

Les « Scoops » en Oncologie Digestive

Cancer colo-rectal métastatique

Dr Aurélie FERRU

Oncologie médicale – CHU Poitiers



Liens d'intérêts

- IPSEN
- NOVARTIS
- SERVIER
- AMGEN
- SANOFI

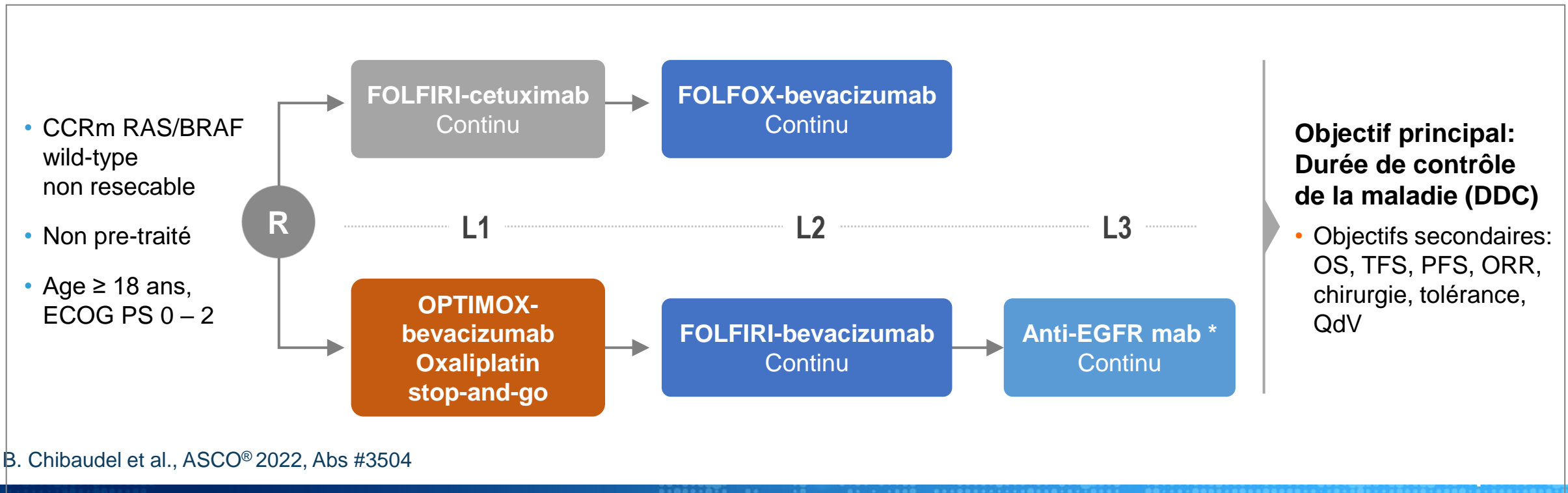
- Stratégie RAS sauvage
 - STRATEGIC 01 : essai multiligne
 - PARADIGM

- Tri-chimio+Thérapie ciblée vs Bi-chimio+Thérapie ciblée
 - TRIPLETE
 - CAIRO 5

STRATEGIC 01 : Stratégie FIRE.3 ou TML?

■ Design de l'étude

* Les statuts RAS BRAF non disponibles à la randomisation autorisés si possible de les obtenir durant les 2 premiers cycles de traitement



STRATEGIC 01

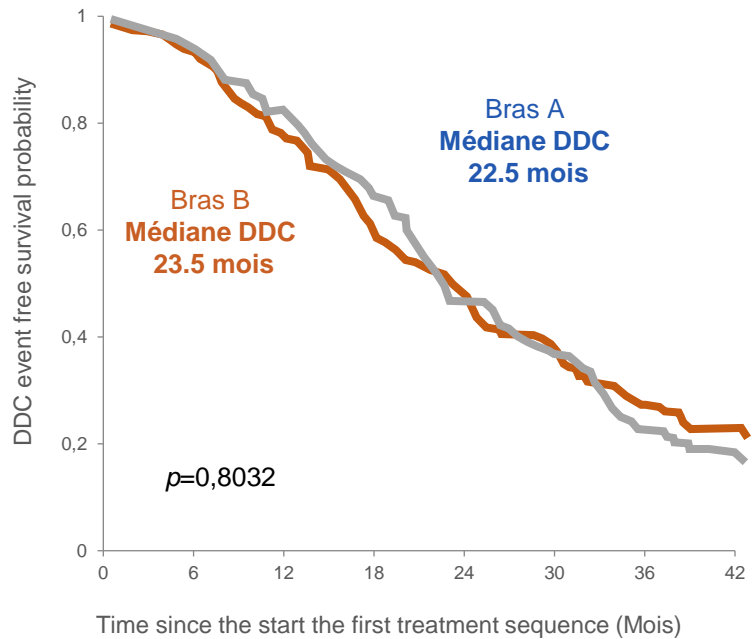
■ Caractéristiques des patients

		Patients N = 263	Bras A N = 131	Bras B N = 132
Age, médiane		64 (56-71)	63 (56-70)	64 (56-72)
Sexe M, n (%)		183 (69.6)	90 (68.7)	93 (70.5)
ECOG PS, n (%)	● 0	148 (56.3)	79 (60.3)	69 (52.3)
	● 1	102 (38.7)	46 (35.1)	56 (42.4)
	● 2	13 (4.9)	6 (4.6)	7 (5.3)
Score pronostique GERCOR, n (%)	● Bas risque	75 (29.0)	40 (30.5)	35 (26.5)
	● Intermédiaire	108 (41.9)	50 (42.0)	58 (43.9)
	● Elevé	75 (29.0)	36 (27.5)	39 (29.5)
Latéralisation tumorale, n (%)	● Gauche	208 (82.3)	96 (77.4)	112 (88.2)
	● Droit	36 (14.3)	23 (18.6)	13 (10.2)
	● Double	7 (2.8)	5 (4.0)	2 (1.6)
Synchrone, n (%)		209 (79.5)	104 (79.4)	105 (79.5)
Site Métastatique unique, n (%)		124 (47.1)	70 (53.4)	54 (40.9)
Foie seul, n (%)		101 (38.4)	54 (41.2)	47 (35.6)

■ Efficacité - Suivi médian : 51,2 mois

DDC

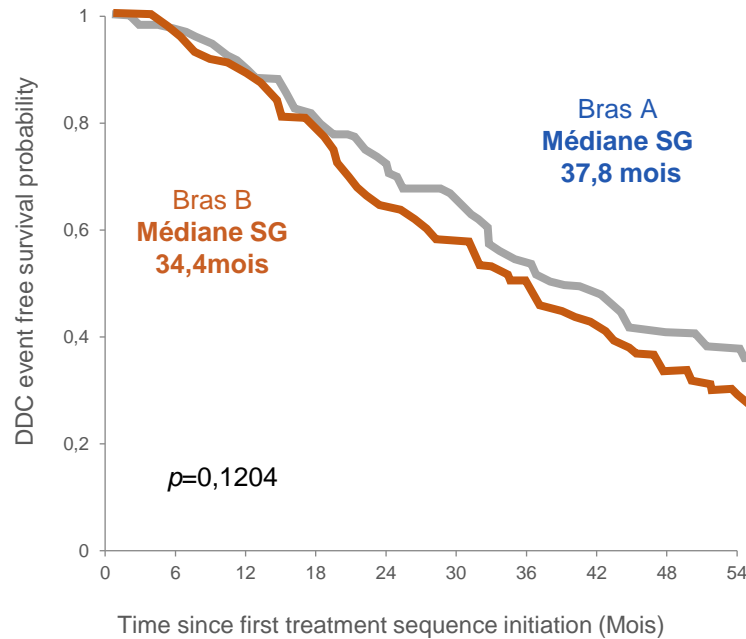
En 1 ^{ère} L	N	Events	Médiane	HR (95% CI)
FOLFIRI-cetux	131	94	22,5	20,1-27,1
OPTIMOX-beva	132	94	23,5	17,9-26,2



Nb à risque							
131	113	94	72	49	35	20	16
132	115	89	63	50	38	24	19

SG

En 1 ^{ère} L	N	Events	Médiane	HR (95% CI)
FOLFIRI-cetux	131	82	37,8	32,2-47,7
OPTIMOX-beva	132	95	34,4	27,6-42,2

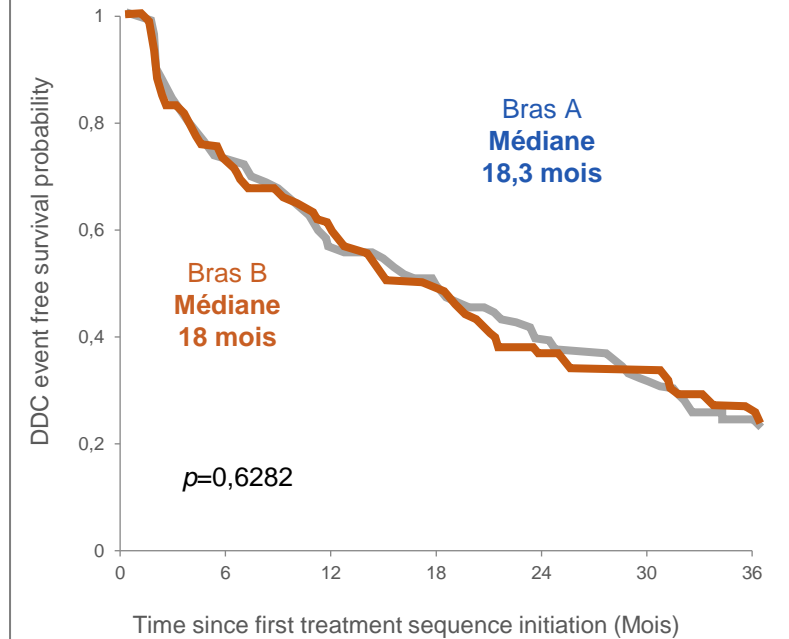


Nb à risque										
131	126	116	102	90	78	59	47	36	26	
132	126	113	99	80	69	49	39	29	22	

QoL

(temps jusqu'à détérioration définitive)

En 1 ^{ère} L	N	Events	Médiane	HR (95% CI)
FOLFIRI-cetux	110	92	18,3	11,3-23,7
OPTIMOX-beva	110	95	18,0	12,4-21,0



Nb à risque							
110	78	60	51	38	29	22	
110	78	64	53	37	33	25	

■ Réponse et tolérance

Taux de réponse

	Bras A	Bras B	p-value
L1			
Induction	FOLFIRI-cetux. 82.4	mFOLFOX7-bev. 69.7	< .001
Reintroduction	59.1	32.8	.046
L2	mFOLFOX6-bev. 21.2	FOLFIRI-bev. 18.3	.734
L3		Cetux. +/- irinotecan ou panitumumab 14.6	na

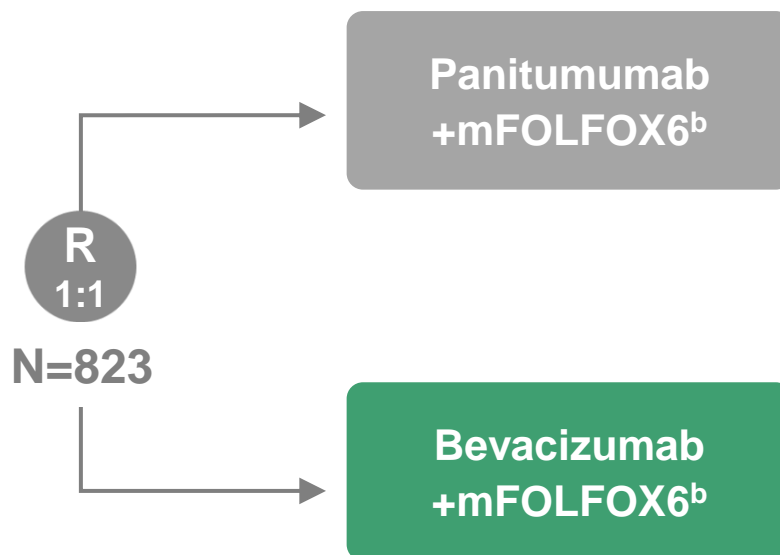
	Bras A	Bras B	p-value
Any AE, any grade	99.2	97.7	.622
Any grade 3-4	72.7	72.0	.902
Any serious AE	46.9	53.8	.266

PARADIGM : FOLFOX avec panitumumab ou bevacizumab ?

Phase 3, randomized, open-label, multicenter study (NCT02394795)

Patients CCRm RAS WT

- Non opérables
- Pas de chimio antérieure
- Age: 20–79 ans
- ECOG PS: 0–1
- 1 lésion évaluable
- Espérance de vie > 3 mois



Objectif principal :

- SG: colon gauche et si + , analyse en population globale

Objectif principal :

- SSP, RR, DOR, R0 résection: colon gauche et population globale
- Tolérance: population globale

Objectifs exploratoires:

- ETS, depth of response, DCR : colon gauche et population globale

Stratification

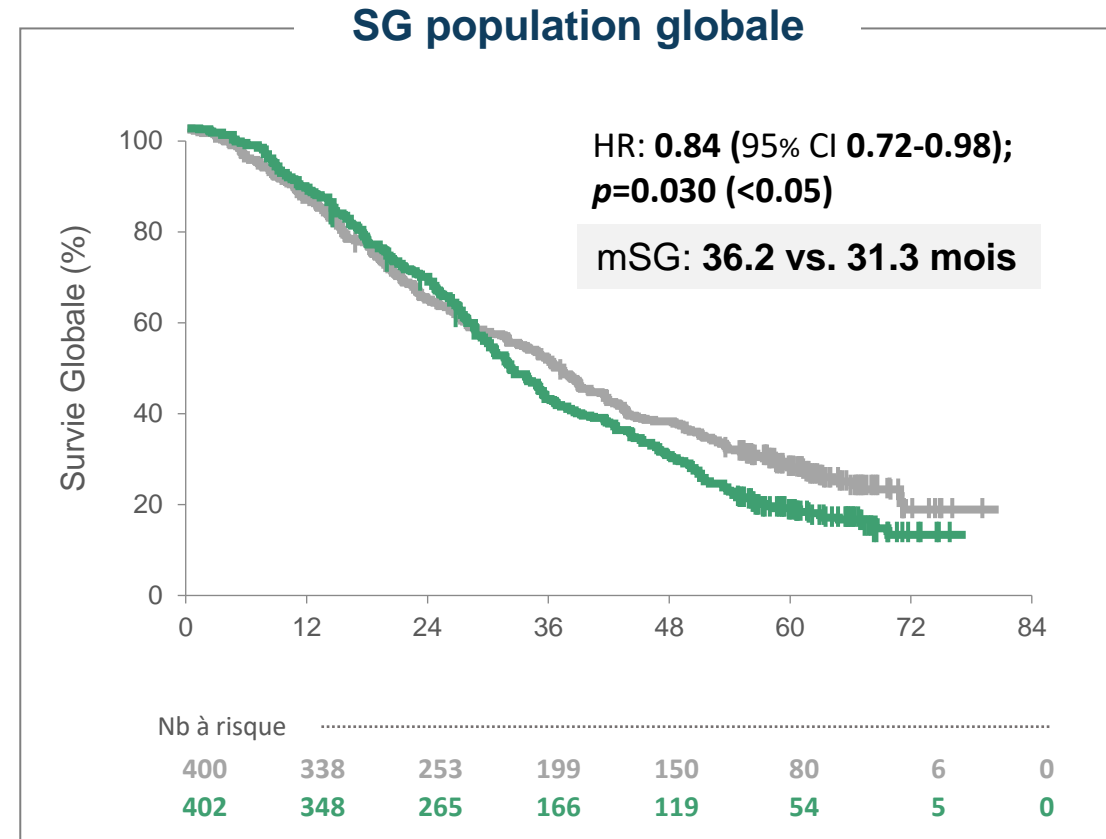
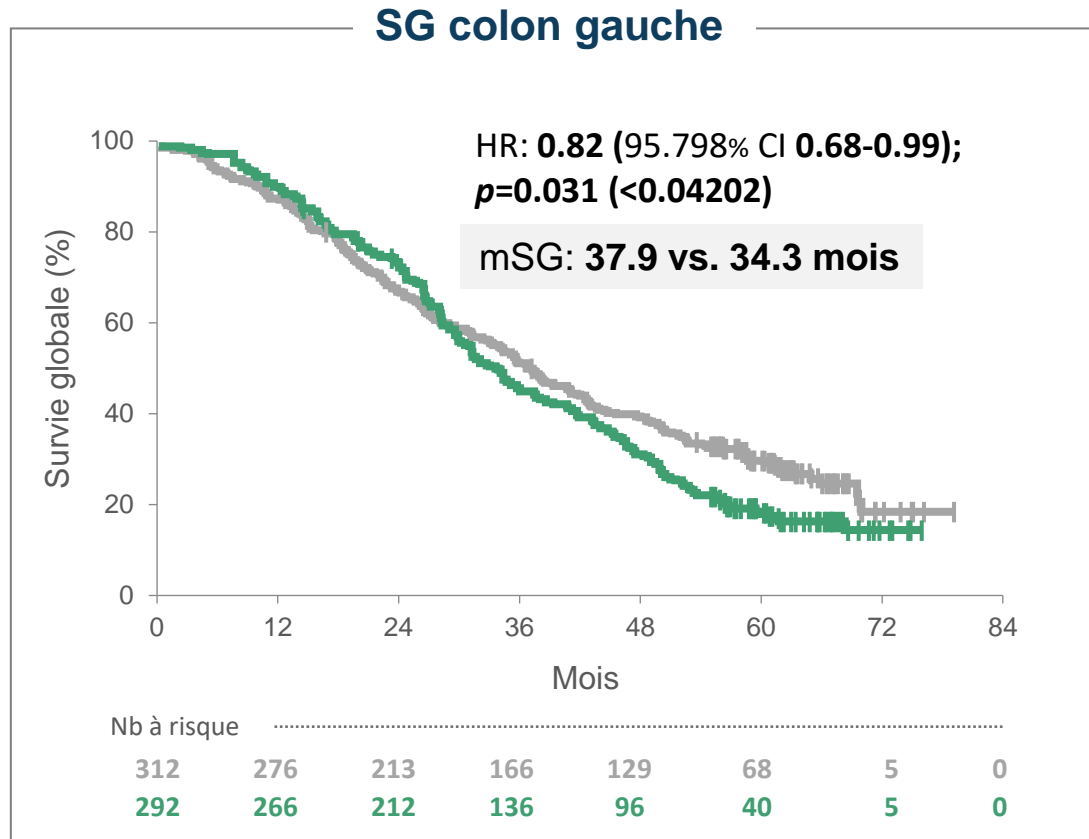
- Institution
- Age: 20–64 vs 65–79 ans
- Métastases hépatiques : présent vs absent

■ Caractéristiques des patients

Caractéristiques		Colon gauche		Population globale	
		Panitumumab + mFOLFOX6 (n=312)	Bevacizumab + mFOLFOX6 (n=292)	Panitumumab + mFOLFOX6 (n=400)	Bevacizumab + mFOLFOX6 (n=402)
Age, n (%)	20-64	138 (44.2)	127 (43.5)	164 (41.0)	168 (41.8)
	65-79	174 (55.8)	165 (56.5)	236 (59.0)	234 (58.2)
Sexe, fem, n (%)		104 (33.3)	91 (31.2)	148 (37.0)	134 (33.3)
ECOG performance status, n (%)	0	261 (83.7)	231 (79.1)	328 (82.0)	319 (79.4)
	1	51 (16.3)	61 (20.9)	71 (17.8)	83 (20.6)
Localisation, n (%) ^a	Gauche	312 (100.0)	292 (100.0)	312 (78.0)	292 (72.6)
	Droite	0	0	84 (21.0)	103 (25.6)
N sites métastatiques, n (%)	1	155 (49.7)	147 (50.3)	196 (49.0)	194 (48.3)
	≥2	157 (50.3)	145 (49.7)	204 (51.0)	208 (51.7)
Sites métastatiques, n (%)	Foie	225 (72.1)	206 (70.5)	275 (68.8)	278 (69.2)
	Foie exclusif	90 (28.8)	89 (30.5)	105 (26.3)	113 (28.1)
Traitement antérieur n (%)	Résection primitif	185 (59.3)	193 (66.1)	239 (59.8)	272 (67.7)
	Radiothérapie	2 (0.6)	2 (0.7)	2 (0.5)	3 (0.7)
	CT adjuvante	17 (5.4)	16 (5.5)	22 (5.5)	20 (5.0)

- Survie globale

Objectif principal atteint Panitumumab > Bevacizumab pour SG



➤ **Pas de différence de survie pour les colons droits [HR:1.09 (95% CI, 0.79-1.51)]**

Phase 3, randomized, open-label, multicenter study (NCT02394795)

■ Réponse et PFS

	Côlon gauche		Population globale	
	Panitumumab + mFOLFOX6 (n=308)	Bevacizumab + mFOLFOX6 (n=287)	Panitumumab + mFOLFOX6 (n=394)	Bevacizumab + mFOLFOX6 (n=397)
Taux de Réponse, % (95% CI)	80.2 (75.3-84.5)	68.6 (62.9-74.0)	74.9 (70.3-79.1)	67.3 (62.4-71.9)
Difference (95% CI)	11.2 (4.4-17.9)		7.7 (1.5-13.8)	
DCR, % (95% CI)	97.4 (94.9-98.9)	96.5 (93.7-98.3)	94.9 (92.3-96.9)	95.5 (92.9-97.3)
Durée de réponse médiane, (95%CI)	13.1 mo (11.1-14.8)	11.2 mo (9.6-13.1)	11.9 mo (10.5-13.4)	10.7 mo (9.5-12.2)
Taux de résection curative, [†] % (95% CI)	18.3 (14.1-23.0)	11.6 (8.2-15.9)	16.5 (13.0-20.5)	10.9 (8.1-17.1)

Pas de différence significative en PFS pour les colons gauches (13.7 vs 13.2) et en population globale (12.9 vs 12)

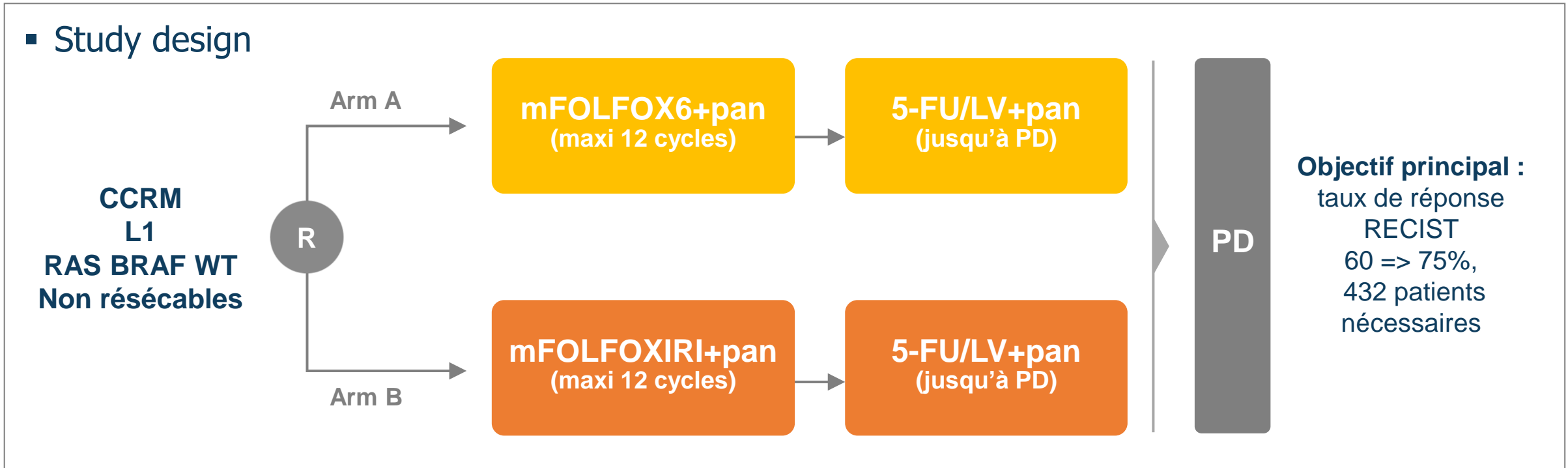


STRATEGIC 01 & PARADIGM : conclusions stratégie RAS sauvage

- **STRATEGIC-01** : première étude de phase III comparant des stratégies standards de traitement multilignes chez les patients KRAS/NRAS/BRAF wild-type
 - Cette séquence permettait de meilleurs taux de réponses (**82.4 vs 69.7%**) et une tendance à une meilleure survie globale (**37.8 vs 34.4 mois**)
- **PARADIGM** : étude japonaise : L'association FOLFOX+ PANITUMUMAB est supérieure à l'association FOLFOX + BEVACIZUMAB en L1 de traitement du CCRm gauche RAS non mutés. Concernant les colons droits, il n'y avait pas de différence de survie globale entre les groupes FOLFOX + bevacizumab et FOLFOX + panitumab
- Pour ces 2 études :
 - Les taux de réponse et de résection secondaires étaient supérieurs dans le bras PANITUMUMAB
 - La fréquence de survenue d'effets secondaires et la qualité de vie étaient similaires avec les 2 stratégies
- Avenir : STOP and Go chimio+antiEGFR : données IMPROVE A. Avallone et al., ASCO[®] 2022, LBA #3503, essai de phase 2 à confirmer par essai de phase 3

TRIPLETE : Triplet avec panitumumab, mieux que doublet ?

Study design



Stratification :

- ECOG Performance Status (0-1 vs 2)
- Site tumeur (droit vs gauche)
- Sites Métastatiques (foie seul vs autre)

Phase 3, randomized, open-label, multicenter study (NCT02394795)

57 centres
Septembre 2017 à Septembre 2021

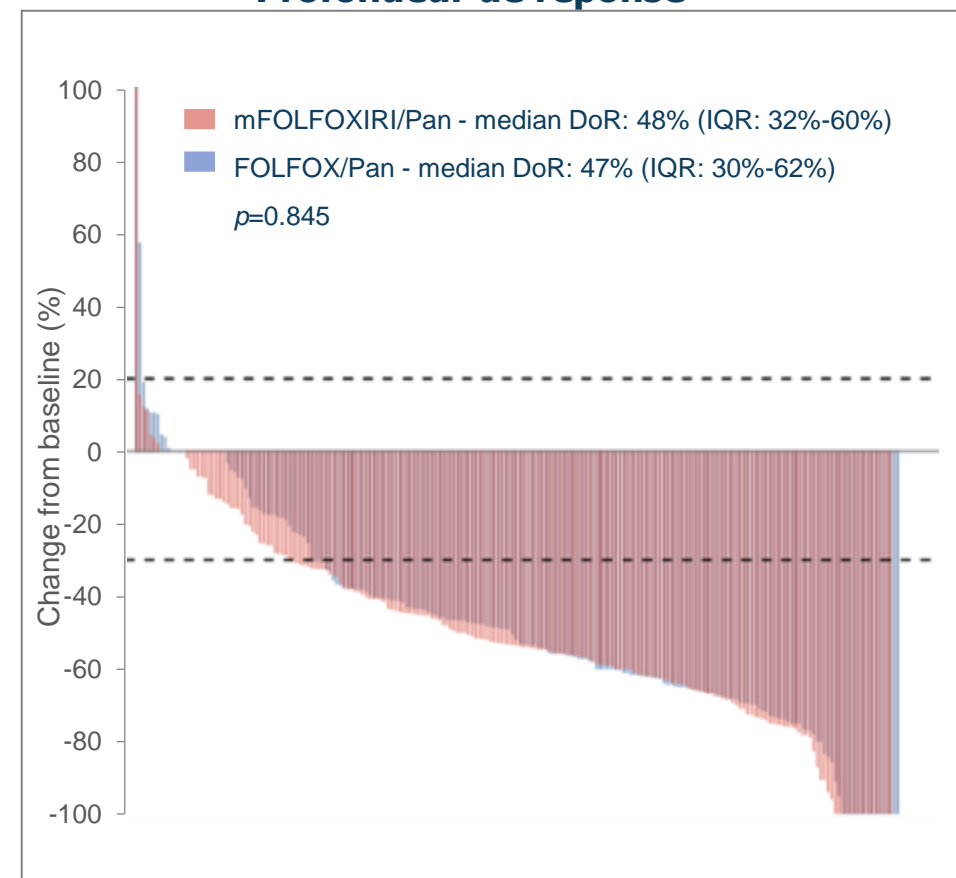
■ Caractéristiques patients

Caractéristiques, % patients	N=435	
	FOLFOX/Pan N = 217	mFOLFOXIRI/Pan N = 218
Sexe (M / F)	64 / 36	62 / 38
Age	59 (51 - 65)	59 (51 - 64)
ECOG PS (0 / 1-2)	80 / 20	84 / 16
Maladie métastatique synchrone (O / N)	88 / 12	87 / 13
Chimiothérapie adjuvante (O / N)	2 / 98	6 / 94
Résection du primitif (O / N)	43/57	51/49
N Sites Métastatiques (1 / >1)	48 / 52	47 / 53
Métastases hépatiques exclusives (O / N)	37 / 63	39 / 61
Site tumeur primitive (droit / gauche)	12 / 88	12 / 88
Statut MMR (pMMR / dMMR/ NE)	67 / 1 / 32	74 / 3 / 23

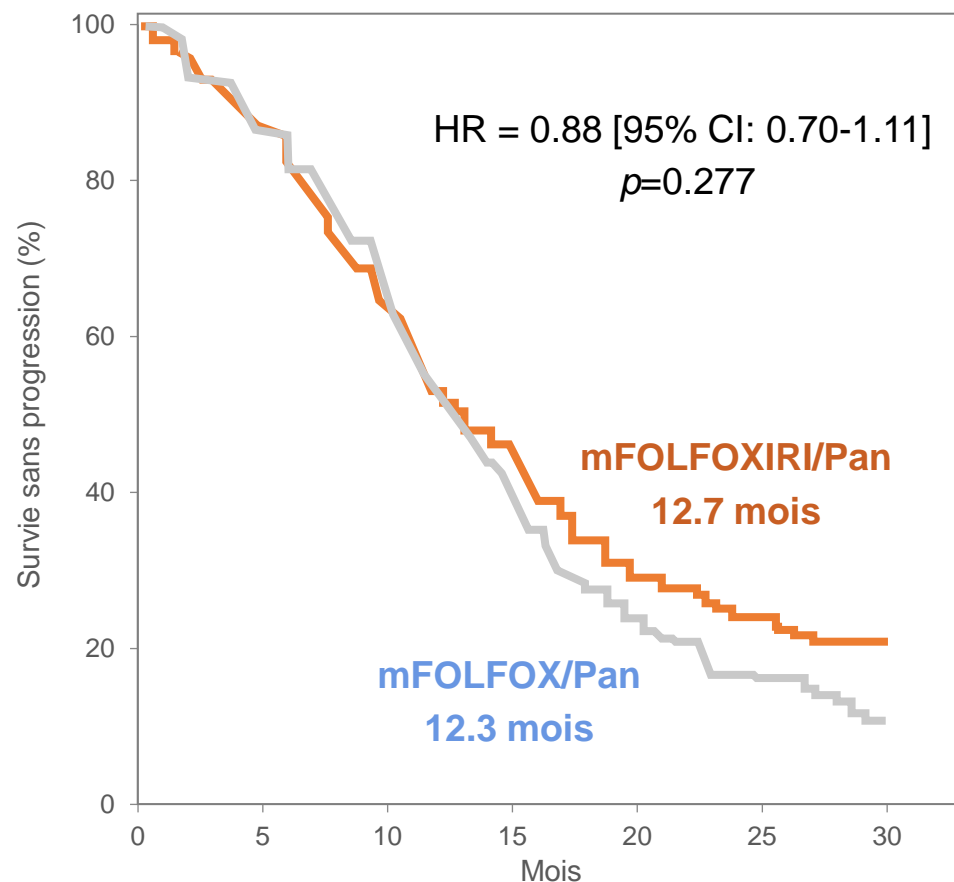
■ Efficacité : taux de réponse et résections secondaires

	FOLFOX/Pan N = 213	mFOLFOXIRI/Pan N = 218	OR [95%CI], p
R complète	7%	7%	
R partielle	69%	66%	
ORR	76%	73%	0.87 [0.56-1.34], p=0.526
Stabilité	17%	18%	
Progression tumorale	5%	5%	
Non évalué	2%	4%	
Résection R0	29%	25%	0.81 [0.53-1.23], p=0.317

Profondeur de réponse

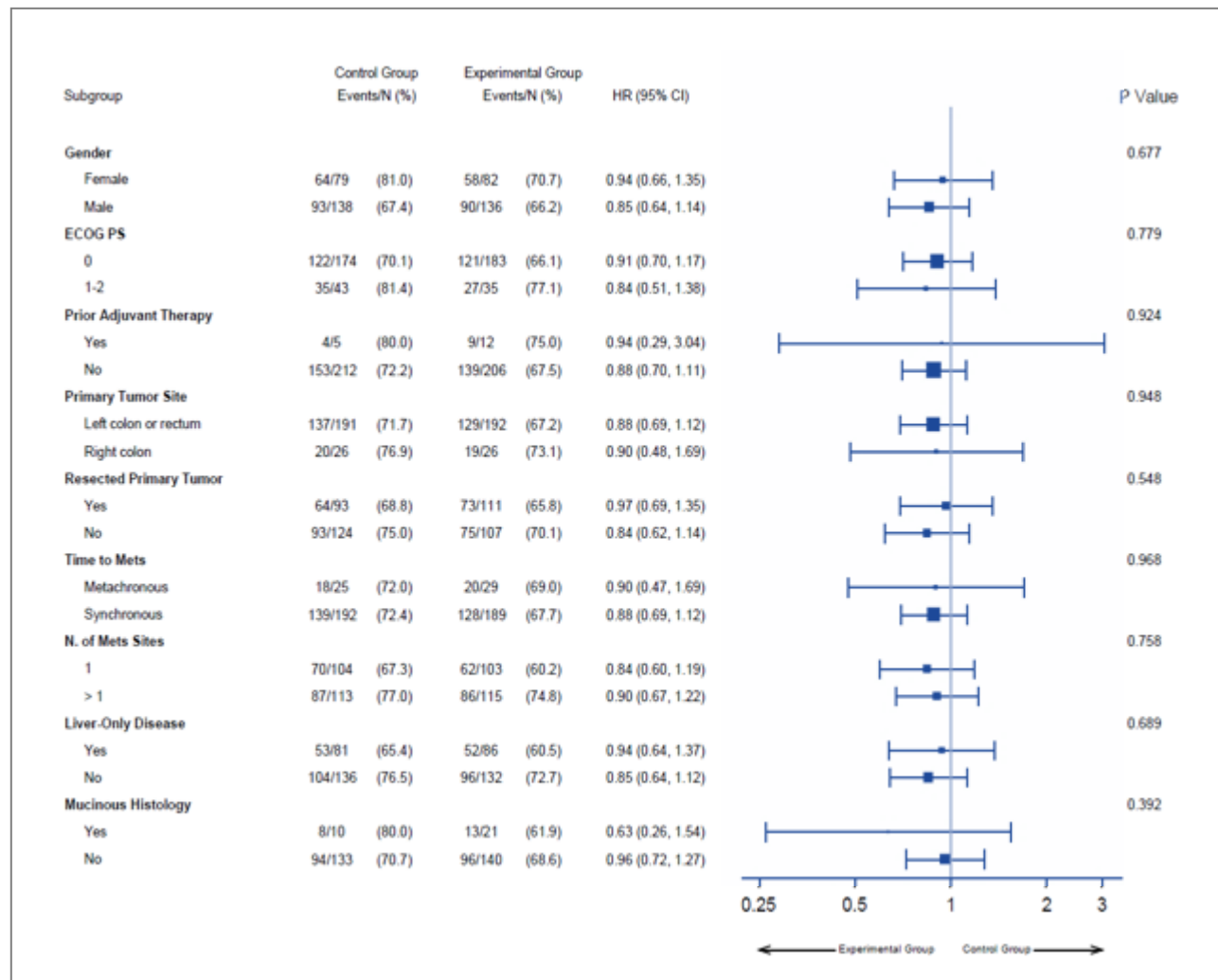


■ Efficacité : SSP et sous groupes



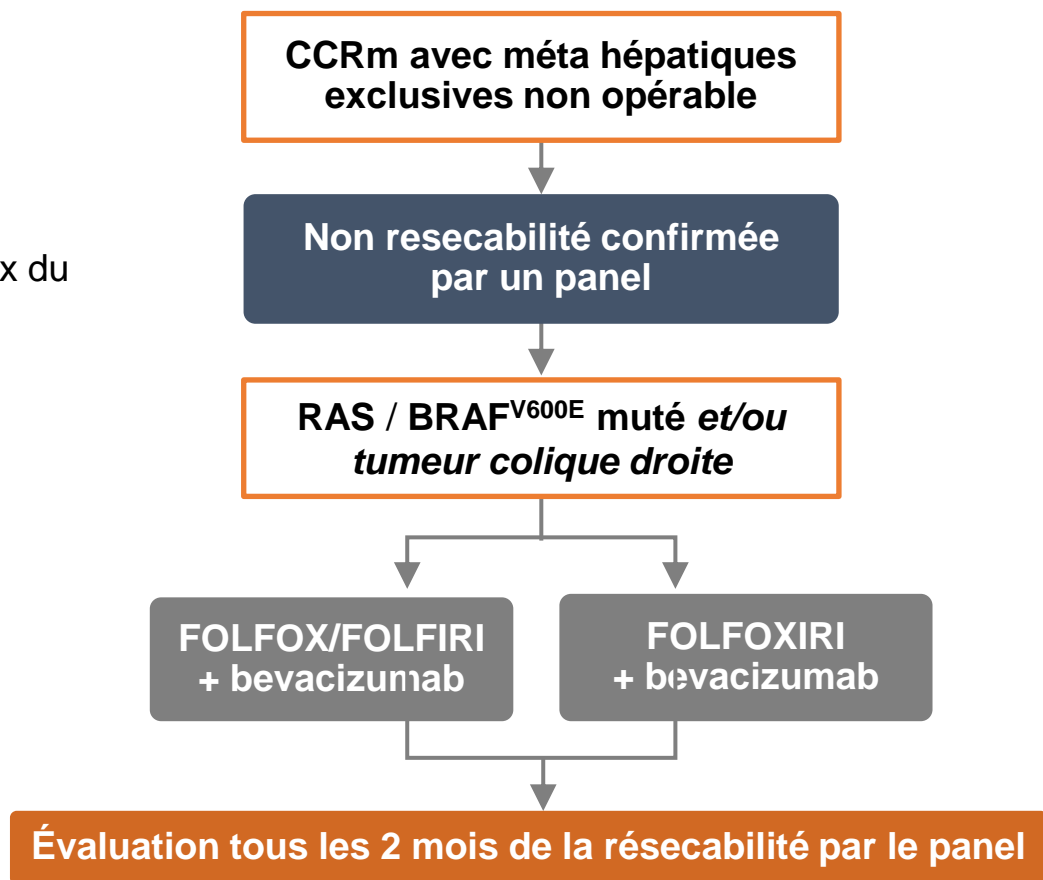
Nb à risque

	0	5	10	15	20	25	30
Control group	217 (0)	183 (5)	117 (24)	67 (34)	31 (45)	18 (48)	8 (53)
Experimental group	218 (0)	181 (7)	114 (28)	73 (38)	43 (43)	30 (49)	20 (55)



Study design

- Non résecabilité en un temps initiale, confirmée par le panel
- FOLFOX ou FOLFIRI selon choix du patient dans le bras controle
- Tous les traitements locaux autorisés (embolisation portale, hépatectomie en 2 temps, ablation (cryothérapie/RFA) percutanée combinée à la chirurgie ou non...)

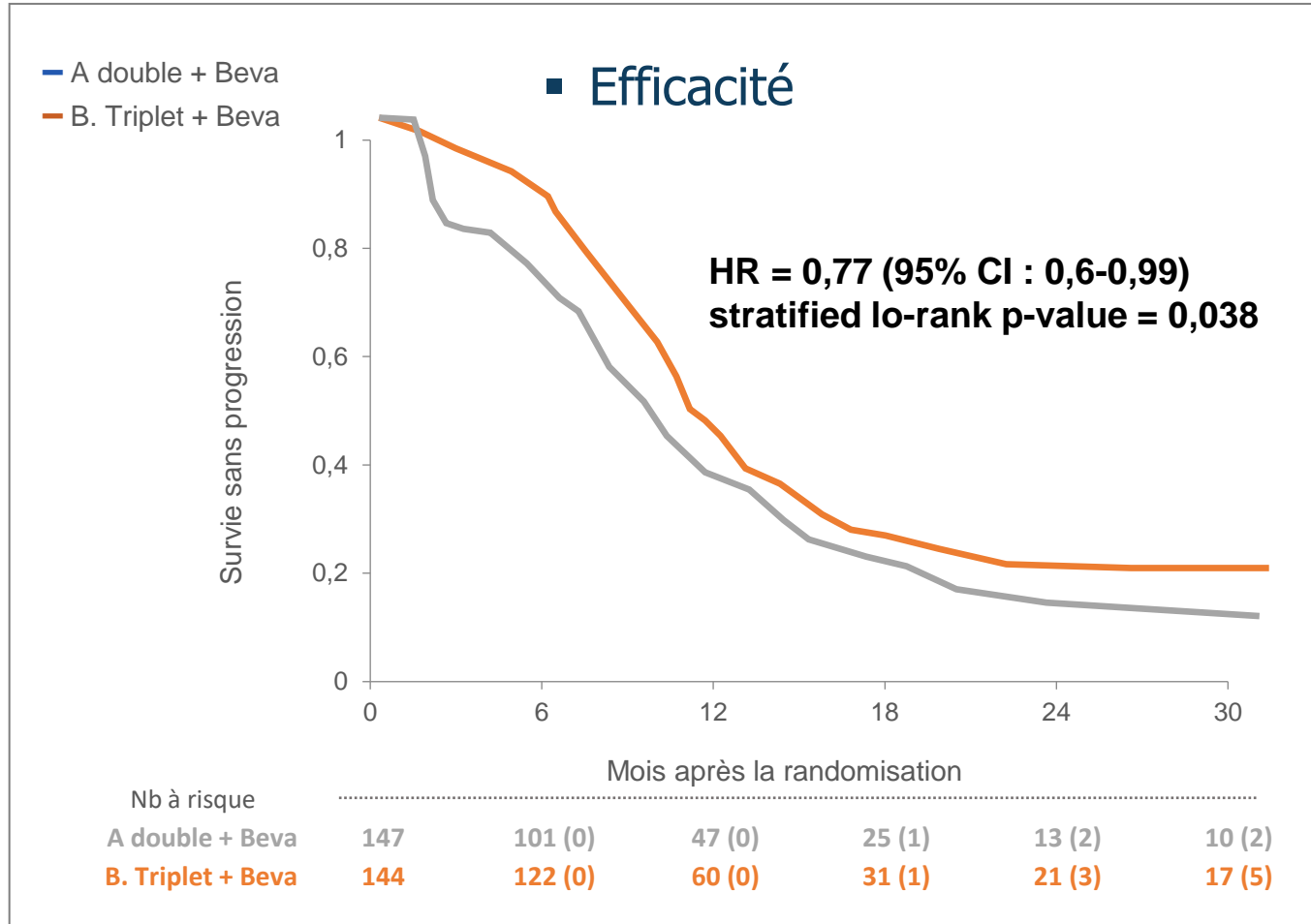


Stratification :

- Potentiellement vs non résecable
- LDH (normal vs anormal)
 - BRAF^{V600E} mutation (O vs N)
 - oxaliplatine vs irinotecan

Statistiques :

- Objectif principal PFS
- H0 PFS 8.7 mois
- HR 0.70
- 257 évènements,



PFS

- Suivi médian 41 mois
- FOLFOX/FOLFIRI + bevacizumab 9,0 mois
- FOLFOXIRI + bevacizumab 10,6 mois
- HR 0,77 ; 95 % CI 0,60-0,99 ; p = 0,038

ORR

- FOLFOX/FOLFIRI + bevacizumab 33,3 %
- FOLFOXIRI + bevacizumab 53,5 %
- P < 0,001

■ Traitements locaux

	FOLFOX/FOLFIRI + beva	FOLFOXIRI + beva	
n	147	144	
Résection +/- ablation	46 %	57 %	p = 0,08
Complications postopératoire	40 %	51 %	p = 0,19
Clavien Dindo grade ≥ 3	15 %	27 %	p = 0,08
Grade 5 (décès)	0 %	2 % (n = 3)	
N cycles d'induction (médiane, range)	7 (4-12)	6 (2-12)	
Chimiothérapie adjuvante	38 %	45 %	
Résection R0/1 +/- ablation	37 %	51 %	p = 0,02
Chirurgie en 2 temps	16 %	32 %	p = 0,04
PFS			
sans traitement local (n = 162)	7 mois	9 mois	
avec traitement local (n = 129)	11,9 mois	12,7 mois	

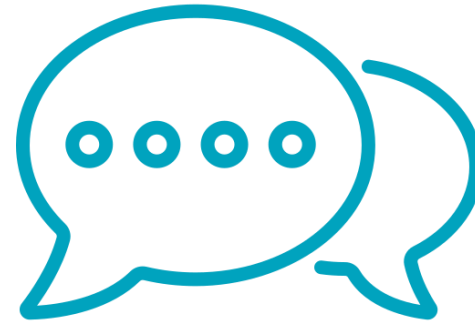
TRIPLETE et CAIRO 5 : conclusions tri-chimio

Population RAS et BRAF non mutés :

L'association tri-chimiothérapie avec le panitumumab n'est pas supérieure au FOLFOX+panitumumab (ORR : 76%, PFS 12.3 mois)

Population RAS et BRAF mutés et/colon droit avec métastases hépatiques exclusives :

La tri-chimiothérapie fait mieux que la double chimiothérapie associée au bevacizumab en termes de : taux de réponse, PFS, taux de chirurgie/destruction secondaire R0



Merci de votre attention

Place aux questions !