chimiothérapie à base de platine dans le cancer de l'endomètre avancé/metastatique : Etude GINECO UTOLA : Phase IIB randomisée



* *Chemotherapy, at least 4 cycles*
Recommended Regimen: **Carboplatin plus Paclitaxel**

Molecular characteristics

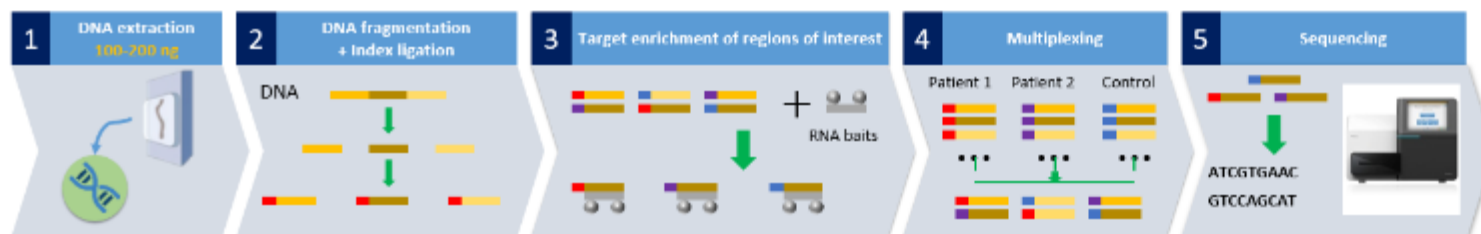


		Olaparib (n=98)	Placebo (n=49)	Total (n=147)
P53 status, n (%)	<i>Muted</i>	51 (52)	27 (55)	78 (53)
	<i>Wild-type</i>	46 (48)	22 (45)	68 (47)
	<i>Not informative</i>	1	0	1
MMR status, n (%)	<i>MMRp</i>	84 (88)	41 (85)	125 (87)
	<i>MMRd</i>	11 (12)	7 (15)	18 (13)
	<i>MMRp/P53 mut</i>	50 (51)	25 (51)	75 (51)
	<i>Not informative</i>	3	1	4
POLE mutation, n (%)*		1	0	1
BRCA1/2 mutation, n**		2	1	3
HRD status, n (%)***	<i>LGE ≥6</i>	51 (54)	22 (48)	73 (52)

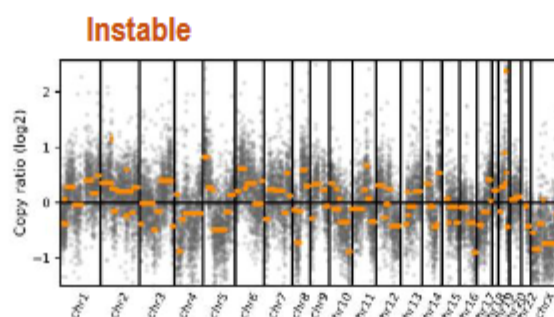
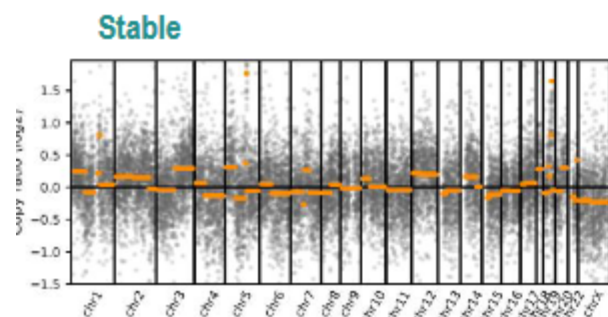
*Pole E = pMMR, LGE<6,
 **one pt with BRCA 1 and 2,
 ***HRD status (Large genomic event =LGE) available for 140 pts

74% of P53 mut are HRD
 79% of HRD are P53 mut

- Definition of HRD status - NGS methods : Chromosomal instability



Genes Panel (127 genes)¹
 → LGE*



- **Large Genomic Event (LGE)***
- **Structural Instability Score (SIS)**
- **Allelic Imbalance (AI)**

Cut-off for HRD status :
 Median

LGE ≥ 6 → HRD

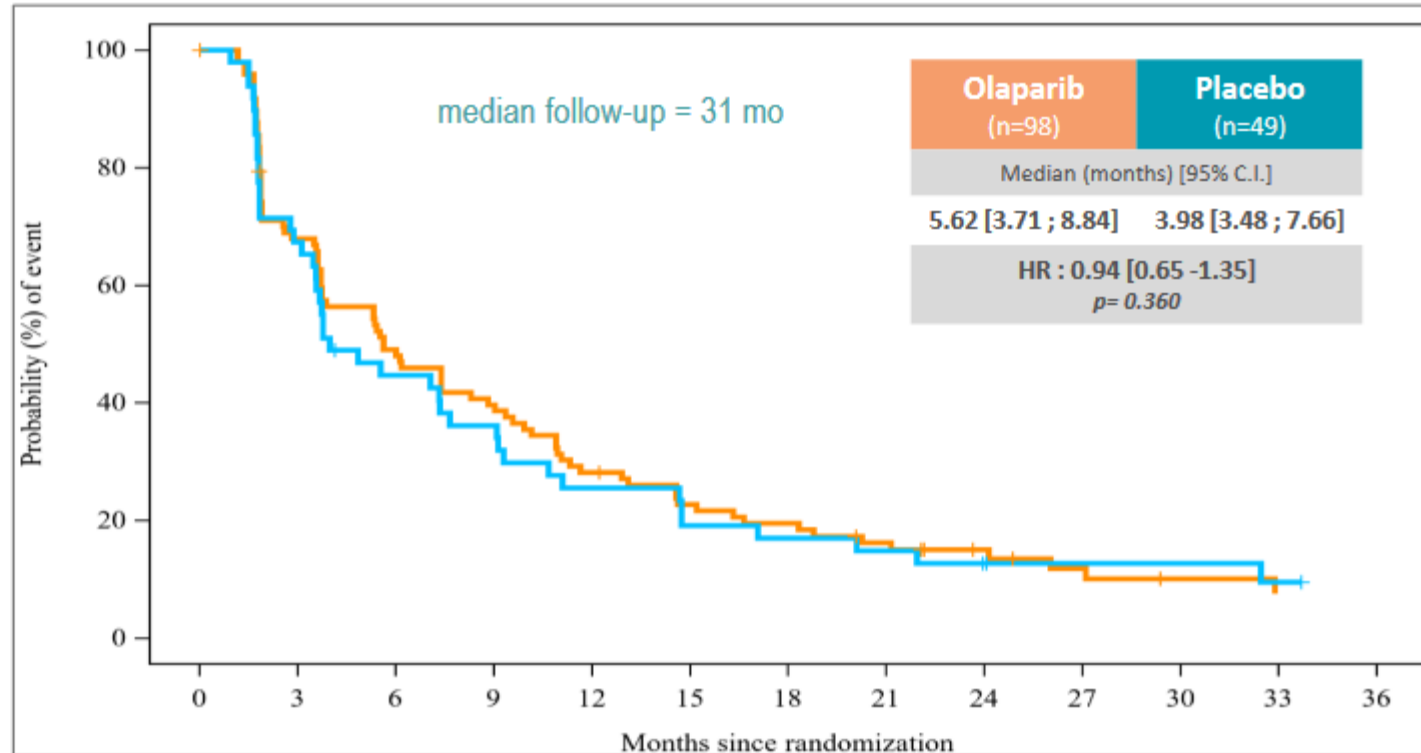
* LGE = LST = large-scale state transition

1. Leman et al clin cancer Res 2023

PFS* by investigator assessment: ITT



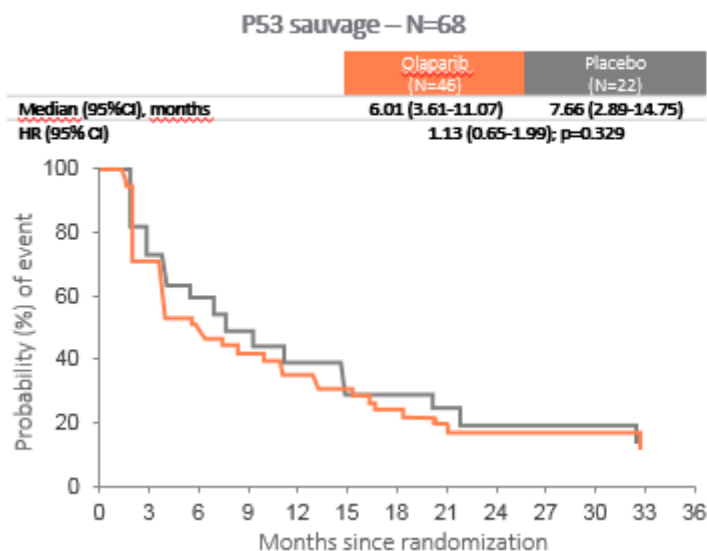
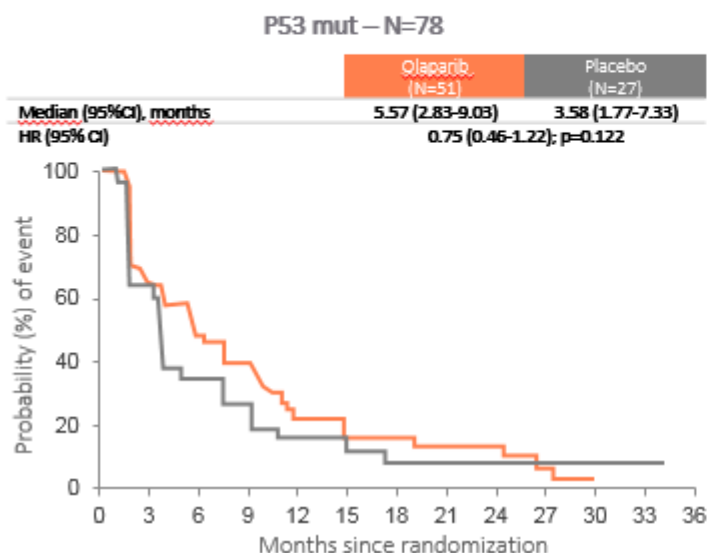
N=147



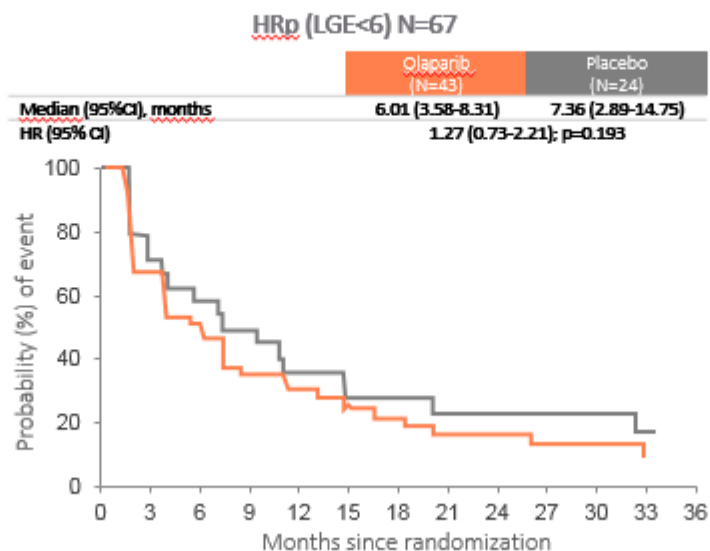
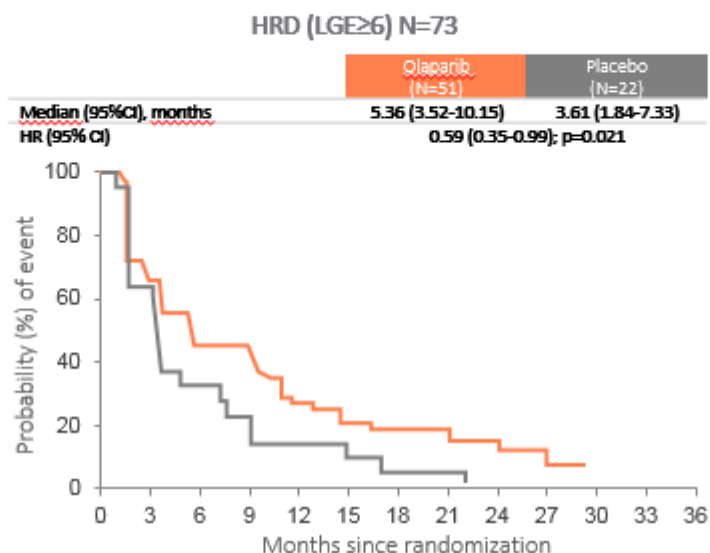
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
Olaparib	98	65	47	38	27	21	18	14	10	7	4	3	3
	(0)	(2)	(2)	(2)	(2)	(3)	(3)	(4)	(7)	(8)	(10)	(10)	(10)
Placebo	49	33	21	17	12	9	8	7	5	4	4	3	2
	(0)	(0)	(1)	(1)	(1)	(1)	(1)	(1)	(2)	(3)	(3)	(3)	(4)

*PFS calculated from randomization (end of CT)

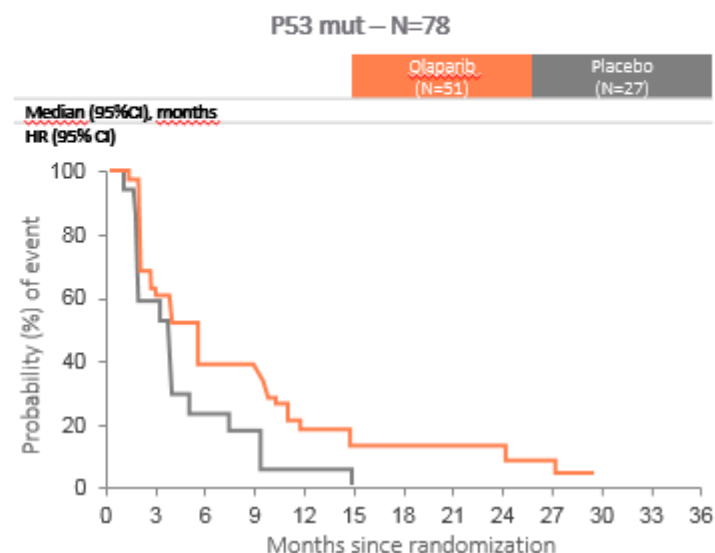
SSP / investigateur en fonction de p53



SSP: selon statut HRD

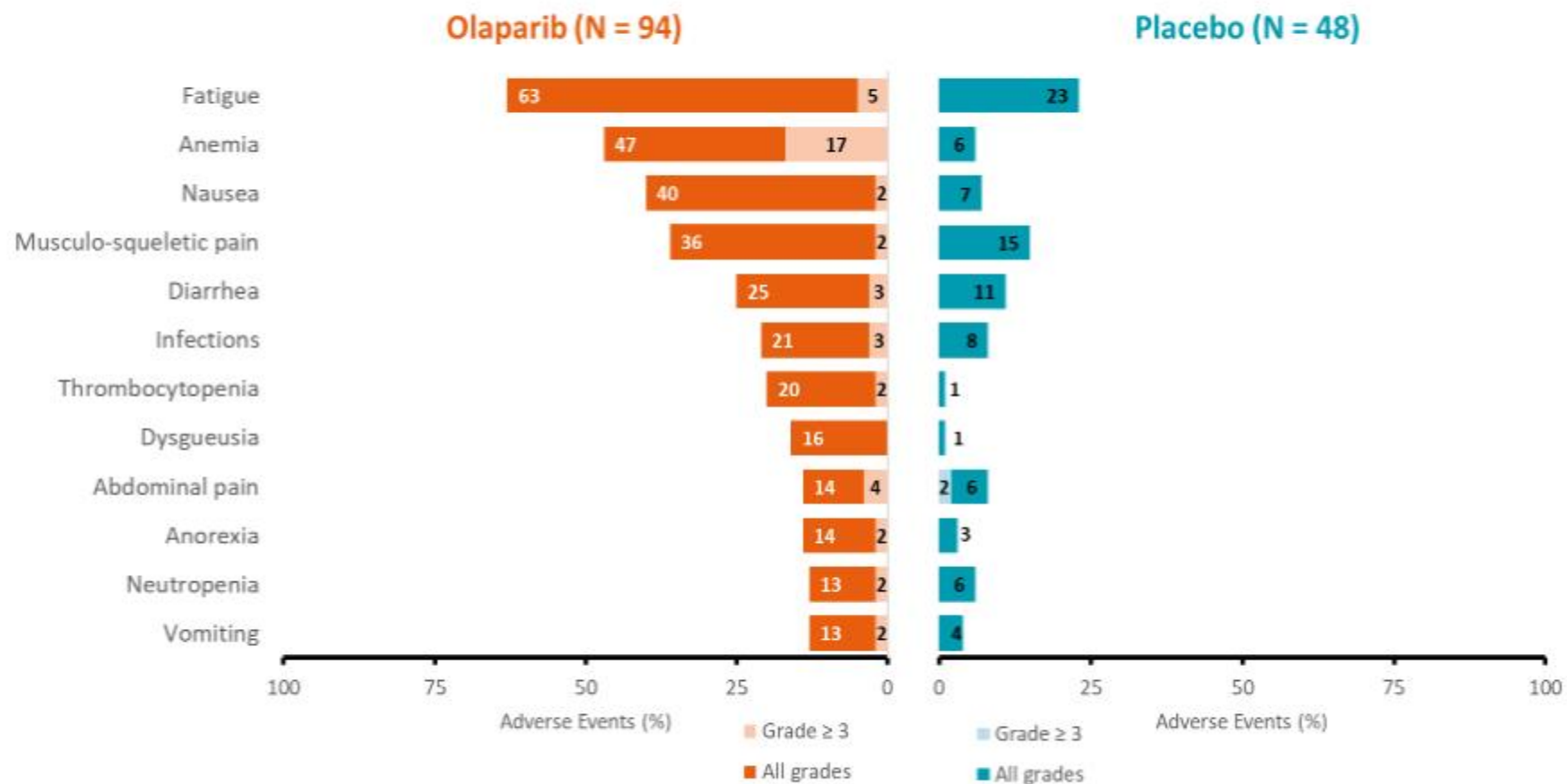


Analyse exploratoire : p53 muté et HRD



- En ITT, pas de bénéfice sur la SSP avec l'olaparib en maintenance
- On note une amélioration de la SSP avec l'olaparib dans la sous-population mutée p53 et surtout dans la population HRD

Most common TAEs (in all patients)



DUO-E/GOG-3041/ENGOT-EN10

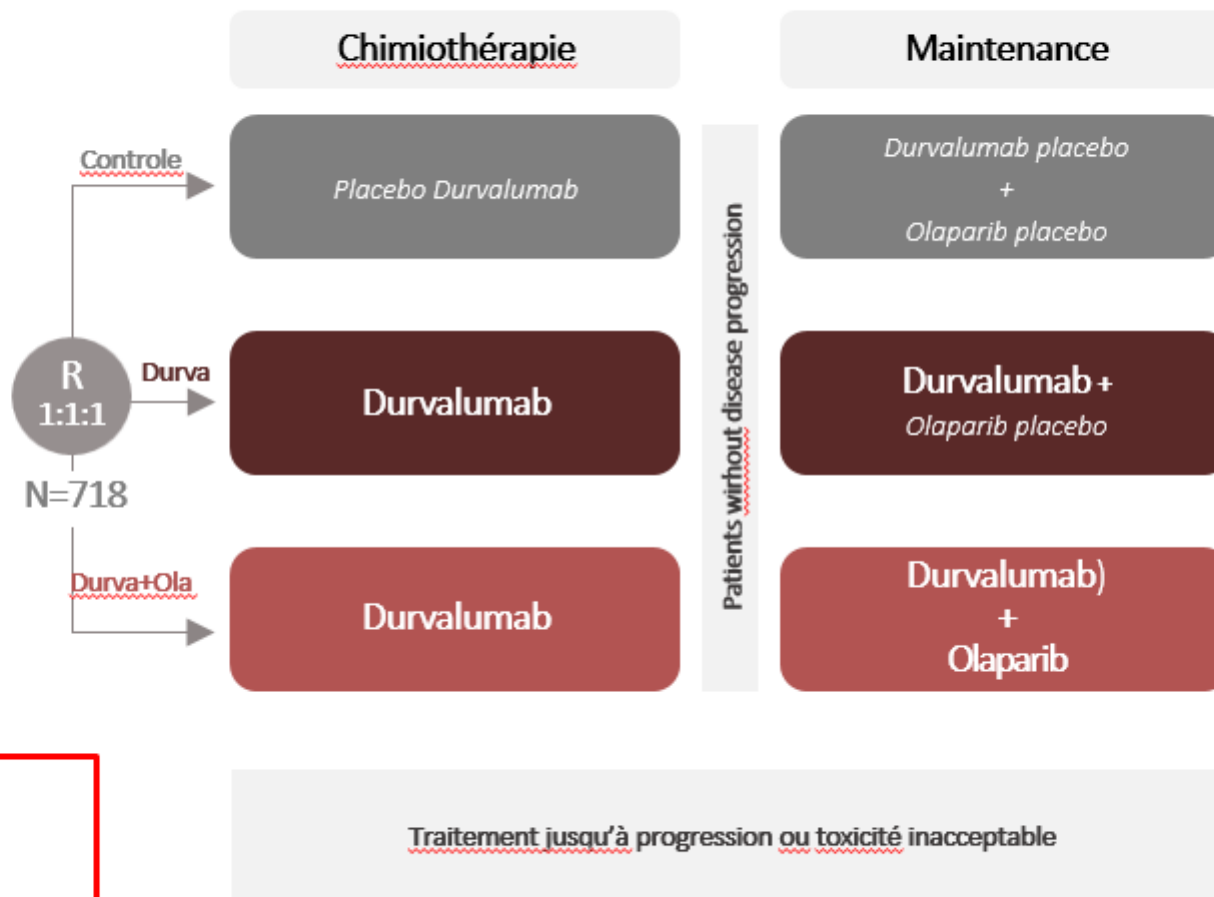
Durvalumab (durva) plus carboplatine/paclitaxel (CP) suivi d'un traitement d'entretien (mtx) durva ± olaparib (ola) comme traitement de première ligne (1L) du cancer de l'endomètre (CE) avancé ou récurrent nouvellement diagnostiqué.

phase III DUO-E/COG-3041/ENGOT-EN10 trial

Intérêt du durvalumab ± olaparib associé à la chimiothérapie dans le cancer de l'endomètre récidivant ou métastatique

Patientes

- Cancer de l'endomètre Stade III/IV
- Première ligne
- Si chimiothérapie adjuvante IL ≥ 12 mois
- Toutes histologies sauf sarcomes



Objectifs principaux

- SSP (RECIST per investigator) in:
 - Durva vs Controle
 - Durva+Ola vs Controle

Key secondary Endpoints

- SG (analytical)
- Safety

Exploratory Endpoints

- SSP in Durva+Ola vs durva
- Subgroup analyses of SSP
 - Including MMR, PD-L1, and HRRm

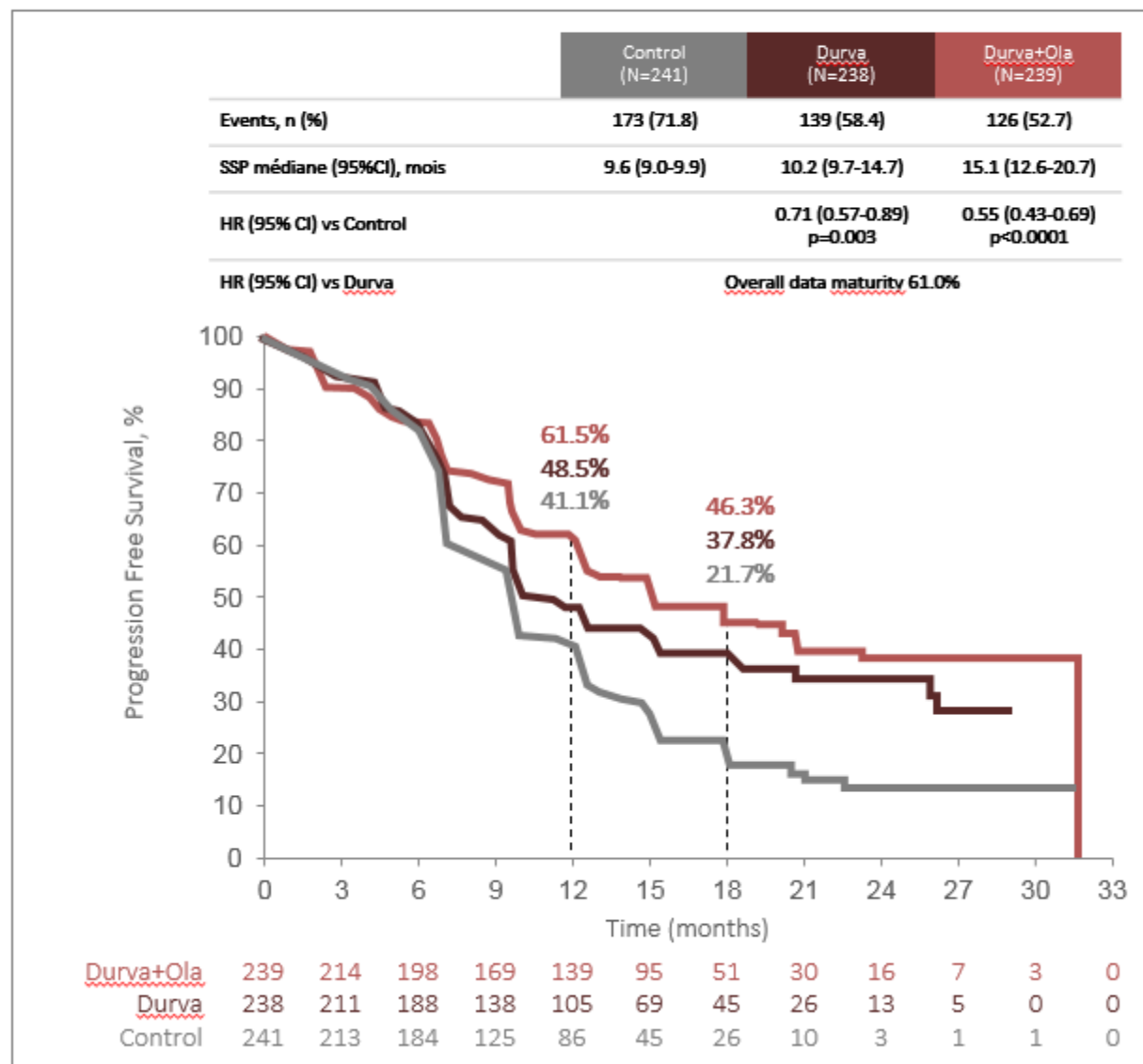
Facteurs de stratification :

- Statut MRR status
- Recidive vs métastatique d'emblée
- Région Géographique (Asie vs autre)

Caractéristiques des patientes

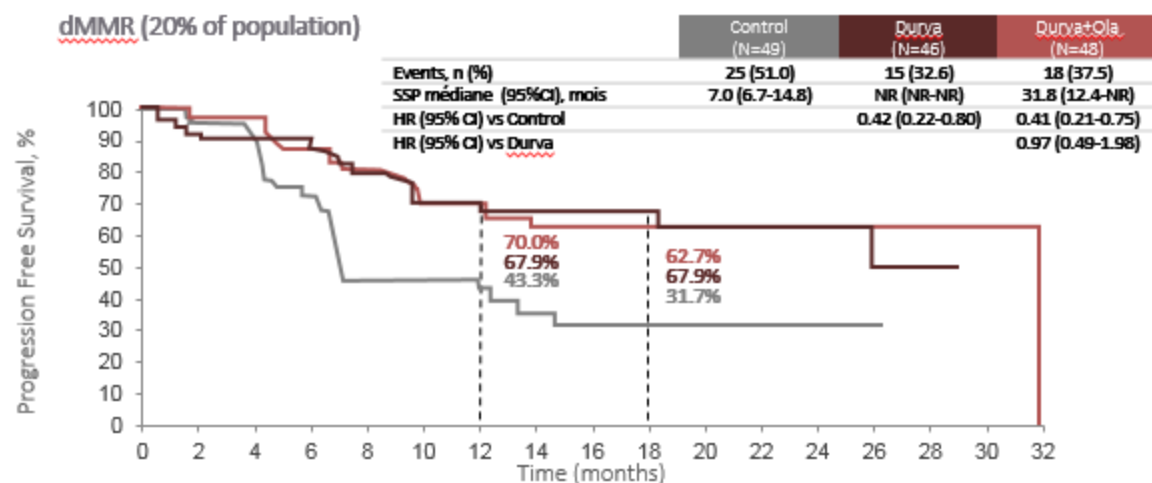
	Control N=241	Durva N=238	Durva+Ola N=239
Age, ans, médiane	64 (31-85)	64 (22-84)	63 (27-86)
Statut de la maladie, %			
Nouvellement diagnostiqué	48	47	48
FIGO Stade III	5	7	5
FIGO Stade IV	42	40	41
Récidive	52	53	52
Histologie au diagnostic			
Endometriode	58	59	64
Sereux	22	24	18
Carcinosarcome	9	5	8
Mixte, epithelial	5	4	4
Cellules claires	3	2	3
Indifférenciés	1	2	2
Mucineux ou autre	2	4	2
Mesurable%	82	85	77
Statut MMR %			
Proficient	80	81	80
Deficient	20	19	20
PD-L1 statut, %			
Positif (TAP score $\geq 1\%$)	68	71	63
Negatif (TAP score $< 1\%$)	31	26	34
Indéterminé	1	3	3
HRRm statut, %			
HRRm	13	11	16
Non-HRRm	55	58	59
Unknown	32	31	25
Previous chemotherapy, %	21	21	23
Previous radiotherapy, %	29	31	36
Prior surgery, %	84	86	87

SSP en ITT



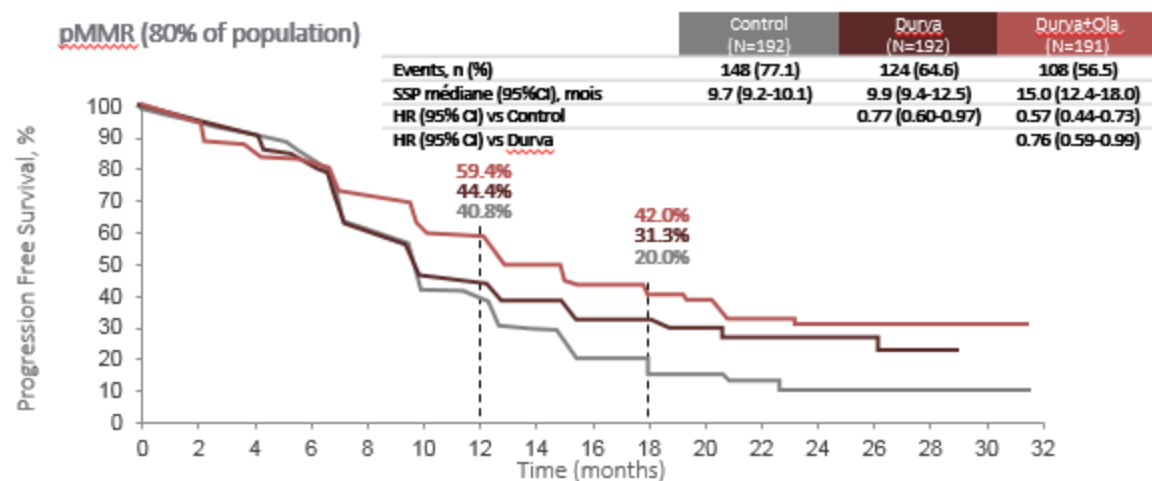
SSP selon statut MMR

dMMR (20% of population)



	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32
Durva+Ola	49	43	39	28	17	16	13	9	7	5	4	2	2	2	0	0	0
Durva	46	40	37	36	32	27	26	19	17	14	11	9	5	5	2	0	0
Control	48	46	46	41	38	32	32	23	18	16	26	10	4	3	1	1	0

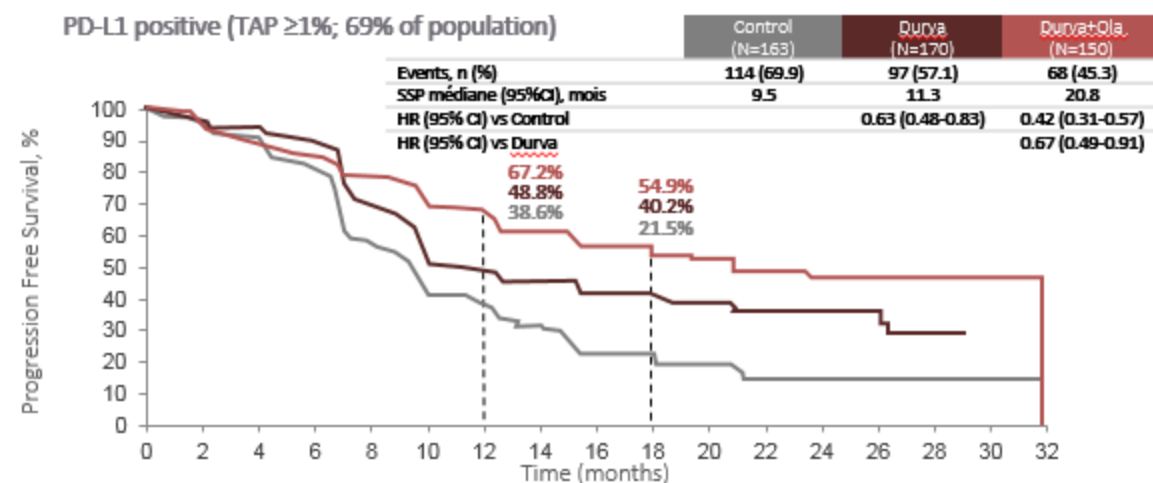
pMMR (80% of population)



	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32
Durva+Ola	192	178	170	156	113	77	73	40	25	21	13	7	1	1	1	1	0
Durva	192	182	169	152	113	83	79	53	36	31	27	15	8	7	2	0	0
Control	191	183	164	157	134	114	107	75	46	35	31	19	12	10	5	2	0

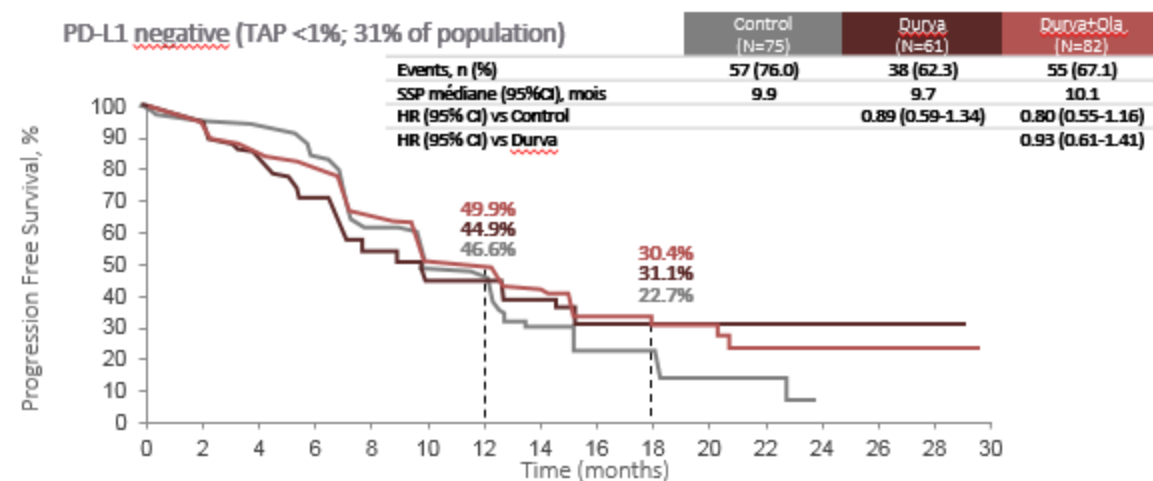
SSP selon statut PD-L1

PD-L1 positive (TAP ≥1%; 69% of population)



	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32
Durva+Ola	150	144	135	126	116	101	95	66	45	40	37	23	13	10	5	3	0
Durva	170	158	152	142	109	80	75	53	43	38	33	21	12	11	3	0	0
Control	163	149	139	122	85	58	53	22	22	17	13	7	3	3	1	1	0

PD-L1 negative (TAP <1%; 31% of population)



	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30
Durva+Ola	82	78	69	66	51	40	39	28	18	10	9	6	3	3	2	0
Durva	61	57	48	41	31	25	25	16	9	6	4	3	1	1	1	0
Control	75	69	68	60	44	34	33	16	10	9	4	2	0	0	0	0

Conclusion

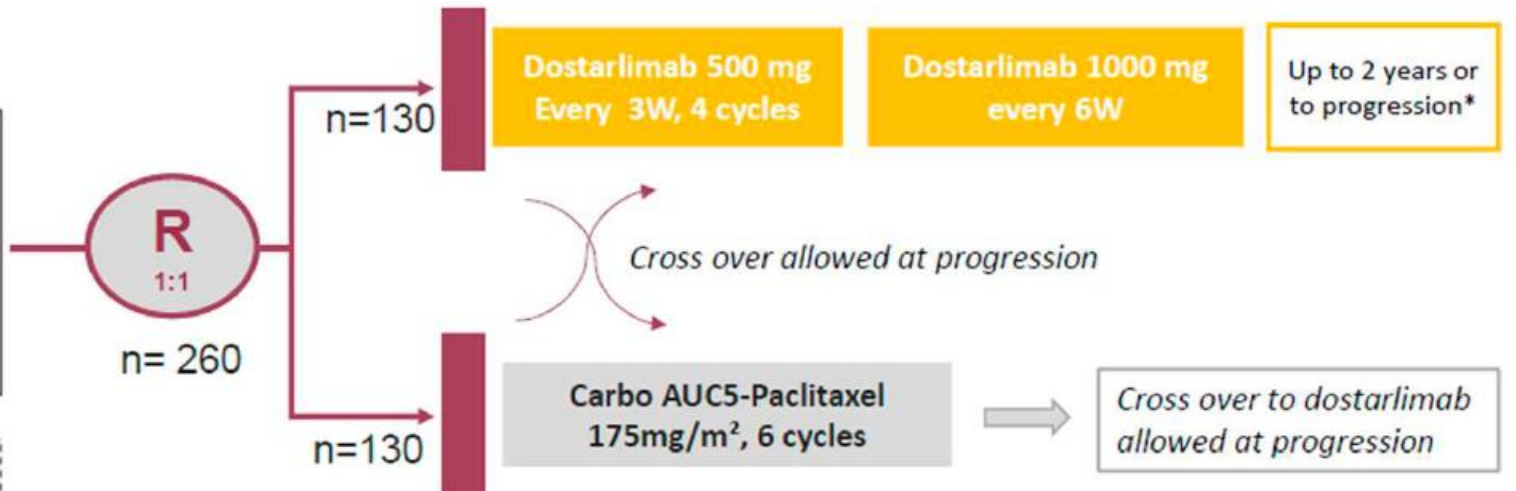
- **Chimiothérapie + anti-PD-1 en 1ere ligne : 3 études de phase III**
 - Bénéfice +++ chez les dMMR
 - Penser à DOMENICA !!
 - Bénéfice + chez les pMMR (anti PD-1 > anti PD-L1)
- **Maintenance par PARPi ou anti-PDL1 + PARPi ?**
 - UTOLA : étude négative en ITT, sous groupe HRD p53 à explorer
 - DUO-E : bénéfique en PFS de l'olaparib + durvalumab chez pMMR, PDL1+

DOMENICA

- Endometrial cancer
- MMR deficient (local IHC, confirmed by centralized analysis)
- Metastatic/ advanced
- Stage IIIA to IIIC2 or Stage IV, Relapse

Stratification factors:

- CT adj/ yes- no
- Previous pelvic irradiation/ yes- no
- Disease status / newly diagnosed advanced - relapse



Primary endpoint

PFS by RECIST V1.1 **
BICR-assessed

Secondary endpoints

- **OS (key secondary endpoint)**
- PFS2
- Quality of life,
- ORR, DoR, DCR,
- TFST, TSST,
- Self-reported toxicity PRO-CTC-AE,
- Safety and tolerability,
- PK, immunogenicity

Exploratory endpoints

Efficacy, safety and PROs according to geriatric assessment
Efficacy according to biomarkers of interest
Translational (MSI, immune signature)

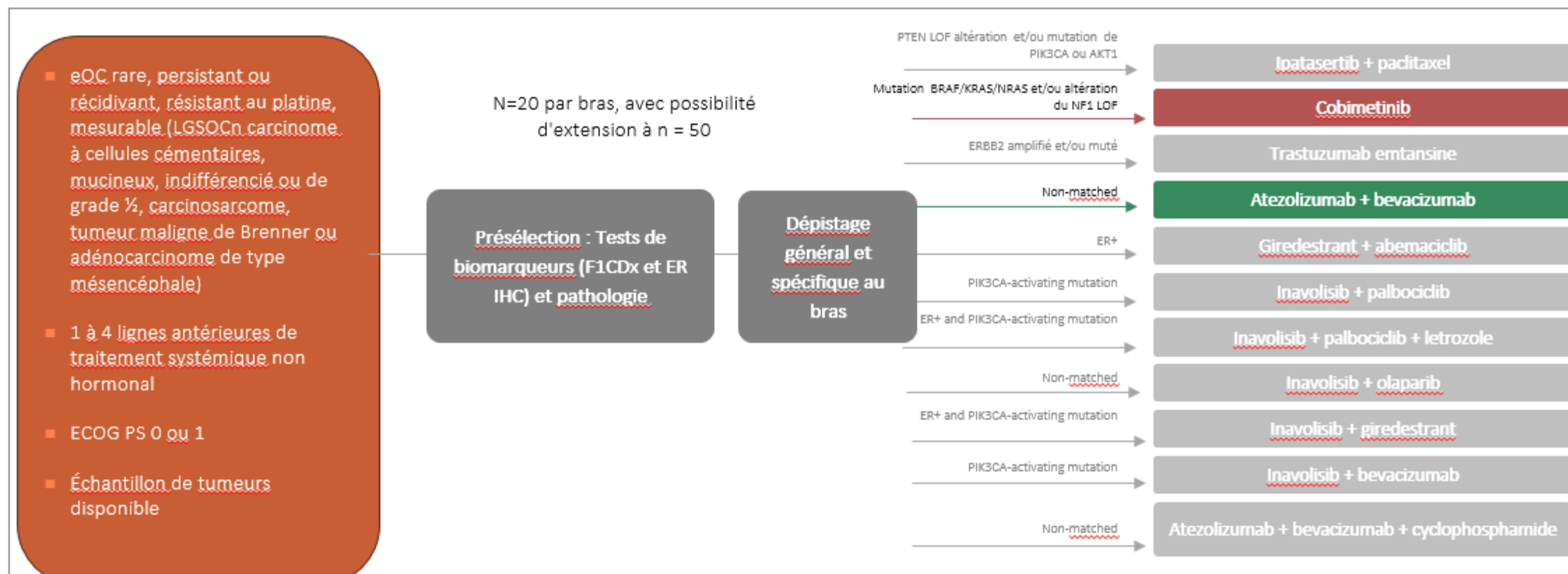
* Continued treatment with dostarlimab beyond 2 years may be considered case by case, only after discussion with the sponsor and its agreement.

** Radiologic scans ~6 weeks up to 6 months, then ~9 weeks up to 1 year or progression and then ~12 weeks thereafter until progression.

Ovaire

Etude BOUQUET phase 2 internationale dans les tumeurs rares de l'ovaire: résultat de 2 cohortes

- Dans cette phase 2 internationale, le traitement est attribué en fonction des anomalies moléculaires, et un traitement par atézolizumab + bévacizumab était prévu pour les patientes sans anomalies identifiées

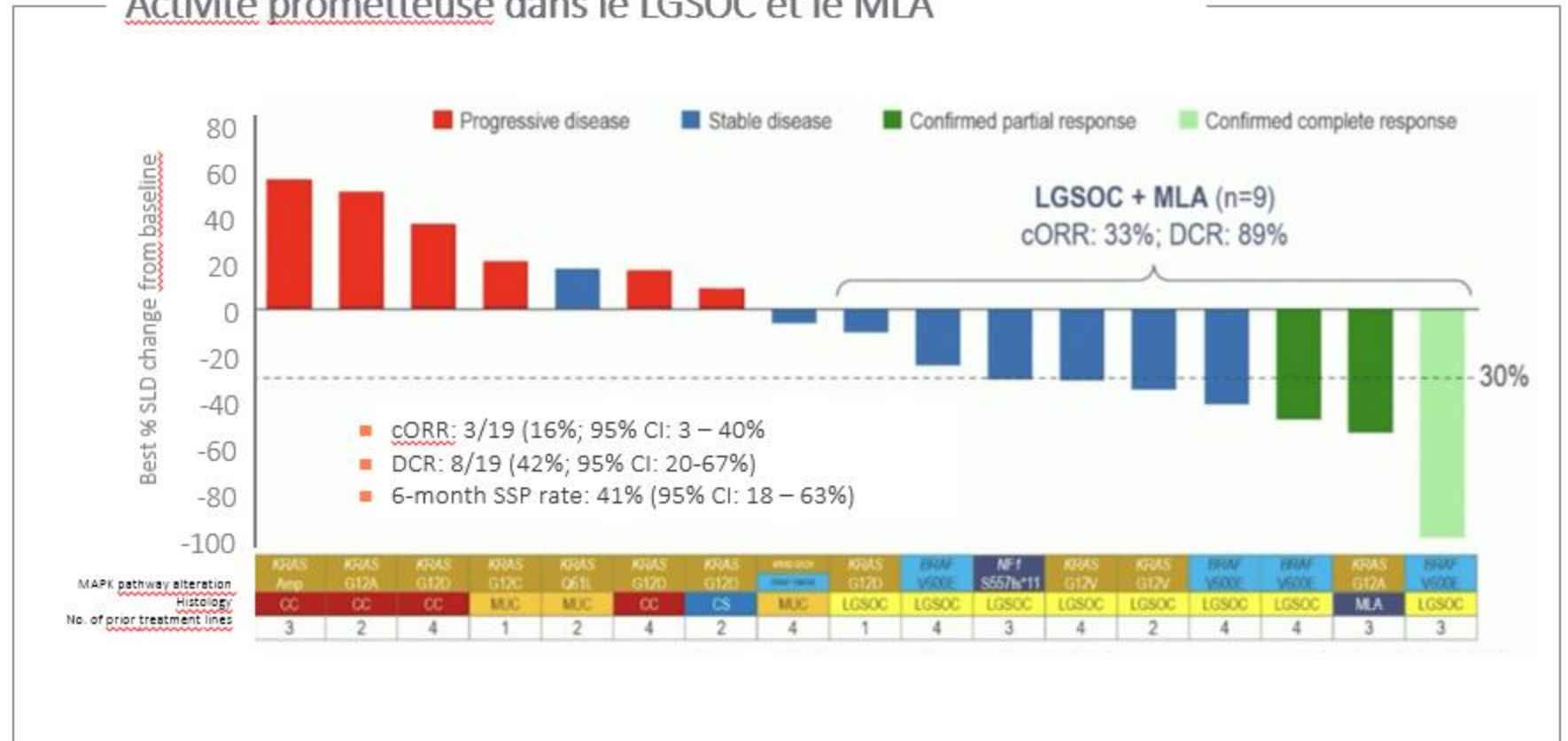


Cohorte cobimetinib (n=20) : taux de réponse

Suivi médian : 6,9 mois

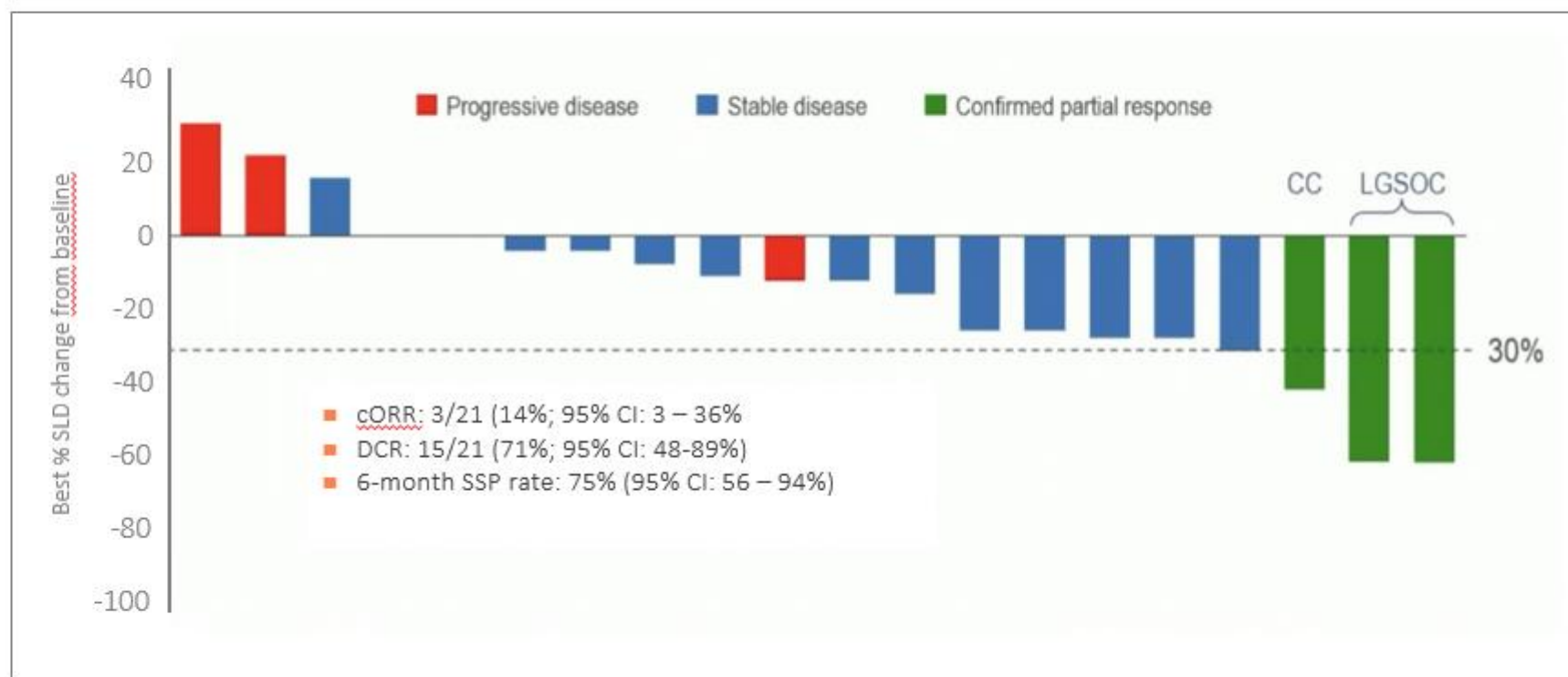
- Cobimetinib oral 60mg/jour, jours 1-21 q28d
- 8 LGSOC, 5 MUC, 5 CC, 1 CS, 1 MLA
- 65% ≥ 65 ans
- Durée médiane du traitement : 3,6 mois

Activité prometteuse dans le LGSOC et le MLA



Cohorte atézo + béva (n=21) : taux de réponse

- IV atezolizumab 1200 mg jour 1 q21d + IV bevacizumab 15mg/Kg jour 1 q21d
- 15 LGSOC, 3 CC, 2 MUC, 1 CS
- 48% ≥ 3 lignes de traitement antérieures
- Âge médian : 51 ans (24% ≥ 65 ans)
- Durée médiane du traitement : 6,3/6,9 mois

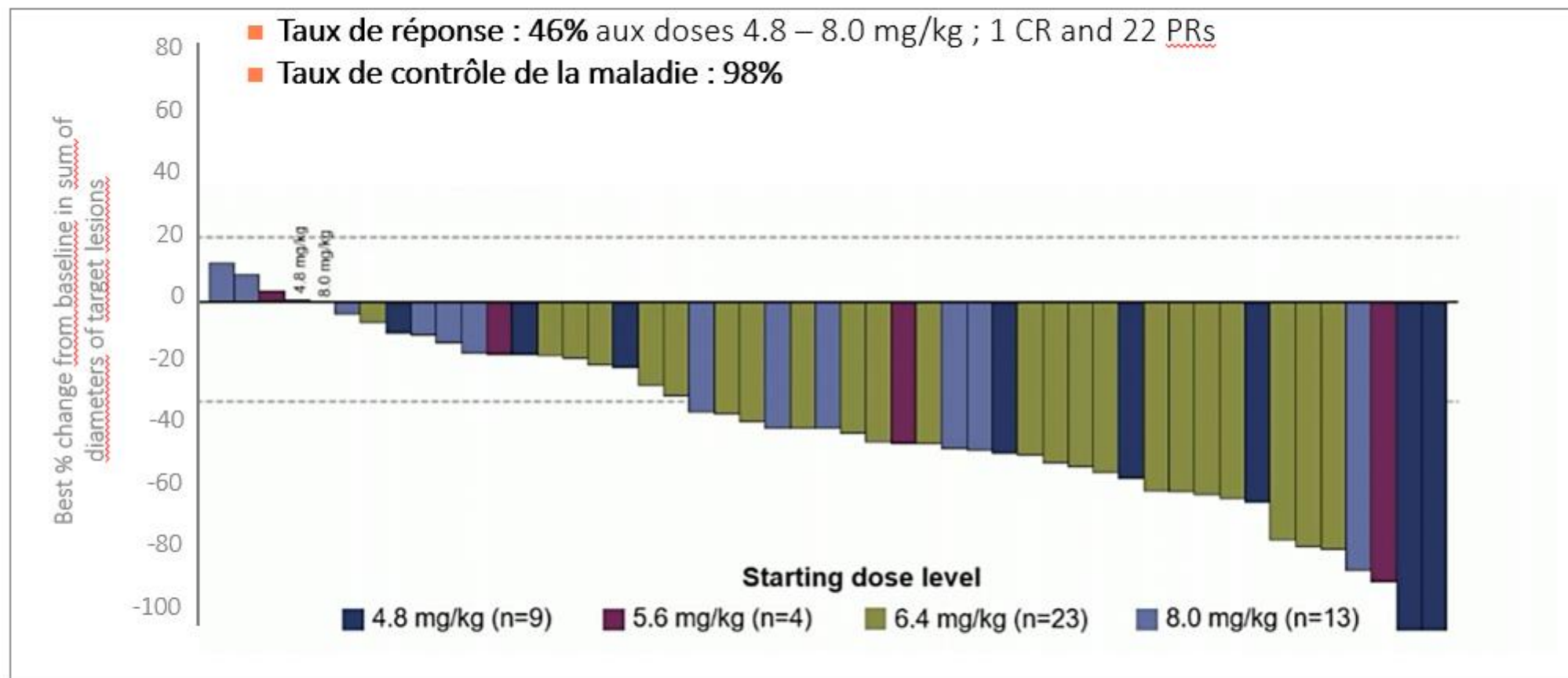


Résultats insuffisants : projet d'ajouter l'endoxan métronomique pour stimuler la mort cellulaire et potentialiser la réponse immunitaire

Raludotatug deruxtecan (R-DXd ; DS-6000) en monothérapie chez les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire déjà traité (OVC¹)

- ADC : IgG1 anti CDH6 humanisé, inhibiteur de topo isomérase 1
- CDH6 exprimée dans 65-86% des cancers de l'ovaire
- Phase 1 :
 - ▶ Recherche de dose chez 60 patientes,
 - ▶ 91.7 % platine résistantes,
 - ▶ 4 traitements antérieurs en médiane
 - ▶ 68% pré traitées par bevacizumab
 - ▶ 65% pre-traitées par inhibiteur de PARP

Efficacité très encourageante



- Délai médian de réponse : 6 semaines (95% CI: 5 – 11)
- DDR médiane : 11.2 mois (95% CI: 3.0 – NE)
- SSP médiane : 7.9 mois (95% CI: 4.4 – 12.4)

Phase 3 prévue dans le cancer de l'ovaire platine résistant



Post ESMO 2023 GYNECO

Dr Jean-David Fumet

Le 30/11/2023

*Département d'oncologie médicale
CLCC Georges-François Leclerc - Dijon*

