



# CCR

---

Pascal Artru et Gérard Lledo

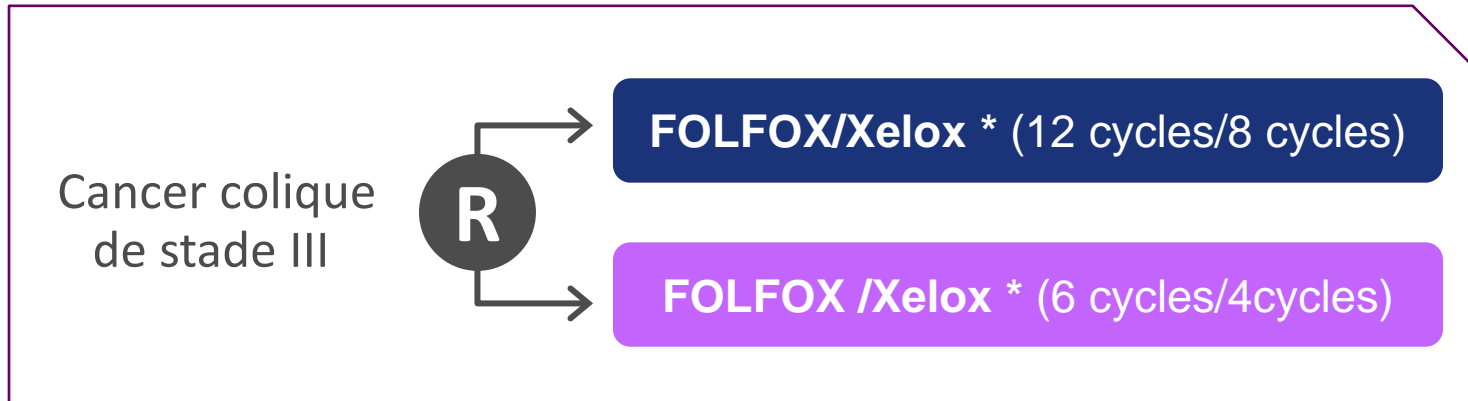


# CANCER COLORECTAL NON METASTATIQUE

---



# Adjuvant colique, The IDEA (International Duration Evaluation of Adjuvant Chemotherapy) Collaboration



*\* Au choix de l'investigateur*

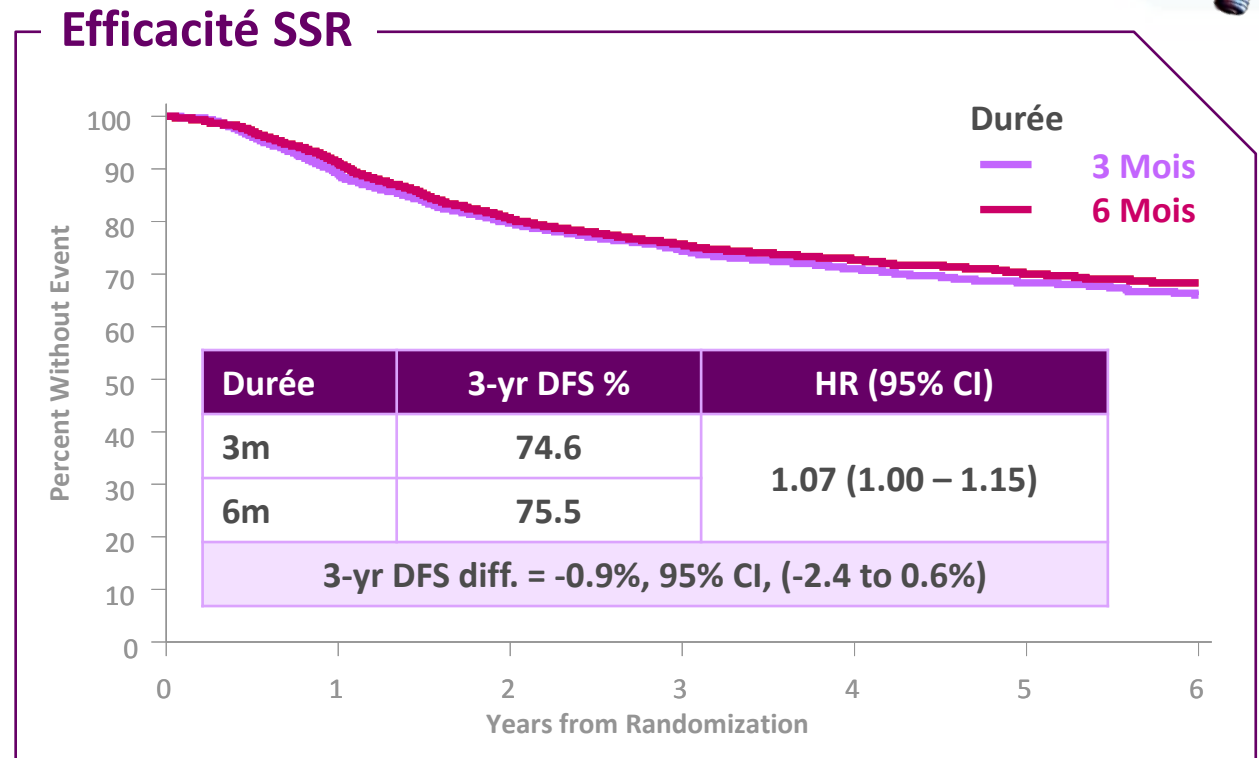
- Analyse groupée pré planifiée limitée aux stade III
- **12 834 patients stade III** inclus au total (cible > 10 500)
- 6 études et 12 pays
- **Objectif : Evaluer la non infériorité de 3m vs 6m**  
Définie comme suit : 3m acceptable si la limite supérieure de l'IC95% est en dessous de 1.12 (2.7% de différence brute de DFS estimée à 3 ans entre les groupes)



# Adjuvant colique, The IDEA (International Duration Evaluation of Adjuvant Chemotherapy) Collaboration



- Résultats :



- Pour l'ensemble de la population, 3m ne fait pas aussi bien que 6m !
- Mais la différence entre les bras est faible = 1%, avec un risque de rechute/DC supplémentaire allant statistiquement de 0 à 15% bras 3m

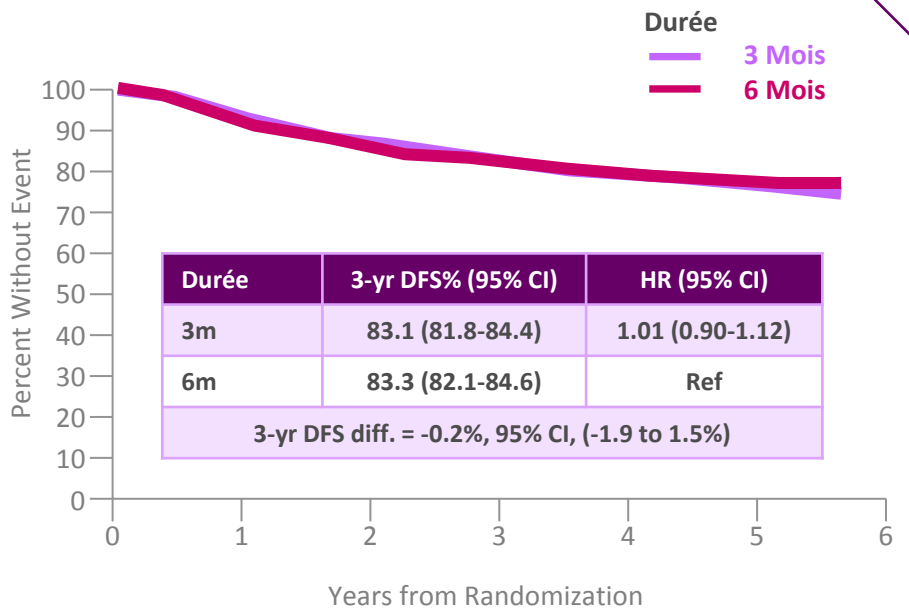


# Adjuvant colique, The IDEA (International Duration Evaluation of Adjuvant Chemotherapy) Collaboration



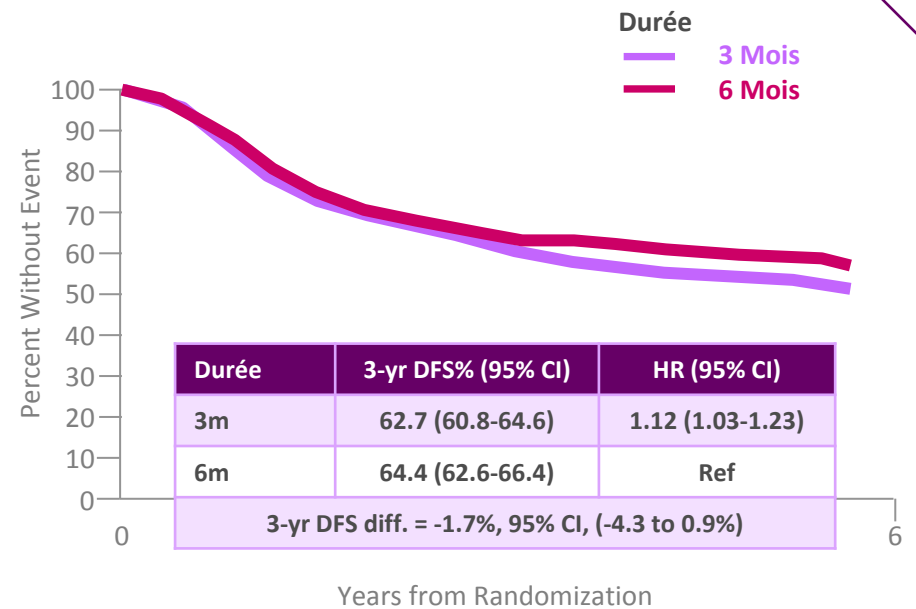
- Résultats : SSR Comparaison dans les sous-groupes à risque

## T1-3 N1



3744	3313	2796	1934	1064	527	211
3727	3336	2788	1949	1081	566	221

## T4 or N2



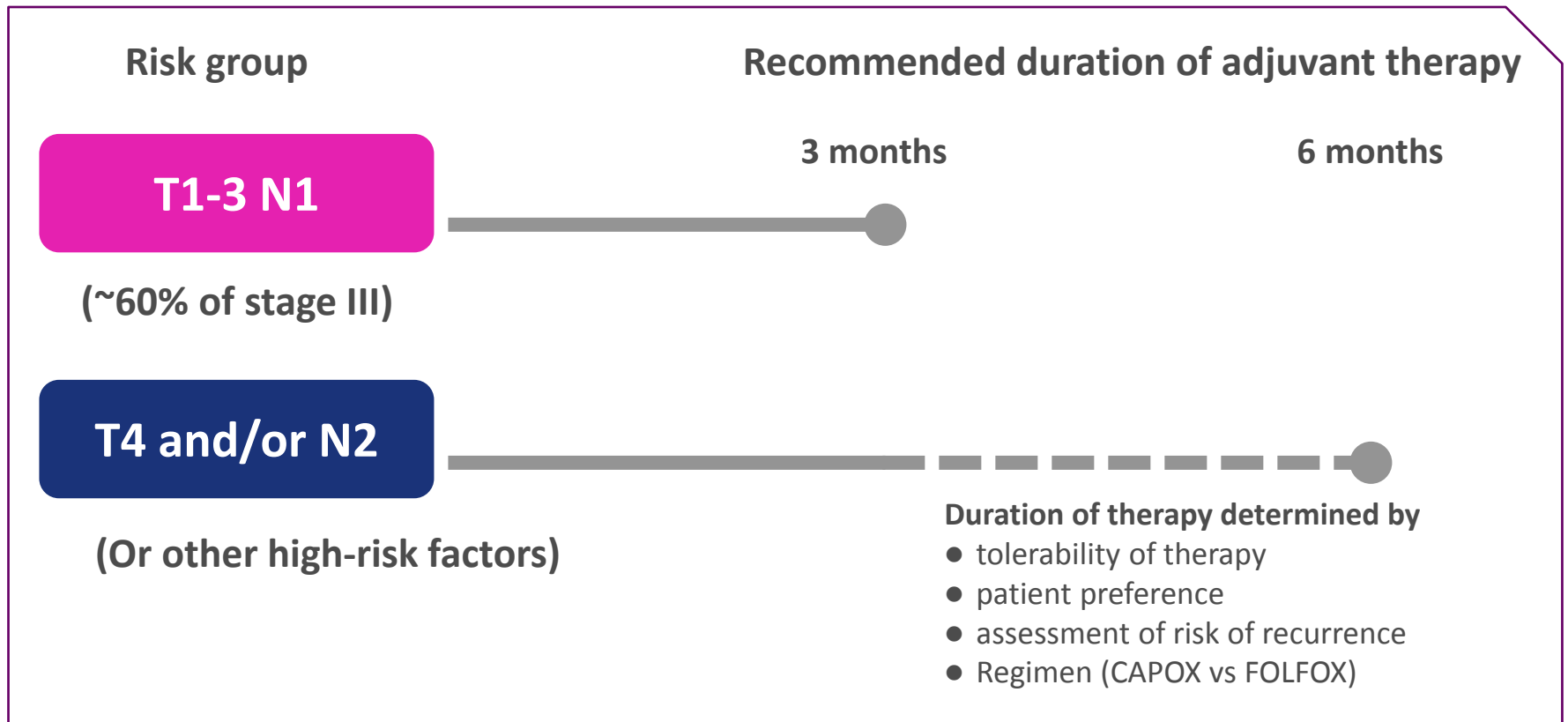
2634	2099	1640	1044	531	292	107
2622	2151	1655	1094	586	301	110



# Adjuvant colique, The IDEA (International Duration Evaluation of Adjuvant Chemotherapy) Collaboration



- En pratique :





# CANCER COLORECTAL METASTATIQUE

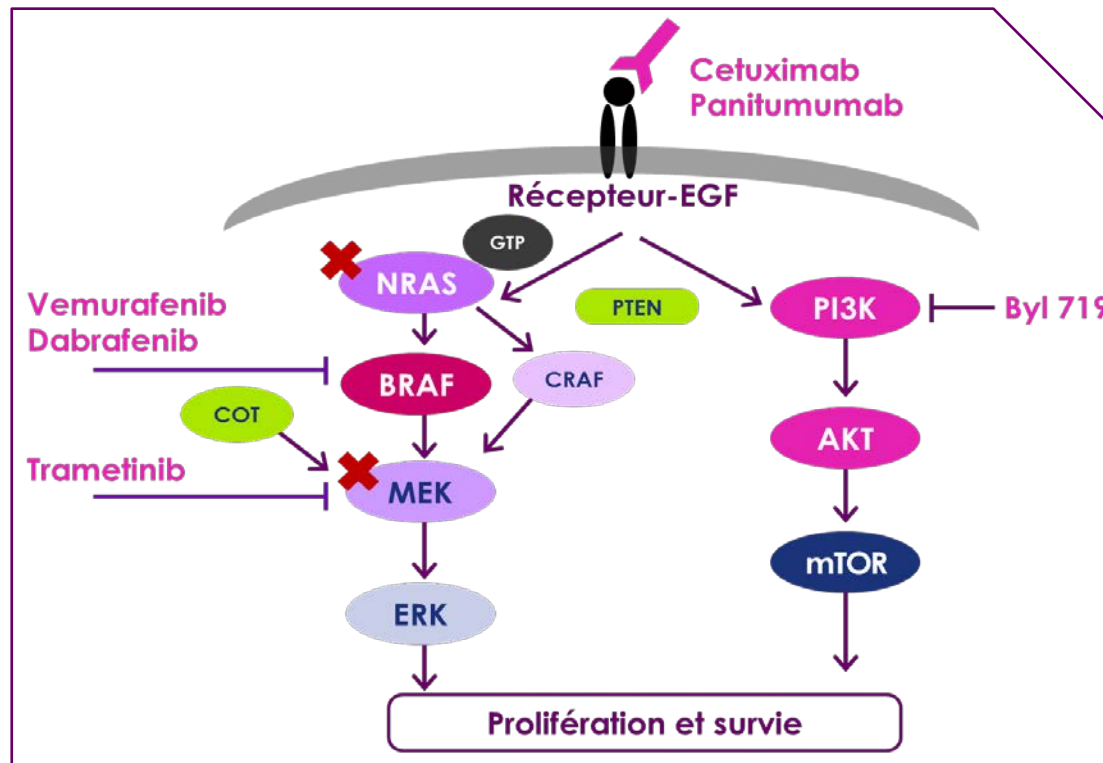
---



# Intérêt d'une triple association irinotécan/cetuximab/vemurafenib chez les BRAF mutés : phase II randomisée

## ● Rationnel

- Mauvais pronostic des CCRM BRAF mutés
- Pas de standard thérapeutique validé en phase III
- Faible efficacité de l'anti-BRAF vemurafenib en monothérapie
- Données préliminaires en faveur intérêt combo-thérapies







# Intérêt d'une triple association irinotécan/cetuximab/vemurafenib chez les BRAF mutés : phase II randomisée



- **Vemurafenib 960 mg PO X2/j**
- CCRM BRAF mutés et RAS WT
- En L2 ou L3 non exposés aux anti-EGFR
- Objectif principal : SSP
  - Stratifié sur exposition antérieure à l'irinotécan, cross-over autorisé



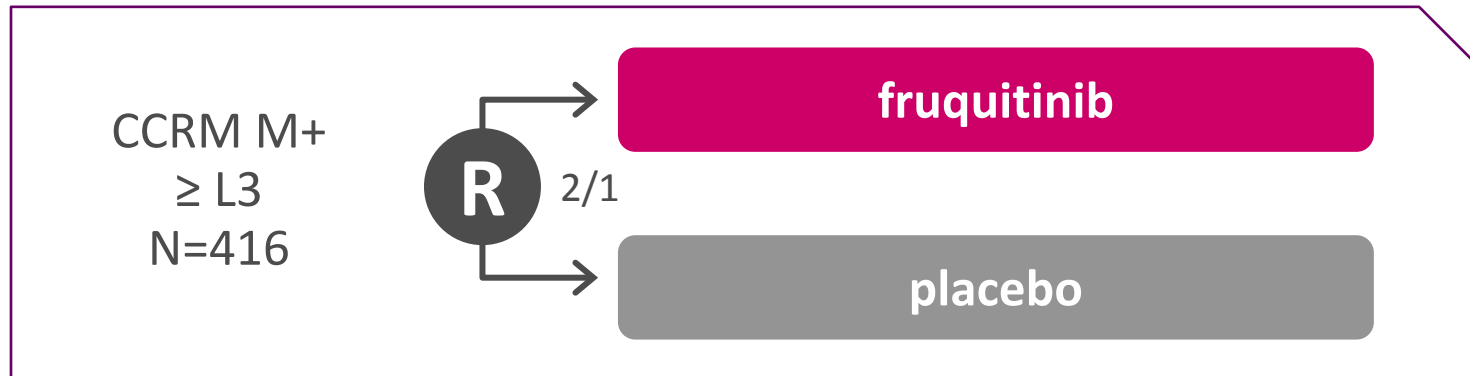
# Intérêt d'une triple association irinotécan/cetuximab/vemurafenib chez les BRAF mutés : phase II randomisée

	C+I	C+I+V	
SSP (mois)	2.0	4.3	HR 0.48 P=0.001
Non I-exposés (61%)	1.9	5.7	
SG (mois)	5.9	9.6	NS
RR (%)	4	16	NS
DCR	22	67	P=0.001
Tox gr 3-4 (%)			
- neutropénie	7	28	
- anémie	0	13	
- nausées	0	15	

- Des résultats prometteurs au prix d'une toxicité non négligeable chez des patients sélectionnés (BRAF L3).
- Comment l'utiliser en pratique ?



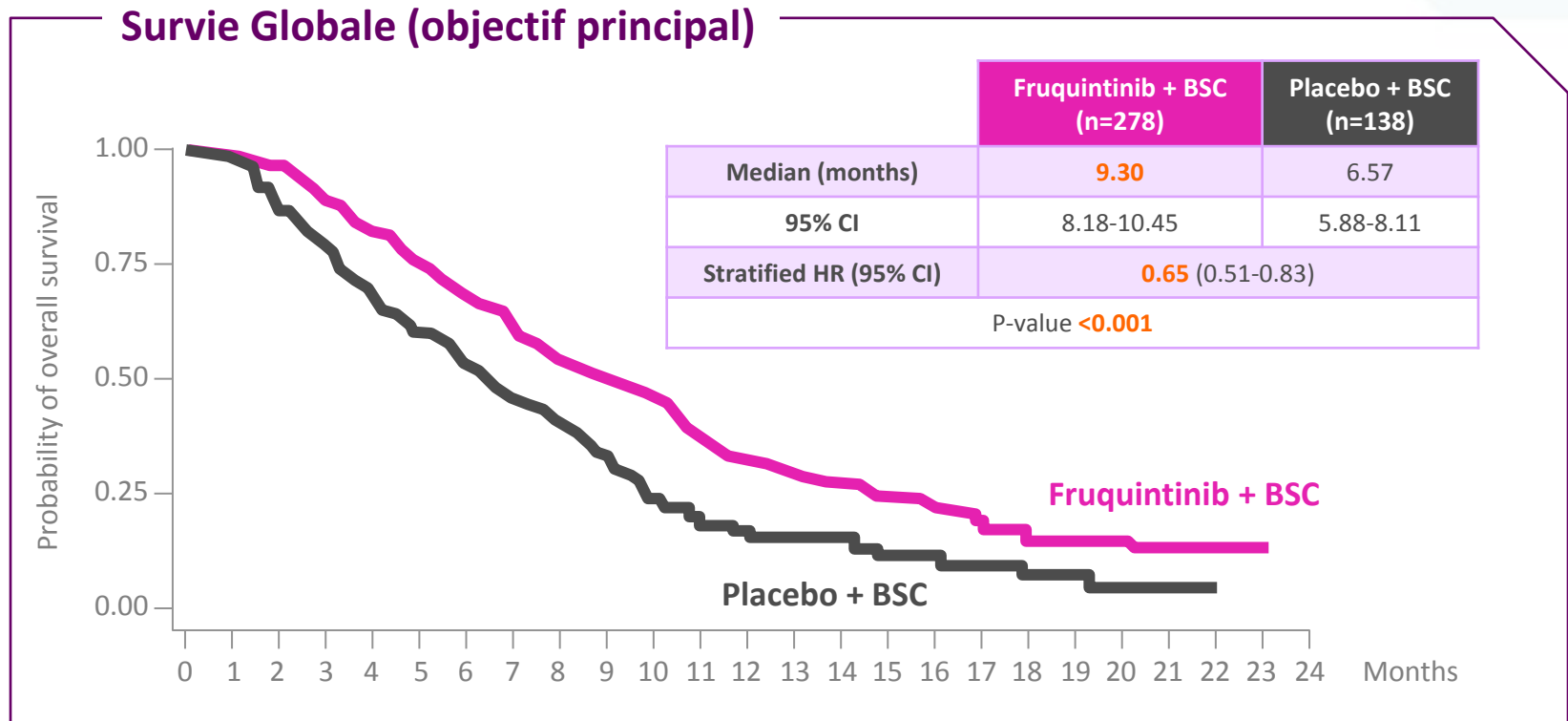
# Fruquitinib : nouvel anti-angiogénique oral multicyclique dans le CCRM en L3 ?



- **Objectif principal SG atteint : 9.3 vs 6.57 mois**  
HR 0.65 (0.51-0.83)  $p < 0.001$
- SSP 3.71 vs 1.84 HR 0.26 (0.21-0.34)  $p < 0.001$
- Pts moins lourdement prétraités que dans RESOURCE et CORRECT (30% traités par beva et 15% par anti-EGFR)
- Toxicité ≥ gr 3 HTA 23%, HFS 11%



# Fruquitinib : nouvel antiangiogénique oral multicycles dans le CCRM en L3 ?



- Bénéfice également en taux de réponse, SSP, TCM
- ➔ Nouvelle alternative au regorabenib et TAS 102 ?



# VOLFI : FOLFOXIRI ± PANITUMUMAB

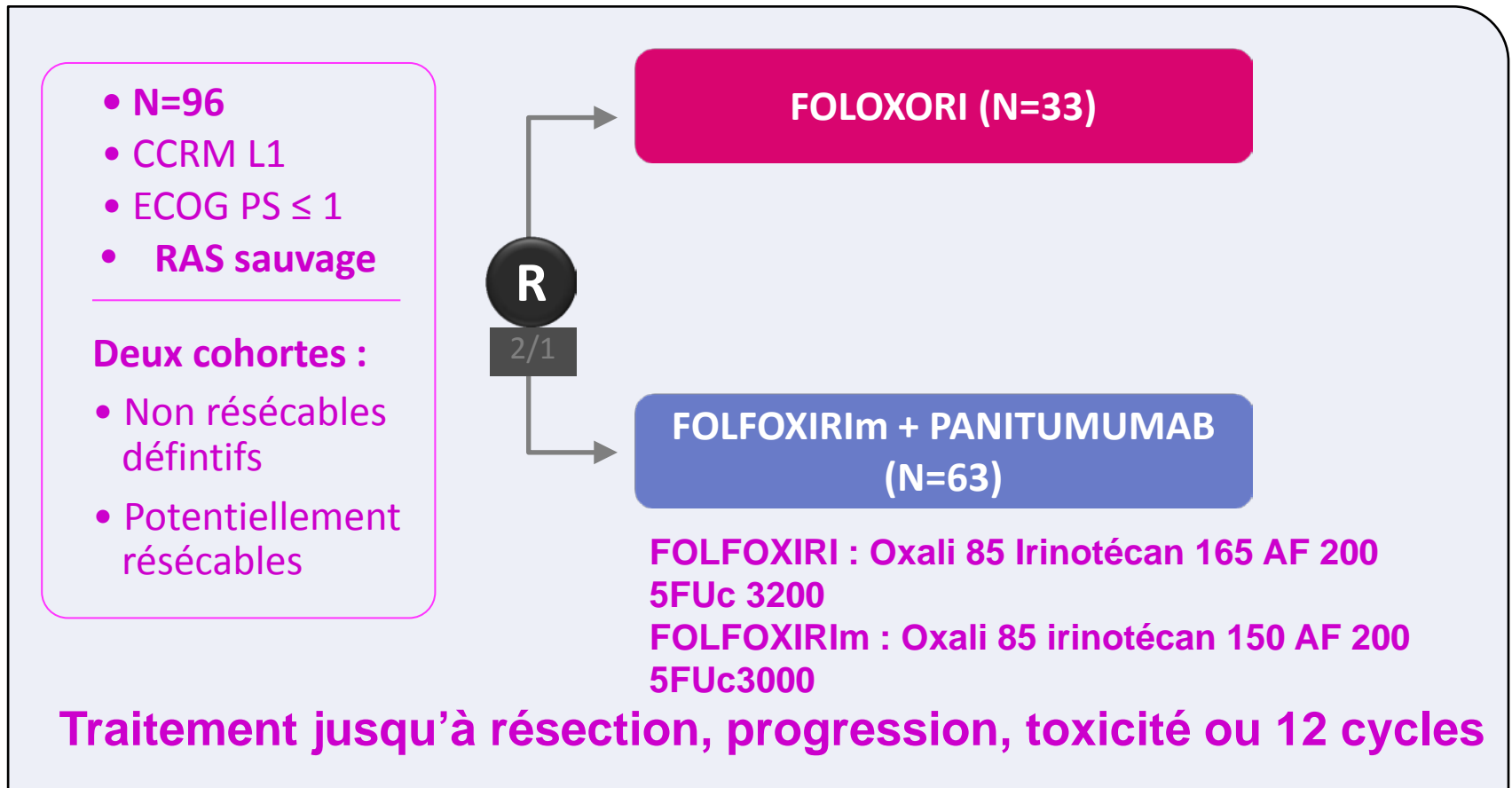
---

Dr M. GEISLER - Abs 475



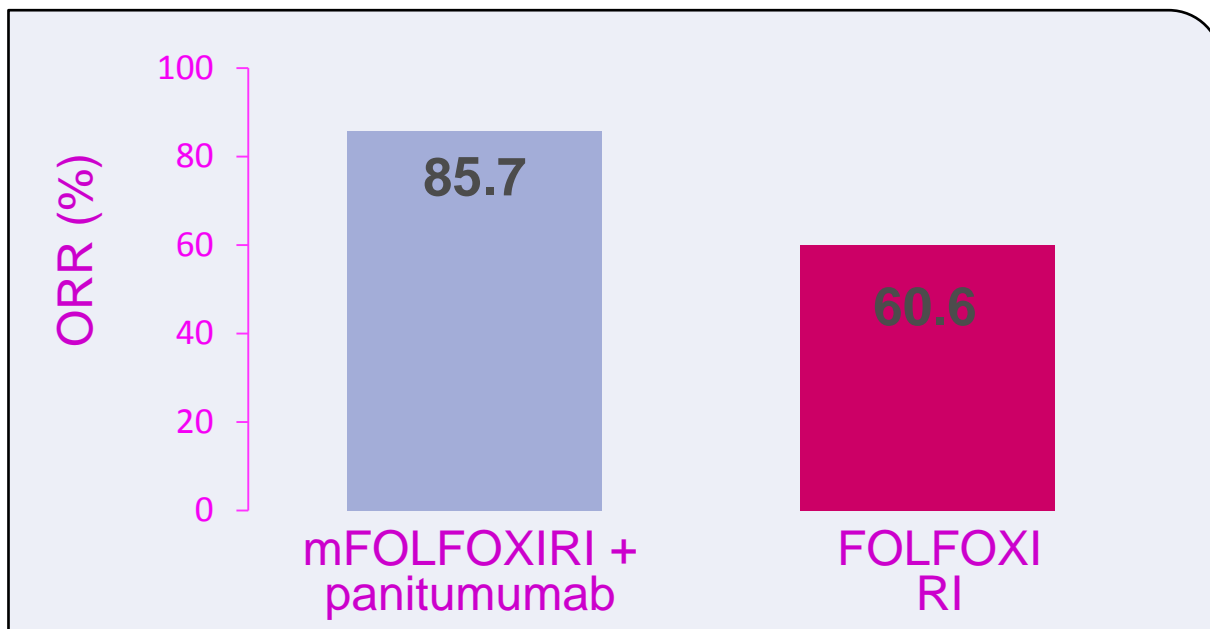
# VOLFI : Design de l'étude

- Phase IIR allemande, inclusions 2011-2017





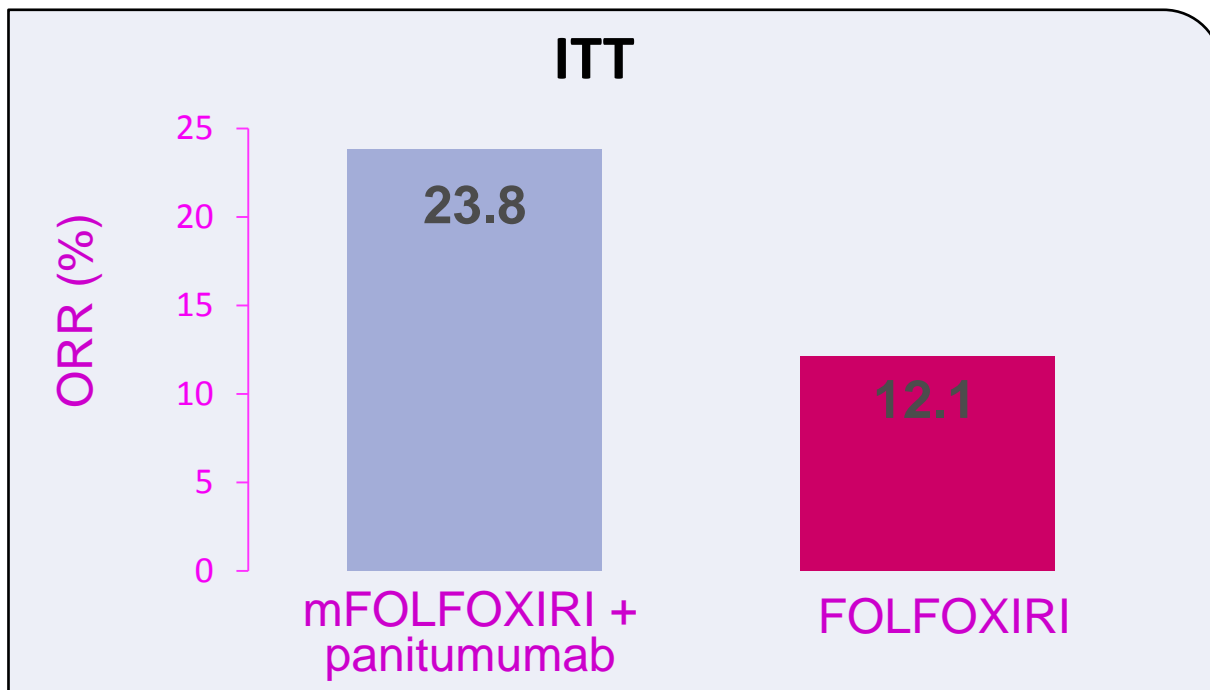
# VOLFI : Objectif principal / taux de réponse



mFOLFOXIRI + panitumumab (n=63)		FOLFOXIRI (n=33)		Odds ratio	<i>p</i>
%	95% CI	%	95% CI		
<b>85.7</b>	<b>74.6-93.3</b>	<b>60.6</b>	<b>42.1-77.1</b>	<b>3.900 (1.44-10.52)</b>	<b>0.0096</b>



# VOLFI : Taux de résection secondaire



	mFOLFOXIRI + panitumumab (%)	FOLFOXIRI (%)	p-value
ITT (n=96)	15 (23.8)	4 (12.1)	0.2802
R0	10 (15.9)	3 (9.1)	
R1	4 (6.3)	1 (3.0)	





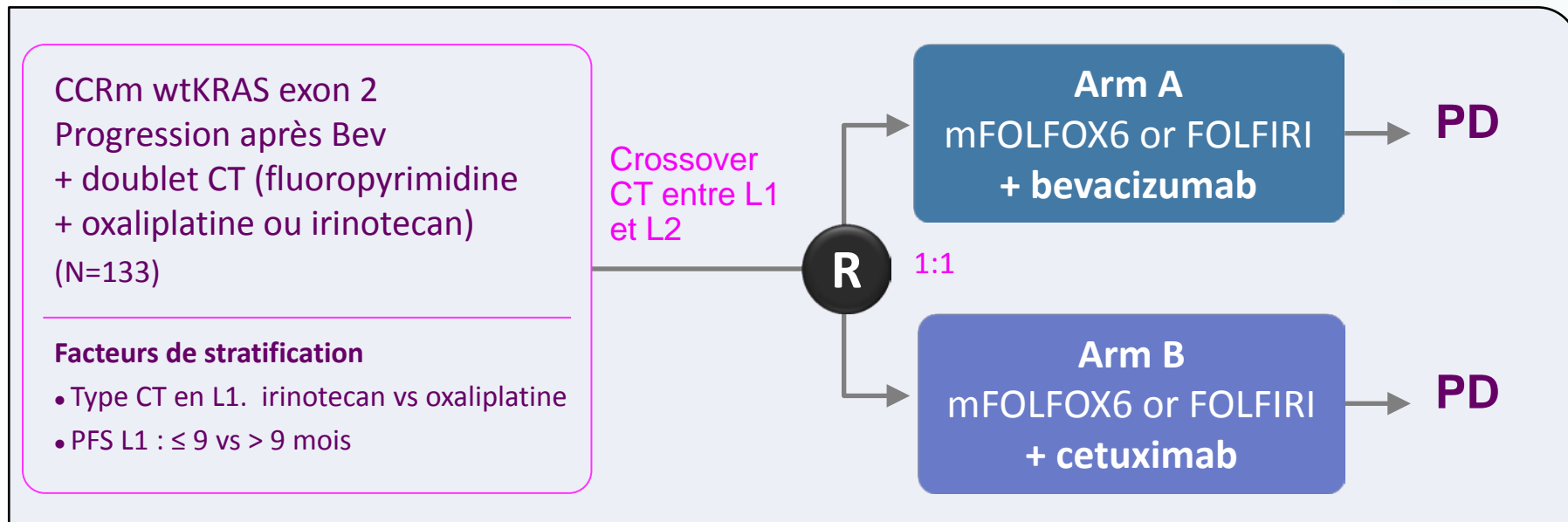
# PRODIGE 18 STUDY

BEVACIZUMAB (BEV) OR CETUXIMAB (CET) PLUS CHEMOTHERAPY AFTER PROGRESSION WITH BEVACIZUMAB PLUS CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH WILD-TYPE (WT) KRAS METASTATIC COLORECTAL CANCER (MCRC): FINAL ANALYSIS OF A FRENCH RANDOMIZED, MULTICENTER, PHASE II STUDY (UNICANCER GI – PRODIGE GROUP )

Bennouna J et al- Abs. 677



# PRODIGE 18 : Phase II randomisée



- Objectif principal:
  - Survie sans progression (SSP) à 4 mois
- Objectifs secondaires
  - Taux de Réponse objective (RECIST 1.1)
  - Survie globale (SG)
  - SSP
  - Toxicité (NCIC-CTCAE)
  - QdV

Amendement en juin 2014 après l'inclusion de 101 patients  
Exclusion des patients mutés KRAS exon 3,4 and NRAS exon 2,3,4 were not eligible

Bennouna *et al.* - *ESMO*® 2017 - Abs. 677



# PRODIGE 18 : Poursuite de l'antiVEGF ou switch pour un antiEGFr après L1 par BV+CT ?

- Objectif principal : PFS 4 mois

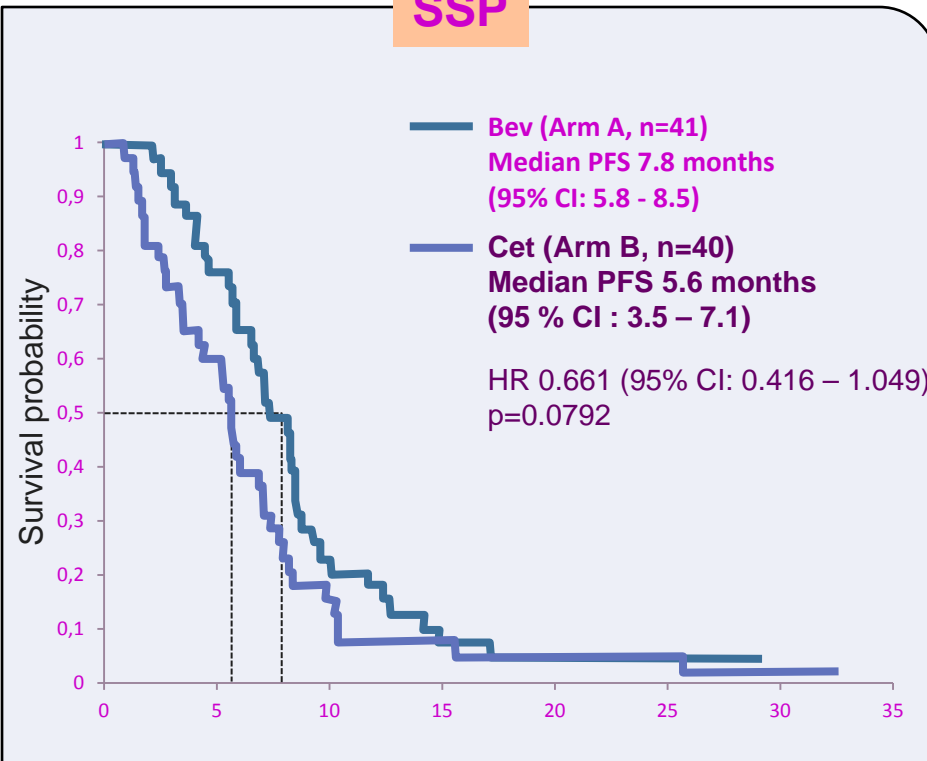
	CT+BV	CT+Cetux
<b>Patients KRAS WT</b>	<b>N=65</b>	<b>N=67</b>
<b>PFS at 4 months</b> 95% IC	80.3% [68% - 88.3%]	67.70% [53.6% - 76.8%]
<b>Patients RAS WT</b>	<b>N=41</b>	<b>N=41</b>
<b>PFS at 4 months</b> 95% IC	88.8% [71.2% - 94.3%]	65.70% [48.5% - 78.5%]
<b>Patients RAS-BRAF WT</b>	<b>N=36</b>	<b>N=37</b>
<b>PFS at 4 months</b> 95% IC	90.9% [74.4% - 97.0%]	68.6% [50.5% - 81.2%]



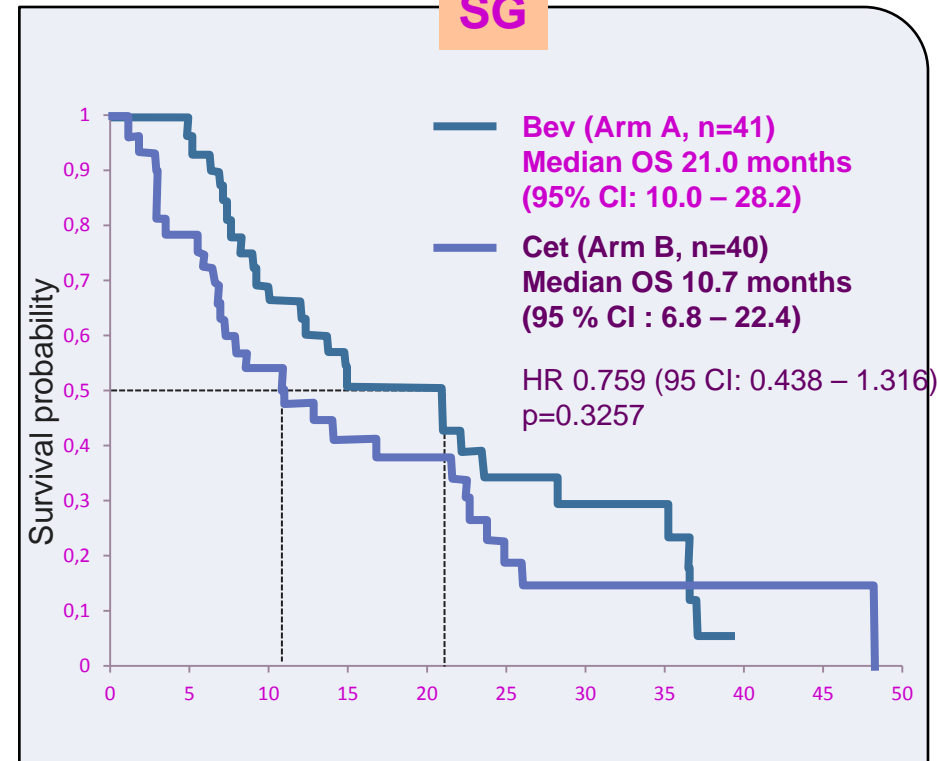
# PRODIGE 18 : Poursuite de l'antiVEGF ou switch pour un antiEGFr après L1 par BV+CT ?

- Objectif secondaire: PFS et SG patients RAS WT

**SSP**



**SG**



**Suivi médian : 29.2 mois (CI 95% : 20.7 – 41.4 months)**



# PRODIGE 18 : Poursuite de l'antiVEGF ou switch pour un antiEGFr après L1 par BV+CT ?

---

## Conclusion

- Résultats similaires à ceux obtenus dans FIRE-3, SPIRITT and et COMETS trials<sup>1, 2, 3</sup>
- En cas de première ligne par BV+CT chez les patients RAS WT, ces résultats issus d'une phase II randomisée suggèrent que la poursuite du BV semble plus intéressante que le switch pour du cetuximab après la progression.

<sup>1</sup> Modest DP, et al. J Clin Oncol 2015;10;33:3718-26

<sup>2</sup> Hetch JR, et al. Clin Colorectal Cancer 2015;14:72-80.

<sup>3</sup> Cascinu S, et al. Eur J Cancer 2015; 51(Suppl S3): abstr 2006

Bennouan J. *et al.* - ESMO® 2017 - Abs. 477