

# Quel choix pour la 2<sup>ème</sup> ligne

Meet the Experts cancer colorectal métastatique

**Symposium Sanofi**

**GR Digestif**

Dr Jean-Baptiste BACHET

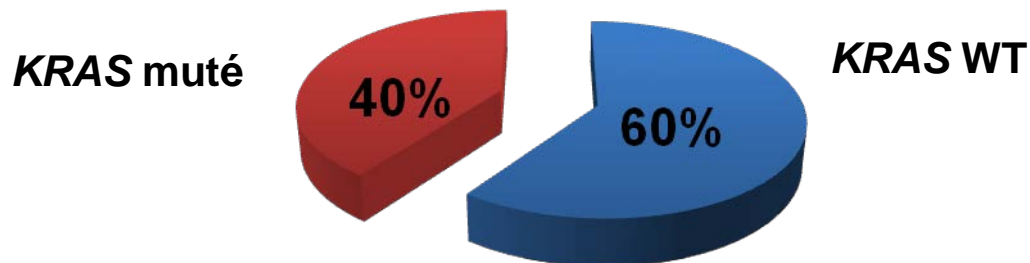
10-12-2016

# Liens d'intérêt

- Honoraire : Amgen, Celgene, Lilly, Merck, Roche, Sanofi
- Conseiller : Amgen, Bayer, Roche, Merck, Servier

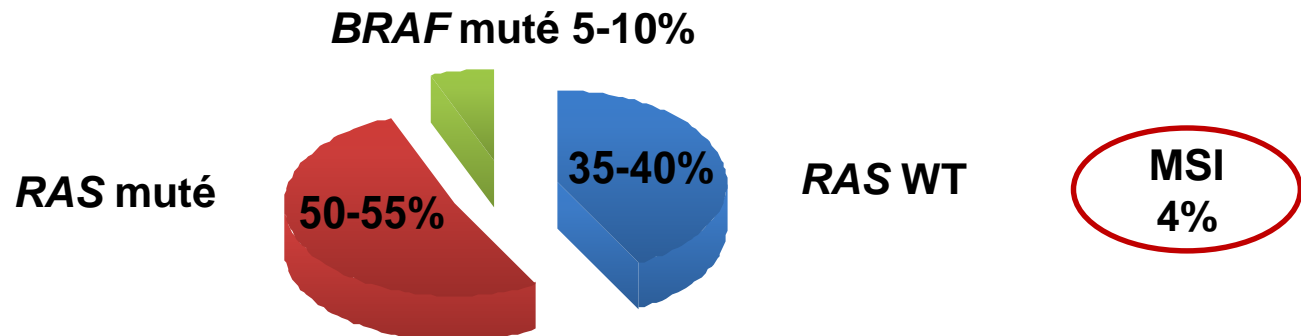
# Cancer colorectal métastatique 2011

- **Les anti-VEGF**
  - bevacizumab 1<sup>ère</sup> ligne, (2<sup>ème</sup> ligne)
- **Les anti-EGFR**
  - Le cetuximab 1<sup>ère</sup>, 2<sup>ème</sup>, 3<sup>ème</sup> lignes
  - Le panitunumab 3<sup>ème</sup> ligne



# Cancer colorectal métastatique 2016

- **Les anti-VEGF**
  - bevacizumab 1<sup>ère</sup>, 2<sup>ème</sup> lignes
  - aflibercept 2<sup>ème</sup> ligne
  - ramucirumab 2<sup>ème</sup> ligne
- **Les anti-EGFR**
  - Le cetuximab 1<sup>ère</sup>, 2<sup>ème</sup>, 3<sup>ème</sup> lignes
  - Le panitunumab 1<sup>ère</sup>, 2<sup>ème</sup>, 3<sup>ème</sup> lignes
- Regorafenib ≥ 3<sup>ème</sup> ligne
- TAS 102 ≥ 3<sup>ème</sup> ligne

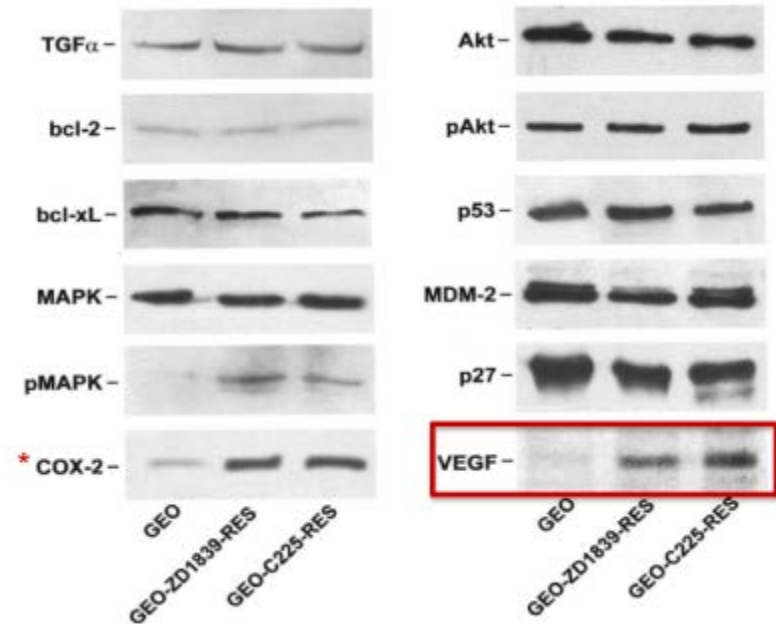


**La 1<sup>ère</sup> ligne influence t-elle le  
choix de la 2<sup>ème</sup>?**

# Résistance aux anti-EGFR

Xénogreffes et  
voies de signalisation activées

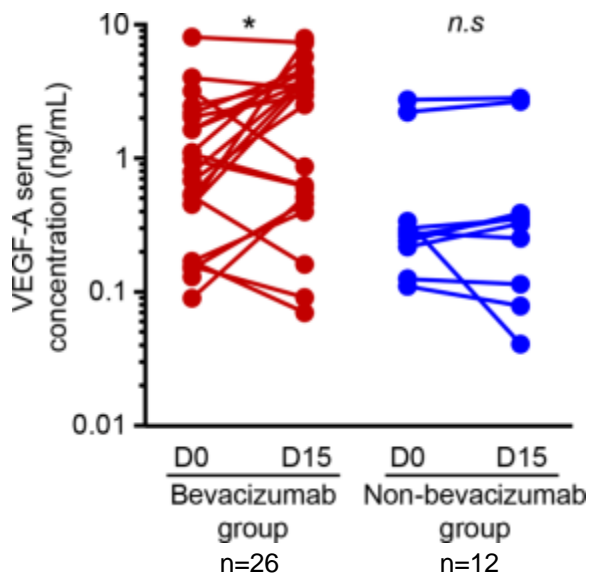
- Contrôle GEO
- GEO-ZD1839-RES : gefitinib
- GEO-C225-RES : cetuximab



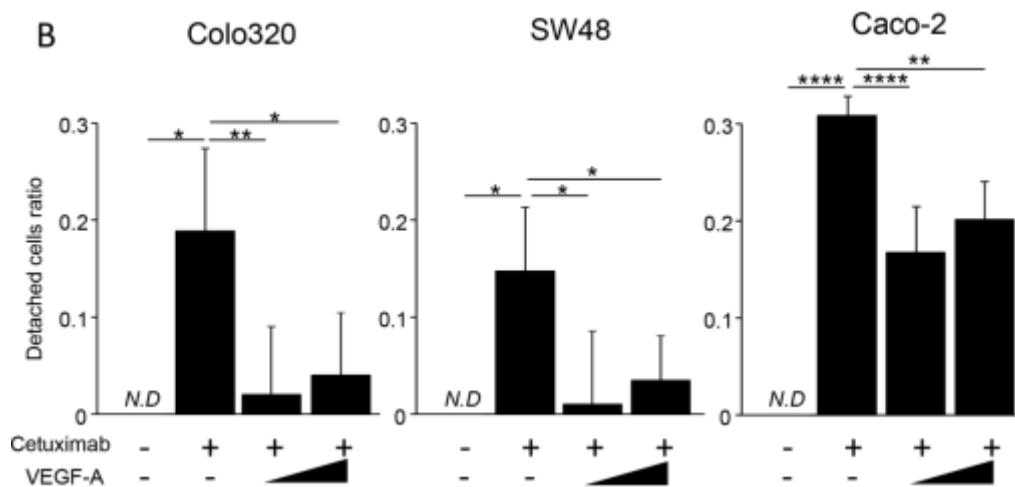
Surexpression du VEGF

# Bevacizumab et VEGF

Surexpression du VEGF sous bevacizumab



In vitro, VEGF inhibe l'effet des anticorps anti-EGFR



# Cetuximab après bevacizumab

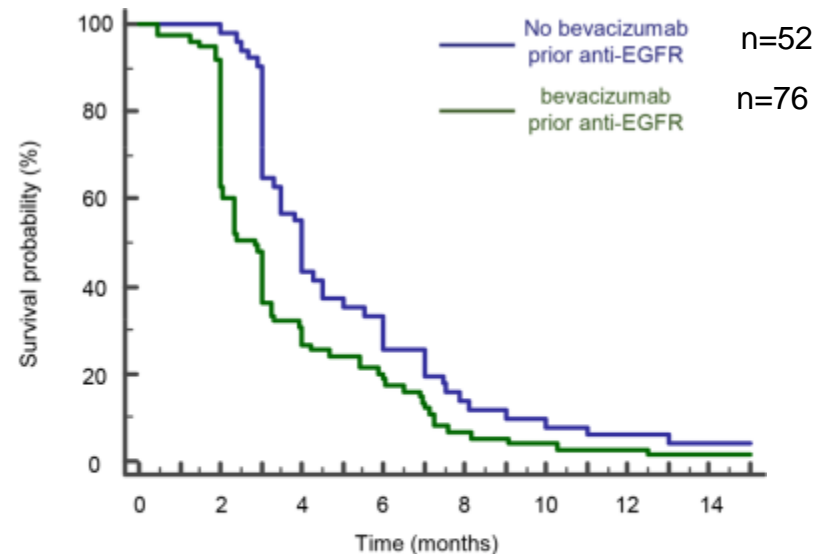
Efficacité du cetuximab en L2

Bevacizumab en L1	SSP (mois)	p
oui	2,8	<0,003
non	4	

Multivariée

HR = 1,7 [1,06–2,3] ;  $p=0,003$

Survie sans progression





# **Stratégies thérapeutiques dans les essais récents**

**après bevacizumab en L1**

# Etude COMETS



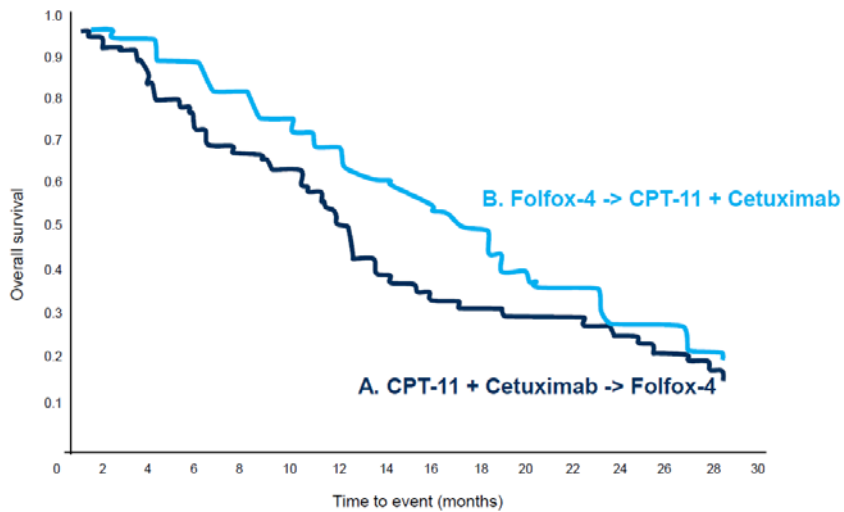
Objectif principal : survie sans progression.

110 patients, phase II randomisée

Critères d'inclusion : progression selon RECIST, *KRAS* sauvage

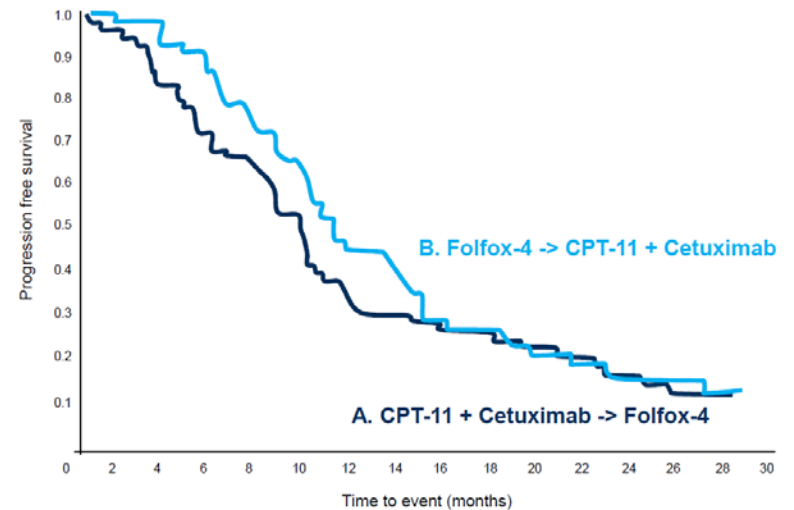
# Etude COMETS

## Survie sans progression



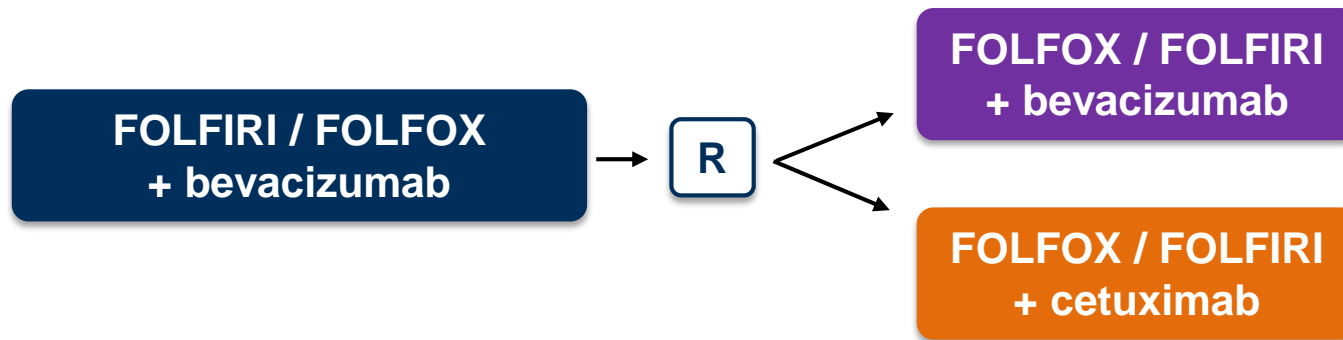
Arm A	Arm B	HR 0,83 (0,56-1,24); p=0,37
9,9	11,3	

## Survie globale



Arm A	Arm B	HR 0,79 (0,52-1,19); p=0,26
12,3	18,6	

# Etude PRODIGE 18



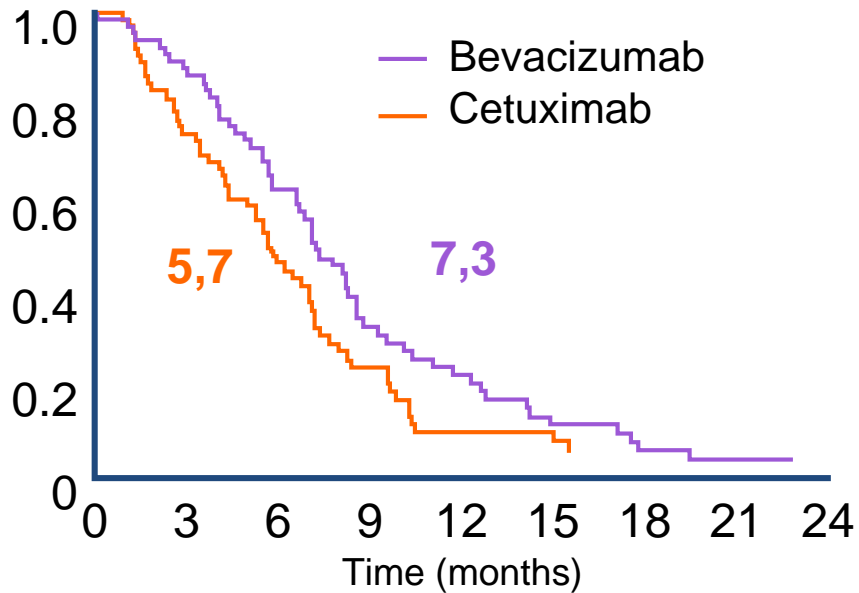
Objectif principal : survie sans progression à 4 mois

130 patients, phase II randomisée

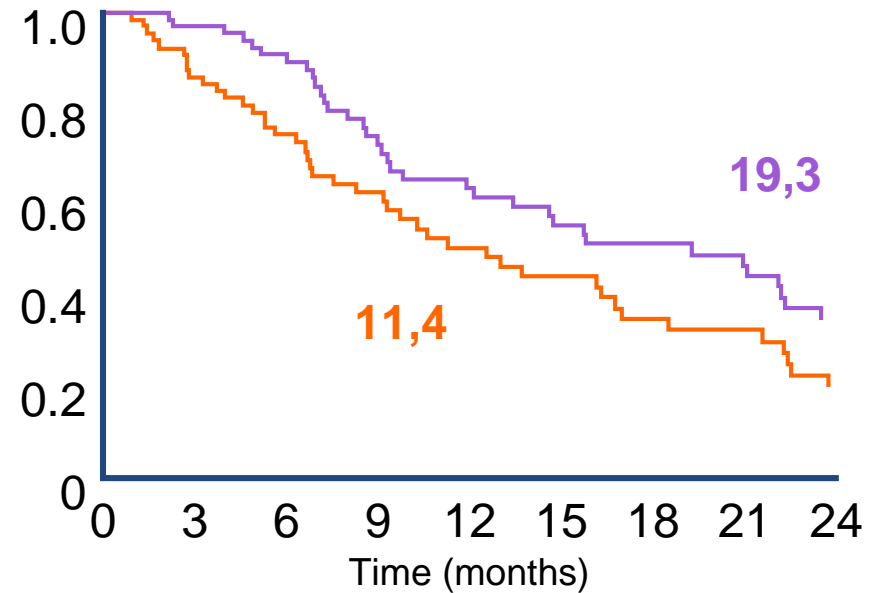
Critères d'inclusion : progression selon RECIST, *KRAS* non muté (exon 2), ECOG 0-1

# Etude PRODIGE 18

## Survie sans progression



## Survie globale



Données concordantes avec celles de l'étude de phase II randomisée SPIRITT

*Hecht JR et al, Clin Colorectal Cancer 2015*

*Hiret S et al, ASCO 2016*

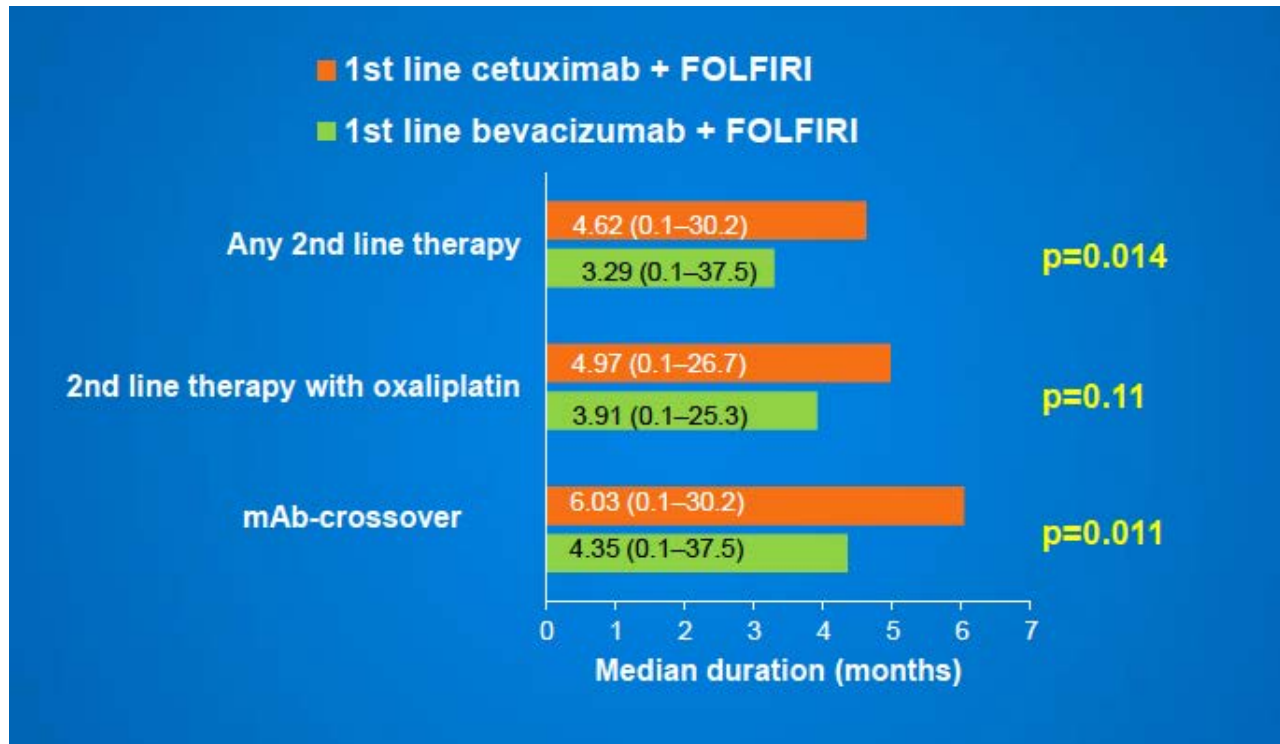
# **Stratégies thérapeutiques dans les essais récents**

**après Ac anti-EGFR en L1**

# FIRE3 : données de L2

	Cetuximab + FOLFIRI	Bevacizumab + FOLFIRI
2 <sup>ème</sup> ligne	69,3%	68,2%
3 <sup>ème</sup> ligne	45,2%	43,3%
<b>Traitements reçus</b>		
fluoropyrimidine	66,3%	63,2%
irinotecan	30,2%	28,9%
oxaliplatine	55,3%	54,7%
Ac anti-EGFR	33,2%	50,2%
bevacizumab	44,2%	19,4%

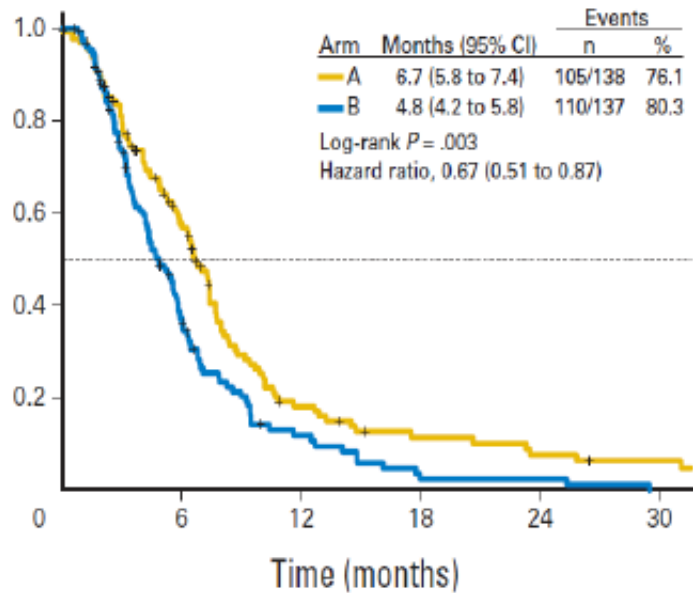
# Durée médiane de traitement L2



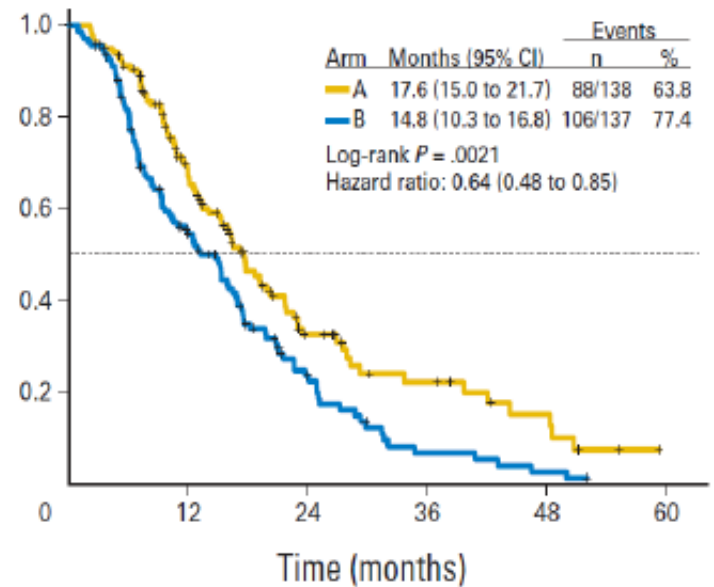


# FIRE3 – 2<sup>ème</sup> ligne (RAS wt)

## Survie sans progression



## Survie globale



A : cetuximab + FOLFIRI

B : bevacizumab + FOLFIRI

# Etudes panitumumab (RAS wt)

	RAS WT		RAS WT/BRAF WT	
	PEAK + PRIME Panitumumab →VEGFi (n=66)	PEAK + 181 Bevacizumab →EGFRi (n=38)	PEAK + PRIME Panitumumab →VEGFi (n=58)	PEAK + 181 Bevacizumab →EGFRi (n=35)
OS events, n (%)	42 (63.6)	35 (92.1)	34 (58.6)	32 (91.4)
Median OS, months (95% CI)	36.8 (30.3–43.8)	27.8 (24.2–35.6)	41.3 (31.6–46.1)	28.9 (24.2–39.2)
p-value*	0.06		0.03	
HR (95% CI)	0.65 (0.42–1.03)		0.58 (0.36–0.95)	

# Stratégies thérapeutiques

L1

L2

Anti-angiogénique



Anti-angiogénique



Anti-EGFR



Anti-angiogénique



Anti-angiogénique



Anti-EGFR



**Quelles données des anti-angiogéniques en 2<sup>ème</sup> ligne?**

# 3 études de phase III randomisées en 2<sup>ème</sup> ligne

- TML : switch bichimio +/- poursuite bevacizumab

*Bennouna J et al, Lancet Oncol 2012*

- VELOUR : FOLFIRI +/- aflibercept

*Van Cutsem E et al, J Clin Oncol 2012*

- RAISE : FOLFIRI +/- ramucirumab

*Tabernero J et al, Lancet Oncol 2015*

# Critères d'inclusion

<b>Population</b>	<b>TML</b>	<b>VELOUR</b>	<b>RAISE</b>
Bevacizumab en L1	OUI (100%)	OUI (30%)	Oui (100%)
Progression rapide en L1 (< 3 mois)	Non eligible	Eligible	Eligible
Progression > 3 mois après dernière dose de bevacizumab en L1	Non eligible	Eligible	Eligible
< 3 mois consécutifs de Bevacizumab en L1	Non eligible	Eligible	Eligible
Récidive < 6 mois si oxaliplatine en adjuvant	Non eligible	Eligible (10%)	NA
Versus placebo	NON	OUI	OUI
Chimiothérapie	42% Irinotecan# 58% Oxaliplatine#	FOLFIRI	FOLFIRI

#16% FOLFIRI ; 35% FOLFOX

# Critères d'inclusion

Population	TML	VELOUR	RAISE
Bevacizumab en L1	OUI (100%)	OUI (30%)	Oui (100%)
Progression rapide en L1 (< 3 mois)	Non eligible	Eligible	Eligible
Progression > 3 mois après dernière dose de bevacizumab en L1	Non eligible	Eligible	Eligible
< 3 mois consécutifs de bevacizumab en L1	Non eligible	Eligible	Eligible
Récidive < 6 mois si oxaliplatine en adjuvant	Non eligible	Eligible (10%)	NA
Versus placebo	NON	OUI	OUI
Chimiothérapie	42% Irinotecan# 58% Oxaliplatine#	FOLFIRI	FOLFIRI

#16% FOLFIRI ; 35% FOLFOX

# Critères d'inclusion

Population	TML	VELOUR	RAISE
Bevacizumab en L1	OUI (100%)	OUI (30%)	Oui (100%)
Progression rapide en L1 (< 3 mois)	Non eligible	Eligible	Eligible
Progression > 3 mois après dernière dose de bevacizumab en L1	Non eligible	Eligible	Eligible
< 3 mois consécutifs de Bevacizumab en L1	Non eligible	Eligible	Eligible
Récidive < 6 mois si oxaliplatine en adjuvant	Non eligible	Eligible (10%)	NA
Versus placebo	NON	OUI	OUI
Chimiothérapie	42% Irinotecan# 58% Oxaliplatine#	FOLFIRI	FOLFIRI

#16% FOLFIRI ; 35% FOLFOX



# Résultats

Etude			n	RO	SSP	HR	SG	HR
<b>TML</b>	Tous patients	Iri/Oxali + Beva	409	5%	5,7	<b>0,68</b>	11,2	<b>0,81</b>
		Iri/Oxali	411	4%	4,1		9,8	
<b>VELOUR</b>	Tous patients	FOLFIRI + Afli	612	<b>20%</b>	6,9	<b>0,76</b>	13,5	<b>0,82</b>
		FOLFIRI	614	<b>11%</b>	4,7		12,1	
<b>RAISE</b>	Tous patients	FOLFIRI Ramu	536	13%	5,7	<b>0,79</b>	13,3	<b>0,84</b>
		FOLFIRI	536	13%	4,5		11,7	

Beva: bevacizumab ; Afli: aflibercept ; Ramu: ramucirumab

**En gras:** différence statistiquement significative

*Bennouna J et al, Lancet Oncol 2012 ; Van Cutsem E et al, J Clin Oncol 2012 ;  
Tabernero J et al, Lancet Oncol 2015*

# Résultats

Etude			n	RO	SSP	HR	SG	HR
TML	Tous patients	Iri/Oxali + Beva	409	5%	5,7	<b>0,68</b>	11,2	<b>0,81</b>
		Iri/Oxali	411	4%	4,1		9,8	
VELOUR	Tous patients	FOLFIRI + Afli	612	<b>20%</b>	6,9	<b>0,76</b>	13,5	<b>0,82</b>
		FOLFIRI	614	<b>11%</b>	4,7		12,1	
VELOUR	Beva L1	FOLFIRI + Afli	186	12%	6,7	<b>0,66</b>	13,8	0,86
		FOLFIRI	187	8%	3,9		11,7	
RAISE	Tous patients	FOLFIRI Ramu	536	13%	5,7	<b>0,79</b>	13,3	<b>0,84</b>
		FOLFIRI	536	13%	4,5		11,7	

Beva: bevacizumab ; Afli: aflibercept ; Ramu: ramucirumab

**En gras:** différence statistiquement significative

*Bennouna J et al, Lancet Oncol 2012 ; Van Cutsem E et al, J Clin Oncol 2012 ;  
Tabernero J et al, Lancet Oncol 2015*

# Toxicités grade 3-4

Etude		Neutropénie	Diarrhée	Mucite	Asthénie
<b>TML</b>	Iri/Oxali + Beva	16%	10%	3%	6%
	Iri/Oxali	13%	8%	1%	4%
<b>VELOUR</b>	FOLFIRI + Afli	36%	19%	14%	16%
	FOLFIRI	29%	8%	5%	10%
<b>RAISE</b>	FOLFIRI Ramu	38%	11%	4%	12%
	FOLFIRI	24%	9%	2%	8%

*Bennouna J et al, Lancet Oncol 2012 ; Van Cutsem E et al, J Clin Oncol 2012 ;  
Tabernero J et al, Lancet Oncol 2015*

# Toxicités grade 3-4

Etude		Neutropénie	Diarrhée	Mucite	Asthénie
<b>TML</b>	Iri/Oxali + Beva	16%	10%	3%	6%
	Iri/Oxali	13%	8%	1%	4%
<b>VELOUR</b>	FOLFIRI + Afli	36%	19%	14%	16%
	FOLFIRI	29%	8%	5%	10%
<b>RAISE</b>	FOLFIRI Ramu	38%	11%	4%	12%
	FOLFIRI	24%	9%	2%	8%

*Bennouna J et al, Lancet Oncol 2012 ; Van Cutsem E et al, J Clin Oncol 2012 ;  
Tabernero J et al, Lancet Oncol 2015*

# Toxicités grade 3-4

Etude		Neutropénie	Diarrhée	Mucite	Asthénie
<b>TML</b>	Iri/Oxali + Beva	16%	10%	3%	6%
	Iri/Oxali	13%	8%	1%	4%
<b>VELOUR</b>	FOLFIRI + Afli	36%	19%	14%	16%
	FOLFIRI	29%	8%	5%	10%
<b>RAISE</b>	FOLFIRI Ramu	38%	11%	4%	12%
	FOLFIRI	24%	9%	2%	8%

	<b>VELOUR</b>	<b>RAISE</b>
Hypertension	19%	11%
Protéinurie	8%	3%

*Bennouna J et al, Lancet Oncol 2012 ; Van Cutsem E et al, J Clin Oncol 2012 ;  
Tabernero J et al, Lancet Oncol 2015*

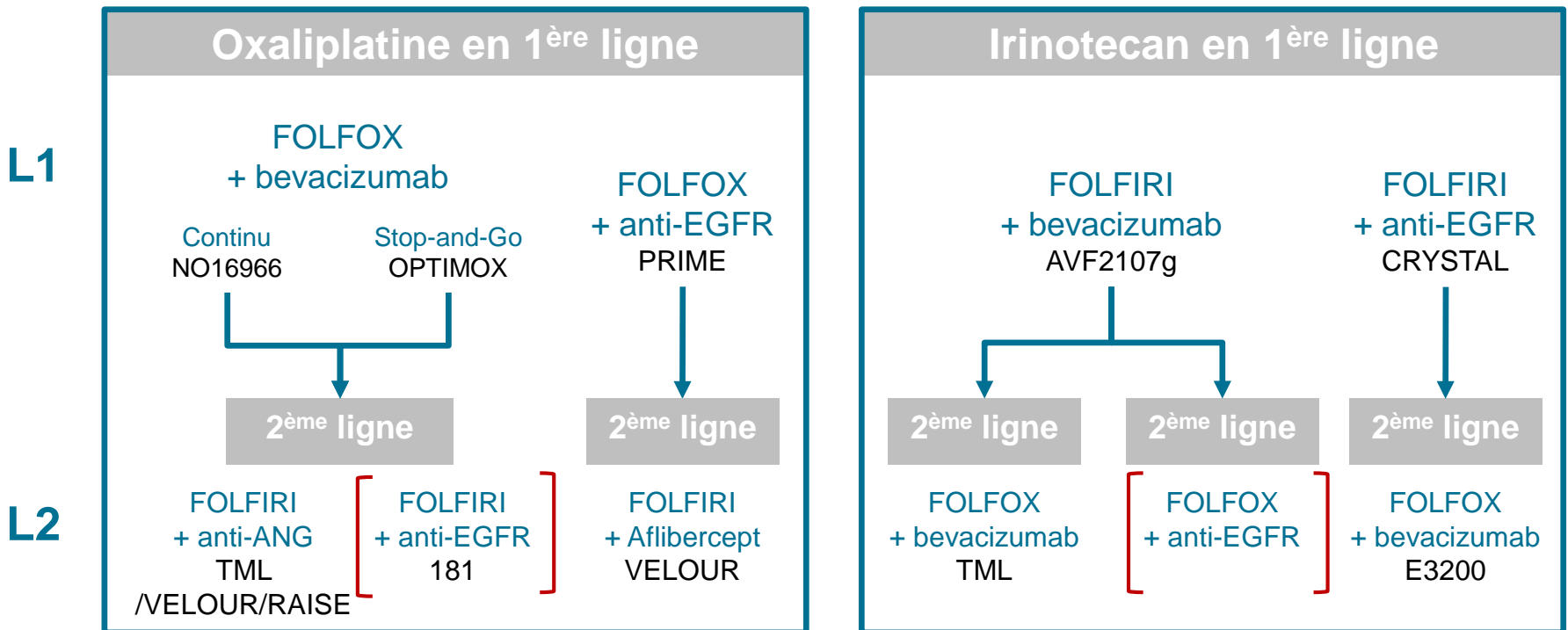
# Conclusion

# Stratégies thérapeutiques

- Privilégier les anticorps anti-EGFR en 1<sup>ère</sup> ligne ou 3<sup>ème</sup> ligne
- Si anti-angiogénique en 1<sup>ère</sup> ligne, poursuite des anti-angiogéniques en 2<sup>ème</sup> ligne

# Stratégies thérapeutiques

- Privilégier les anticorps anti-EGFR en 1<sup>ère</sup> ligne ou 3<sup>ème</sup> ligne
- Si anti-angiogénique en 1<sup>ère</sup> ligne, poursuite des anti-angiogéniques en 2<sup>ème</sup> ligne





# Aflibercept / Ramucirumab

- Des arguments théoriques
  - données sur le PIGF (Aflibercept)
  - notion de « switch d'anti-angiogénique »
- Des données spécifiques :
  - progression dans les 6 mois suivant un traitement adjuvant à base d'oxaliplatine (Aflibercept)
  - progression rapide sous FOLFOX + bevacizumab (Aflibercept / Ramucirumab)

# Recommandations



## Recommandations de l'ESMO 2016

il y a un chapitre spécifique sur les patients progressseurs rapide après la L1 avec bevacizumab (SSP de 3-4 mois) :

Les patients qui sont progressseurs rapides à une L1 avec du bevacizumab peuvent être éligibles à :

**Aflibercept** ou Ramucirumab\* (uniquement en combinaison avec FOLFIRI) [II, B]

Pour les patients RAS de type sauvage et n'ayant pas déjà reçu de thérapie par anti-EGFR, par un anticorps EGFR associé de préférence à chimiothérapie [II, B].

# Recommandations

## THESAURUS NATIONAL DE CANCEROLOGIE DIGESTIVE (TNCD) ©

En 2016 à présent, Aflibercept est positionné par les experts du cancer colorectal-métastatique en 2ème ligne de traitement associé au FOLFIRI :

**si progression sous oxaliplatine avec ou sans thérapie ciblée** en précisant :

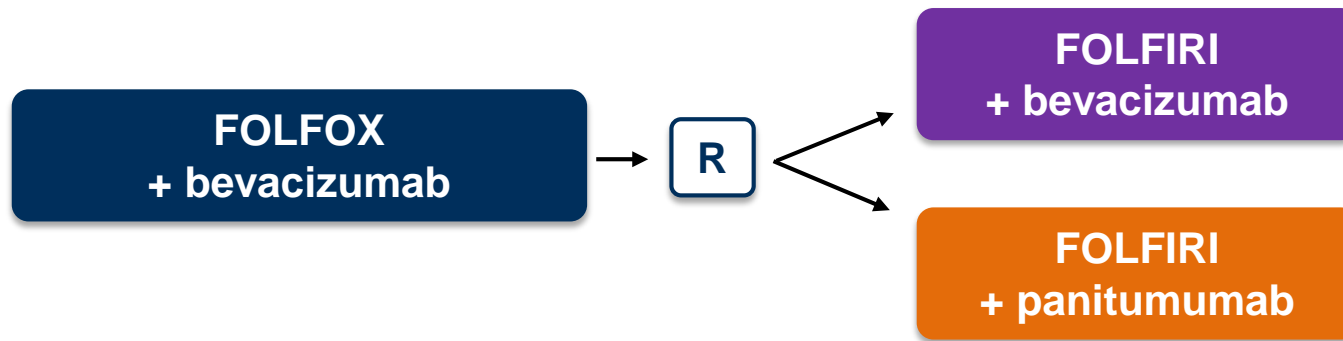
Post L1 FOLFOX ouXELOX **seul** (recommandation grade B)

Post L1 FOLFOX ouXELOX + **bévacizumab** (recommandation : grade B)

Post L1 FOLFOX ouXELOX + **anti-EGFR (cetux ou pani)** (avis d'expert = approbation d'au moins 80% des membres du groupe de travail)

**Merci de votre attention**

# Etude SPIRITT



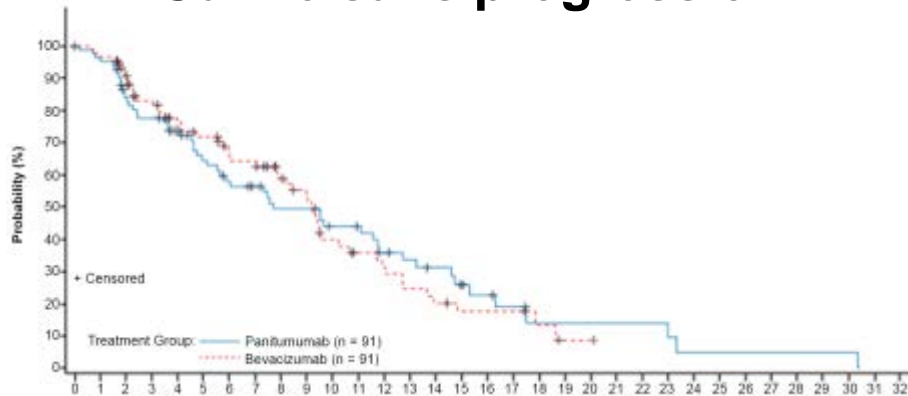
Objectif principal : survie sans progression

182 patients, phase II randomisée

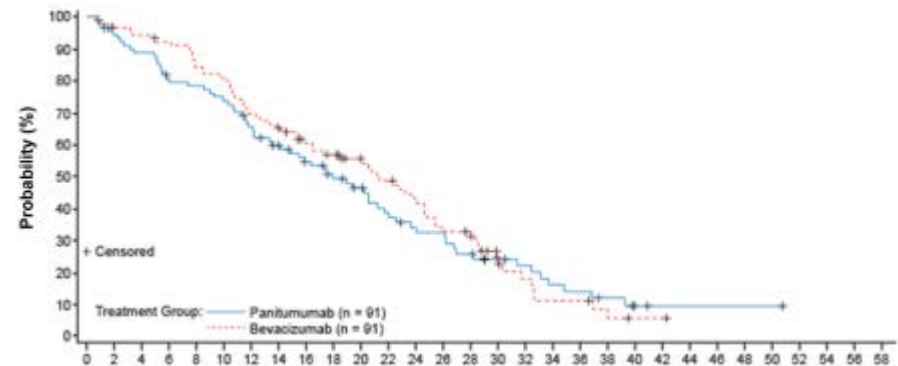
Critères d'inclusion : progression selon RECIST, *KRAS* non muté (exon 2), ECOG 0-1

# Etude SPIRITT

## Survie sans progression



## Survie globale



	CT + bevacizumab (n = 91)	CT + panitumumab (n = 91)
SSP (mois)	9,2	7,7
SG (mois)	21,4	18,0
RO, % (IC <sub>95</sub> )	25 (14-35)	32 (20-44)

# RAISE, facteurs pronostiques

- Survie globale, analyse planifiée de sous-groupes :

- Statut *RAS*

muté                    12,7 vs 11,3 mois, HR=0,89, p=0,263

non muté              14,4 vs 11,9 mois, HR=0,82, p=0,049

- SSP en 1<sup>ère</sup> ligne

< 6 mois              10,4 vs 8,0 mois, HR=0,86, p=0,276

≥ 6 mois              14,3 vs 12,5 mois, HR=0,86, p=0,061