

# « Trifluridine-tipiracil: nouvelles combinaisons ? »

**Thierry André**

Service d'Oncologie Médicale  
*Sorbonne université*  
Hôpital Saint Antoine  
Et GERCOR





## Liens d'intérêt

### Rôles de consultant ou de conseiller et/ou honoraires :

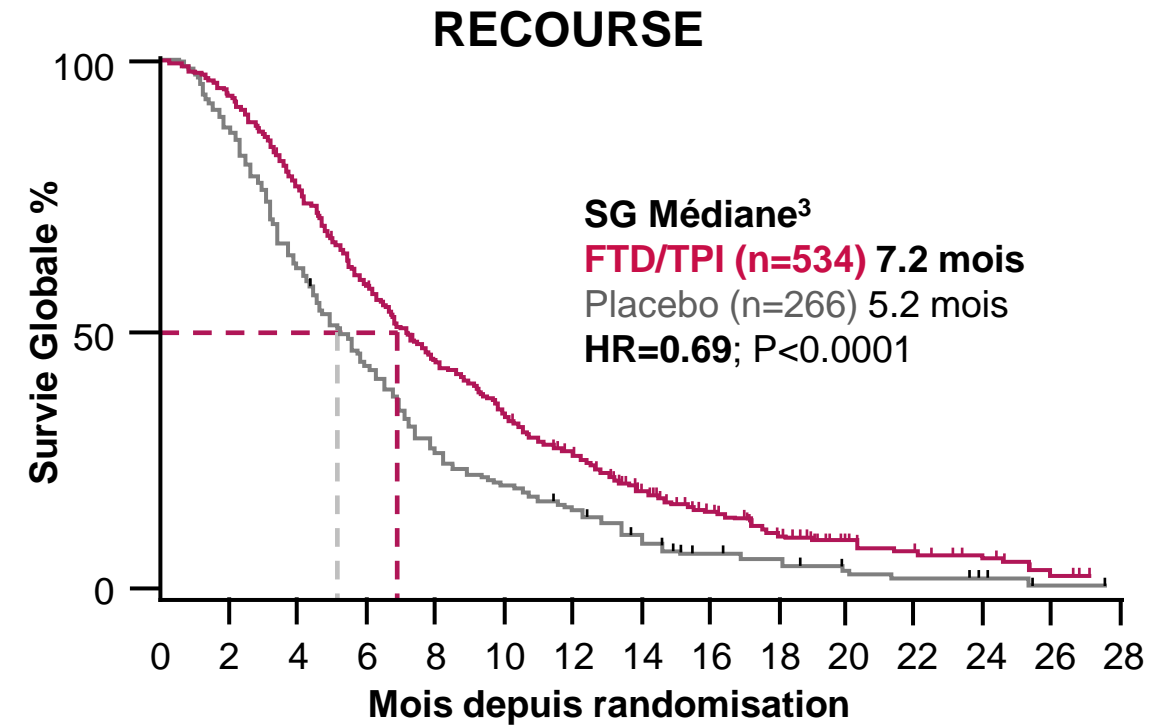
- Astra-Zeneca, Amgen, BMS, Chugai, MSD Oncology, HaliuDx, Roche/Ventana, Sanofi, Servier, Pierre Fabre, Yakult



# FTD/TPI est une option thérapeutique recommandée chez les patients CCRm avec résistance aux Fluoropyrimidines

Réduction de 31% du risque de mortalité ; 27% de patients en vie à 1 an

Étude RECOURSE <sup>1,2</sup>		
	FTD/TPI (n=534)	Placebo (n=266)
<b>Âge, ans</b>		
Médiane (intervalle)	63 (27–82)	63 (27–82)
<b>ECOG-PS</b>		
0	301 (56)	147 (55)
1	233 (44)	119 (45)
<b>Temps écoulé depuis le diagnostic de métastases, n (%)</b>		
< 18 mois	111 (21)	55 (21)
≥ 18 mois	423 (79)	211 (79)
<b>Agents anticancéreux antérieurs - nb (%)</b>		
Fluoropyrimidine	534 (100)	266 (100)
irinotecan	534 (100)	266 (100)
Oxaliplatine	534 (100)	266 (100)



CCRm, cancer colorectal métastatique ; ECOG-PS, indice de performance de l'Eastern Cooperative Oncology Group ; FTD/TPI, trifluridine/tipiracil ; HR, risque relatif ; SG, survie globale.

1. Mayer RJ, et al. N Engl J Med 2015;372:1909–1919;  
 2. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01607957>; 3. Van Cutsem E, et al. Eur J Cancer. 2018;90:63–72



## Les combinaisons à base de FTD/TPI pourraient étendre le continuum de soins en ligne avancée

	Patients	Essai	Survie globale médiane (mois)	Survie sans progression médiane (mois)
<b>FTD/TPI + panitumumab<sup>1</sup></b>	Japonais	Phase 1/2 APOLLON	14,1	5,8
<b>FTD/TPI + bevacizumab<sup>2</sup></b>	Japonais	Phase 1/2 C-TASK FORCE	11,4	5,6
<b>FTD/TPI + bevacizumab<sup>3</sup></b> <i>FTD/TPI + bevacizumab</i>	Danois	Phase 2 randomisée	9,4	4,6

FTD/TPI, trifluridine/tipiracil.

1. Yamazaki K, et al. Ann Oncol 2018;29(suppl 5):P253 and poster;

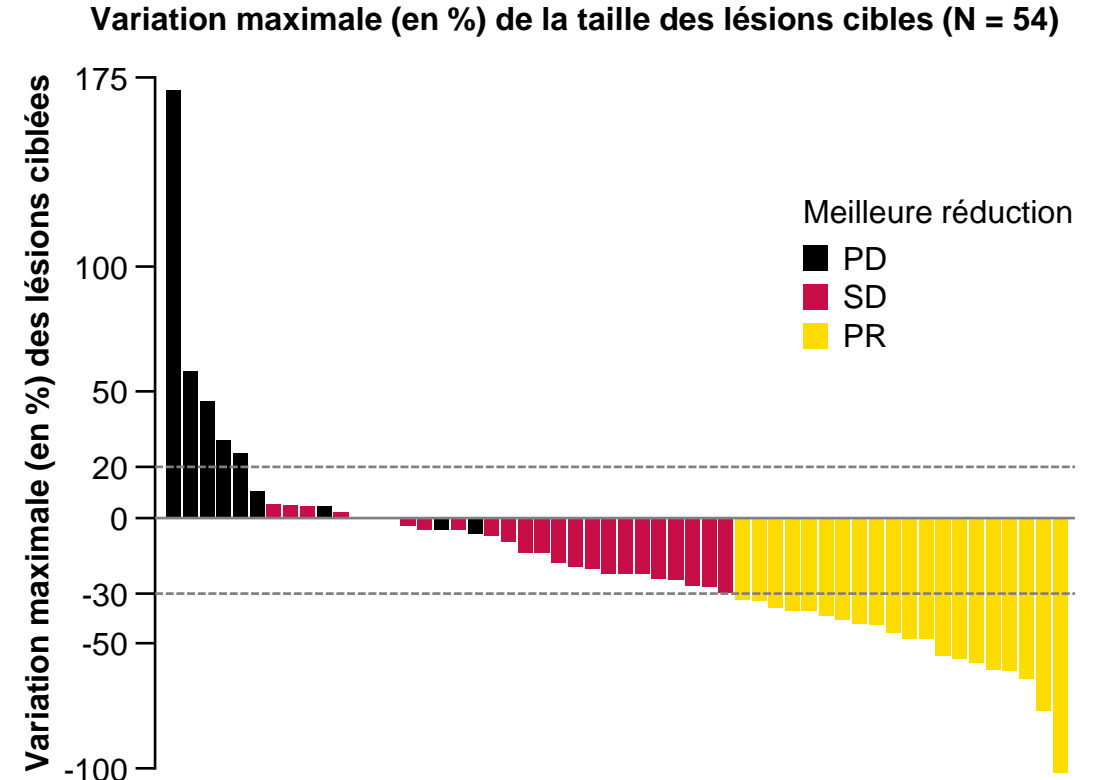
2. Kuboki Y, et al. Lancet Oncol 2017;18:1172–81;

3. Pfeiffer P, et al. Lancet Oncol 2020 [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30827-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30827-7).



# FTD/TPI + panitumumab: > 35% de réponse partielle en ligne avancée – Etude de phase 1/2 APOLLON

- Patients CCRm *RAS* WT, n'ayant jamais reçu d'anti-EGFR et réfractaires à une chimiothérapie standard
- Critère primaire: taux de SSP à 6 mois était de 33.3% (90% CI: 22.8–45.3;  $p = 0.24$ )
- Les EI de grade  $\geq 3$  les plus courants étaient la neutropénie (47,3%), la neutropénie fébrile (10,9%), la stomatite (9,1%) et la dermatite acnéiforme (9,1%)
- Le taux de contrôle de la maladie\* était de **81,5%** et une réponse partielle était atteinte chez **37%** des patients
- Les SSP et SG médianes étaient respectivement de **5,8 mois** et **14,1 mois**



\* Le taux de contrôle de la maladie était défini par CR + PR + SD

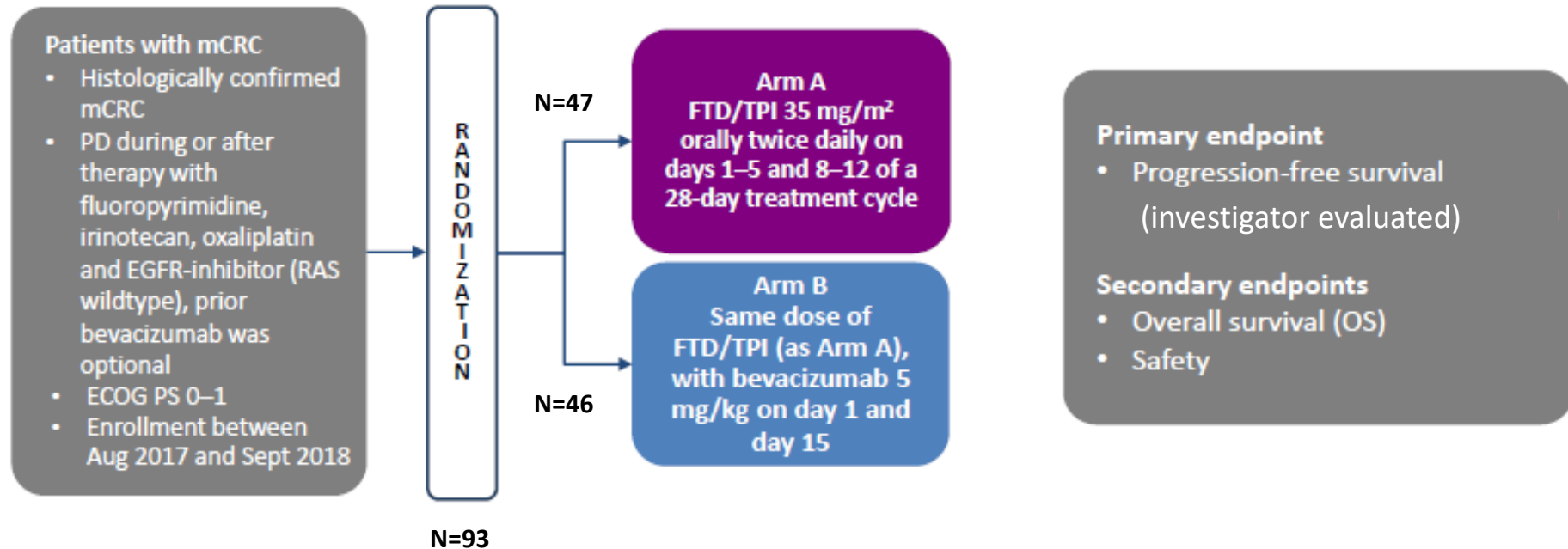
CCRm, cancer colorectal métastatique ; CR, réponse complète ; EI, effets indésirables ; FTD/TPI, trifluridine/tipiracil ; PD, maladie en progression ; PR, réponse partielle ; SG, survie globale ; SD, maladie stable ; SSP, survie sans progression ; WT, type sauvage.

Yamazaki K, et al. Ann Oncol 2018;29(suppl 5):P253 et poster.



# FTD/TPI + bevacizumab: design d'une étude de phase 2 randomisée – Pfeiffer et al.

Étude randomisée de phase 2 évaluant l'association FTD/TPI plus bevacizumab versus monothérapie par FTD/TPI en ligne avancée du CCRm (N = 93)



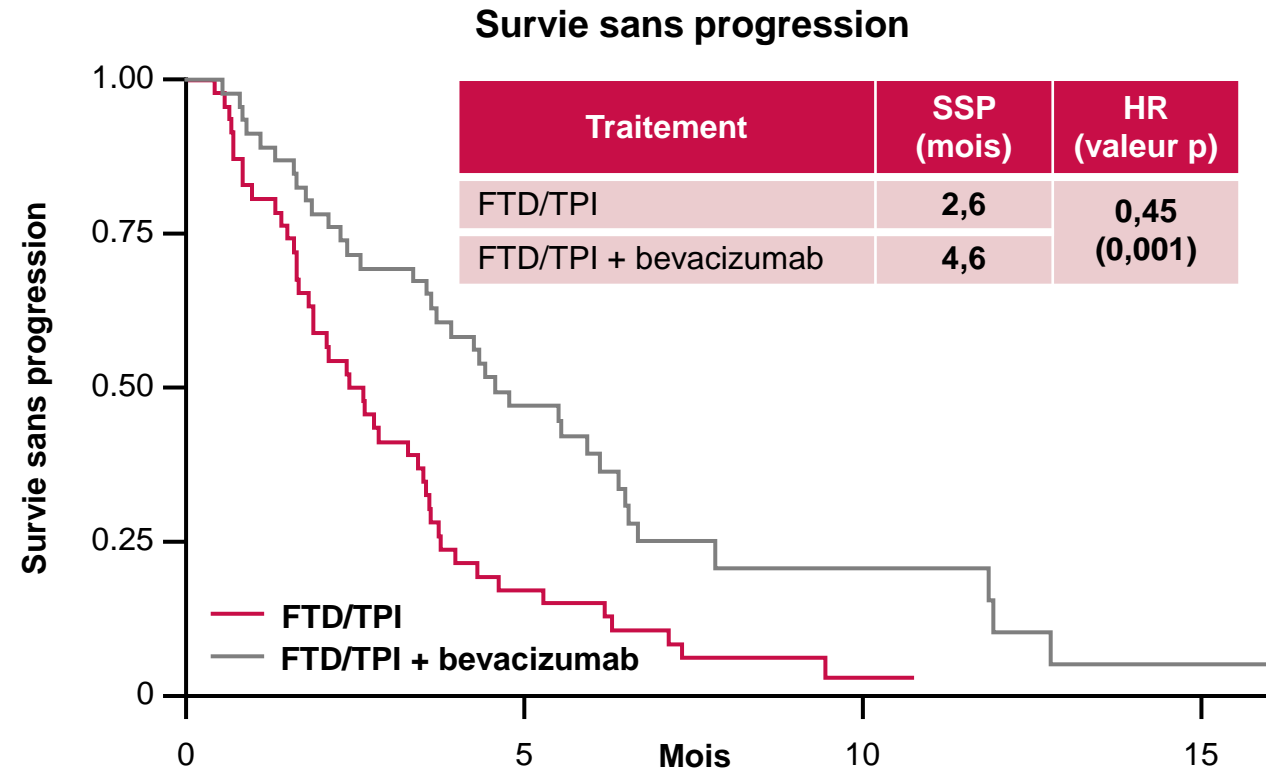
mCRC, cancer colorectal métastatique ; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status ; FTD/TPI, trifluridine/tipiracil ; PD, maladie en progression ; SG, survie globale ; SSP, survie sans progression.

Pfeiffer P, et al. Lancet Oncol 2020 [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30827-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30827-7)



# FTD/TPI + bevacizumab: amélioration significative de la SSP et de la SG par FTD/TPI et bevacizumab – Pfeiffer et al.

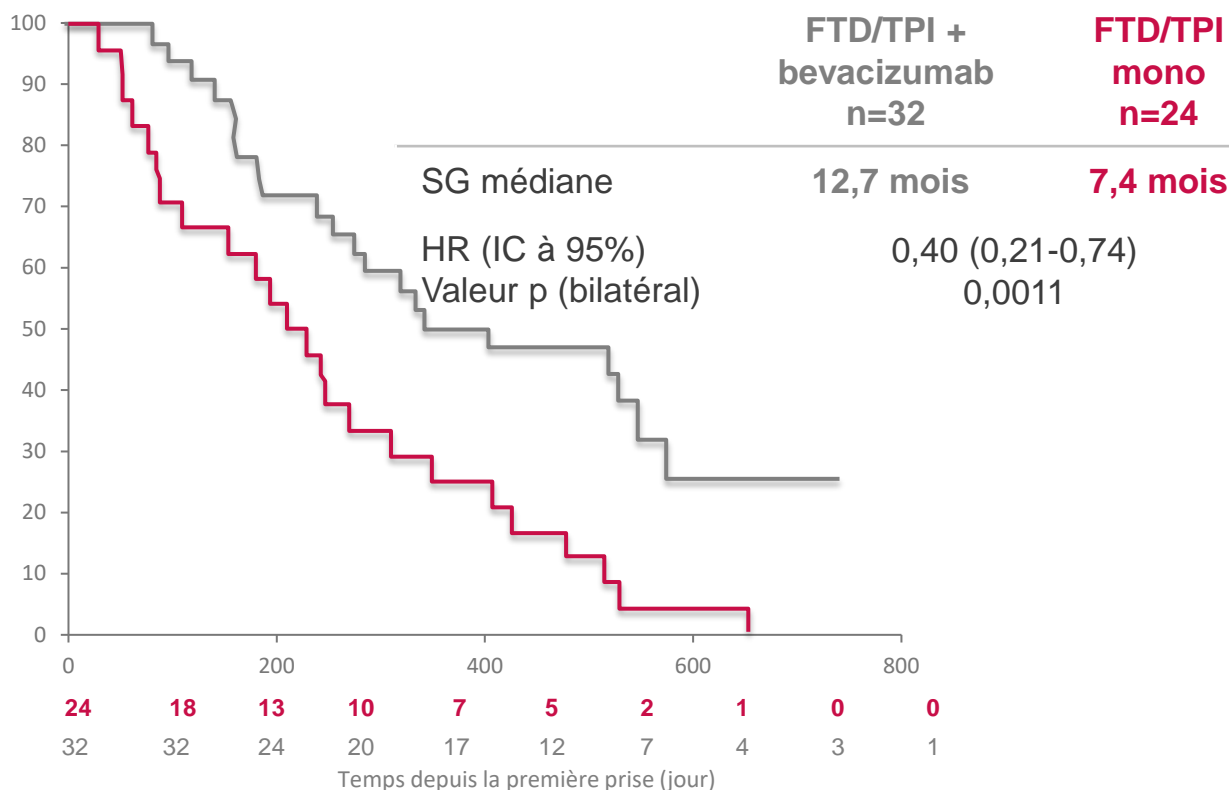
- **85%** des patients étaient précédemment traités par bevacizumab dans le bras FTD/TPI + bevacizumab
- La SG était de **6,7 mois** sous FTD/TPI et de **9,4 mois** sous FTD/TPI + bevacizumab (HR 0,55 ; p = 0,028)
- La SG et la SSP étaient significativement allongées indépendamment du statut mutationnel RAS
- Une neutropénie de grade 3 - 4 a été observée plus fréquemment avec FTD/TPI + bevacizumab (67%) qu'avec la monothérapie (38%)





# FTD/TPI + bevacizumab: amélioration significative de la SSP et de la SG en pratique clinique

- Étude rétrospective monocentrique
- La SG médiane était de **7,4 mois** sous FTD/TPI versus **12,7 mois** sous FTD/TPI + bevacizumab (HR = 0,40 ; IC à 95% = 0,21 – 0,74 ; p = 0,0011)
- La SSP médiane était de **2,0 mois** sous FTD/TPI versus **4,4 mois** sous FTD/TPI + bevacizumab (HR = 0,38 ; IC à 95% = 0,20 - 0,72 ; p = 0,0001)
- Une neutropénie (tout grade) était observée plus fréquemment sous FTD/TPI + bevacizumab (62,5%) vs FTD/TPI (33,3%), p = 0,03







# Développement de FTD/TPI en combinaison avec la chimiothérapie

## FTD/TPI + oxaliplatine

- La majorité des EI (93%) étaient de grade 1-2<sup>1</sup>
- FTD/TPI à 35 mg/m<sup>2</sup> deux fois par jour, les jours 1 à 5 tous les 14 jours et oxaliplatine à 85 mg/m<sup>2</sup> le jour 1, tous les 14 jours\*<sup>1,2</sup>

## FTD/TPI + irinotecan

- Des EI de grade  $\geq 3$  sont survenus chez 83% des patients<sup>3</sup>
- FTD/TPI à 25 mg/m<sup>2</sup> deux fois par jour (les jours 1 à 5 tous les 14 jours) associé à l'irinotecan à 150 mg/m<sup>2</sup> (le jour 1, tous les 14 jours)<sup>4</sup>

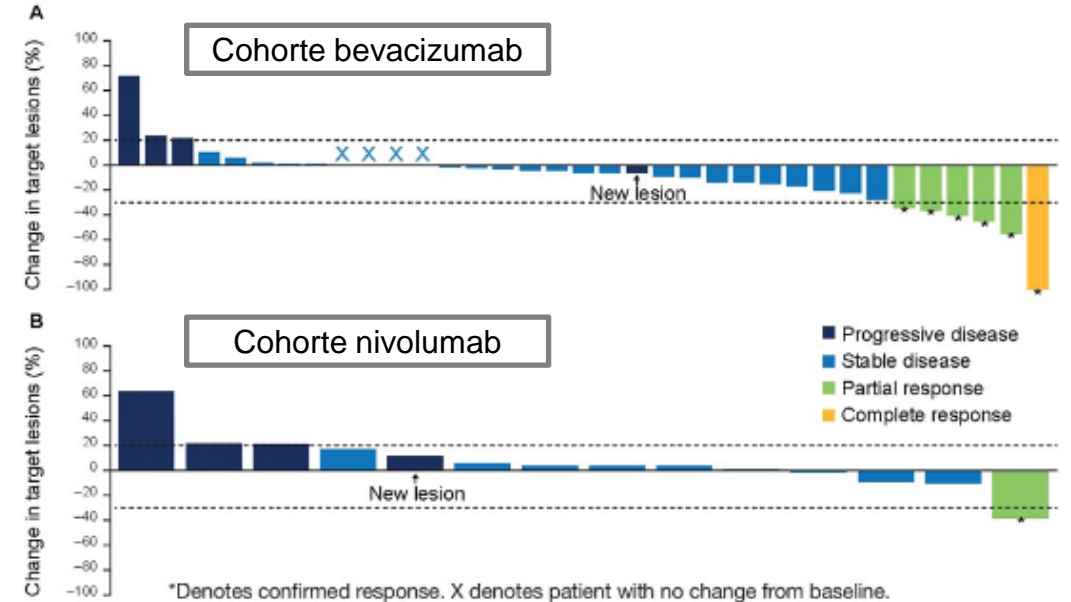
\*La deuxième partie de cette étude, évaluant le traitement par FTD/TPI associé à l'oxaliplatine  $\pm$  nivolumab, est en cours  
EI, évènement indésirable ; FTD/TPI, trifluridine/tipiracil.

1. Argilés G, et al. Eur J Cancer 2019;112:12–19; 2. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02848443>;  
3 Gupta M; J clin Oncol, 38.4\_suppl.TPS275.



# FTD/TPI + oxaliplatine + bevacizumab ou nivolumab: Résultats de la phase d'extension

- FTD/TPI 35 mg/m<sup>2</sup> deux fois par jour, les jours 1 à 5 tous les 14 jours, associé à l'oxaliplatine à 85 mg/m<sup>2</sup> en jour 1 + bevacizumab à 5 mg/kg (Cohorte A) ou du nivolumab à 3 mg/kg (Cohorte B) en jour 1
- 37 et 17 patients recrutés dans les Cohortes A et B
- Dans la cohorte bevacizumab, le TRO était de 13% (1 CR ; 3 PR) et le TCM de 91%. La mSSP était de 6,9 mois
- Dans la cohorte nivolumab, le TRO était de 8 % (1 PR), le TCM de 67%. La mSSP était de 6,5 mois
- Le traitement par FTD/TPI plus oxaliplatine plus bevacizumab ou nivolumab a montré un profil de sécurité acceptable

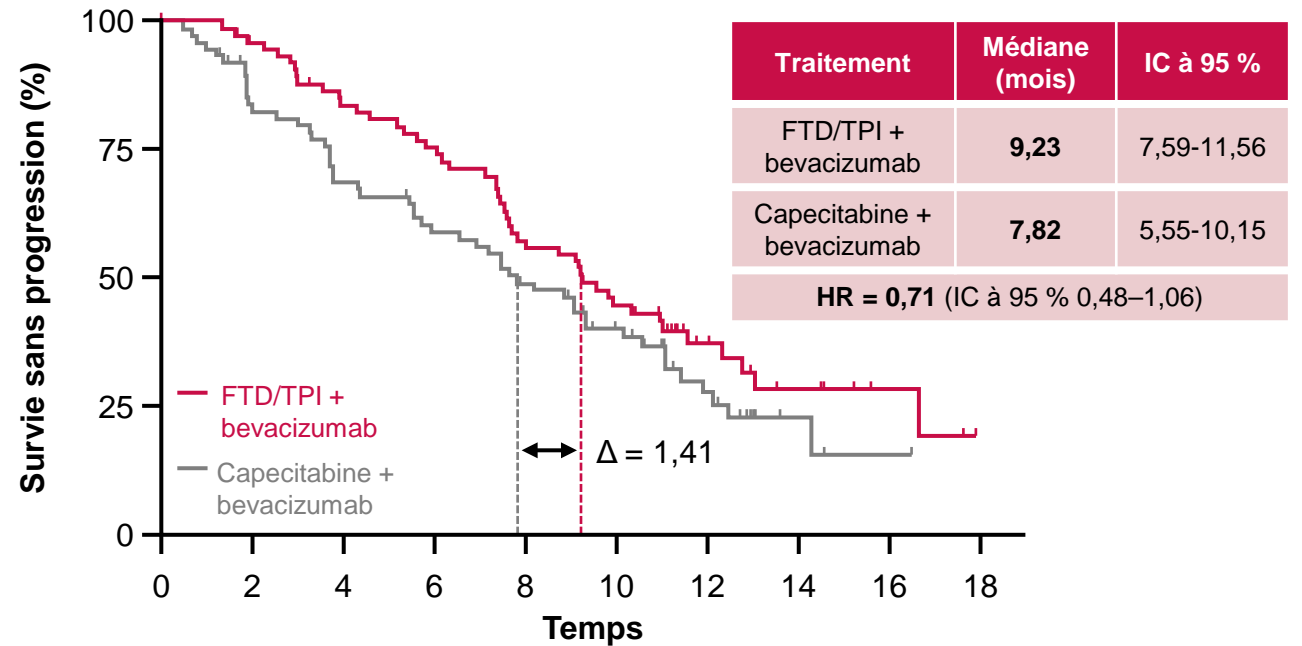


- Une activité antitumorale a été observée après un traitement par FTD/TPI + oxaliplatine + bevacizumab
- L'addition de nivolumab au traitement par FTD/TPI et oxaliplatine n'a pas apporté de bénéfice clinique supplémentaire dans un sous-groupe de patients atteints de CCRm avec tumeurs à microsatellites stables



# FTD/TPI + bevacizumab: Une option thérapeutique en 1<sup>ère</sup> ligne du CCRm – Etude TASC0 1

- Étude de phase 2 en ouvert non comparative en première ligne du CCRm
- Patients non-éligibles à une chimiothérapie intensive (avis de l'investigateur)
- Les résultats de la SSP médiane ont montré une tendance en faveur de l'association FTD/TPI + bevacizumab par rapport au traitement contrôle



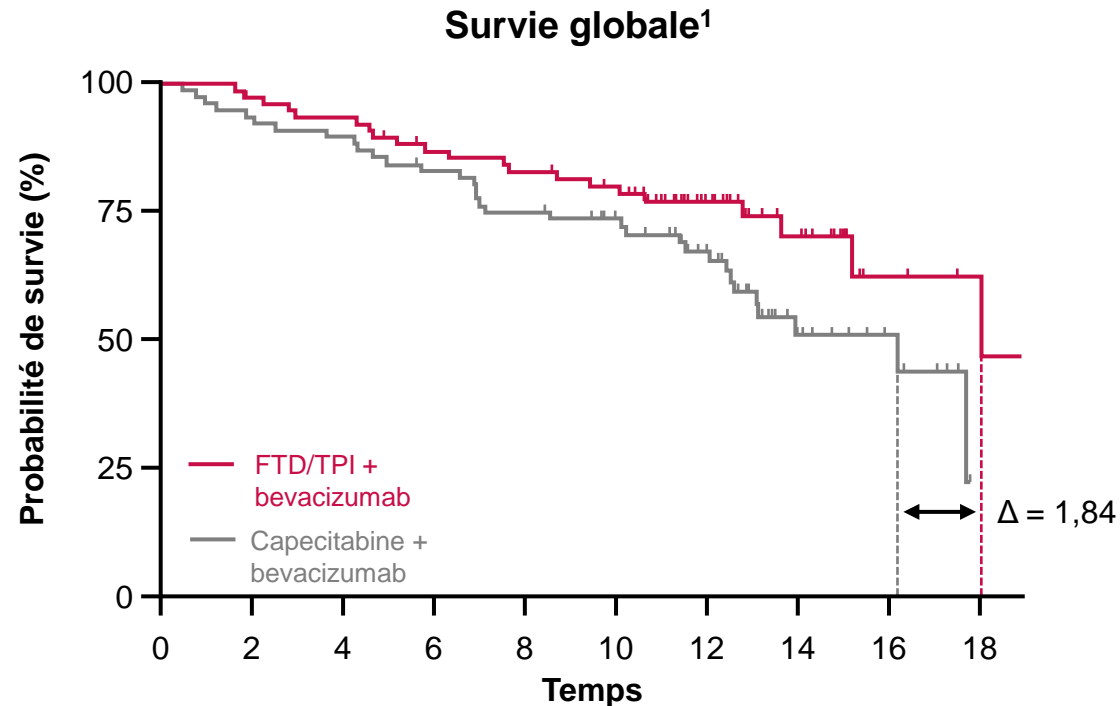
Nb cumulé d'évènements	C-B	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18
	0	12	23	30	37	43	49	51	52	52	52
	FTD/TPI-B	0	3	12	18	31	40	44	47	47	48

C, capecitabine ; CCRm, cancer colorectal métastatique ; IC, intervalle de confiance ; FTD/TPI, trifluridine/tipiracil ; HR, risque relatif ; SSP, survie sans progression.

Lesniewski-Kmak K, et al. Ann Oncol 2018;29(suppl 5):O-022 and poster



# FTD/TPI + bevacizumab: amélioration de la survie globale – étude TASC0 1



Traitement	Médiane (mois)	IC à 95 %
FTD/TPI + bevacizumab	<b>18,00</b>	15,18-n. a.
Capecitabine + bevacizumab	<b>16,16</b>	12,52-n. a.
<b>HR = 0,56 (IC à 95 % 0,32–0,98)</b>		

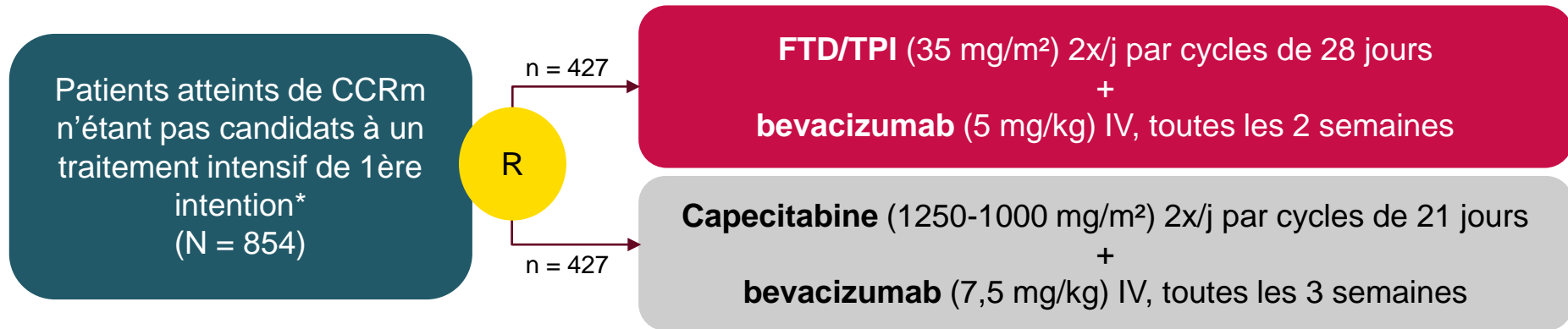
- Les résultats de SG médiane ont montré une tendance en faveur de l'association FTD/TPI + bevacizumab par rapport au traitement contrôle
- Maintien de la qualité de vie\* tout au long de l'étude dans les deux groupes<sup>2</sup>

\*Selon les scores QLQ-C30 et QLQ-CR29.  
IC, intervalle de confiance ; FTD/TPI, trifluridine/tipiracil ; HR, risque relatif ; SG, survie globale.

1. Lesniewski-Kmak K, et al. Ann Oncol 2018;29(suppl 5):O-022 and poster  
2. Moiseyenko V, et al. J Clin Oncol 2019;37(suppl 4):676.



# Phase 3 évaluant l'association FTD/TPI + bevacizumab en première ligne du CCRm – étude SOLSTICE



**Critère d'évaluation principal :**  
SSP\*\*

**Critères d'évaluation secondaires :**  
SG, TRO, TCM, DdR, TET, QdV, innocuité et tolérance

**25 pays participants dans le monde**

\*Selon l'avis de l'investigateur. \*\*Basée sur l'évaluation de l'investigateur étayée par l'échantillon évalué par l'ECIA.  
ECIA, examen central indépendant en aveugle ; 2x/j, deux fois par jour ; CCRm, cancer colorectal métastatique ; DdR, durée de la réponse ; FTD/TPI, trifluridine/tipiracil ; IV, Intra-veineux ; QdV, qualité de vie ; R, randomisation ; SG, survie globale ; SSP, survie sans progression ; TCM, taux de contrôle de la maladie ; TET, temps écoulé jusqu'à l'échec du traitement ; TRO, taux de réponse objective.



# Principaux critères d'inclusion et facteurs de stratification – étude SOLSTICE

## Principaux critères d'inclusion

- Adénocarcinome du côlon ou du rectum confirmé par l'histologie
- Au moins une lésion métastatique mesurable (définie par les critères RECIST)
- **Non candidat à une chimiothérapie de combinaison avec irinotecan ou oxaliplatine\***
- **Non candidat à une résection curative des métastases**
- Statut *RAS* disponible
- ECOG-PS  $\leq 2$

## Les raisons d'exclure les patients d'une chimiothérapie de combinaison avec irinotecan ou oxaliplatine comprennent :

- Âge
- ECOG-PS
- Charge tumorale
- Comorbidités
- Raisons non cliniques

## Facteurs de stratification :

- ECOG-PS (0 vs 1 vs 2)
- Localisation de la tumeur (droite vs gauche)
- Raison pour laquelle le patient n'est pas candidat à un traitement intensif (clinique vs non-clinique)

\*Décidé par l'investigateur et basé sur la décision d'une réunion multidisciplinaire.  
ECOG-PS, indice de performance de l'Eastern Cooperative Oncology Group ;  
RECIST, critères d'évaluation de la réponse dans les tumeurs solides.



# FTD/TPI – Développement clinique en cours

Médicament(s)	Indication	Préclinique	Phase I	Phase II	Phase III	AMM
FTD/TPI monothérapie	CCRm, CGm (3 <sup>e</sup> ligne)					
+ bevacizumab	CCRm (1 <sup>re</sup> , 2 <sup>e</sup> , 3 <sup>e</sup> ligne)					
+ Oxaliplatine	CCRm (≥ 2 <sup>e</sup> ligne)					
+ Cétuximab	CCRm RAS sauvage (≥ 2 <sup>e</sup> ligne)					
+ Panitumumab	CCRm RAS sauvage (≥ 2 <sup>e</sup> ligne)					
+ Nintédanib	CCRm (≥ 2 <sup>e</sup> ligne)					
+ Nivolumab	CCRm (MSS ≥ 3 <sup>e</sup> ligne)					
+ bevacizumab + oxaliplatine (arrêt et reprise)	CCR non résécable/ avancé					
+ irinotecan	CCRm (≥ 2 <sup>e</sup> ligne)					
+ irinotecan + bevacizumab	CCRm Tumeurs GI avancées					
+ Oxaliplatine + bevacizumab ou nivolumab	CCRm (2 <sup>e</sup> ligne)					

- Chimiothérapie
- Anti-angiogénique
- Anti-EGFR
- Immunothérapie
- Association triple

\*Nombre d'essais cliniques connus - planifiés, en cours ou achevés – portant sur l'association dans cette indication

Peeters M, et al. Future Oncol 2018;14:1629–45  
Mise à jour : 09/2019

AMM, autorisation de mise sur le marché ; CCRm, cancer colorectal métastatique ; CGm, cancer gastrique métastatique ; FTD/TPI, trifluridine/tipiracil ; MSS, tumeur à microsatellites stables.



# Optimisation de la prise en charge du CCRm par FTD/TPI : Conclusions



Une optimisation de l'utilisation de la chimiothérapie et des thérapies ciblées pourraient améliorer la prise en charge des patients atteints de CCRm



L'association de FTD/TPI avec d'autres médicaments peut améliorer les résultats en première ligne et lignes avancées des patients CCRm



L'essai SOLSTICE de phase 3 évaluera l'association FTD/TPI + bevacizumab en première ligne dans le CCRm chez des patients non éligibles à une chimiothérapie intensive





Merci pour votre attention