

Critères de décision du traitement médical dans le cancer colorectal métastatique

R2CD

Journée scientifique
Réseau Régional de
Cancérologie Digestive

Astrid Lièvre

Service des Maladies de l'Appareil Digestif
CHU Pontchaillou de Rennes - Université Rennes 1



Liens d'intérêt

- Honoraires conferences/board: Amgen, Astellas, Bayer, Astra-Zneca, BMS, Esteve, Ipsen, Incyte, Leo-pharma, Mylan, Pierre Fabre, Servier and Viatris.
- Transport/inscription/hébergement congrès: Bayer, Boehringer, Ipsen, Mylan, Pierre Fabre, Roche, Servier, Viatris
- Soutien à la recherche: Bayer, Lilly

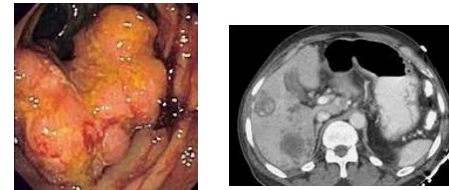
Critères de decision du ttt médical

patient



Cliniques
Biologiques
Pharmacogénétiques
Socio-professionnels
Choix

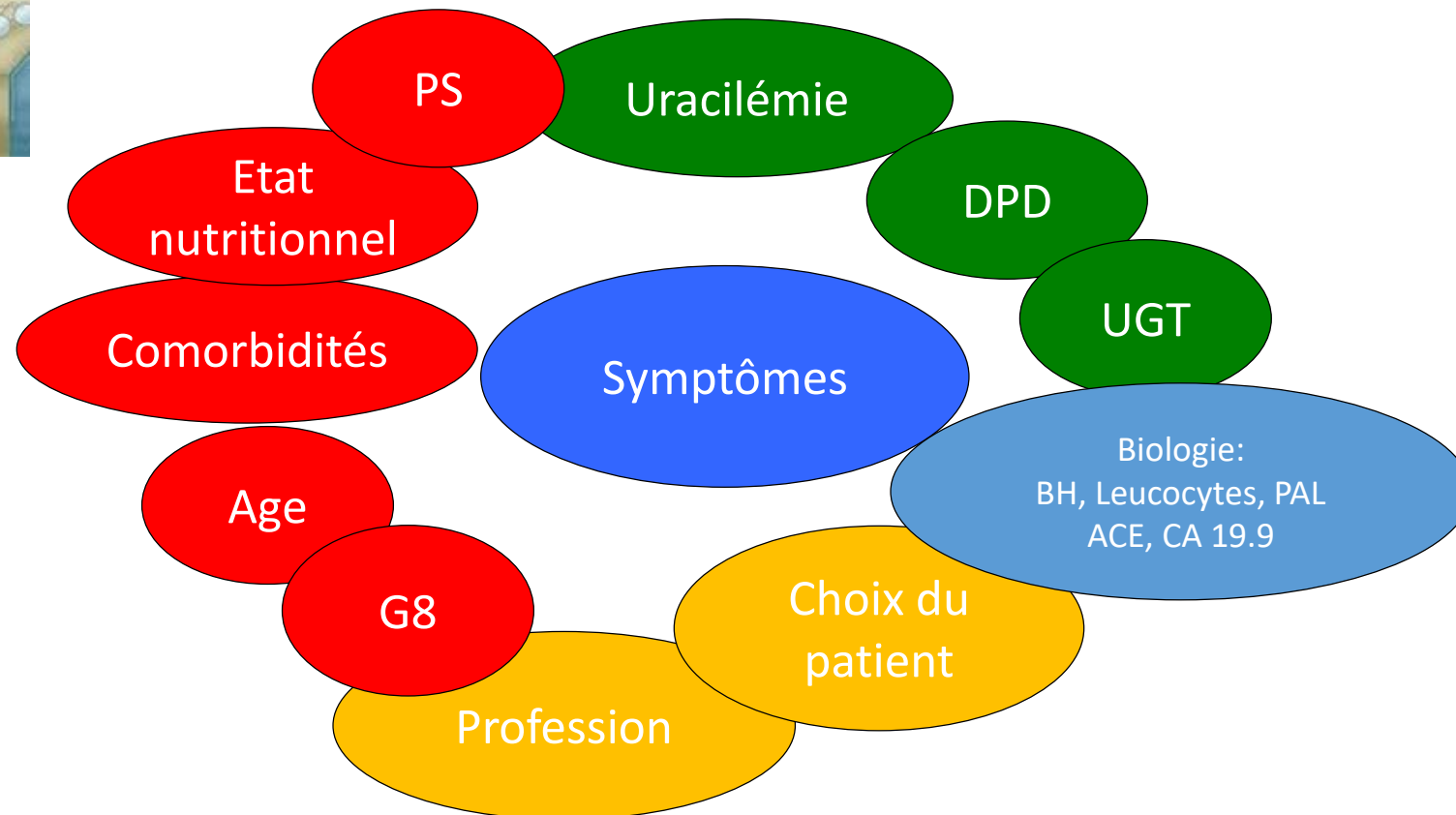
tumeur



Endoscopie
Imagerie
Moléculaires

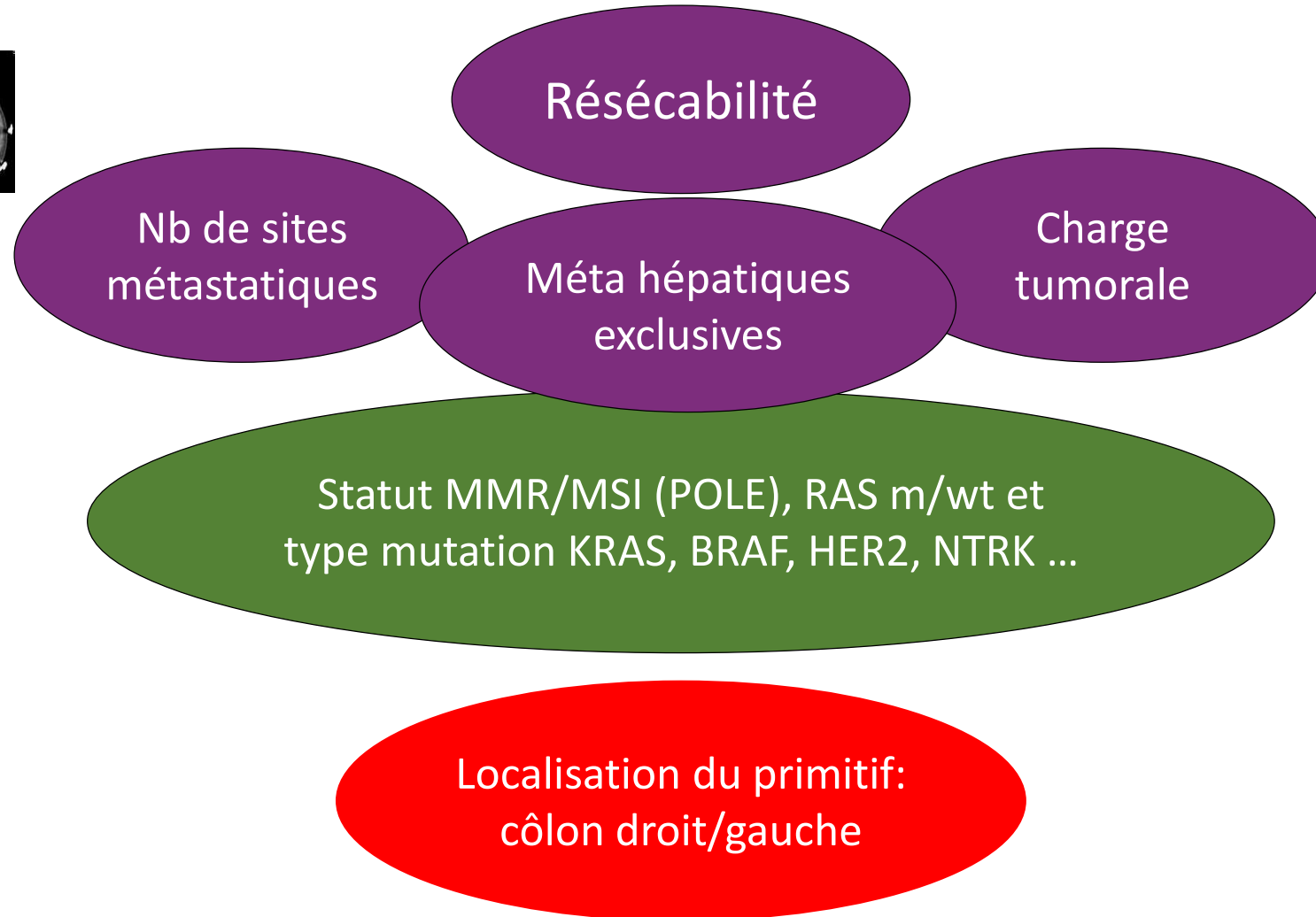
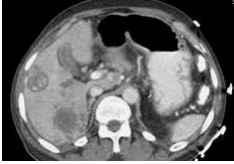
Critères de decision du ttt médical

patient



Critères de decision du ttt médical

tumeur



Critères de décision du traitement médical

Dans une perspective multi-lignes



Ligne 1



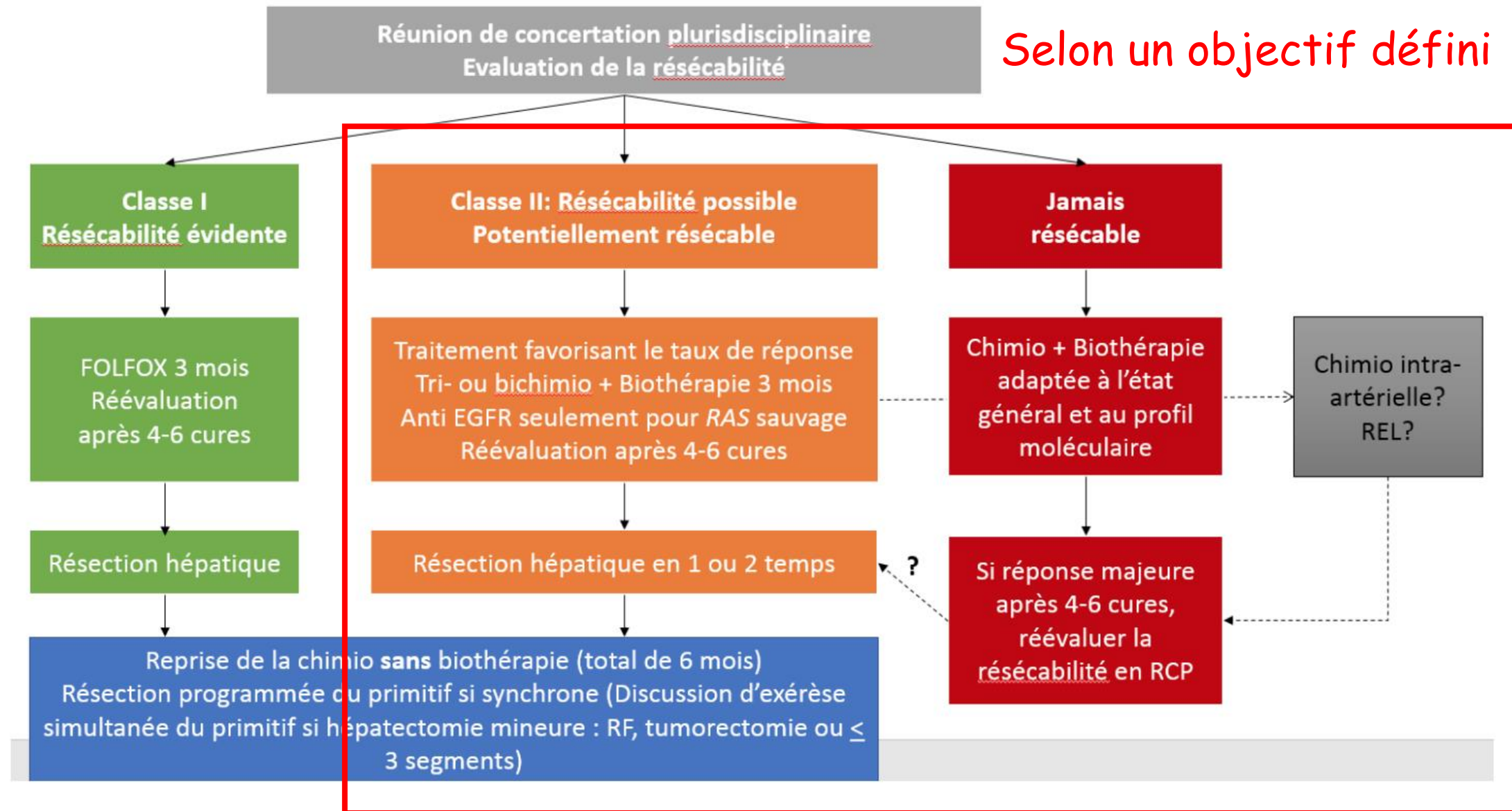
Ligne 2



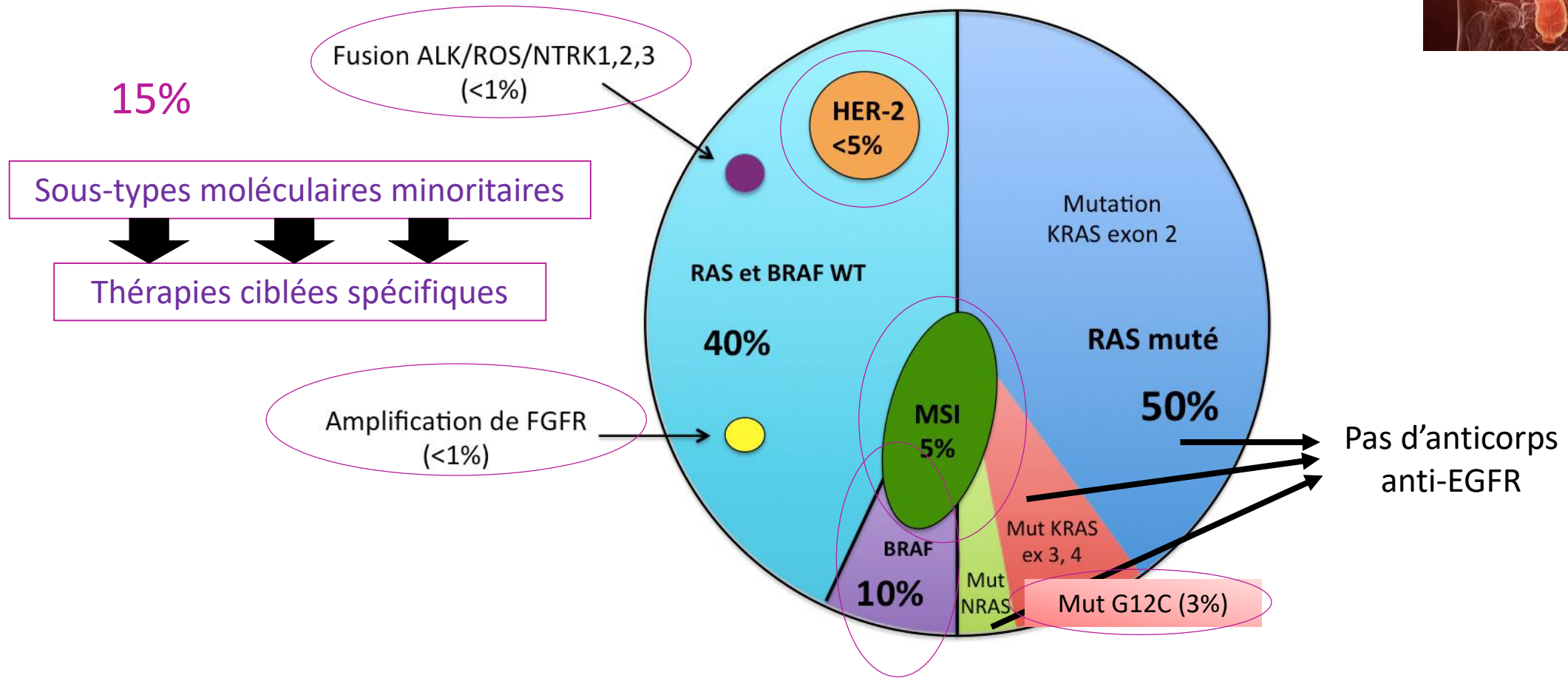
Ligne 3

Ligne 4

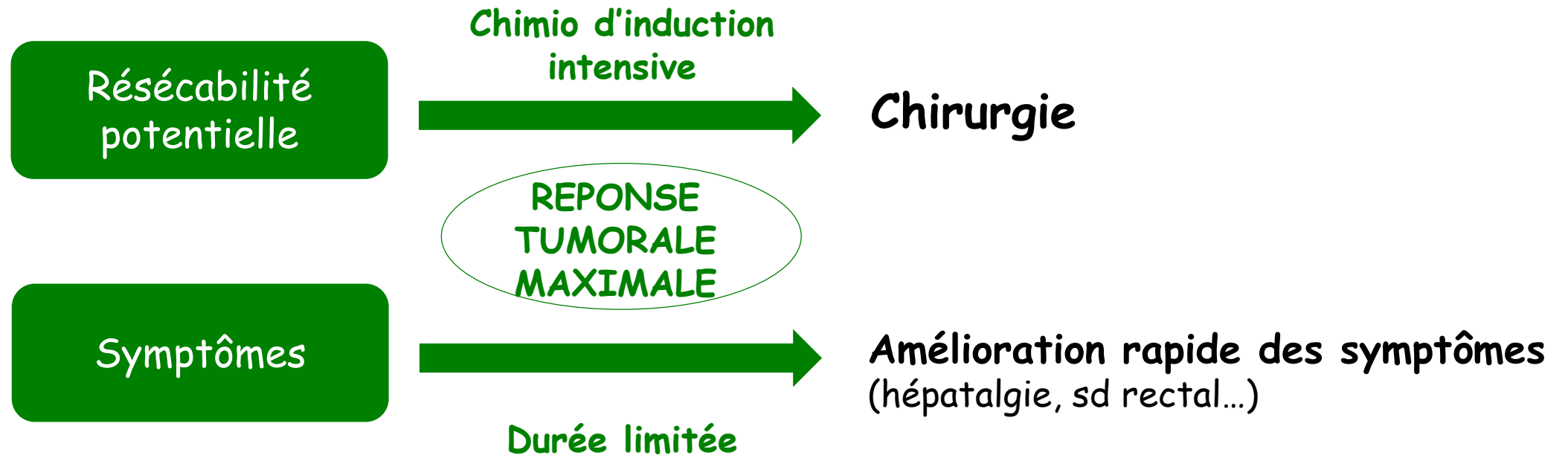
Traitement médical en dehors des métastases résécables d'emblée



Quel traitement pour quel type moléculaire?



En cas de résécabilité potentielle ou de symptômes



En cas de non résécabilité et en l'absence de symptôme



En cas de résécabilité potentielle ou de symptômes

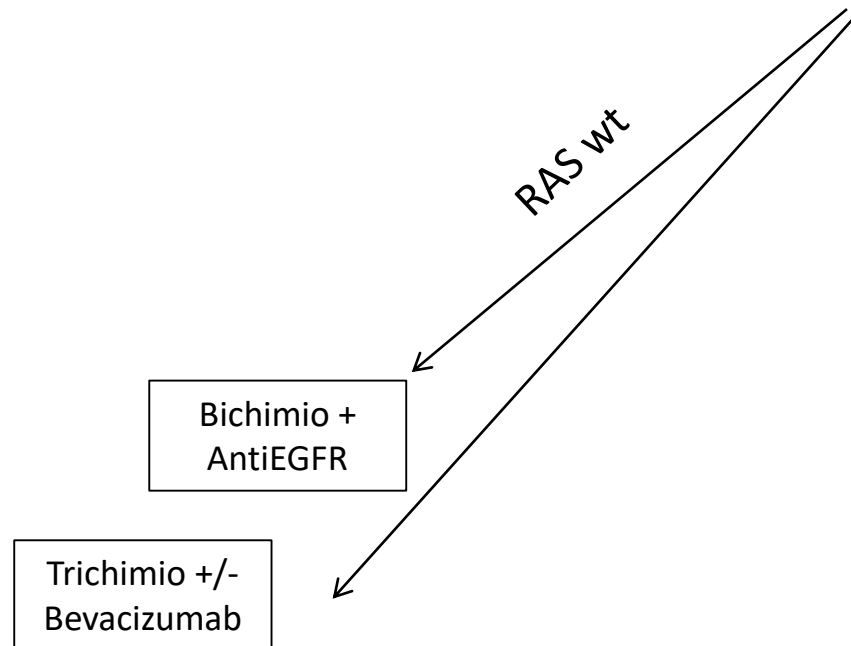
Résécabilité/Symptômes

Obtenir la meilleure
réponse objective

RAS wt

Bichimio +
AntiEGFR

Trichimio +/-
Bevacizumab



En cas de résécabilité potentielle ou de symptômes

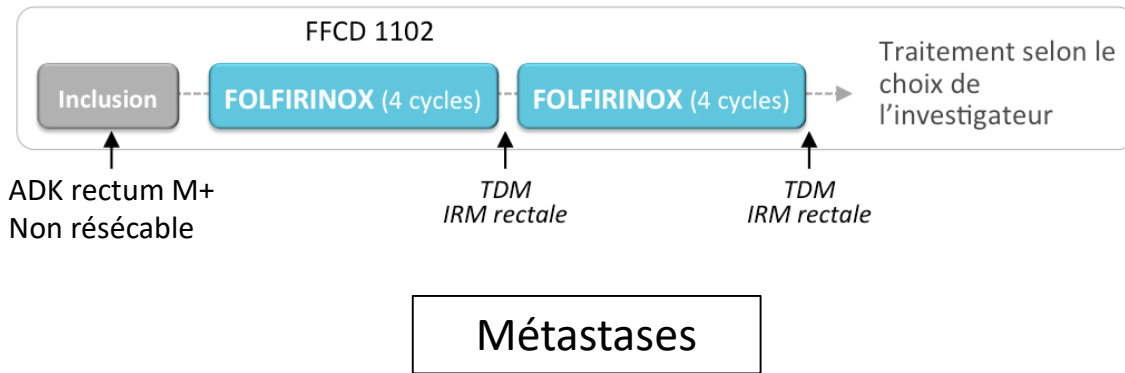
Phase 3: bi ou trichimiothérapie + thérapie ciblée

Taux de réponse objective

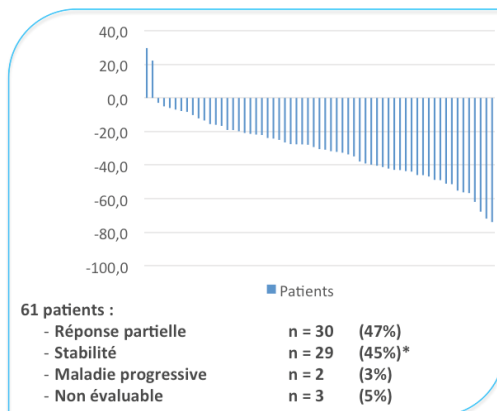
	n	Traitement	Taux R.O	p	
FIRE-3	400	FOLFIRI + Cet. vs FOLFIRI + Bev.	65,3 % vs 58,7 %	0,18	RAS wt
<i>Revue indépendante</i>			72 % vs 56,1 %	0,003	
<i>Tx réponse précoce</i>			68,2 % vs 49,1 %	0,0005	
<i>Profondeur de réponse</i>			-48,9 vs -32,3 %	< 0,0001	
CALGB80405	526	CT + Cet. Vs CT + Bev.	68,6 % vs 53,8 %	< 0,01	
TRIBE	508	FOLFOXIRI + Bev. Vs FOLFIRI + Bev.	65 % vs 54 %	0,013	
wtRAS, wtBRAF	93		63 % vs 56 %	0,63	

En cas de résécabilité potentielle ou de symptômes

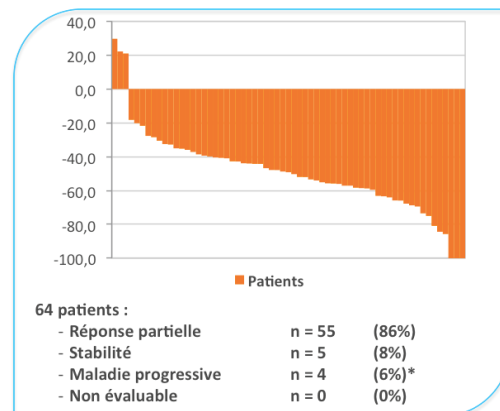
Cas particulier du cancer du rectum métastatique



Réponse Objective Revue centralisée après 4 cycles

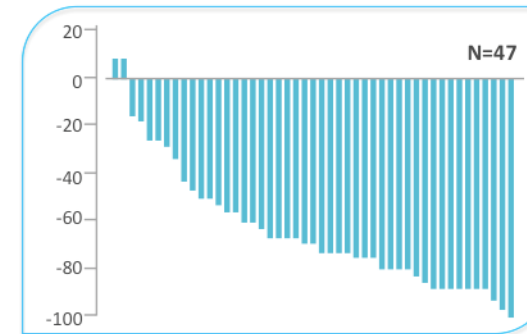


Réponse Objective Revue centralisée après 8 cycles

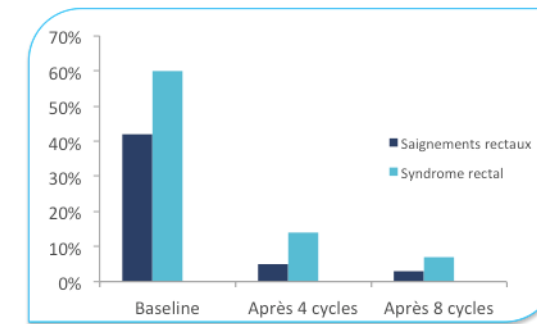
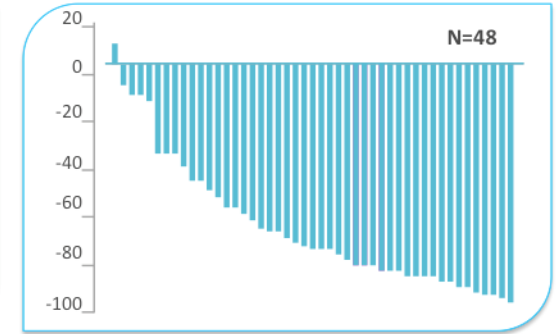


Tumeur primitive rectale

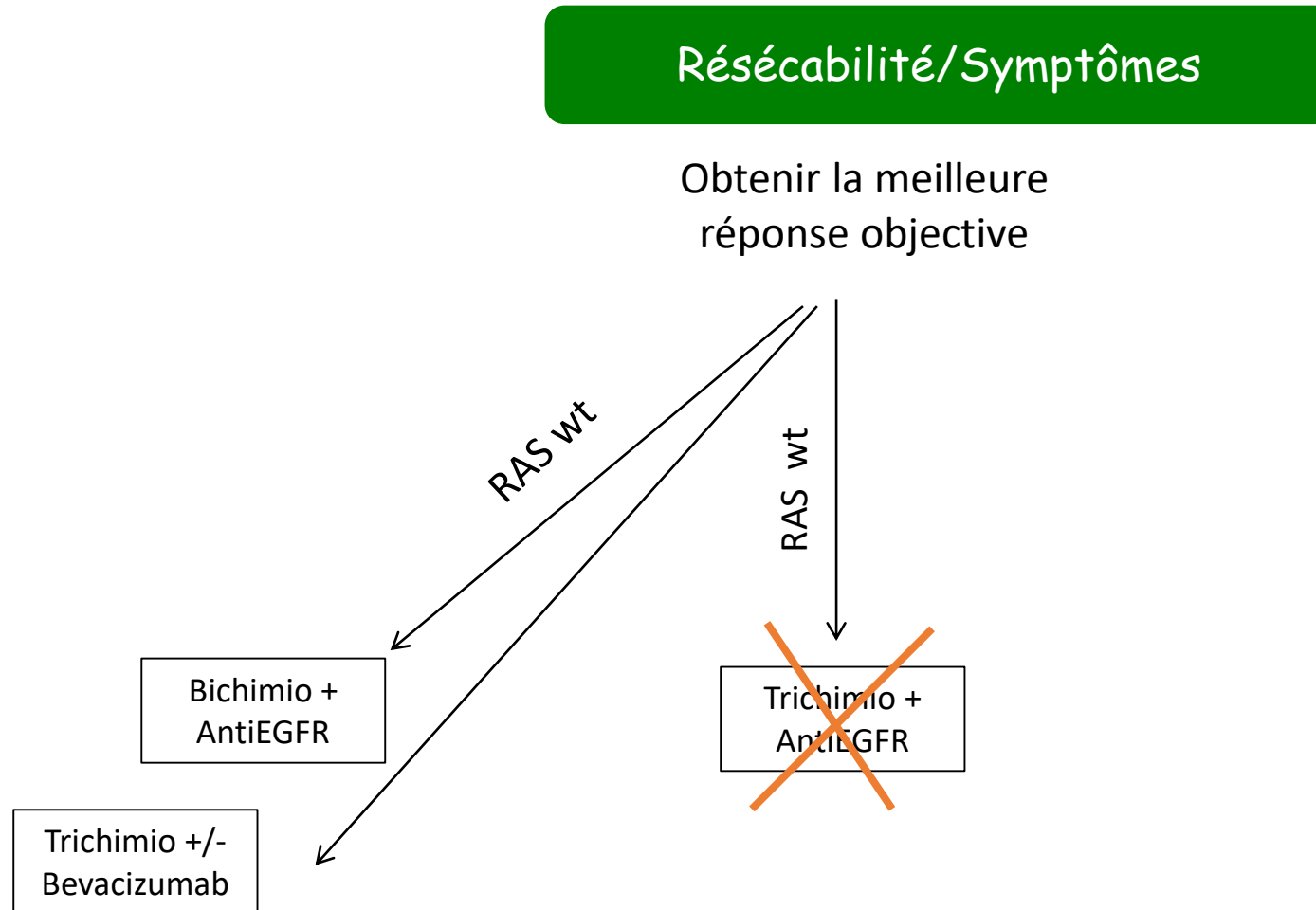
• Evaluation après 4 cycles



• Evaluation après 8 cycles

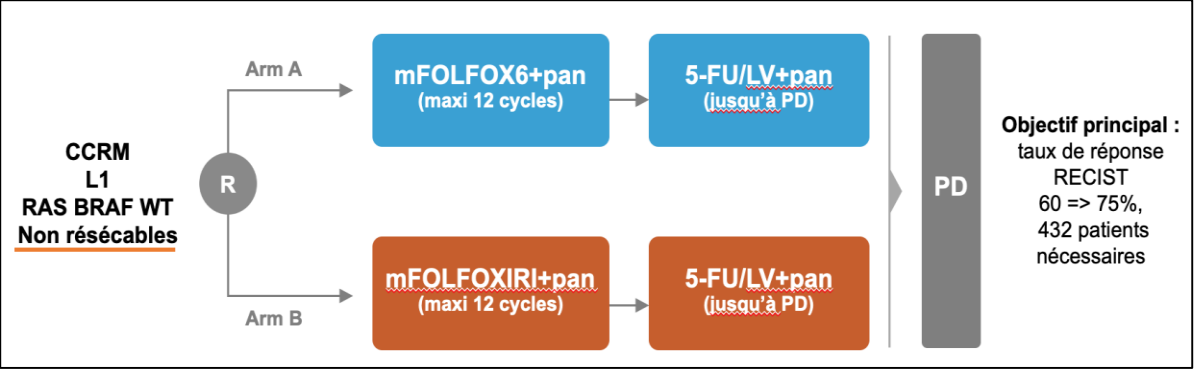


En cas de résécabilité potentielle ou de symptômes

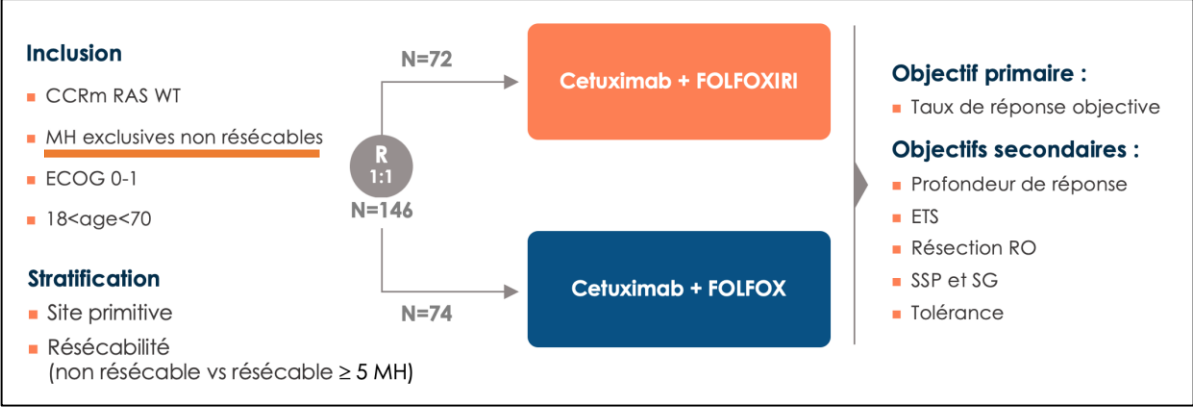


En cas de résécabilité potentielle ou de symptômes

Essai TRIPLETE : ph 3R

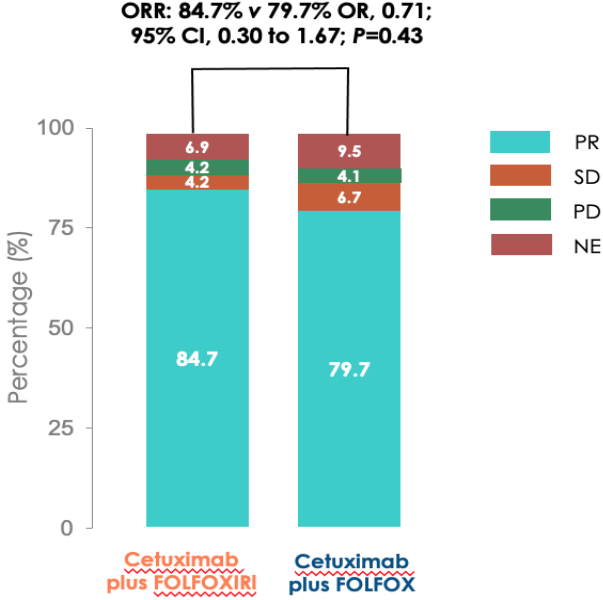


Essai TRICE : ph 2R



	FOLFOX/Pan N = 213	mFOLFOXIRI/Pan N = 218	OR [95%CI], p
ORR	76%	73%	0.87 [0.56-1.34], p=0.526
Stabilité	17%	18%	
Réséction R0	29%	25%	0.81 [0.53-1.23], p=0.317

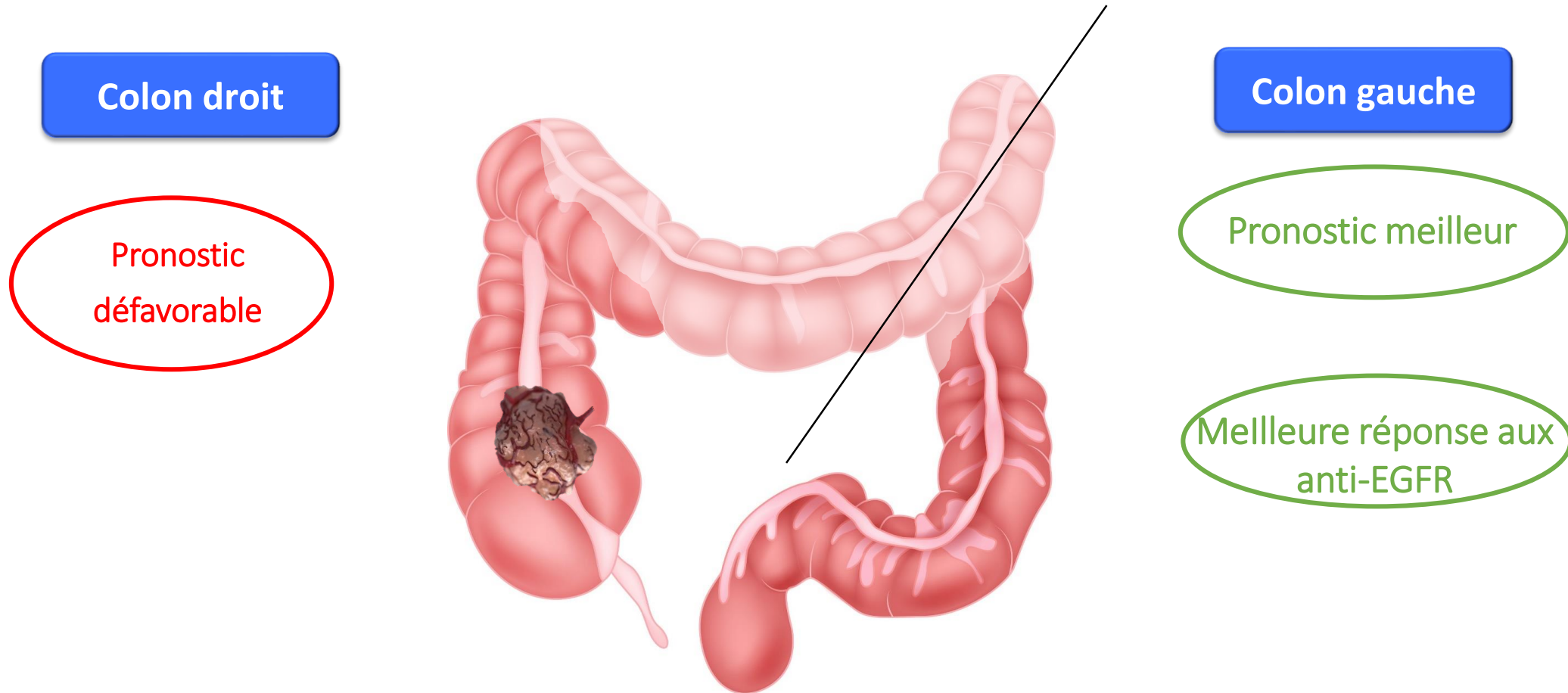
Cremolini et al. J Clin Oncol 2022



Chen et al., ESMO 2023, Abs. #554MO

En cas de résécabilité potentielle ou de symptômes

Importance de la localisation du primitif



En cas de résécabilité potentielle ou de symptômes

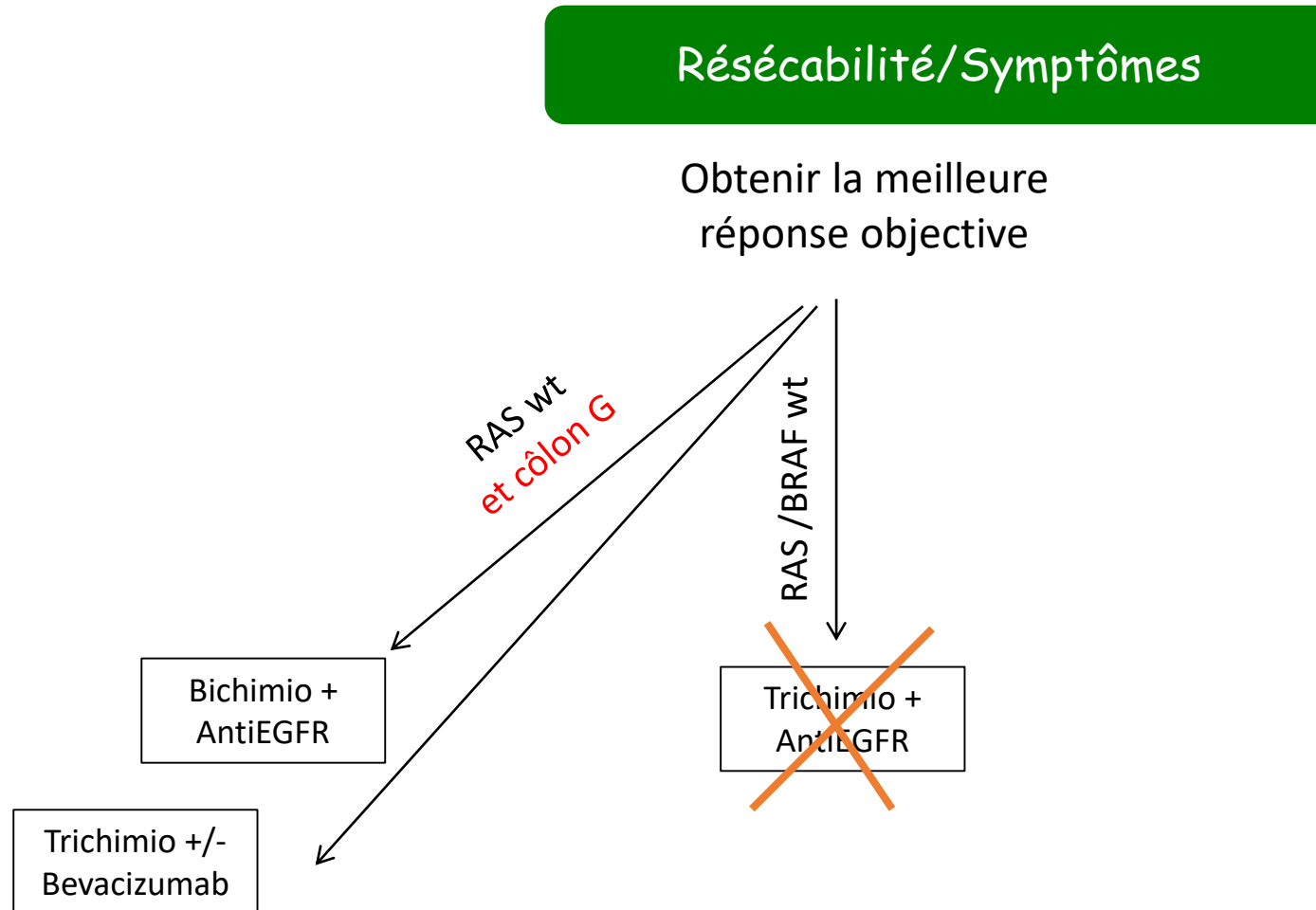
Analyse poolée de 6 essais
CT +/- beva vs CT + anti-EGFR selon localisation D vs G

Taux de réponse objective

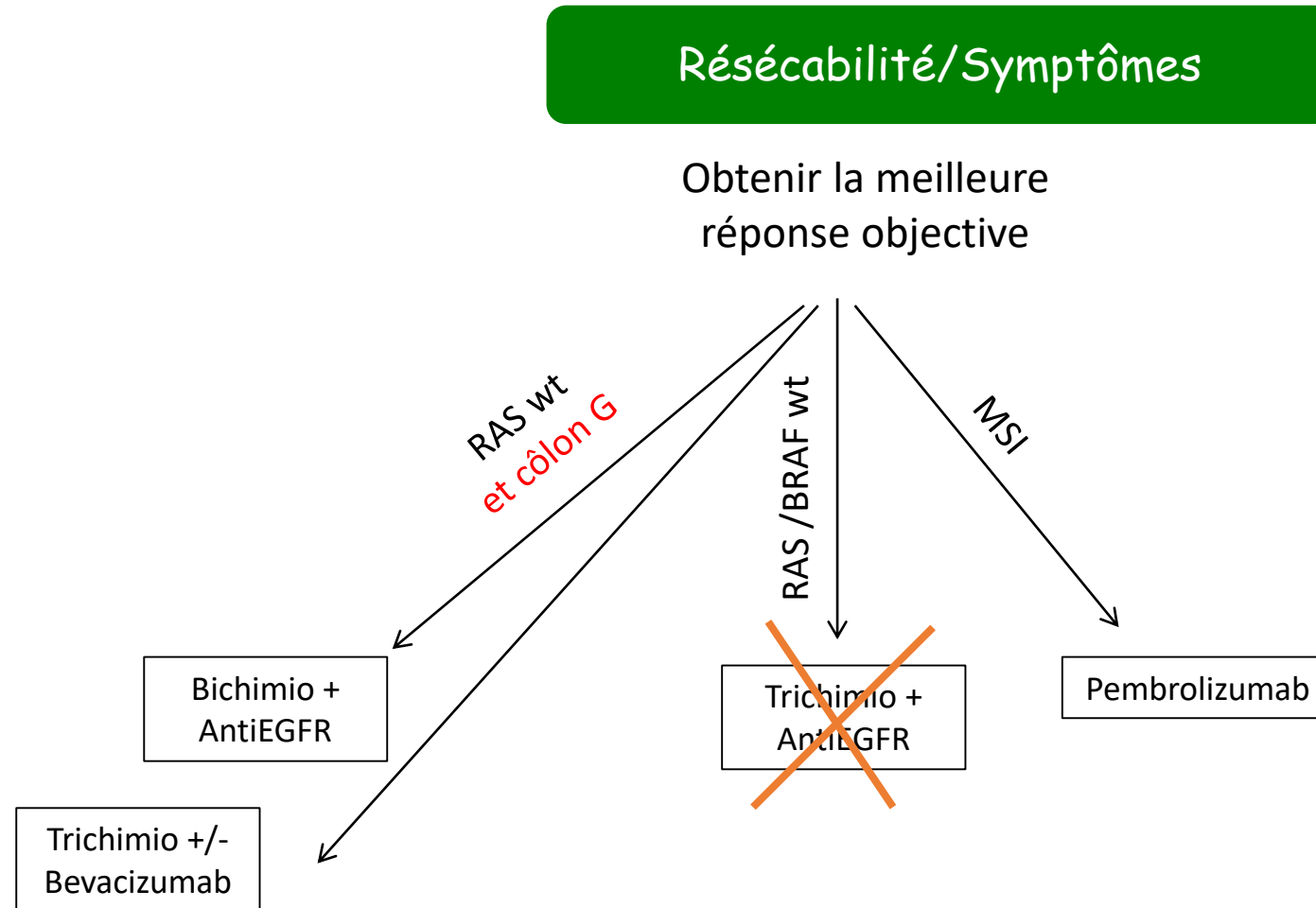
Parameter	CRYSTAL				FIRE-3				CALGB 80405			
	Right-sided tumours N=84		Left-sided tumours N=280		Right-sided tumours N=88		Left-sided tumours N=306		Right-sided tumours N=149		Left-sided tumours N=325	
	FOLFIRI n = 51	FOLFIRI + cetux n = 33	FOLFIRI n = 138	FOLFIRI + cetux n = 142	FOLFIRI + bev n = 50	FOLFIRI + cetux n = 38	FOLFIRI + bev n = 149	FOLFIRI + cetux n = 157	CT ^a +bev n = 78	CT ^a +cetux n = 71	CT ^a +bev n = 152	CT ^a +cetux n = 173
OS												
Median, months	15.0	18.5	21.7	28.7	23.0	18.3	28.0	38.3	29.2	13.7	32.6	39.3
HR (95% CI)	1.08 (0.65–1.81)		0.65 (0.50–0.86)		1.31 (0.81–2.11)		0.63 (0.48–0.85)		1.36 (0.93–1.99)		0.77 (0.59–0.99)	
P value	0.77		0.002		0.27		0.002		0.11 ^b		0.05 ^b	
P value for interaction	0.09				0.01				0.02			
PFS												
Median, months	7.1	8.1	8.9	12.0	9.0	7.6	10.7	10.7	10.2	7.5	11.2	12.7
HR (95% CI)	0.87 (0.47–1.62)		0.50 (0.34–0.72)		1.44 (0.92–2.26)		0.90 (0.71–1.14)		1.64 (1.15–2.36)		0.84 (0.66–1.06)	
P value	0.66		<0.001		0.11		0.38		0.007 ^b		0.15 ^b	
P value for interaction	0.13				0.07				0.002			
ORR												
Rate, %	33.3	42.4	40.6	72.5	50.0	52.6	61.7	68.8	39.7	42.3	57.9	69.4
Odds ratio (95% CI)	1.45 (0.58–3.64)		3.99 (2.40–6.62)		1.11 (0.48–2.59)	0.81	1.37 (0.85–2.19)		1.11 (0.61–2.01) ^b		1.65 (1.16–2.34) ^b	
P value	0.43		<0.001				0.19		0.73		0.005	
P value for interaction	0.06				0.67				0.26			

^aInvestigator choice of FOLFIRI/FOLFOX.
^bAdjusted for treatment arm, protocol chemotherapy, prior adjuvant therapy, prior radiotherapy, age, sex, synchronous disease, in place primary, liver metastases.
 Bev, bevacizumab; cetux, cetuximab; CI, confidence interval; CT, chemotherapy; FOLFIRI, fluorouracil, leucovorin and irinotecan; FOLFOX, fluorouracil, leucovorin and oxaliplatin; HR, hazard ratio; ORR, objective response rate; OS, overall survival; PFS, progression-free survival.

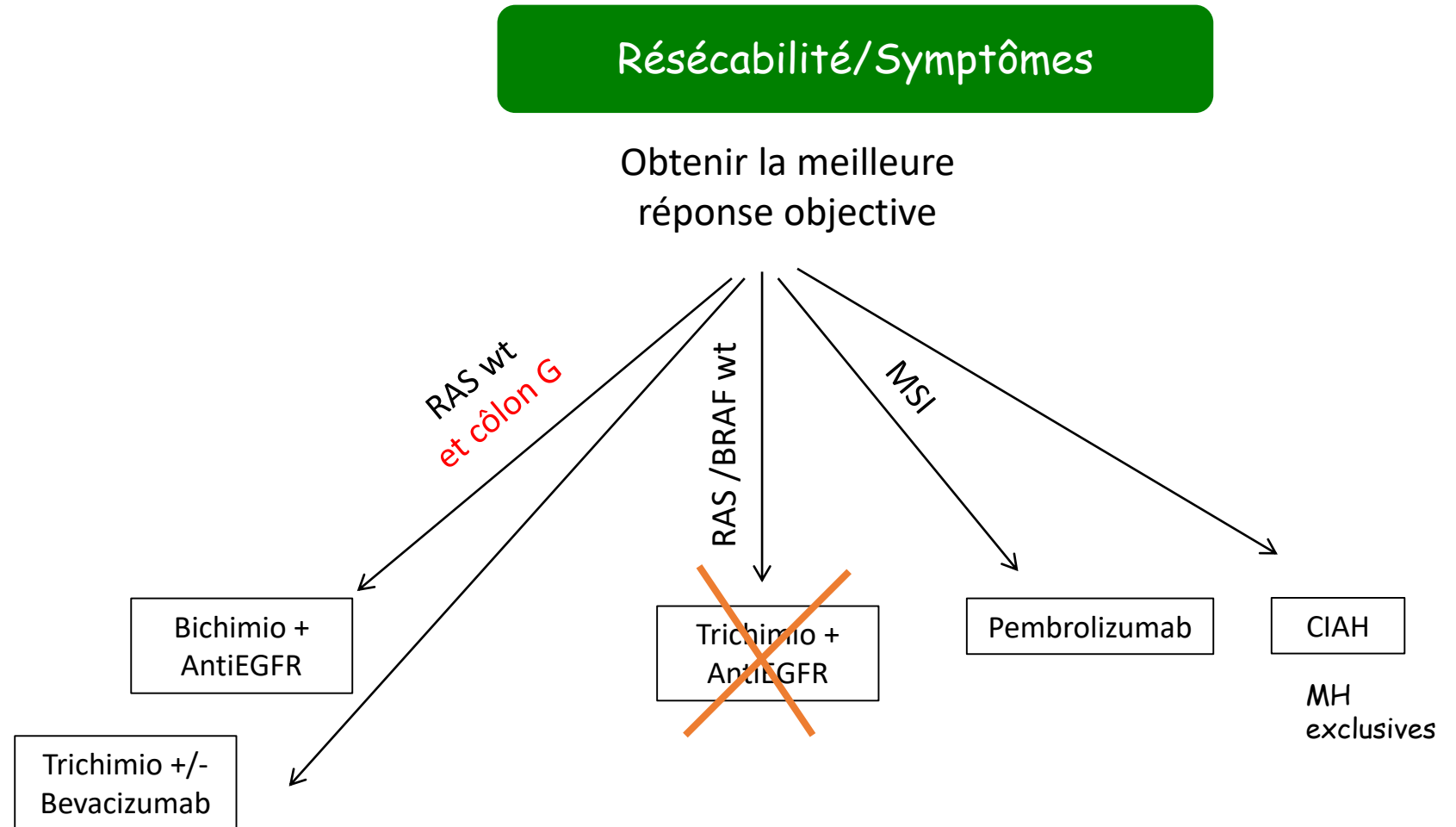
En cas de résécabilité potentielle ou de symptômes



En cas de résécabilité potentielle ou de symptômes



En cas de résécabilité potentielle ou de symptômes



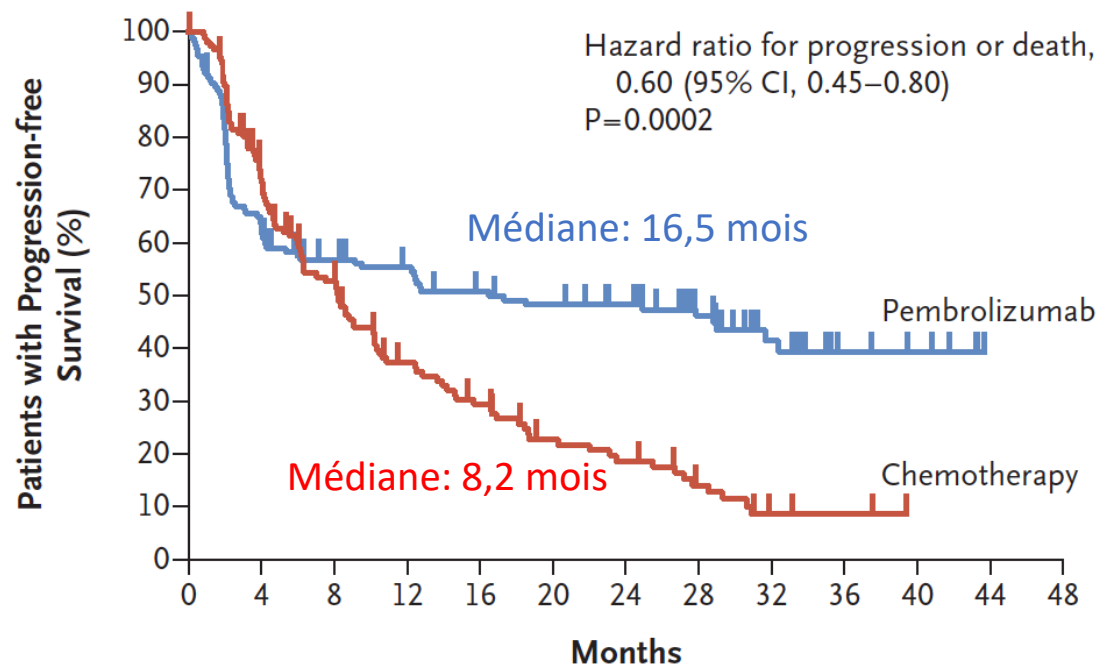
En cas de non résécabilité et en l'absence de symptôme

Contrôle tumoral
Survie
Qualité de vie

MSI/dMMR
(5%)

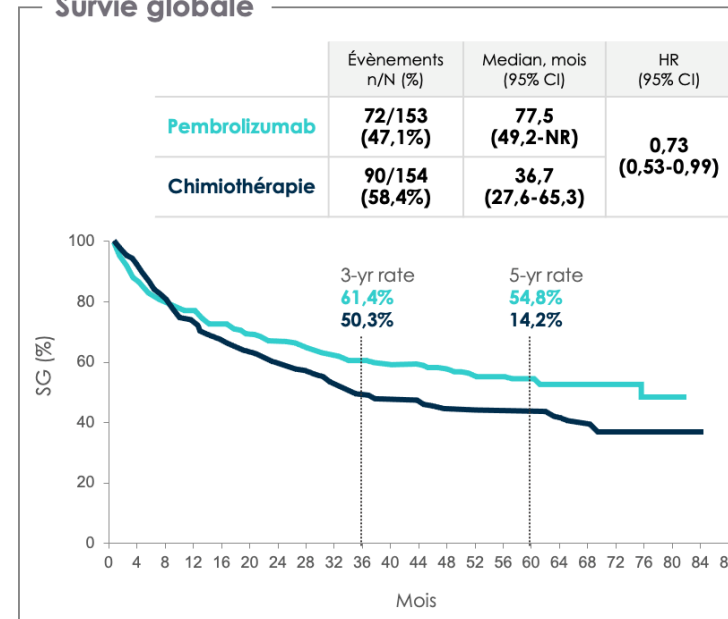
Pembrolizumab

- KEYNOTE-177 (Ph III)
 - CCRm L1, dMMR/MSI-H, pembro vs chimio
 - N= 307 patients



36% de cross-over pour du Pembro après PD

Survie globale



Meilleure tolérance:
Toxicité grade 3-4
22% vs 66%

En cas de non résécabilité et en l'absence de symptôme

Contrôle tumoral
Survie
Qualité de vie

MSS/pMMR

Age > 70-75 ans
et/ou comorbidités

> 40% des pts avec CCR ≥ 75 ans
Dont 50% ont > 80 ans



Questionnaire G8
(dépistage)

G8 ≤ 14/17

Evaluation gériatrique approfondie

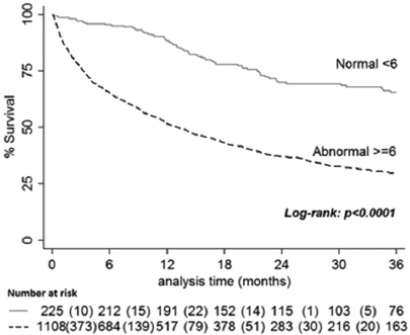
G8

	Items	Score
A	Le patient présente-t-il une perte d'appétit ? A-t-il mangé moins ces 3 derniers mois par manque d'appétit, problèmes digestifs, difficultés de mastication ou de déglutition ?	0 : anorexie sévère 1 : anorexie modérée 2 : pas d'anorexie
B	Perte récente de poids (< 3 mois)	0 : perte de poids > 3 kilos 1 : ne sait pas 2 : perte de poids entre 1 et 3 kilos 3 : pas de perte de poids
C	Motricité	0 : du lit au fauteuil 1 : autonome à l'intérieur 2 : sort du domicile
E	Problèmes neuropsychologiques	0 : démence ou dépression sévère 1 : démence ou dépression modérée 2 : pas de problème psychologique
F	Indice de masse corporelle	0 : IMC < 19 1 : IMC = 19 à IMC < 21 2 : IMC = 21 à IMC < 23 3 : IMC = 23 et > 23
H	Prend plus de 3 médicaments	0 : oui 1 : non
P	Le patient se sent-il en meilleure ou moins bonne santé que la plupart des personnes de son âge	0 : moins bonne 0,5 : ne sait pas 1 : aussi bonne 2 : meilleure
	Âge	0 : > 85 1 : 80-85 2 : < 80
	SCORE TOTAL	0 - 17

Un score ≤ à 14 révèle une vulnérabilité ou une fragilité gériatriques devant conduire à une consultation adaptée.

G8 modifié

Items		Score
1	Perte de poids au cours des 3 derniers mois	
	>3 kg / Ne sait pas	10
	1-3 kg	2
	Pas de perte de poids	0
2	Troubles neuropsychologiques	
	Démence ou dépression, modérée / sévère	3
	Pas de trouble neuropsychologique	0
3	Prend 6 médicaments ou plus par jour	
	Oui	2
	Non	0
4	Perception de la santé comparativement aux personnes de son âge	
	Moins bonne / Ne sait pas	3
	Aussi bonne / Meilleure	0
5	ECOG-PS simplifié	
	2, 3 ou 4 : Debout >50% journée / confiné au lit >50% / complètement handicapé	12
	1 : Restreint dans les activités physiques fatigantes, mais ambulatoires	4
	0 : Pleinement actif	0
6	Antécédent d'insuffisance cardiaque et/ou coronaropathie	
	Oui	5
	Non	0
Total		___ / 35



- Plus performant que le G8
- Plus simple (6 items)
- Impact pronostique

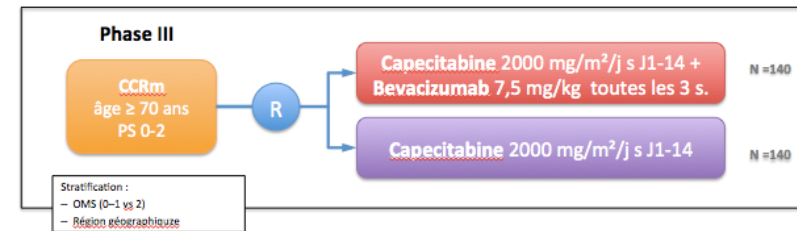
	HR	p
SG à 1 an	4.9	<0,0001
SG à 3 ans	2.5	<0,0001

En cas de non résécabilité et en l'absence de symptôme

Contrôle tumoral
Survie
Qualité de vie

MSS/pMMR

Essai
AVEX



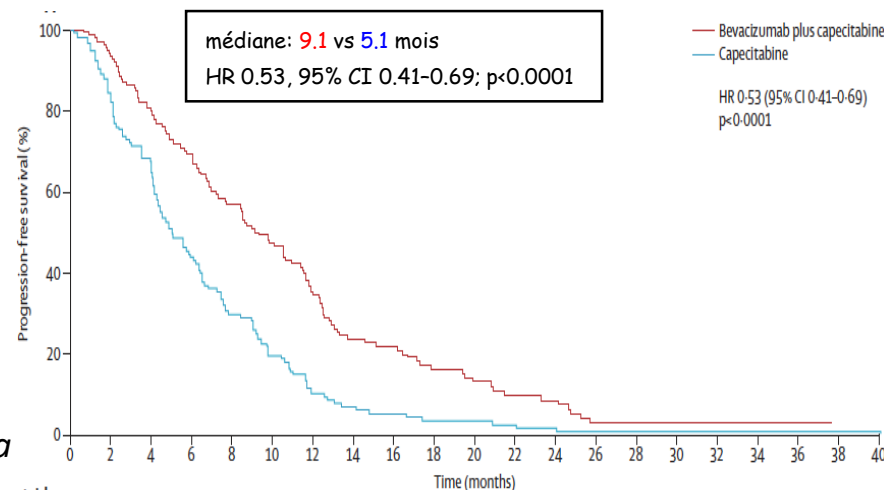
Age > 70-75 ans
et/ou comorbidités

Capecitabine/5FU
Bevacizumab

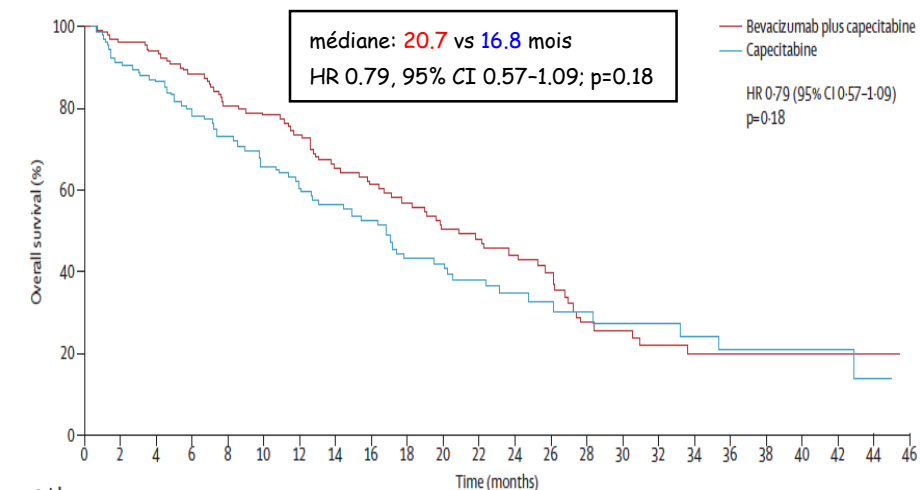
Options

- FOLFIRI (FFCD 2001-02) +/- beva
- FOLFOX/XELOX (FOCUS 2) +/- beva
- CT + anti-EGFR

Survie sans progression



Survie globale



En cas de non résécabilité et en l'absence de symptôme

Mono 5FU vs bithérapie 5FU + CT ou Beva

Contrôle tumoral
Survie
Qualité de vie

MSS/pMMR

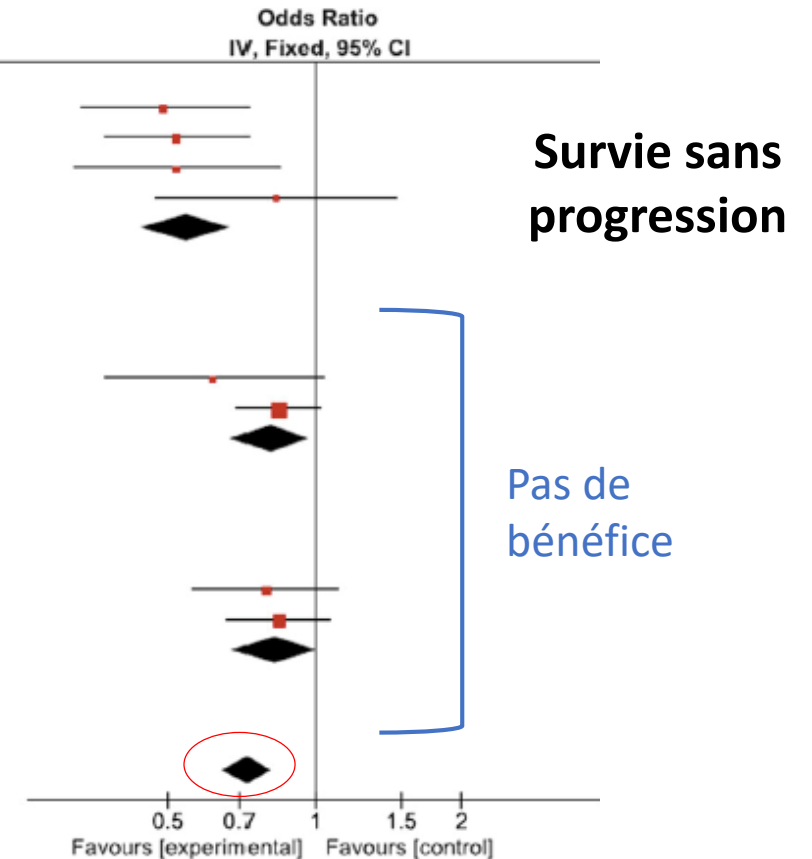
Age > 70-75 ans
et/ou comorbidités

Capecitabine/5FU
Bevacizumab

Options

- FOLFIRI (FFCD 2001-02) +/- beva
- FOLFOX/XELOX (FOCUS 2) +/- beva
- CT + anti-EGFR

Study or Subgroup	Weight	Odds Ratio IV, Fixed, 95% CI
2.1.1 bevacizumab		
Kabbinavar	8.2%	0.49 [0.33, 0.73]
AVEX	11.1%	0.52 [0.37, 0.73]
AGITG MAX	5.5%	0.52 [0.32, 0.85]
PRODIGE 20	4.0%	0.83 [0.47, 1.47]
Subtotal (95% CI)	28.8%	0.55 [0.44, 0.67]
Heterogeneity: Chi ² = 2.49, df = 3 (P = 0.48); I ² = 0%		
Test for overall effect: Z = 5.62 (P < 0.00001)		
2.1.2 oxaliplatin		
De Gramont	4.8%	0.62 [0.37, 1.04]
FOCUS 2	33.3%	0.84 [0.69, 1.02]
Subtotal (95% CI)	38.1%	0.81 [0.67, 0.97]
Heterogeneity: Chi ² = 1.16, df = 1 (P = 0.28); I ² = 14%		
Test for overall effect: Z = 2.27 (P = 0.02)		
2.1.3 irinotecan		
Folprecht	10.9%	0.79 [0.56, 1.11]
FFCD 2001 02	22.2%	0.84 [0.66, 1.07]
Subtotal (95% CI)	33.1%	0.82 [0.68, 1.00]
Heterogeneity: Chi ² = 0.08, df = 1 (P = 0.77); I ² = 0%		
Test for overall effect: Z = 1.93 (P = 0.05)		
Total (95% CI)	100.0%	0.73 [0.65, 0.81]
Heterogeneity: Chi ² = 13.63, df = 7 (P = 0.06); I ² = 49%		
Test for overall effect: Z = 5.53 (P < 0.00001)		
Test for subgroup differences: Chi ² = 9.90, df = 2 (P = 0.007), I ² = 79.8%		



PS 0-1 dans 90% des cas (sauf FFCD 2001-0 et FOCUS 2, 30% PS 2)

En cas de non résécabilité et en l'absence de symptôme

Mono 5FU vs bithérapie 5FU + CT ou Beva

Contrôle tumoral
Survie
Qualité de vie

MSS/pMMR

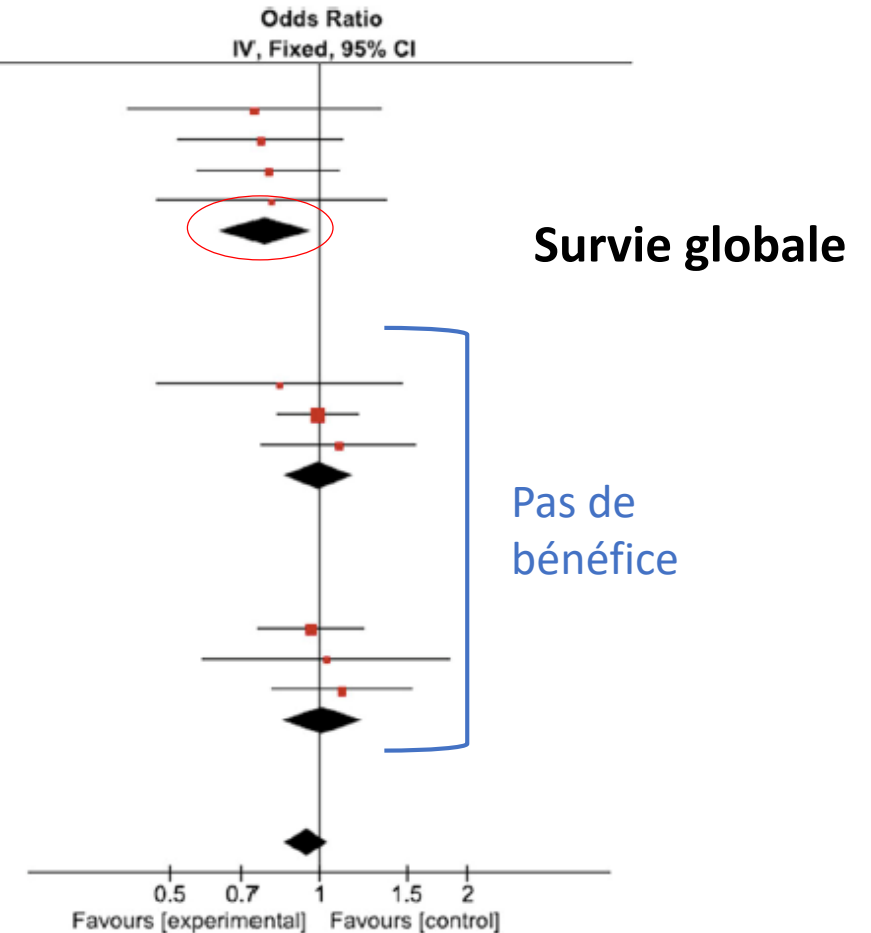
Age > 70-75 ans
et/ou comorbidités

Capecitabine/5FU
Bevacizumab

Options

- FOLFIRI (FFCD 2001-02) +/- beva
- FOLFOX/XELOX (FOCUS 2) +/- beva
- CT + anti-EGFR

Study or Subgroup	Weight	Odds Ratio IV, Fixed, 95% CI
2.1.1 bevacizumab		
PRODIGE 20	3.2%	0.74 [0.41, 1.34]
Kabbinavar	7.7%	0.76 [0.52, 1.11]
AVEX	10.4%	0.79 [0.57, 1.09]
AGITG MAX	3.9%	0.80 [0.47, 1.36]
Subtotal (95% CI)	25.1%	0.78 [0.63, 0.96]
Heterogeneity: Chi ² = 0.06, df = 3 (P = 1.00); I ² = 0%		
Test for overall effect: Z = 2.37 (P = 0.02)		
2.1.2 oxaliplatin		
De Gramont	3.4%	0.83 [0.47, 1.47]
FOCUS 2	31.2%	0.99 [0.82, 1.20]
FFCD 2000 05	8.5%	1.09 [0.76, 1.56]
Subtotal (95% CI)	43.1%	0.99 [0.85, 1.17]
Heterogeneity: Chi ² = 0.64, df = 2 (P = 0.73); I ² = 0%		
Test for overall effect: Z = 0.06 (P = 0.95)		
2.1.3 irinotecan		
FFCD 2001 02	18.1%	0.96 [0.75, 1.23]
CAIRO	3.4%	1.03 [0.58, 1.83]
Folprecht	10.3%	1.11 [0.80, 1.54]
Subtotal (95% CI)	31.8%	1.01 [0.84, 1.22]
Heterogeneity: Chi ² = 0.48, df = 2 (P = 0.78); I ² = 0%		
Test for overall effect: Z = 0.14 (P = 0.89)		
Total (95% CI)	100.0%	0.94 [0.85, 1.04]
Heterogeneity: Chi ² = 5.52, df = 9 (P = 0.79); I ² = 0%		
Test for overall effect: Z = 1.15 (P = 0.25)		
Test for subgroup differences: Chi ² = 4.33, df = 2 (P = 0.11), I ² = 53.8%		



En cas de non résécabilité et en l'absence de symptôme

Mono 5FU vs bithérapie 5FU + CT (ph III)

Etude FOCUS 2

	LV5FU2	FOLFOX	Cap	CapOx	P oxali vs pas d'oxali
Réponse objective	11%	38%	14%	32%	0,0001
Utilité globale du traitement	35%	54%	37%	41%	0,003
Survie sans progression (mois)	3,5	5,8	5,2	5,8	ns
Survie globale (mois)	10,1	10,7	11	12,4	ns

Etude FFCD 2001-02

	LV5FU2	FOLFIRI	P oxali vs pas d'oxali
Réponse objective	27%	46%	0,002
Survie sans progression (mois)	5,2	7,3	ns
Survie globale (mois)	14,2	13,3	ns

+ de toxicité
hématologique
, digestive et
ETE avec la
bichimio

Contrôle tumoral
Survie
Qualité de vie

MSS/pMMR

Age > 70-75 ans
et/ou comorbidités

Capecitabine/5FU
Bevacizumab

Options

- FOLFIRI (FFCD 2001-02) +/- beva
- FOLFOX/XELOX (FOCUS 2) +/- beva
- CT + anti-EGFR

En cas de non résécabilité et en l'absence de symptôme

Essai PANDA: 5FU + Panitumumab vs FOLFOX + Panitumumab

Contrôle tumoral
Survie
Qualité de vie

MSS/pMMR et RAS wt

Age > 70-75 ans
et/ou comorbidités

Capecitabine/5FU
Bevacizumab

Options

- FOLFIRI (FFCD 2001-02) +/- beva
- FOLFOX/XELOX (FOCUS 2) +/- beva
- CT + anti-EGFR

L1 CCRm
non résécable
RAS BRAF WT
Age ≥ 70 ans

Stratification :

- Age ≤ 75 ans / > 75 ans
- PS 0-1 / 2
- G8 ≤ 14 / > 14

R

OXALIPLATINE 85 mg/m²
5FU 2400 mg/m² sur 48 h ci
PANI 6 mg/kg
Toutes les 2 semaines

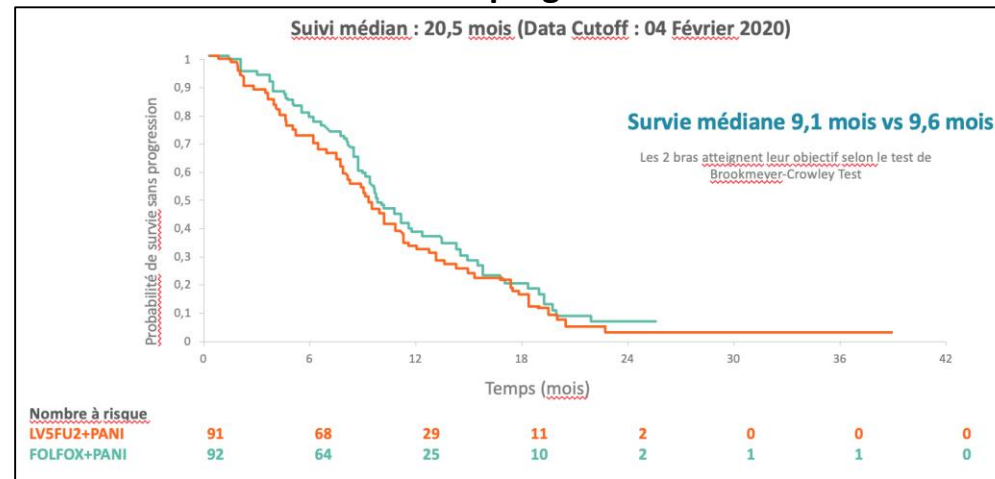
PANI
maintenance

PROGRESSION

5FU 2400 mg/m² sur 48 h
PANI 6 mg/kg
Toutes les 2 semaines

PANI
maintenance

Survie sans progression



Meilleure Réponse
(Critères RECIST)

FOLFOX + PANI
n=91

5FU/LV + PANI
n= 92

Taux de Réponse

65%

57%

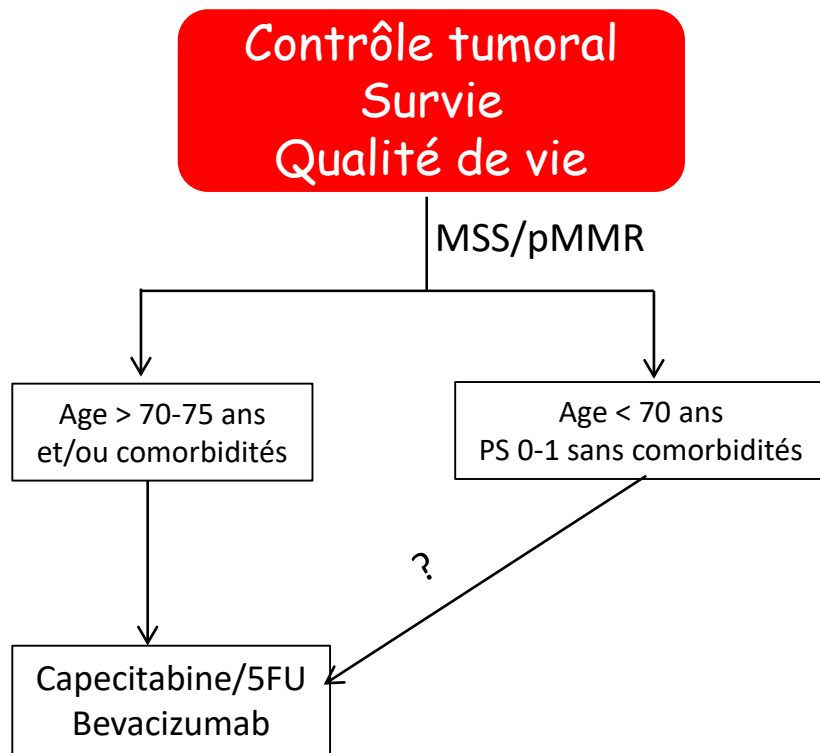
Taux de Contrôle

88%

86%

Pas d'essai randomisé dédié aux sujets âgés :
CT +/- anti-EGFR

En cas de non résecabilité et en l'absence de symptôme

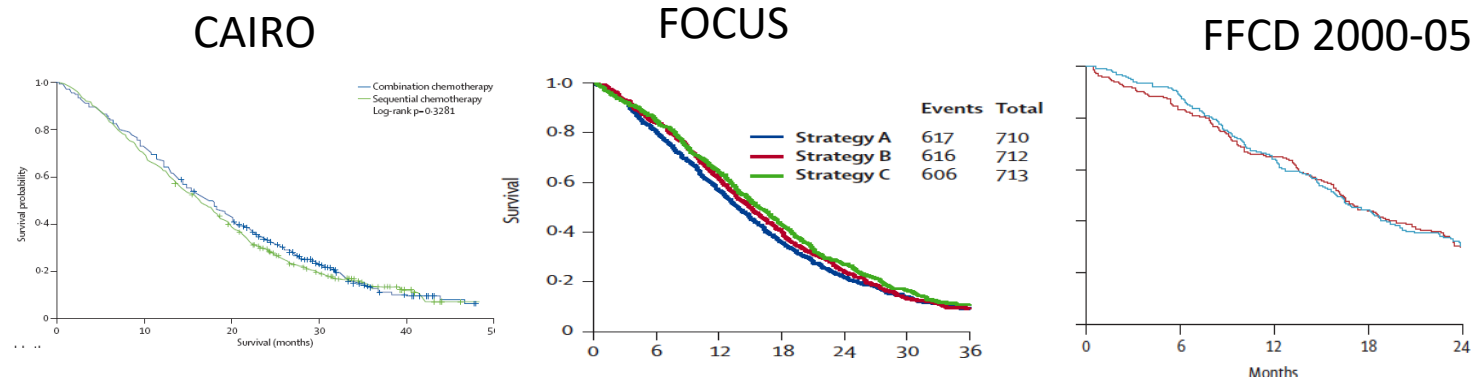


Options

- FOLFIRI (FFCD 2001-02) +/- beva
- FOLFOX/XELOX (FOCUS 2) +/- beva
- CT + anti-EGFR

Place de la monochimiothérapie première?
Avant l'ère des thérapies ciblées: survie globale entre 15 et 17 mois..

Essais de ph 3 de ttt séquentiel

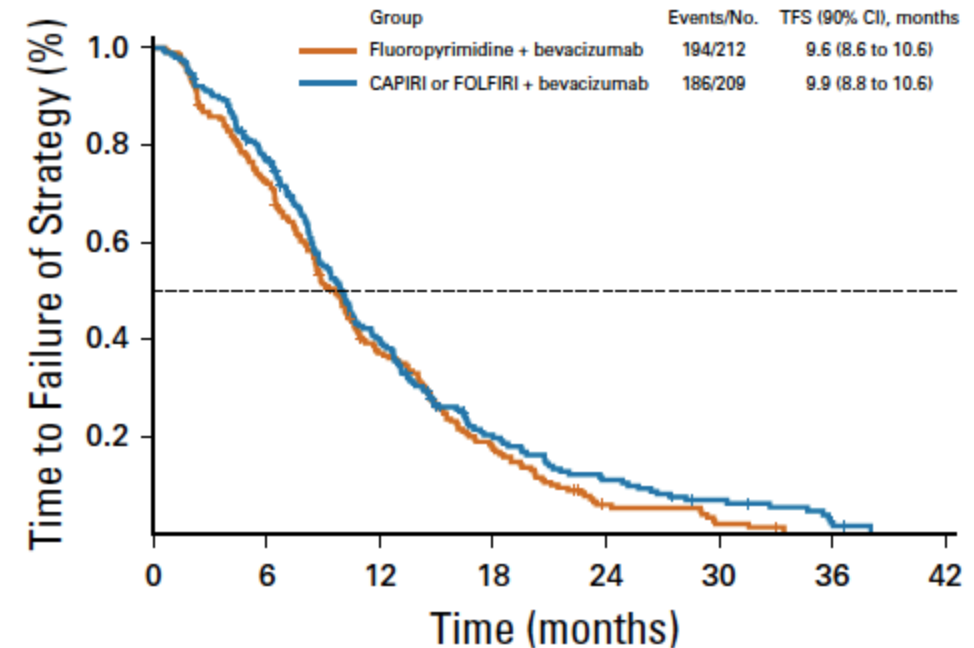
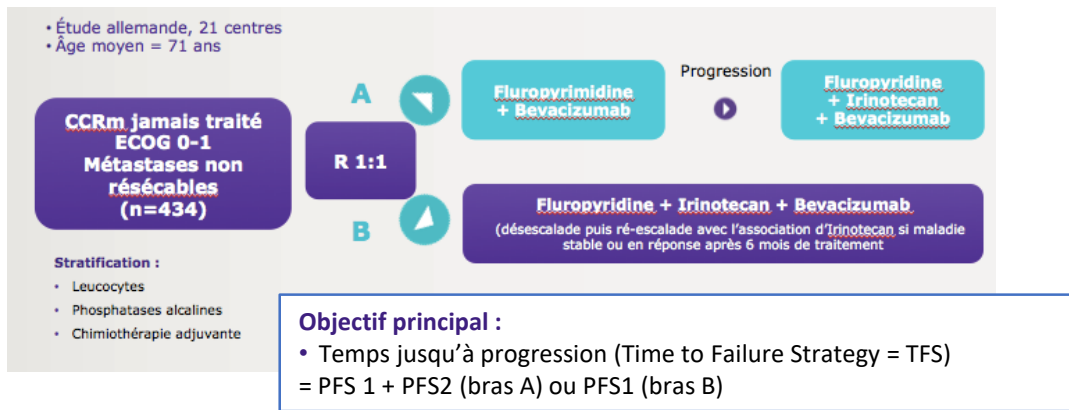


A l'heure des thérapies ciblées?

En cas de non résécabilité et en l'absence de symptôme

Etude de stratégie séquentielle L1-L2

German AIO KRK0110 (ML22011)– étude XELAVIRI



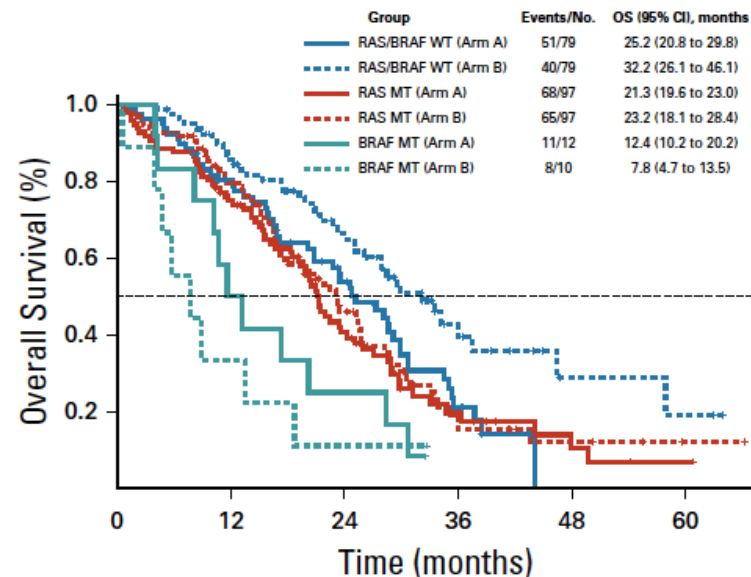
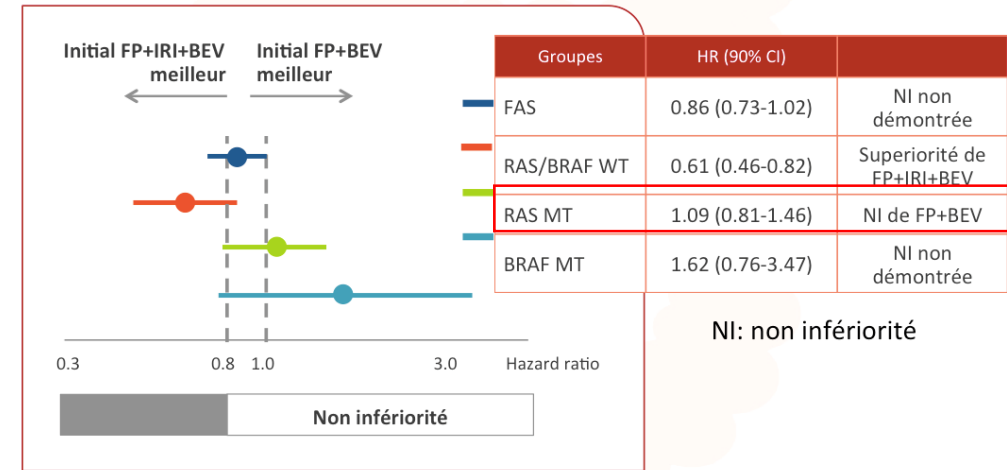
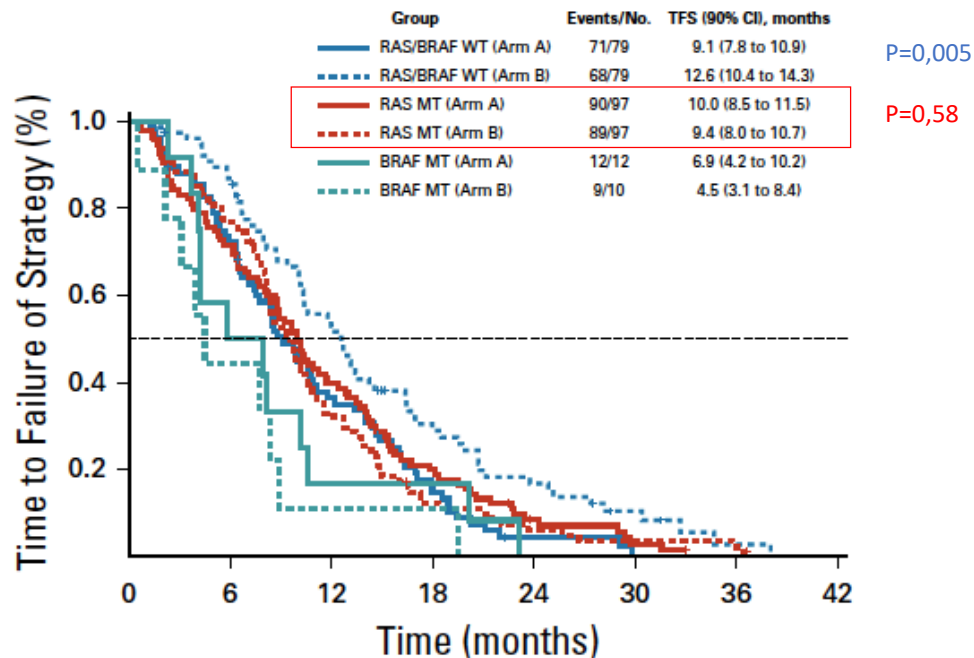
Etude de non infériorité

En cas de non résécabilité et en l'absence de symptôme

Etude de stratégie L1-L2

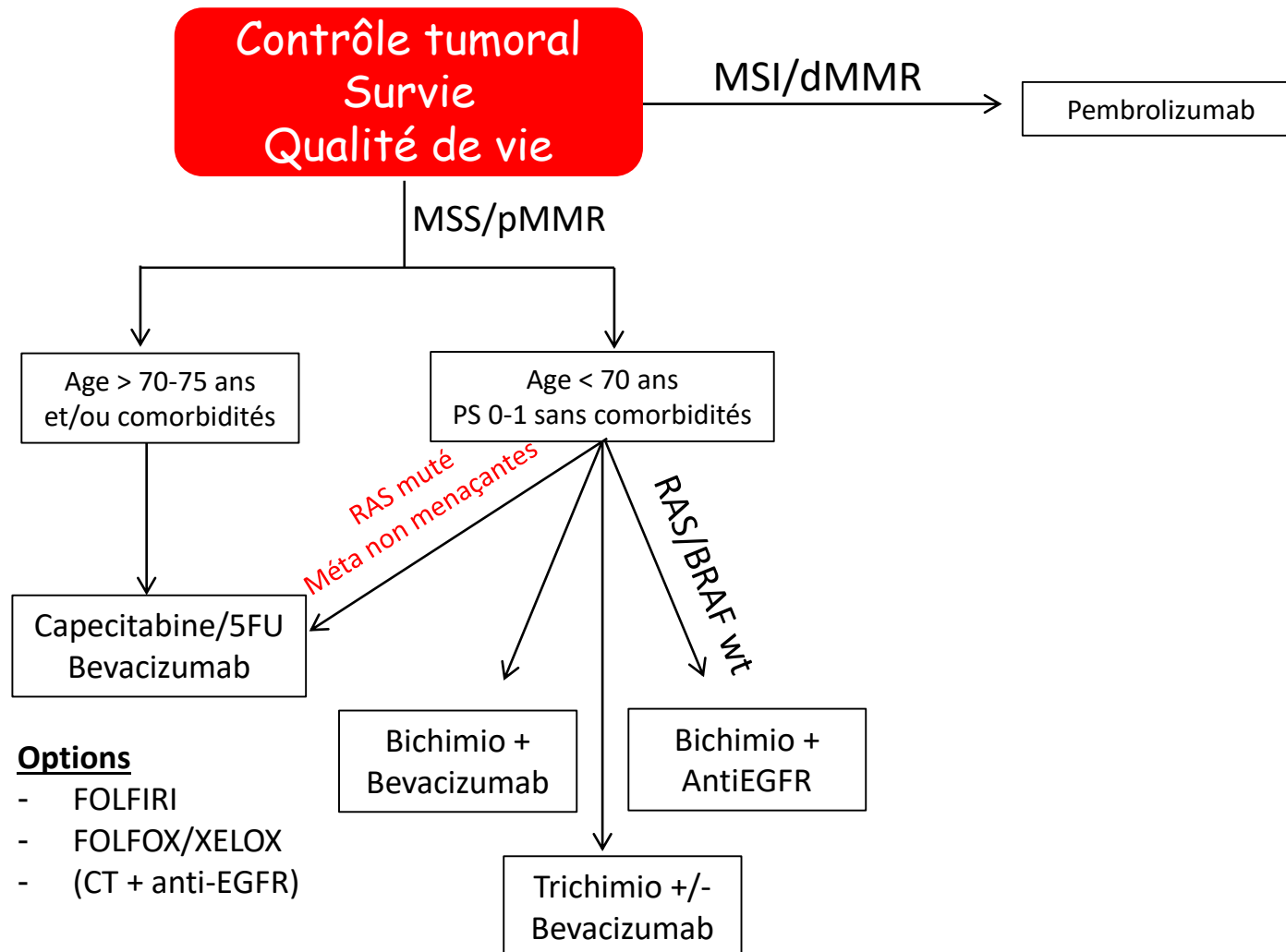
German AIO KRK0110 (ML22011)– étude XELAVIRI

Temps jusqu'à progression (Time to Failure Strategy = TFS)



Traitement séquentiel en cas de statut RAS muté possible.
-> En cas de méta non symptomatiques et non menaçantes

En cas de non résécabilité et en l'absence de symptôme



En cas de non résécabilité et en l'absence de symptôme

Phase 3: bi ou trichimiothérapie + thérapie ciblée

Survie sans progression médiane

	n	Traitement	SSP (mois)	HR
FIRE-3	400	FOLFIRI + Cet. vs FOLFIRI + Bev.	10,3 vs 10,2	0,97 (0,78 – 1,20)
CALGB80405	526	CT + Cet. Vs CT + Bev.	11,4 vs 11,3	1,10 (0,90 – 1,30)
TRIBE	508	FOLFOXIRI + Bev. Vs FOLFIRI + Bev.	12,1 vs 9,7	0,75 (0,62–0,90)
wtRAS, wtBRAF	93		13,7 vs 12,2	0,85 (0,55–1,30)
RAS muté	238		12,0 vs 9,5	0,78 (0,60-1,02)

RAS wt

FIRE-3 et CALGB : population wtRAS
CT : protocole FOLFOX ou FOLFIRI

En cas de non résécabilité et en l'absence de symptôme

Phase 3: bi ou trichimiothérapie + thérapie ciblée

Survie globale médiane

	n	Traitement	SG (mois)	HR
FIRE-3	400	FOLFIRI + Cet. vs FOLFIRI + Bev.	33,1 vs 25,0	0,697 (0,54–0,90)
CALGB80405	526	CT + Cet. vs CT + Bev.	31,2 vs 32,5	0,92 (0,75 – 1,14)
TRIBE	508	FOLFOXIRI + Bev. vs FOLFIRI + Bev.	31,0 vs 25,8	0,79 (0,63–1,00)
<i>wtRAS, wtBRAF</i>	93		41,7 vs – 33,5	0·77 (0·46–1·27) 0
<i>RAS muté</i>	238		27,3 vs 23,9	0,88 (0,65-1,18)

RAS wt

En cas de non résécabilité et en l'absence de symptôme

Analyse poolée
CT + beva vs CT + anti-EGFR selon localisation D vs G

SSP et SG



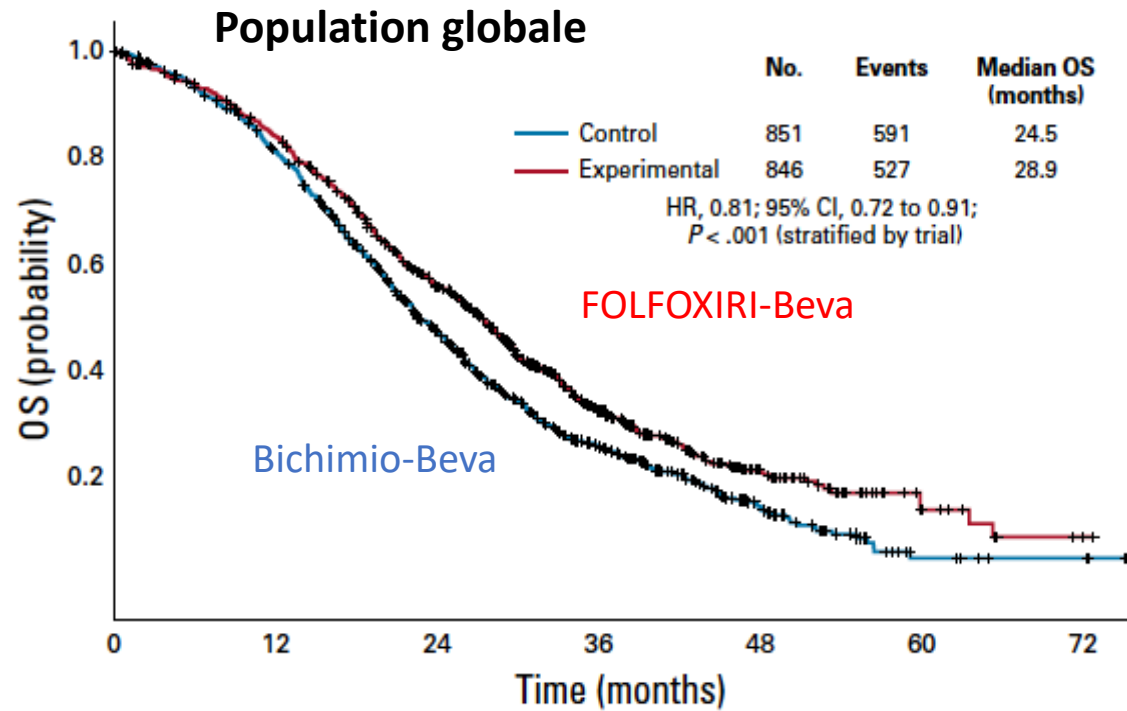
Table 5. Efficacy results for RAS wild-type CRYSTAL, FIRE-3 and CALGB 80405 cetuximab trial patients, according to tumour location												
Parameter	CRYSTAL				FIRE-3				CALGB 80405			
	Right-sided tumours N=84		Left-sided tumours N=280		Right-sided tumours N=88		Left-sided tumours N=306		Right-sided tumours N=149		Left-sided tumours N=325	
	FOLFIRI	FOLFIRI +cetux	FOLFIRI	FOLFIRI +cetux	FOLFIRI +bev	FOLFIRI +cetux	FOLFIRI + bev	FOLFIRI + cetux	CT ^a +bev	CT ^a +cetux	CT ^a +bev	CT ^a +cetux
	n = 51	n = 33	n = 138	n = 142	n = 50	n = 38	n = 149	n = 157	n = 78	n = 71	n = 152	n = 173
OS												
Median, months	15.0	18.5	21.7	28.7	23.0	18.3	28.0	38.3	29.2	13.7	32.6	39.3
HR (95% CI)	1.08 (0.65–1.81)		0.65 (0.50–0.86)		1.31 (0.81–2.11)		0.63 (0.48–0.85)		1.36 (0.93–1.99)		0.77 (0.59–0.99)	
P value	0.77		0.002		0.27		0.002		0.11 ^b		0.05 ^b	
P value for interaction	0.09				0.01				0.02			
PFS												
Median, months	7.1	8.1	8.9	12.0	9.0	7.6	10.7	10.7	10.2	7.5	11.2	12.7
HR (95% CI)	0.87 (0.47–1.62)		0.50 (0.34–0.72)		1.44 (0.92–2.26)		0.90 (0.71–1.14)		1.64 (1.15–2.36)		0.84 (0.66–1.06)	
P value	0.66		<0.001		0.11		0.38		0.007 ^b		0.15 ^b	
P value for interaction	0.13				0.07				0.002			
ORR												
Rate, %	33.3	42.4	40.6	72.5	50.0	52.6	61.7	68.8	39.7	42.3	57.9	69.4
Odds ratio (95% CI)	1.45 (0.58–3.64)		3.99 (2.40–6.62)		1.11 (0.48–2.59)		1.37 (0.85–2.19)		1.11 (0.61–2.01) ^b		1.65 (1.16–2.34) ^b	
P value	0.43		<0.001		0.81		0.19		0.73		0.005	
P value for interaction	0.06				0.67				0.26			
^a Investigator choice of FOLFIRI/FOLFOX.												
^b Adjusted for treatment arm, protocol chemotherapy, prior adjuvant therapy, prior radiotherapy, age, sex, synchronous disease, in place primary, liver metastases.												
Bev, bevacizumab; cetux, cetuximab; CI, confidence interval; CT, chemotherapy; FOLFIRI, fluorouracil, leucovorin and irinotecan; FOLFOX, fluorouracil, leucovorin and oxaliplatin; HR, hazard ratio; ORR, objective response rate; OS, overall survival; PFS, progression-free survival.												

Côlon G
CT/Cetux > CT/Beva
(uniquement en SG)

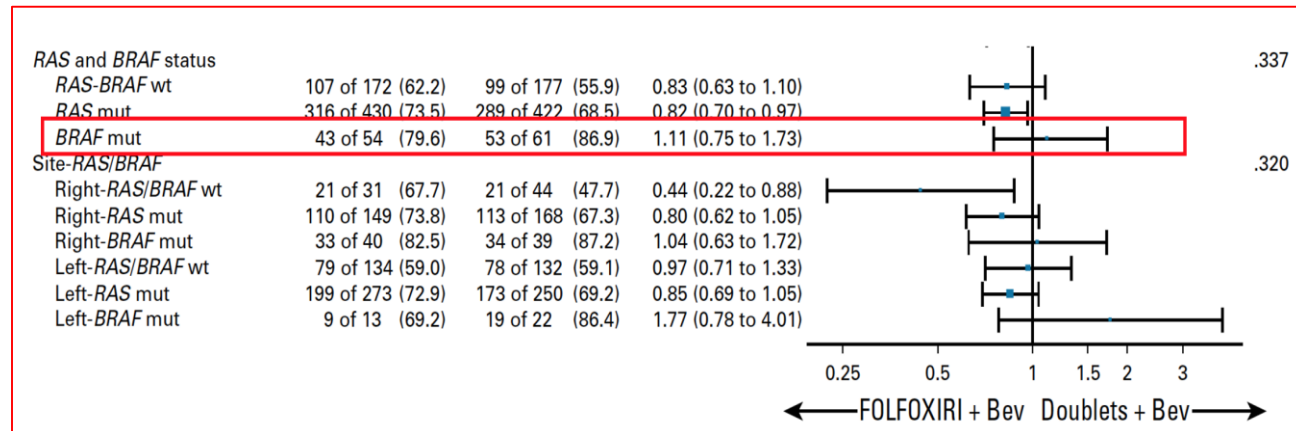
Côlon D
CT/Beva > CT/Cetux
(en SG et SSP)

En cas de non résecabilité et en l'absence de symptôme

- Méta-analyse de 5 essais **FOLFOXIRI-Beva vs biCT-Beva** (TRIBE 1 et 2, OLIVIA, STEAM, CHARTA)
- N= 1697 patients, 115 pts BRAFm
- Bras comparateur: FOLFOX-Beva dans tous les essais sauf TRIBE (FOLFIRI-Beva)



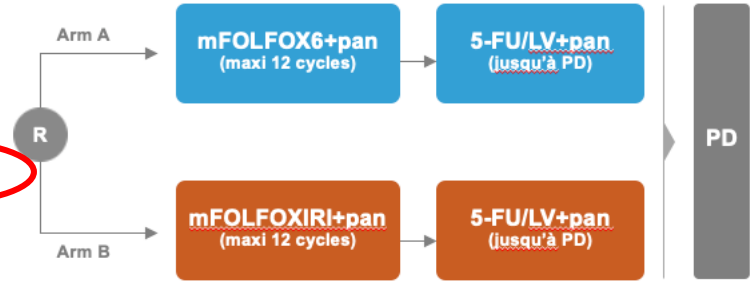
Analyse en sous-groupe



**FOLFOXIRI-Beva > BiCT-Beva ...
sauf chez les BRAF mutés !**

En cas de non résécabilité et en l'absence de symptôme

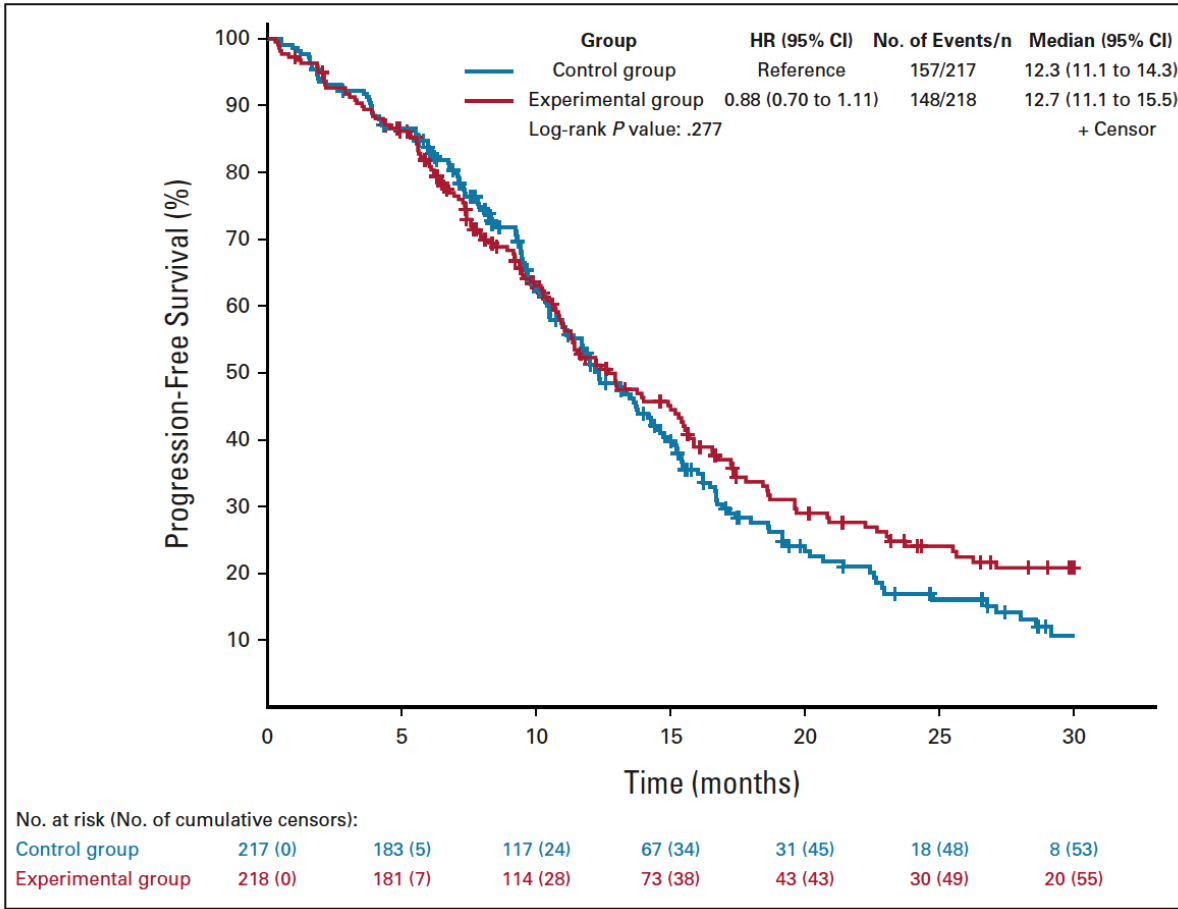
CCRM
L1
RAS BRAF WT
Non résécables



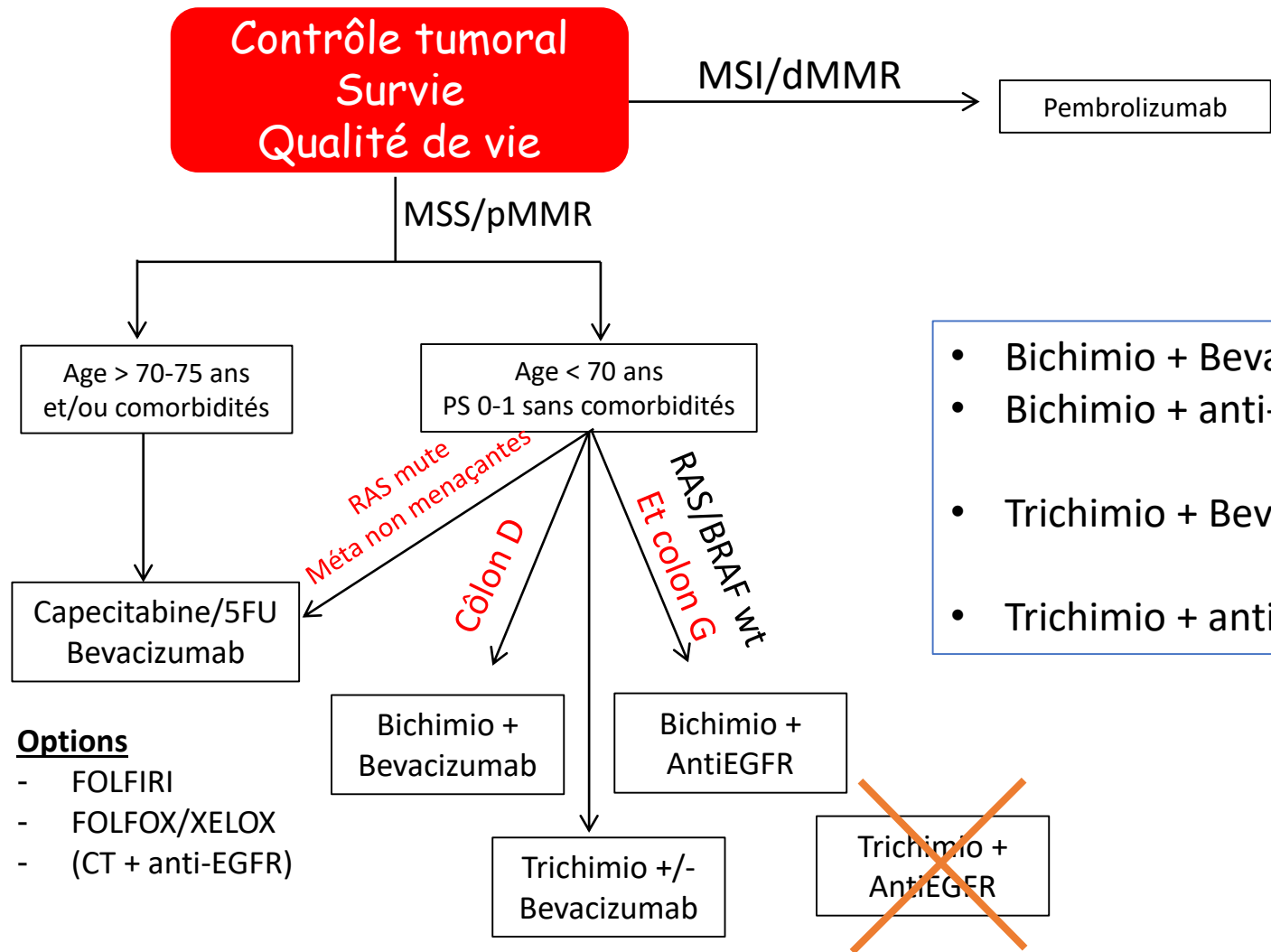
Essai TRIPLET

Objectif principal :
taux de réponse
RECIST
60 => 75%,
432 patients
nécessaires

Survie sans progression



En cas de non résécabilité et en l'absence de symptôme



Résumé

- Bichimio + Beva > Bichimio + anti-EGFR dans les côlons D
- Bichimio + anti-EGFR = (ou >) Bichimio + Beva dans les côlons G
- Trichimio + Beva > Bichimio + Beva
- Trichimio + anti-EGFR = Bichimio + anti-EGFR

Critères de decision en 2^{ème} ligne

Critère de décision :
Type de thérapie
ciblée en L1

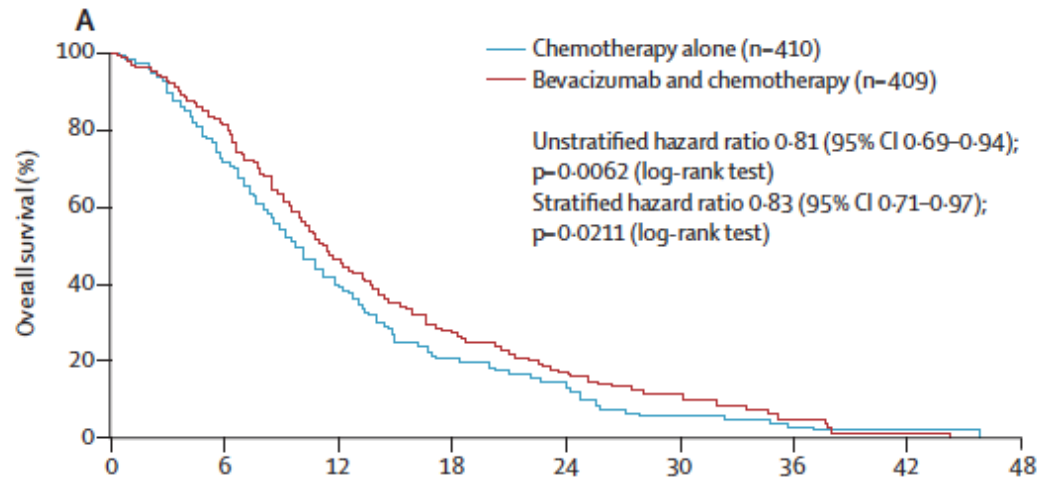
RAS wt ou muté / BRAF wt

PD

L1
Chimio L1 + Beva

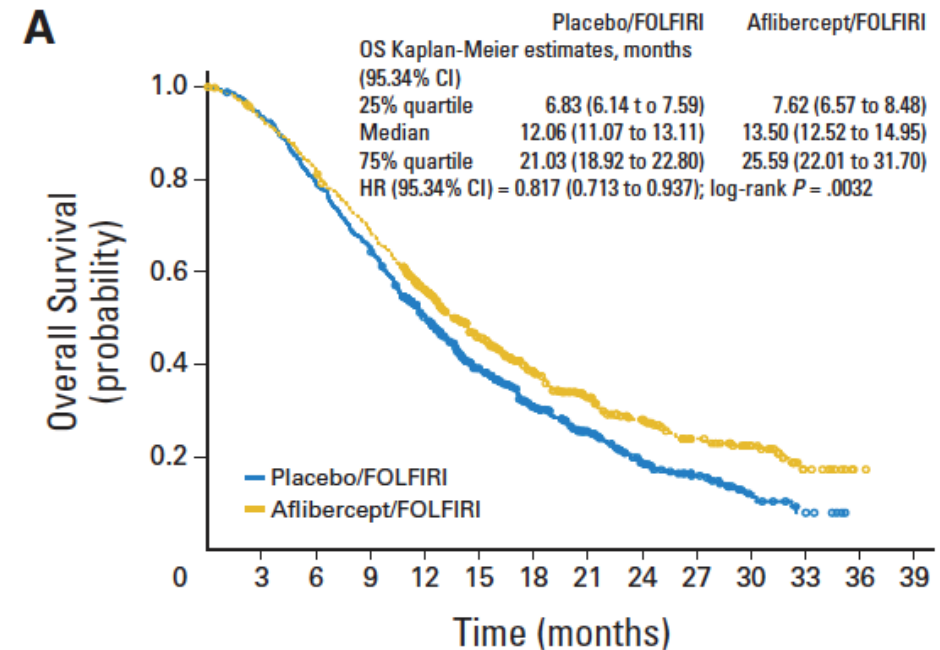
L2
Chimio L2 + Beva (ou Afibercept)

TML18147 (Bevacizumab)



Quelque soit le statut KRAS

VELOUR (Aflibercept)



Critères de decision en 2^{ème} ligne

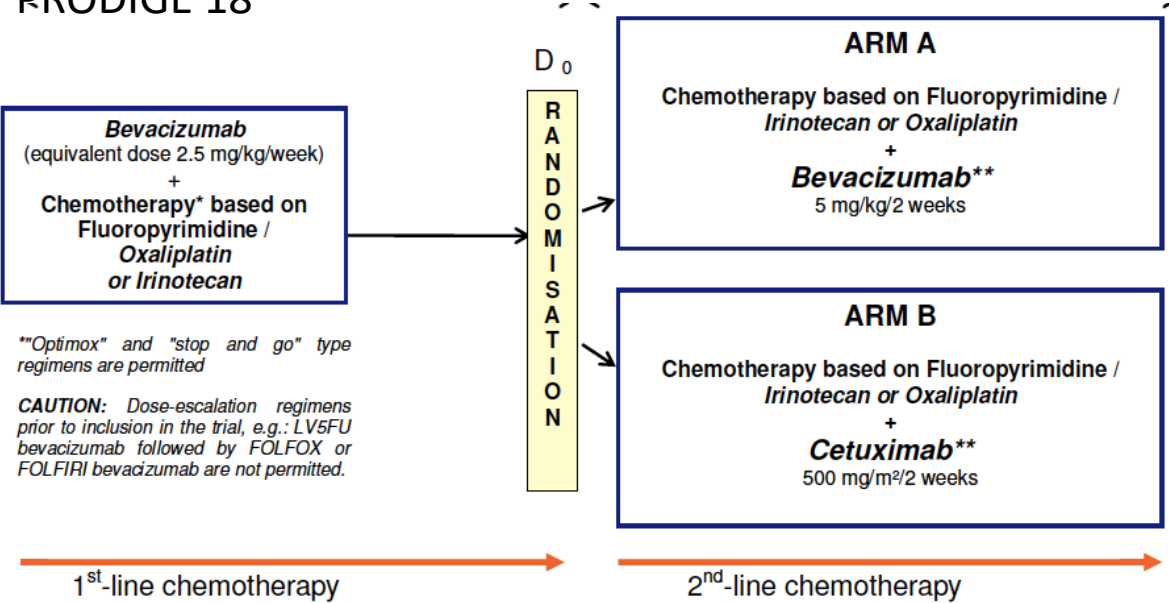
Critère de décision :
Type de thérapie
ciblée en L1

RAS wt / BRAF wt

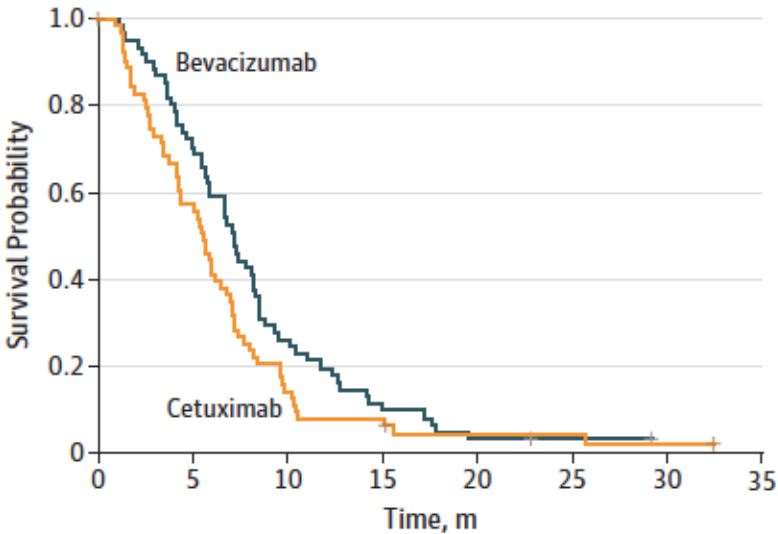


Objectif principal: SSP à 4 mois

RRODIGE 18



Progression-free survival: wtKRAS exon 2



	CT + Beva (n=65)	CT + cetux (n=67)	p
SSP 4 mois (%)	80,3	66,7	
SSPm (mois)	7,1	5,6	0,06
SGm (mois)	15,8	10,4	0,08

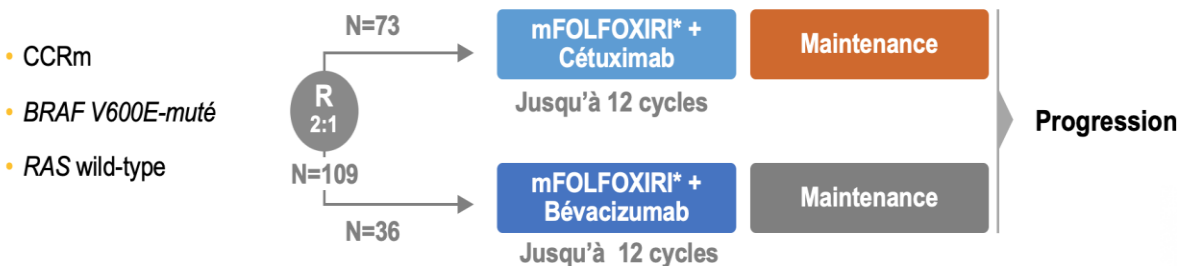
Critères de decision en 2^{ème} ligne

BRAF V600E muté

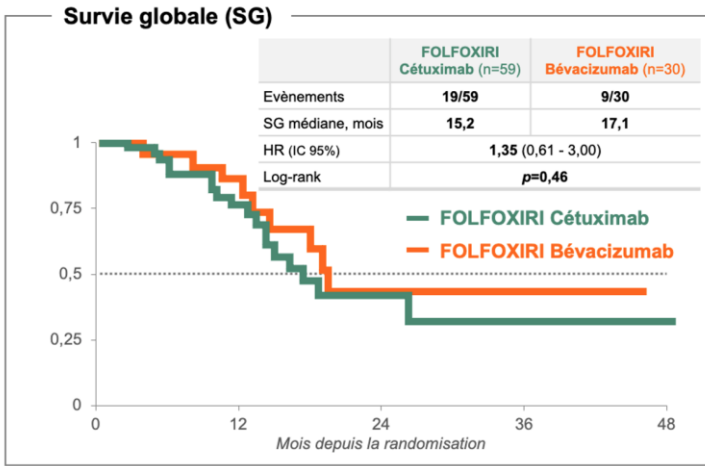
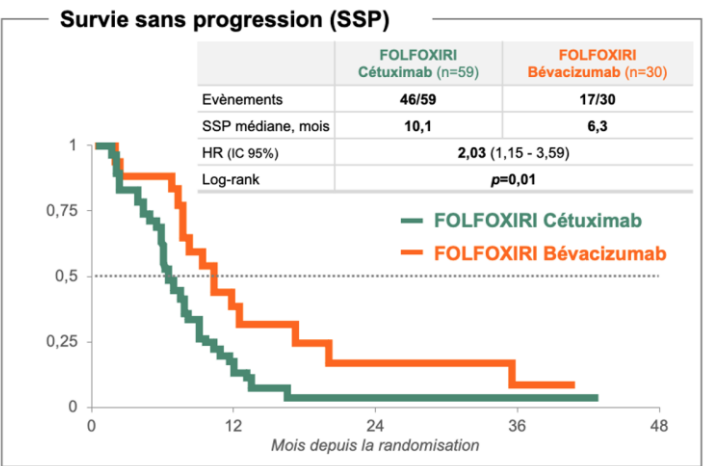
En L1

- Bichimio (voir trichimio) + Beva = standard en 1^{ère} ligne
- Pas de bénéfice de l'ajout d'un anti-EGFR à une bichimio en 1^{ère} ligne
- Trichimio + Beva > Trichimio + cetuximab en 1^{ère} ligne (essai FIRE 4.5)

Essai FIRE 4.5



RECIST, % (n)	FOLFOXIRI Cétuximab (n=59)	FOLFOXIRI Bévacizumab (n=30)
Tx de réponse	49,2% (29)	60,0% (18)
	p= 0,33 OR = 1,55 (IC 80% : 0.87-2.78)	
Tx contrôle	81,4% (48)	90,0% (27)
	p=0,29 OR = 2,06 (IC 95% : 0,53 – 8,04)	



Critères de decision en 2^{ème} ligne

BRAF V600E muté

Etude BEACON

CCR métastatique muté
BRAF^{V600E}
PD après 1 ou 2 lignes
ECOG PS 0 ou 1

Pas de TTT préalable par
anti RAF, MEK ou EGFR

R
1:1:1

Traitement par triplet ENCO +
BINI + CETUX
(N=224)

Traitement par doublet
ENCO + CETUX
(N=220)

Bras control
FOLFIRI + CETUX
ou Irinotecan + CETUX
(N=221)

Critères principaux

Triplet vs Contrôle

SG

Taux réponse

Critères Secondaires

Doublet vs Contrôle

SG

Taux de Réponse

Survie sans
progression

Profil de tolérance

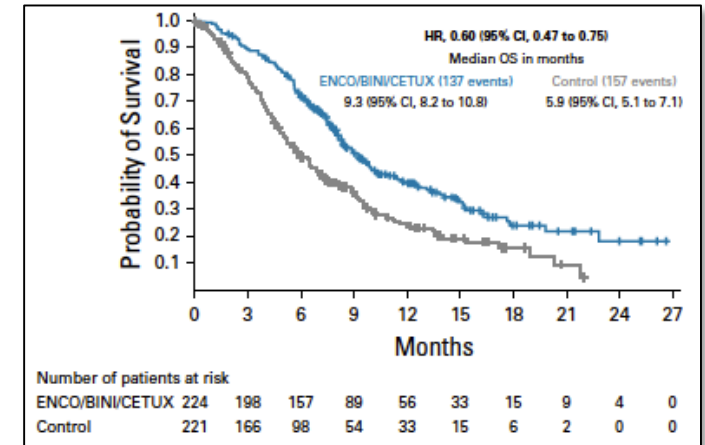
Encorafenib
= anti-BRAF
(Braftovi®)

Binimetinib
= anti-MEK

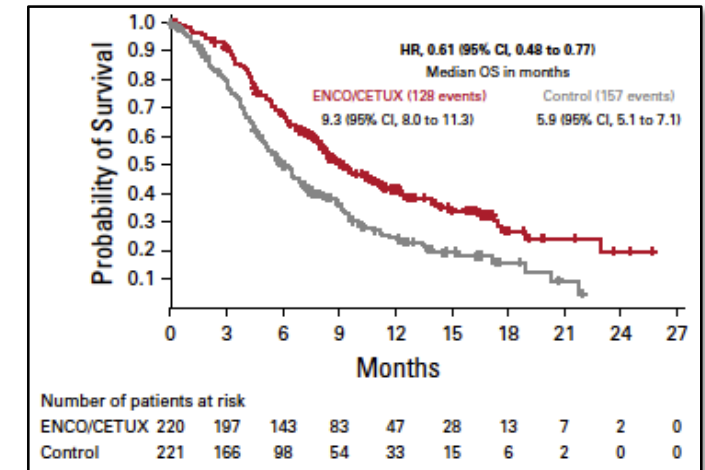
	ENCO/BINI/CETUX (n = 224)	ENCO/CETUX (n = 220)	Contrôles (n = 221)
Taux de RO (IC ₉₅)	27 % (21-33)	20 % (15-25)	2 % (< 1-5)
Maladie stable	48	56	29

Encorafenib (300 mg) + Cetuximab = standard en L2

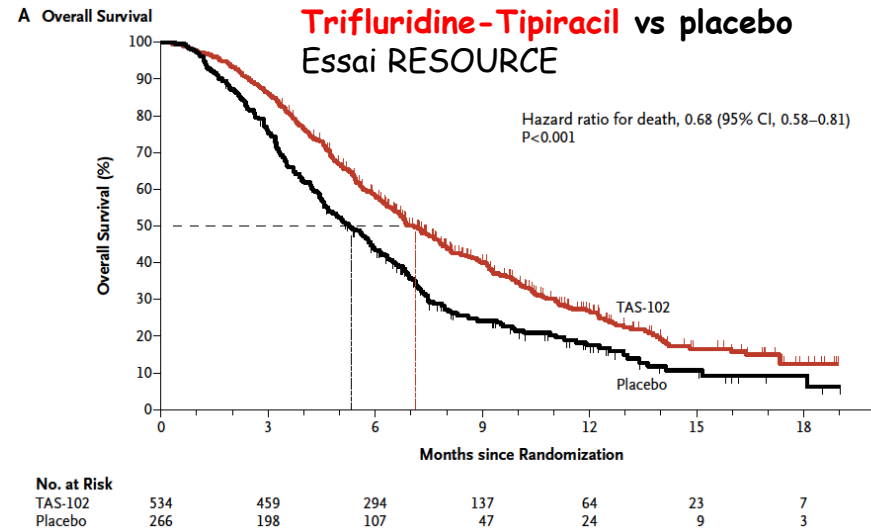
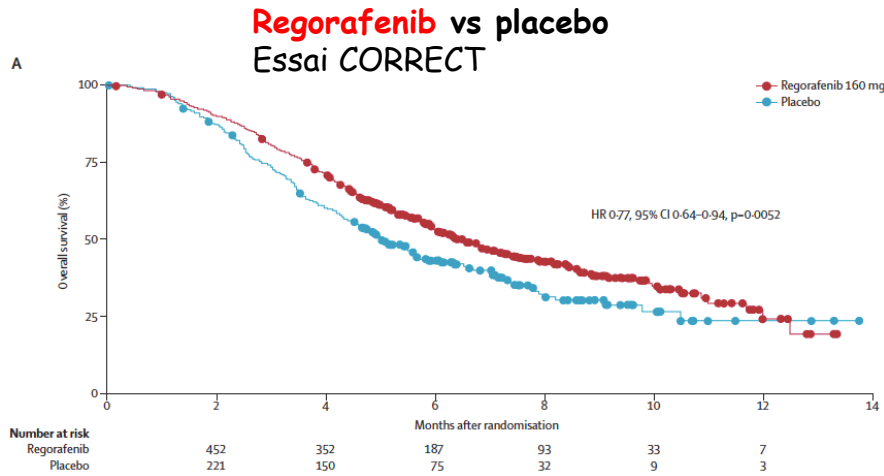
Survie globale (trithérapie vs. Contrôle)



Survie globale (bithérapie vs. Contrôle)



Critères de decision en 3^{ème} ligne



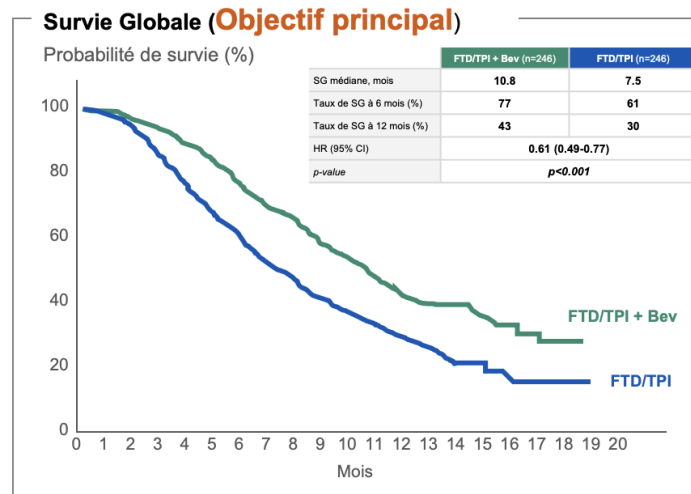
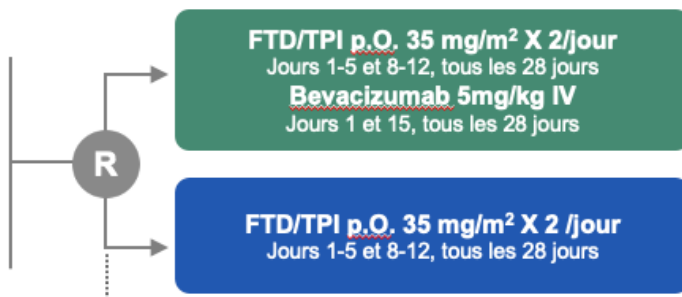
Aucun essai randomisé de comparaison Trifluridine-Tipiracil (+ Beva) vs rego

Résultats essai SOREGATT-PRODIGE 68 (rego puis TT vs TT puis rego) en attente

Trifluridine-Tipiracil + Beva vs Trifluridine-Tipiracil Essai SUNLIGHT

Patients

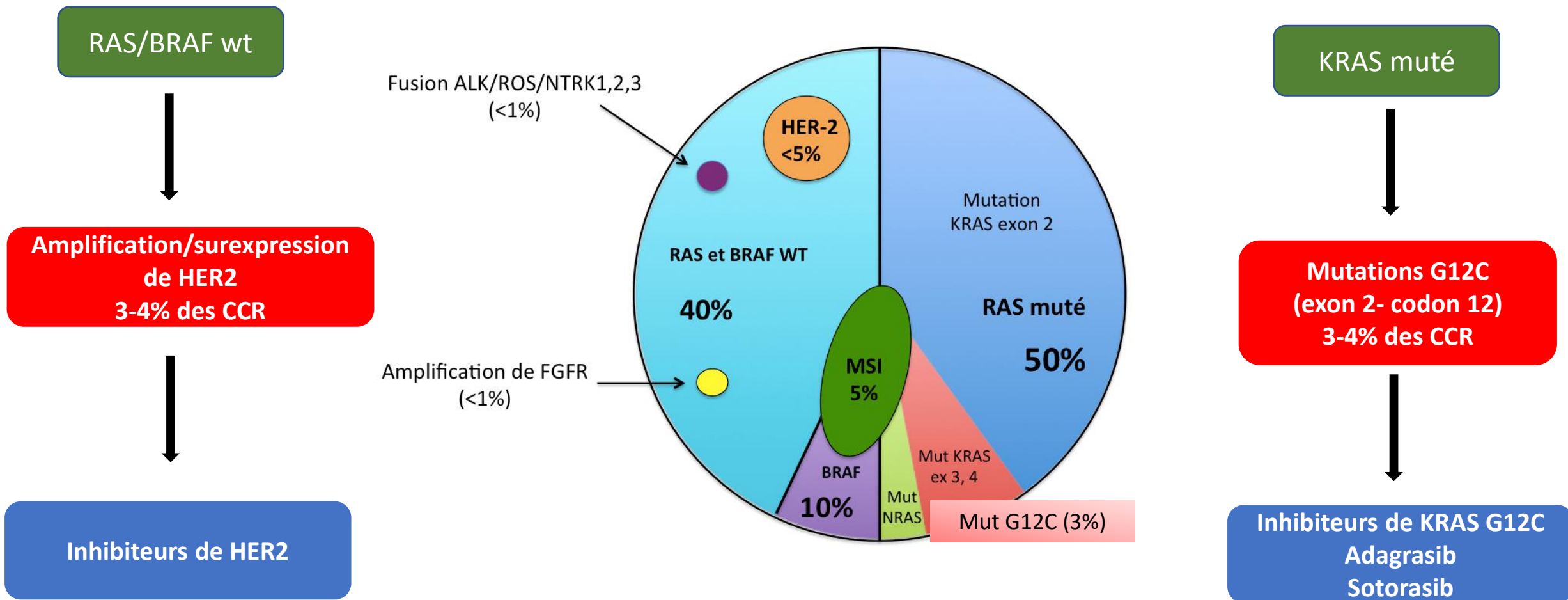
- CCRm confirmé histologiquement
- 2 traitements antérieurs
- Progression de la maladie ou intolérance
- Statut RAS connu
- ECOG PS 0-1



Le critère de choix :
profil de tolérance

Critères de decision après les traitements standards ?

Chez les patients en bon état general (PS 0-1)



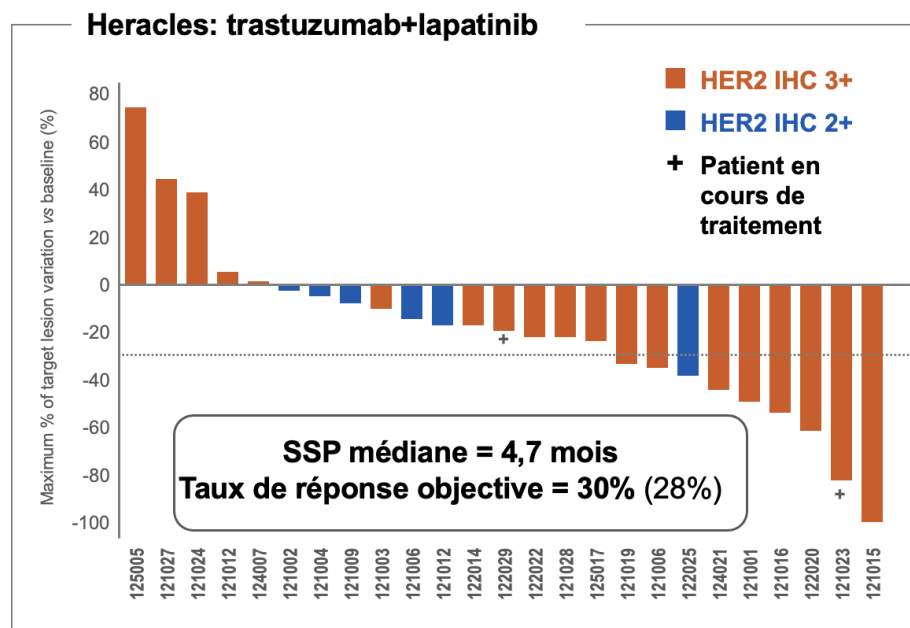
Critères de decision après les traitements standards ?

RAS/BRAF wt

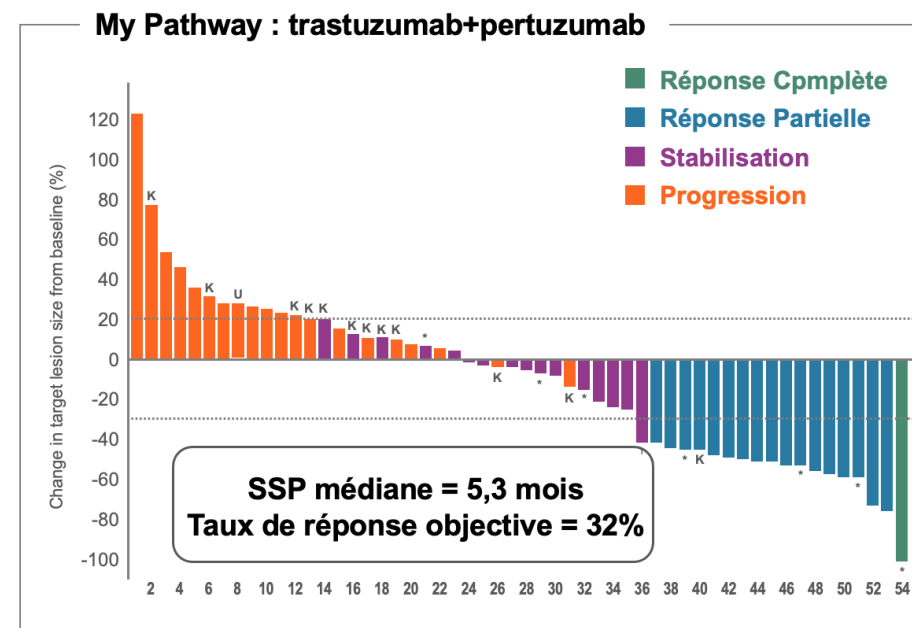
Amplification/surexpression
de HER2
3-4% des CCR

Inhibiteurs de HER2

- Le trastuzumab (AC anti-HER2) en monothérapie est inefficace.
- Le double blocage (2 anti-HER2: AC ou ITK anti-HER2) est efficace chez des pts pré-traités ≥ 2 lignes.



Sartore-Bianchi et al. Lancet Oncol 2016



Meric-Bernstam et al. Lancet Oncol 2020

Critères de decision après les traitements standards ?

RAS/BRAF wt

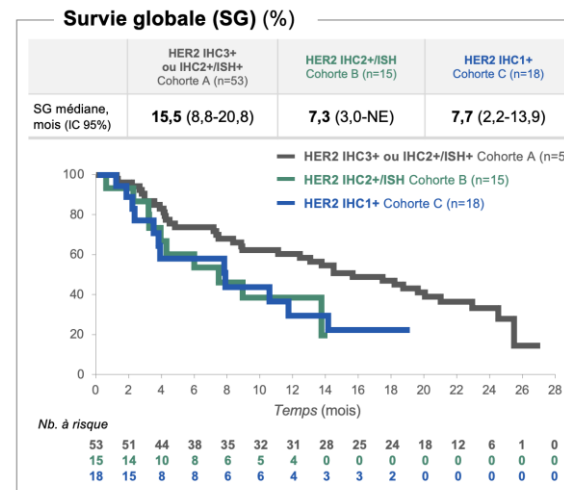
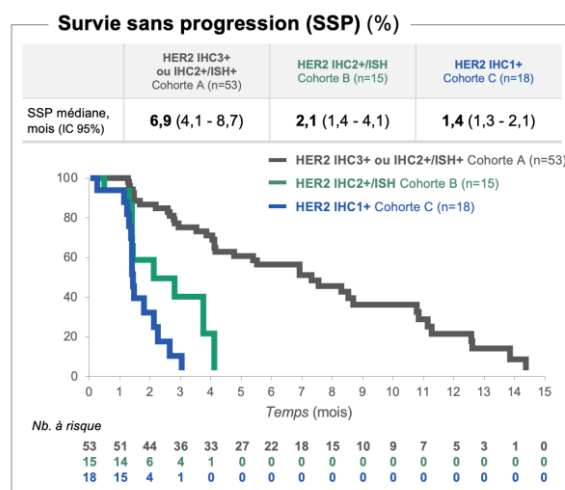
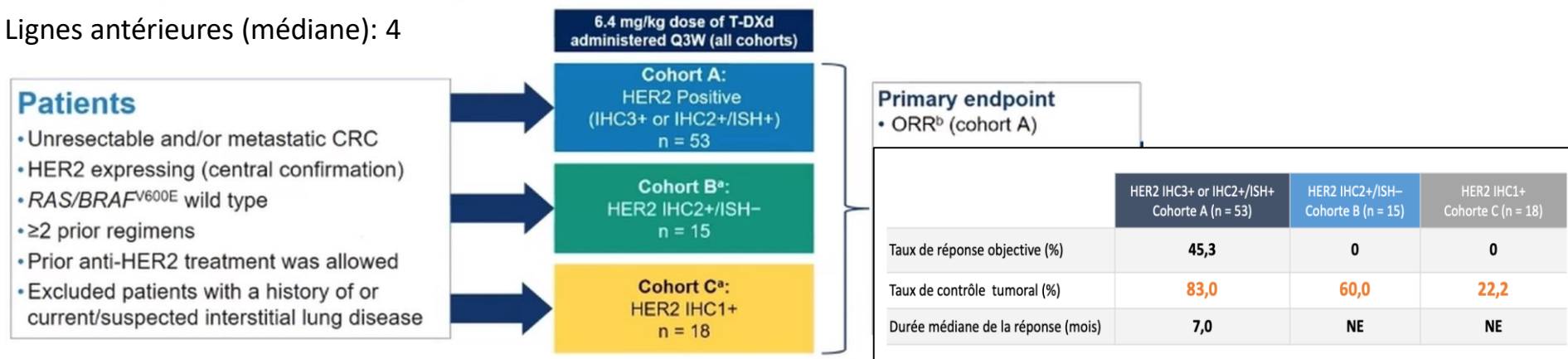
Amplification/surexpression
de HER2
3-4% des CCR

Inhibiteurs de HER2

Essai DESTINY-CRC01: Phase II monobras international, CCRm multirésistant, HER2 +

➤ TD: 6,4 mg/kg toutes les 3 sem

Lignes antérieures (médiane): 4



Essai DESTINY-CRC02: Phase II randomisée

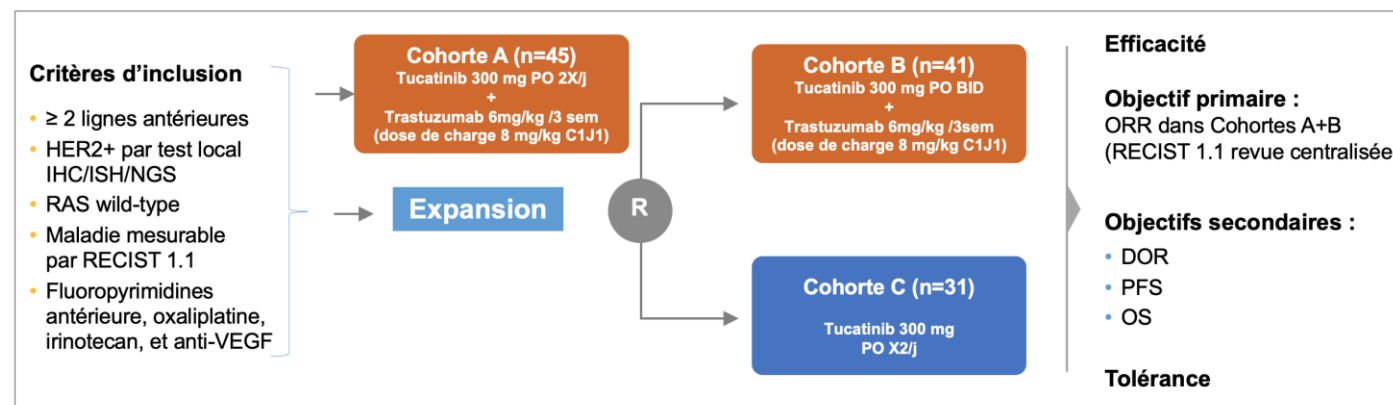
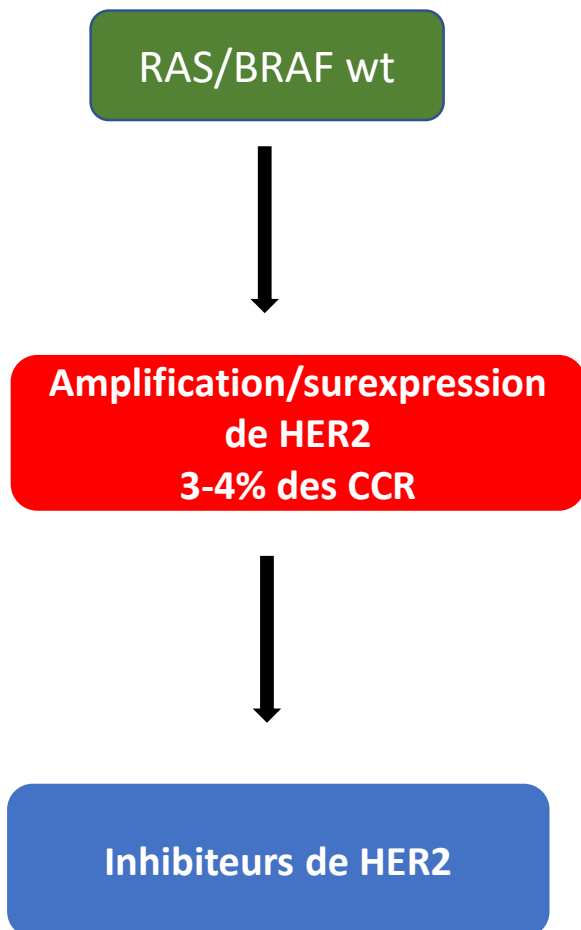
- TD: 6,4 vs 5,4 mg/kg ttes les 3 sem
- Résultats identiques
- Moindre tox pulmonaire avec 5,4 mg/kg

TD: 5,4 mg/kg toutes les 3
sem : dose standard

Raghav et al., ASCO 2023, Abs 3501

Critères de decision après les traitements standards ?

- Tucatinib: TKI très sélectif de HER2. Essai de ph 2 MOUNTAINEER

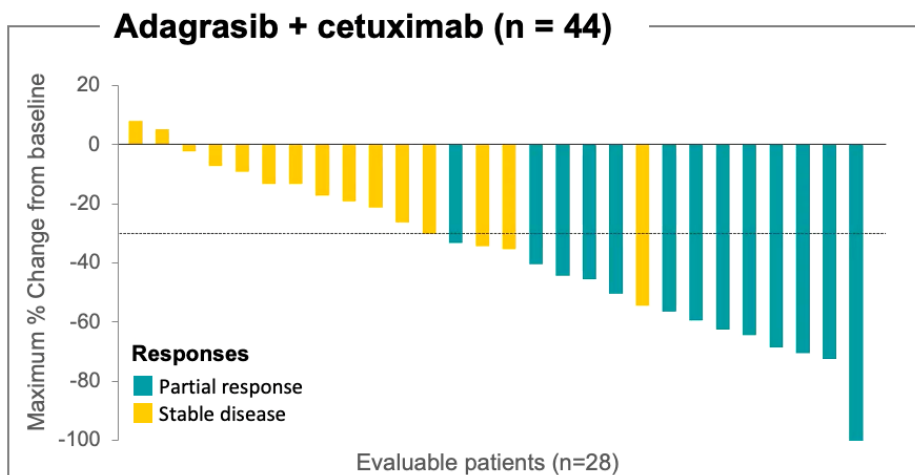


Réponses	Tucatinib + trastuzumab Cohortes A+B N=84	Tucatinib Cohorte C N=30	Tucatinib + trastuzumab Post-Crossover N=28
ORR (%)	38,1 (27,7 – 49,3)	3,3 (0,1 – 17,2)	17,9 (6,1 – 36,9)
DCR (%)	60 (71,4)	24 (80,0)	23 (82,1)

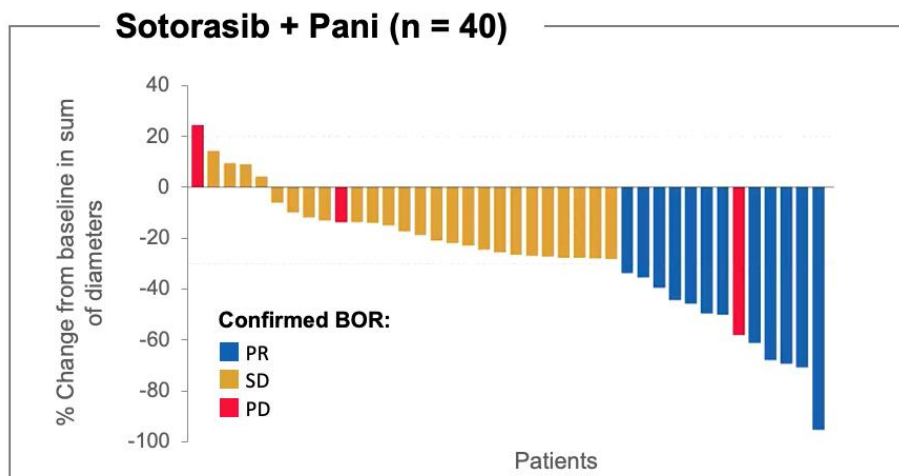
- Toxicité ≥ 3 supérieure avec la combinaison: 38% vs 27%
- Diarrhée: 64% vs 33%,
- Fatigue: 44% vs 20%

- Essai MOUNTAINEER-3 (NCT05253651): Phase III randomisée en cours
 - tucatinib + trastuzumab + FOLFOX vs chimio+/- TC standard en L1 des CCRm HER2+

Critères de decision après les traitements standards ?



- **Taux de RO :19%** et taux de contrôle: 86%
 - Médiane de réponse de 4.3 mois
 - **Médiane de SSP 5.6 mois et de SG de 19.8 mois**



- **Taux de RO : 30%** et taux de contrôle : 93%
 - Durée médiane de réponse de 4.4 mois
 - **Médiane de SSP de 5.7 m (SG : non atteinte)**

Phase 3

KRISTAL-10 : adagrasib + cetuximab vs chimio en L2

CodeBreak300: Sotorasib + panitumumab vs rego ou trifluridine/tipiracil en L3

Sotorasib + Pani + Folfox vs Chimio +/- beva en L1 et L2

KRAS muté

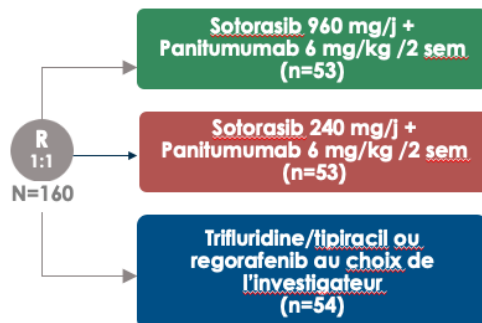
**Mutations G12C
(exon 2- codon 12)
3-4% des CCR**

**Inhibiteurs de KRAS G12C
Adagrasib
Sotorasib**

Critères de decision après les traitements standards ?

Ph III internationale CodeBreak 300

- CCRm muté G12C
- ≥ 1 ligne antérieure ou PD après 5FU, irinotecan, oxaliplatine
- ECOG PS 0-1
- Maladie mesurable (RECIST)
- Pas de ttt antérieur par inh de G12C



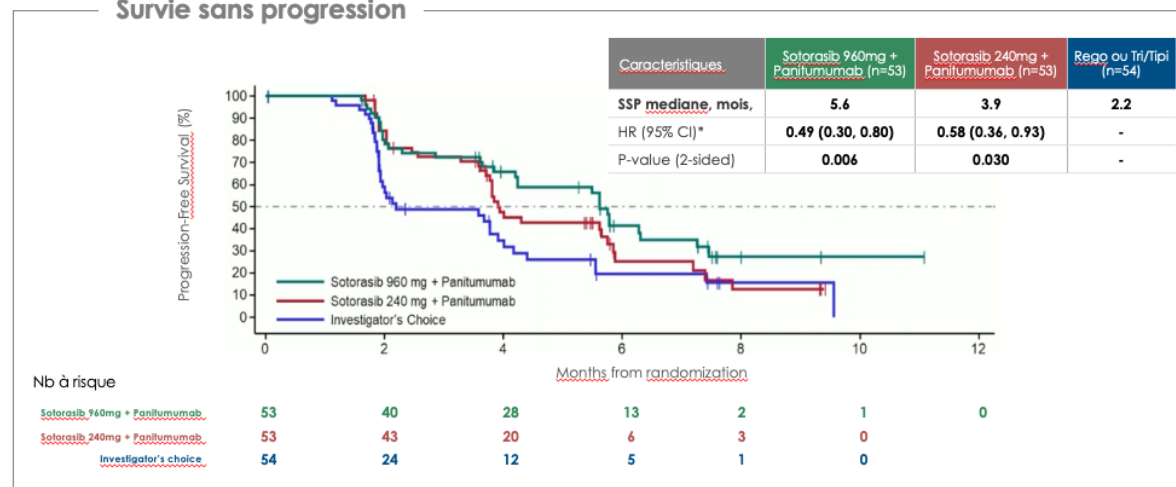
Objectif primaire :

- Survie sans progression (revue indépendant centralisée)

Objectifs secondaires :

- Survie globale
- Tx de réponse

Survie sans progression



Réponse	Sotorasib 960mg + Panitumumab (n=53)	Sotorasib 240mg + Panitumumab (n=53)	Investigator's choice (n=54)
ORR, %	26 (15.3-40.3)	6 (1.2-15.7)	0 (0-6.6)
Taux de contrôle tumoral, %	72 (57.7-83.2)	68 (53.7-80.1)	46 (32.6-60.4)

KRAS muté

Mutations G12C
(exon 2- codon 12)
3-4% des CCR

Inhibiteurs de KRAS G12C
Adagrasib
Sotorasib

La multiplicité est synonyme de richesse

Merci pour votre attention