

Cetuximab 2.0

Nouvelles associations

Simon Pernet
Institut Bergonié
Bordeaux

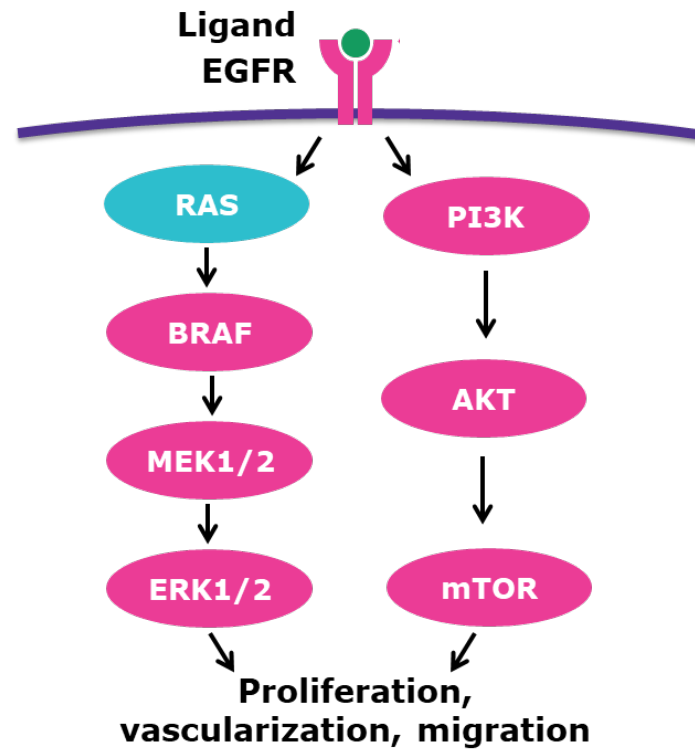


Liens d'intêret

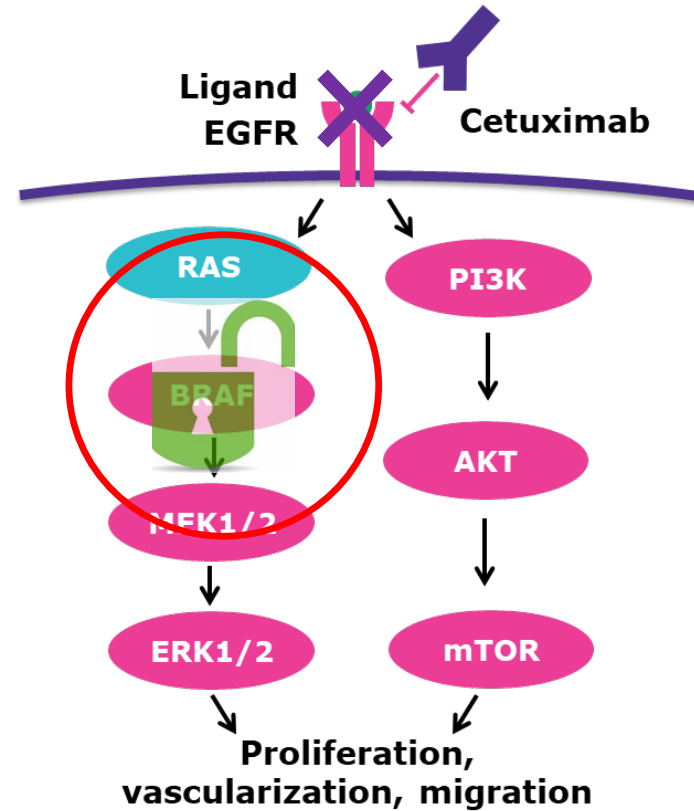
- Merck
- Amgen
- Sanofi
- Pierre Fabre
- Servier
- Bayer

CCRm avec mutation *BRAF* V600E:
une forteresse imprenable?

Stratégie d'inhibition multiple de la voie de signalisation de l'EGFR²⁻⁴



Stratégie d'inhibition multiple de la voie de signalisation de l'EGFR²⁻⁴

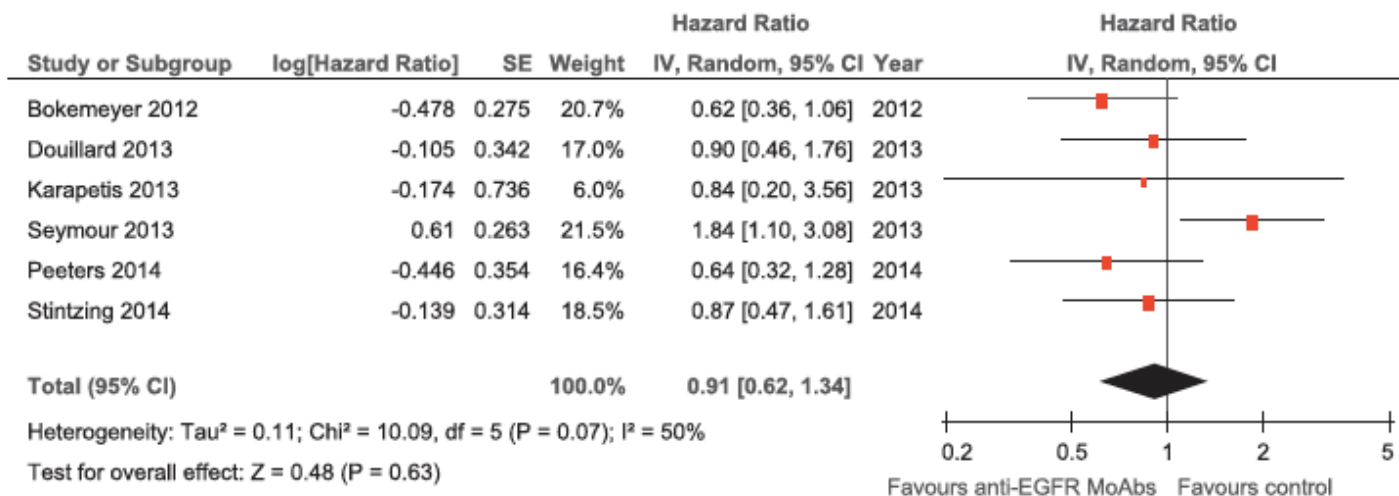


Tumeurs *BRAF* muté :

- mélanome (50%)
- cancer de la thyroïde (45%)
- cancer colorectal (8%)

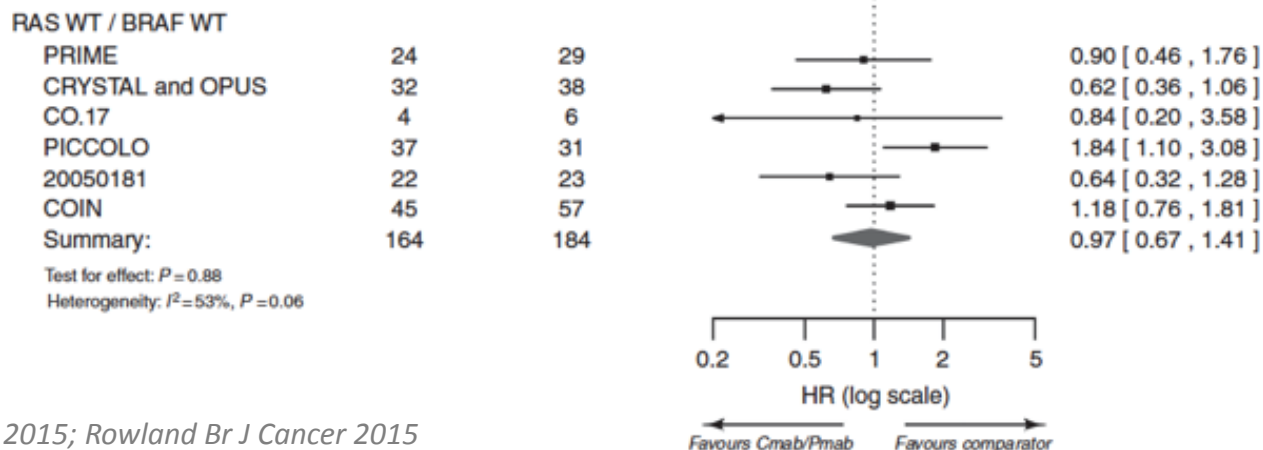
Résistance aux anti-EGFR ? Méta-analyses

463 patients



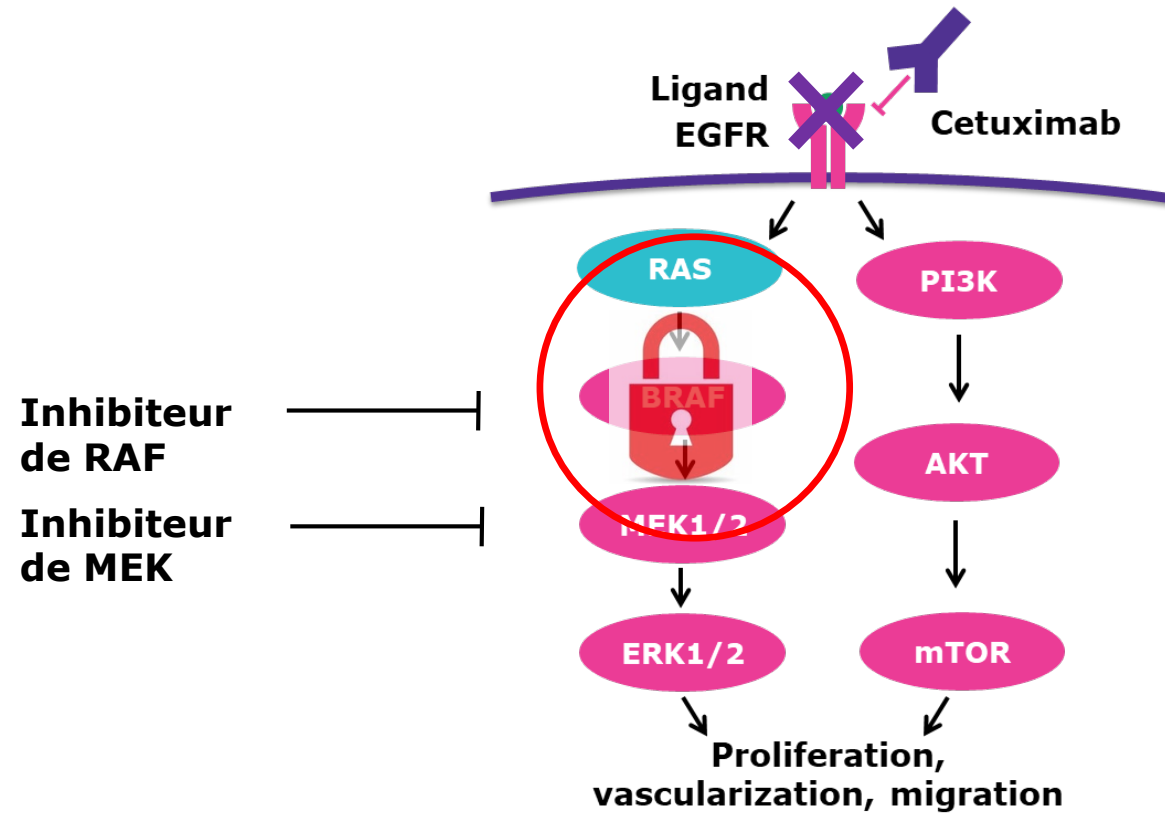
- Réponse tumorale :
 RR= 1,31 (0,83–2,08)
 ; p = 0,25

361 patients



Pas de bénéfice significatif des anti-EGFR

Stratégie d'inhibition multiple de la voie de signalisation de l'EGFR²⁻⁴

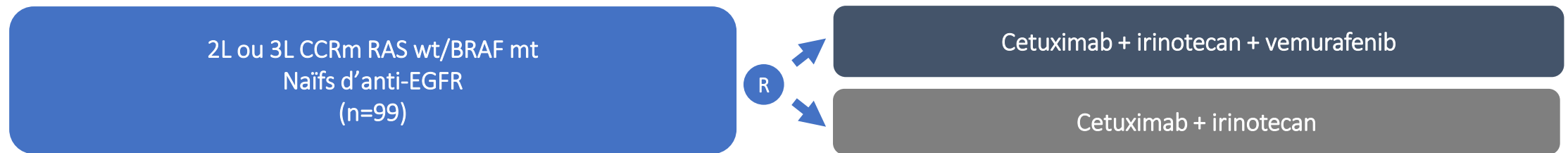


Tumeurs *BRAF* muté :

- mélanome (50%)
- cancer de la thyroïde (45%)
- cancer colorectal (8%)

SWOG S1406 : cetuximab + irinotécan + vémurafénib

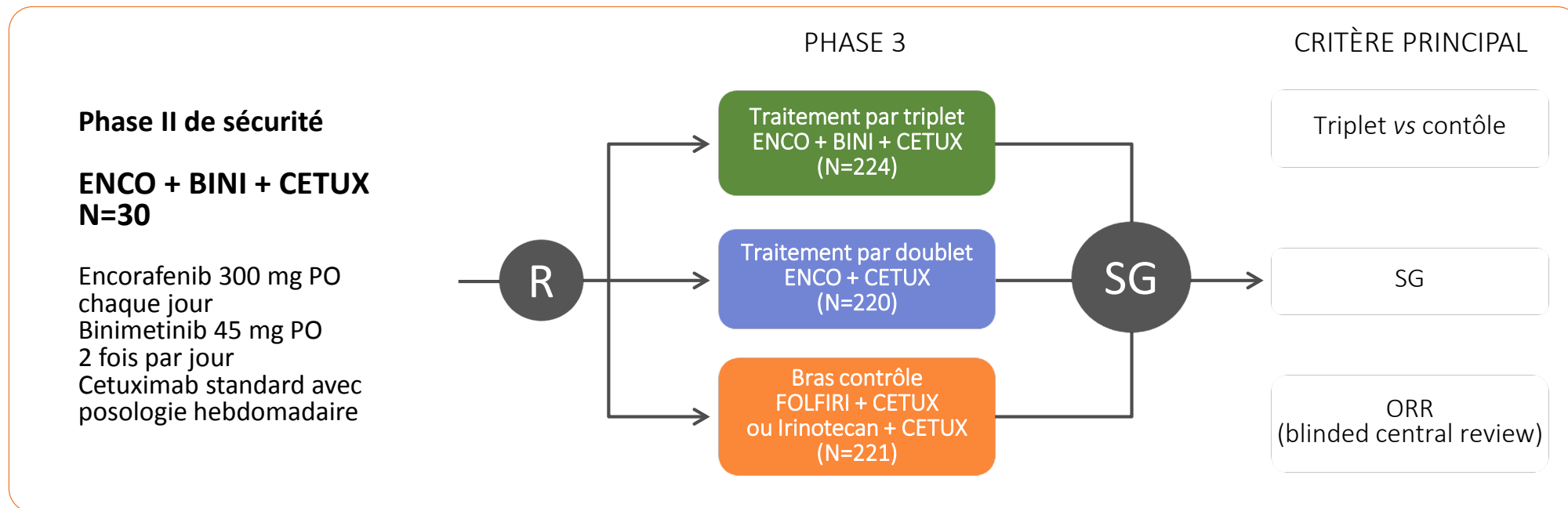
Phase II randomisée¹



	Cetuximab + irinotecan + vemurafenib (n=54)	Cetuximab + irinotecan (n=52)
PFSm	4,4	2
ORR, %	16	6

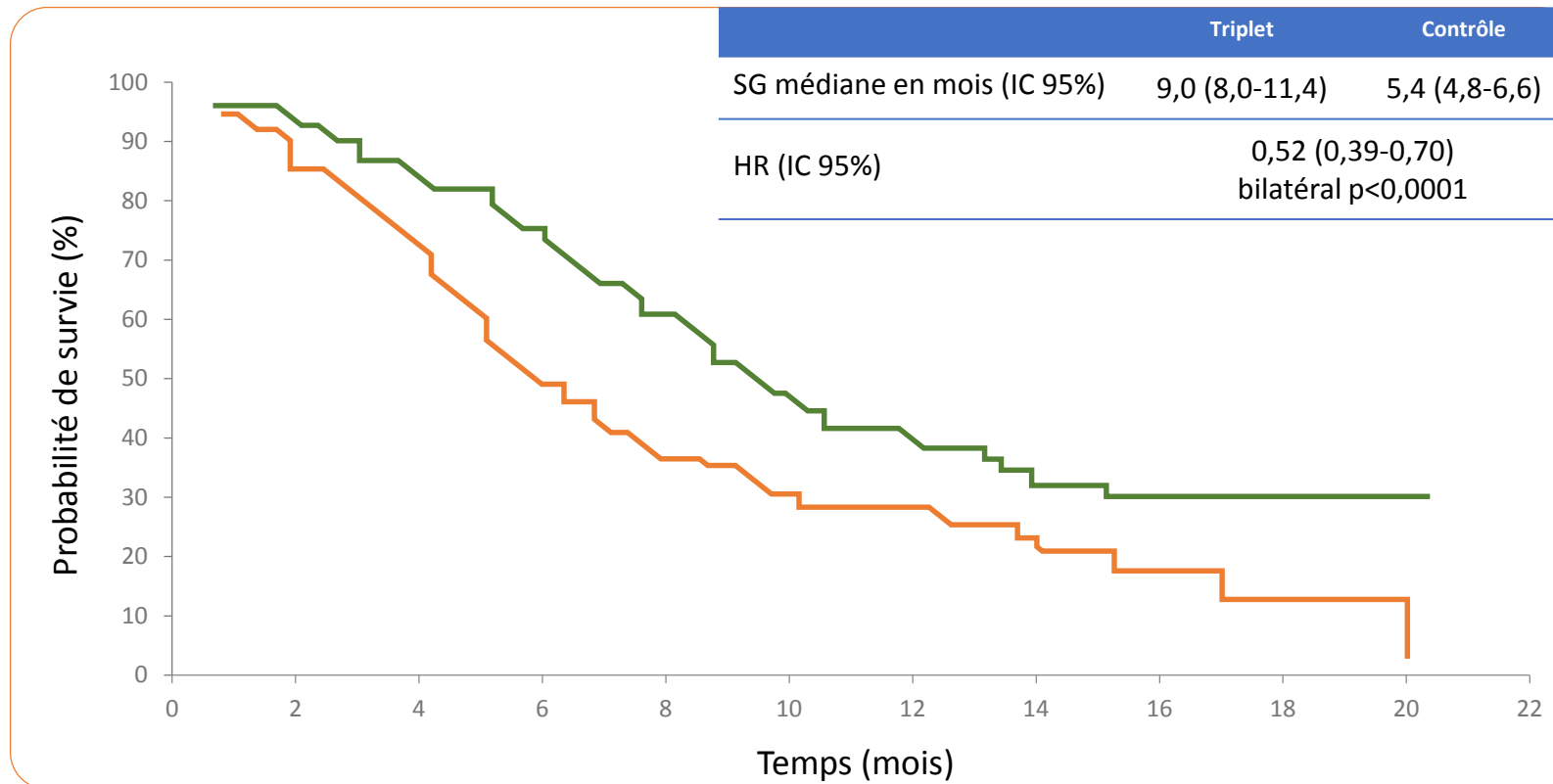
BEACON : design de l'étude

- Evaluation de l'encorafenib (TKI anti BRAF) + cetuximab +/- binimetinib (TKI anti MEK) vs CT + cetuximab en L2
- Critère principal : survie globale triplet vs contrôle
- Critères secondaires : doublet vs contrôle SG & TRO, SSP, tolérance



BEACON : objectif principal SG triplet vs contrôle

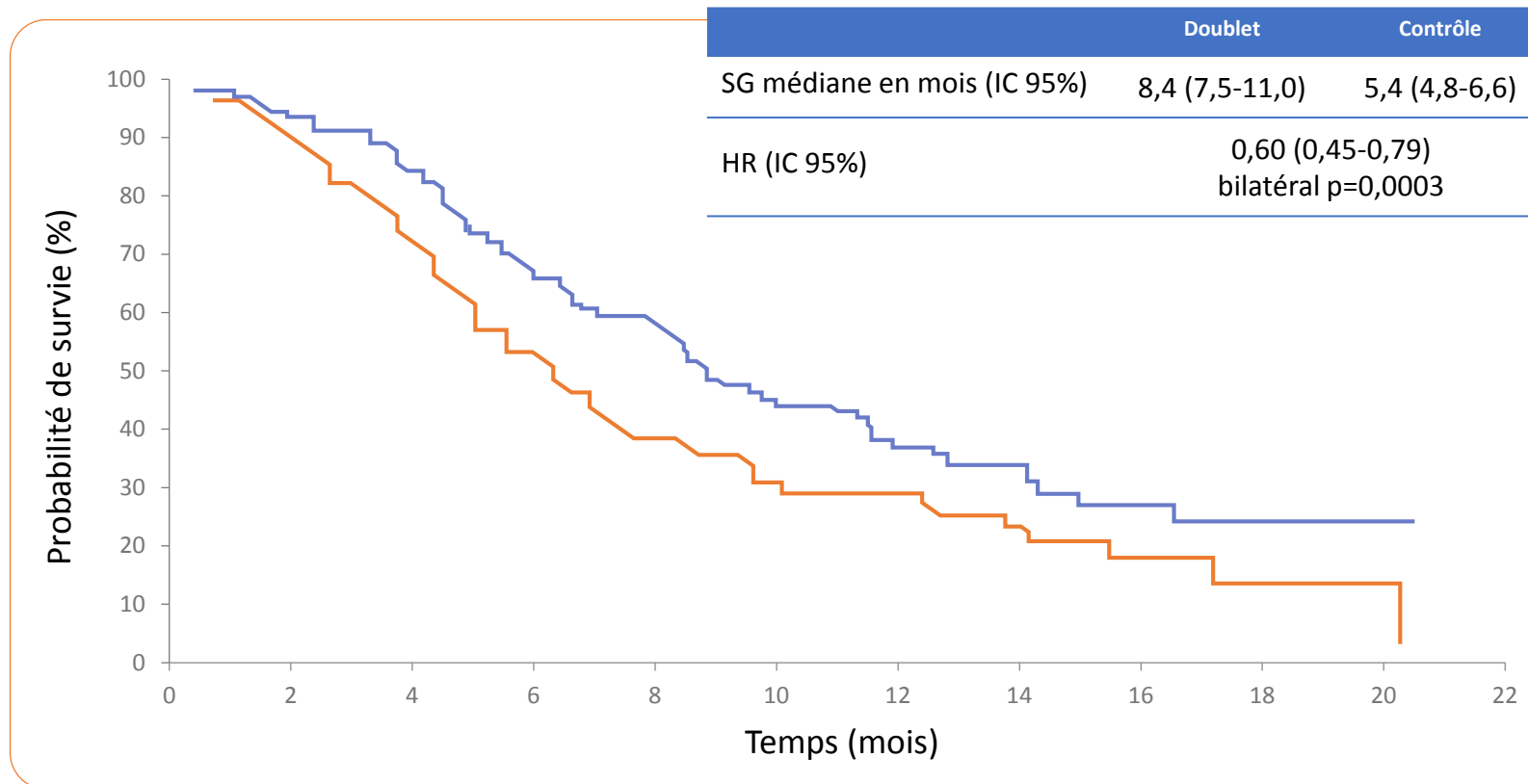
- Critère principal – survie globale : triplet vs contrôle (tous les patients randomisés)



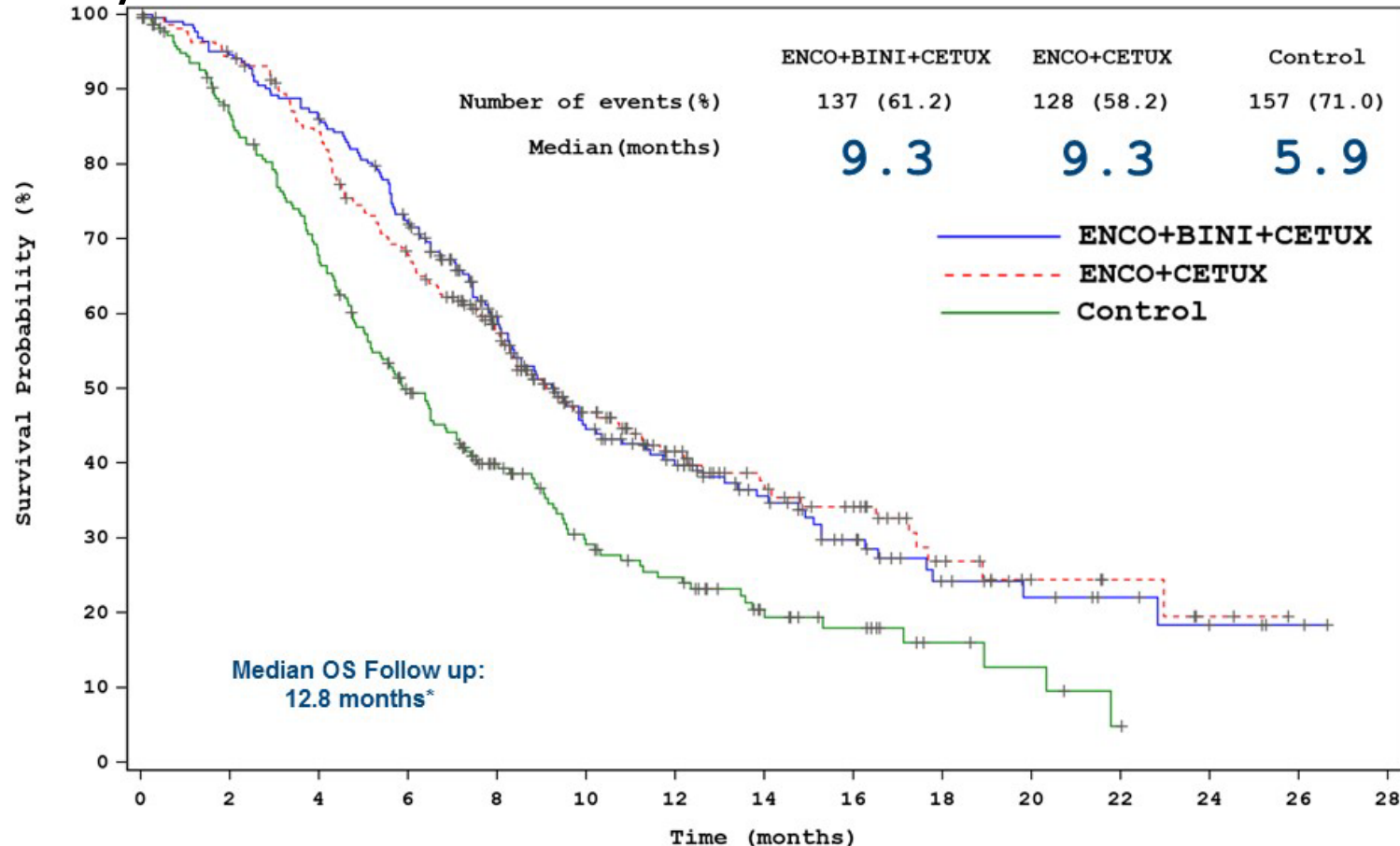
Etude positive sur son critère principal

BEACON : SG doublet vs contrôle

- **Survie globale : doublet vs contrôle** (tous les patients randomisés)



BEACON: Survie globale (données actualisées ASCO GI 2020)



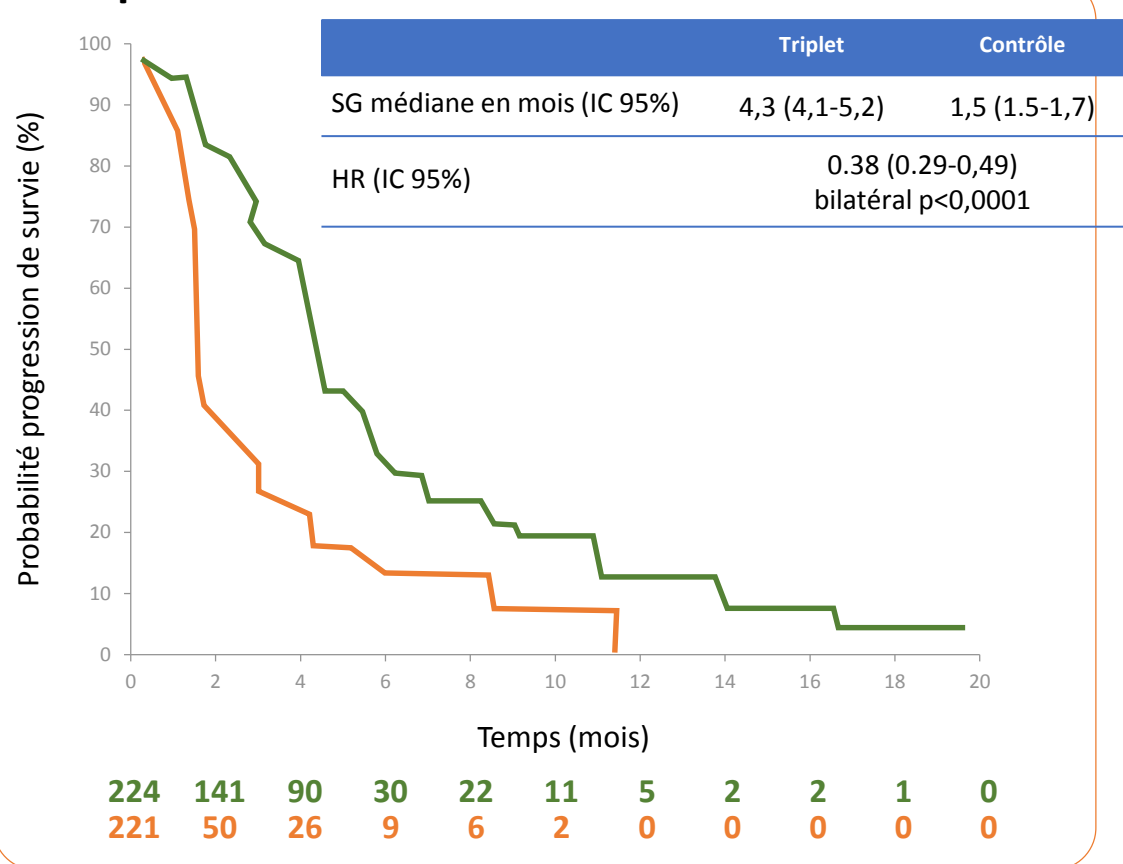
LA COMPARAISON DOUBLET VS TRIplet N'ÉTAIT PAS PREVUE DANS LE DESIGN STATISTIQUE

	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28
ENCO+BINI+CETUX	224	211	191	157	109	71	56	40	27	15	10	7	4	2	0
ENCO+CETUX	220	206	181	143	105	70	47	33	26	13	7	5	2	0	0
Control	221	183	142	98	65	42	33	18	13	6	4	1	0	0	0

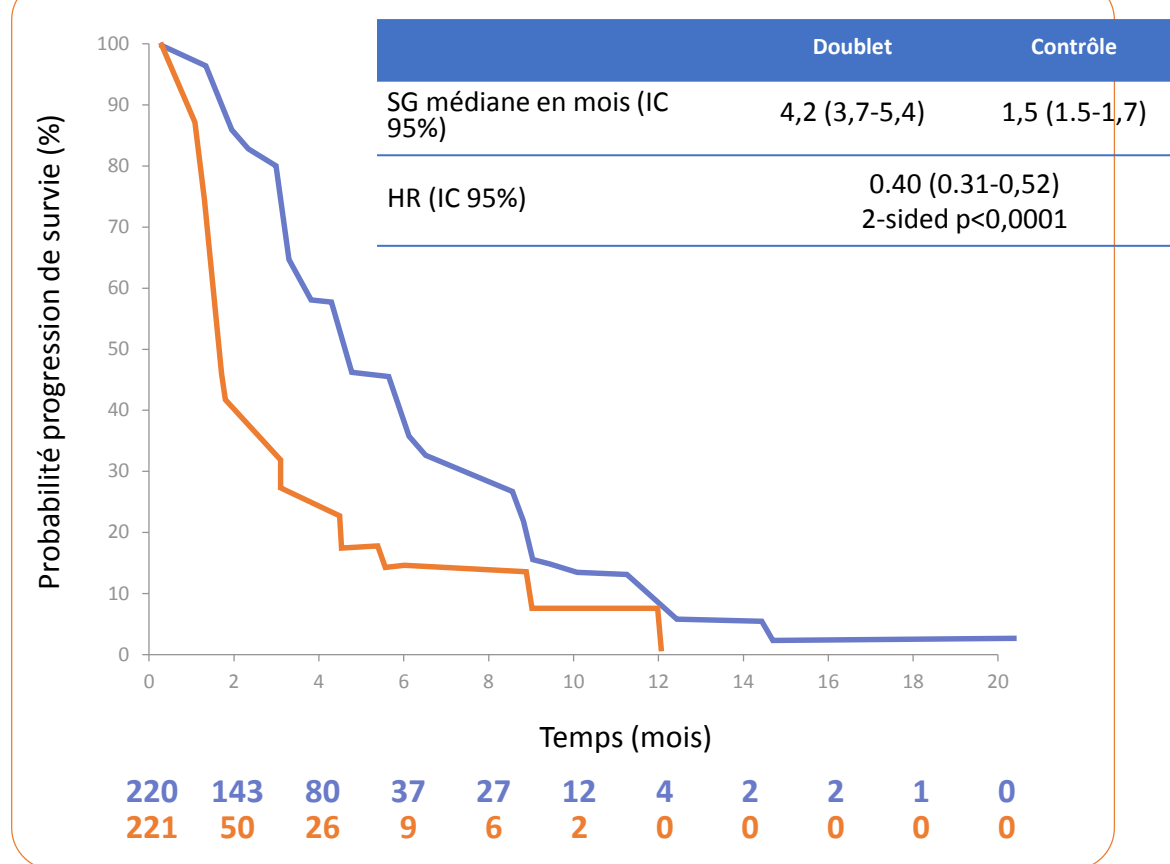
BEACON : SSP

- **Survie sans progression (tous les patients randomisés)**

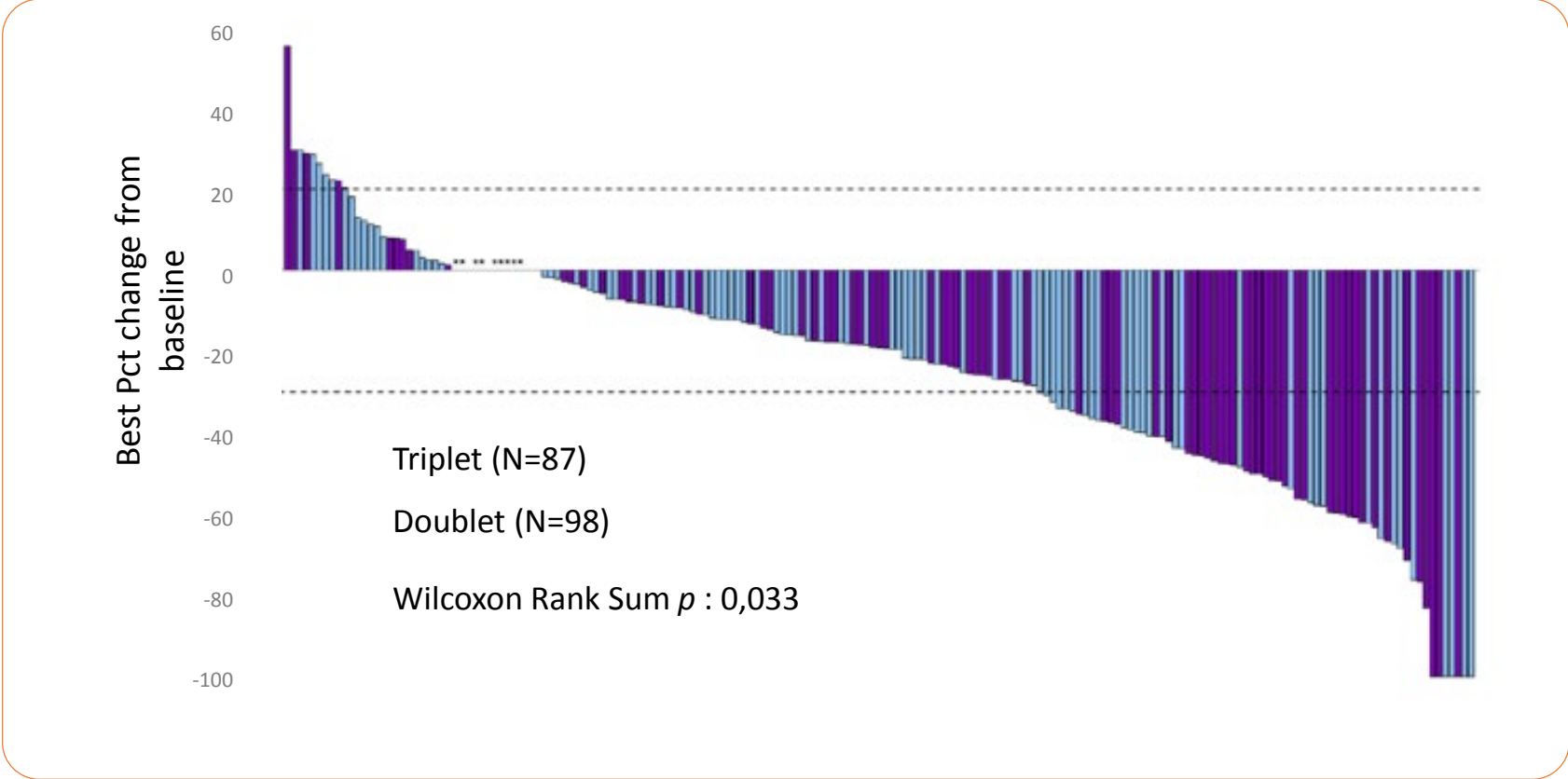
Triplet vs contrôle



Doublet vs contrôle



BEACON : taux de réponse



Réponse confirmé par BICR	Triplet (n=111)	Doublet (n=113)	Contrôle (n=107)
Taux de réponse objective	26%	20%	2%
IC 95%	(18,35)	(13,29)	(< 1,7)
p vs contrôle	< 0,0001	< 0,0001	

BEACON: profils de tolérance



EI grade 3-4¹

TRIPLET : 58%*
DOUBLET : 50%
Contrôle : 61%



Dermatite acnéiforme grade 3-4¹

TRIPLET : 2%
DOUBLET : <1%
Contrôle : 3%



Discontinuation of any drug²

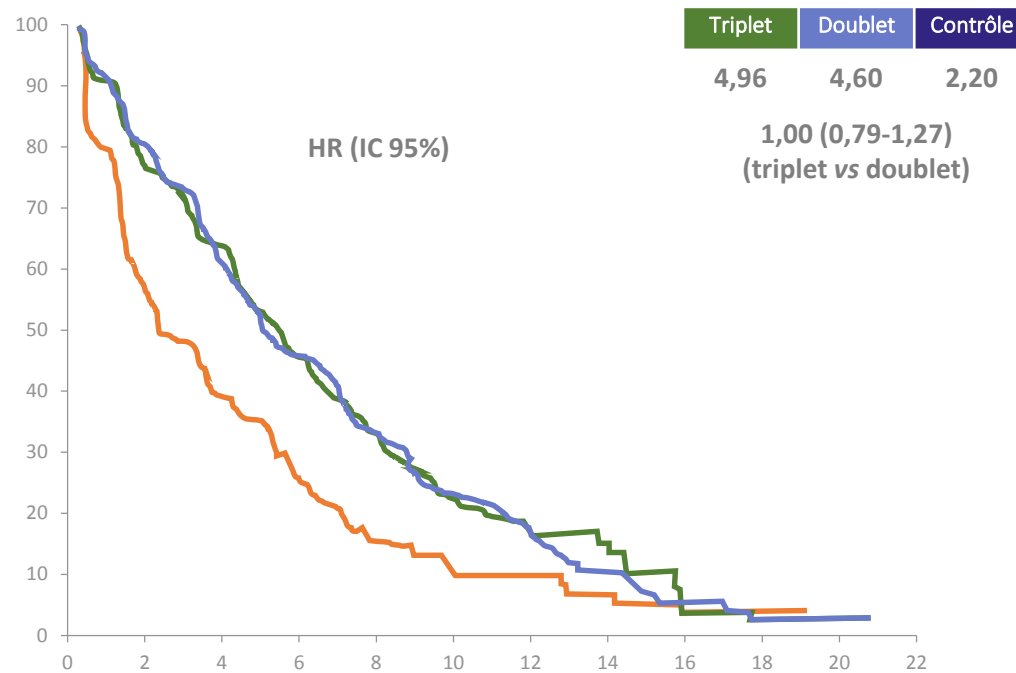
15% for triplet*
12% for doublet*
17% for control

	Triplet N=222 Grade ≥ 3	Doublet N=216 Grade ≥ 3	Contrôle N=193 Grade ≥ 3
Diarrhée	10%	2%	10%
Nausée	5%	<1%	1%
Lésion rénale aiguë	3%	2%	<1%
Fatigue	2%	4%	4%
Dermatite acnéiforme	2%	<1%	3%

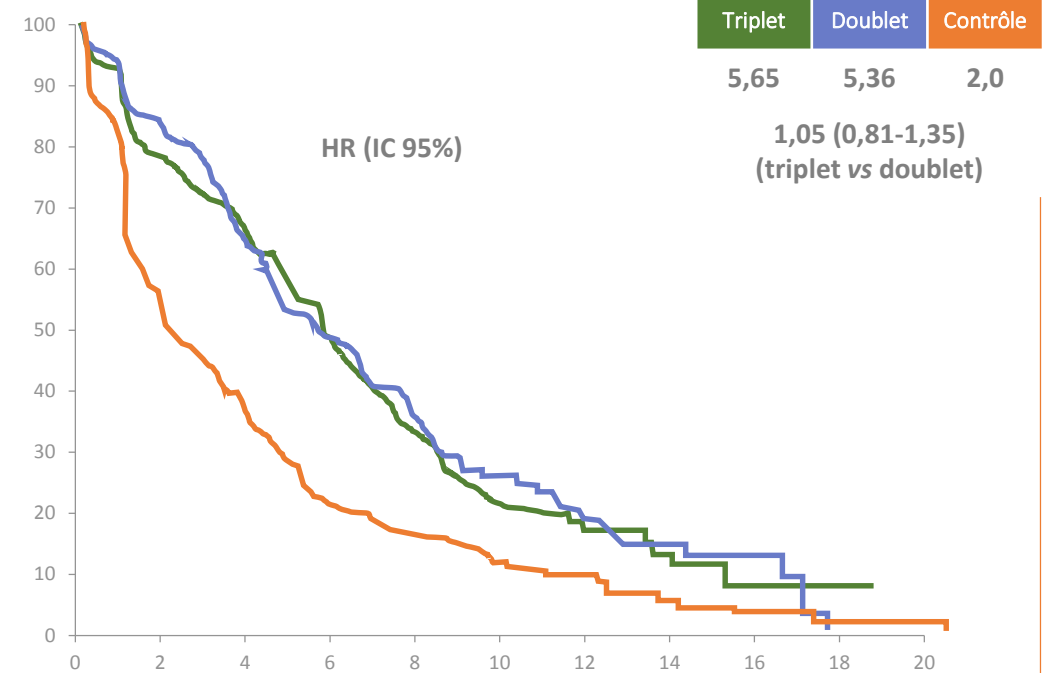
1. Kopetz S, et al. N Engl J Med 2019;1632–1643;
2. Tabernero S, et al. ESMO 2019 (Abstract No. LBA32);
3. Erbitux SmPC, May 2019.

BEACON : pas de dégradation de la qualité de vie

**Time to definitive 10% deterioration
in EORTC QLQ-c30 global health status**



**Time to definitive 10% deterioration
in FACT-C colorectal cancer subscale**



BEACON : conclusions

NOUVEAU STANDARD

- Etude de phase III positive validant l'efficacité du triplet vs chimiothérapie + anti-EGFR
(Kopetz D et al., N Engl J Med 2019)
- Le traitement type triplet est le nouveau standard de deuxième ligne dans la prise en charge des CCRM *BRAF* mutés^{V600E}
- En attente AMM et remboursement
(médicaments déjà disponibles en ville pour le traitement du mélanome)
- Pourquoi pas le doublet?



Etudes avec le cetuximab pour les patients BRAFm

Protocoles sans chimiothérapie

Phase III BEACON*

Cetuximab + encorafenib \pm binimetinib
vs irinotecan + cetuximab ou FOLFIRI + cetuximab
2L ou 3L CCRm RASwt BRAF V600E mt¹

Protocoles avec chimiothérapie

Phase II SWOG1406

Cetuximab + irinotecan \pm vemurafenib
2L ou 3L CCRm RASwt BRAF V600E mt⁴

1. Kopetz S, et al. NEJM 2019 Oct 24 381(17):1632-1643;

2. Clinicaltrials.gov NCT03693170;

3. EU clinical trials register 2017. AIO-KRK-0116 <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-004849-11/DE>;

4. Clinicaltrials.gov NCT02164916;

Associations avec le cetuximab pour les patients BRAFm

Protocoles sans chimiothérapie

Phase III BEACON*

Cetuximab + encorafenib \pm binimetinib
vs irinotecan + cetuximab ou FOLFIRI + cetuximab
2L ou 3L CCRm RASwt BRAF V600E mt¹

Phase II ANCHOR*

Cetuximab + encorafenib + binimetinib
1L CCRm RASwt BRAF V600E mt²

Protocoles avec chimiothérapie

Phase II FIRE-4.5

Cetuximab + FOLFOXIRI
vs bevacizumab + FOLFOXIRI
1L CCRm RASwt BRAF mt V600E³

Phase II SWOG1406

Cetuximab + irinotecan \pm vemurafenib
2L ou 3L CCRm RASwt BRAF V600E mt⁴

1. Kopetz S, et al. NEJM 2019 Oct 24 381(17):1632-1643;

2. Clinicaltrials.gov NCT03693170;

3. EU clinical trials register 2017. AIO-KRK-0116 <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-004849-11/DE>;

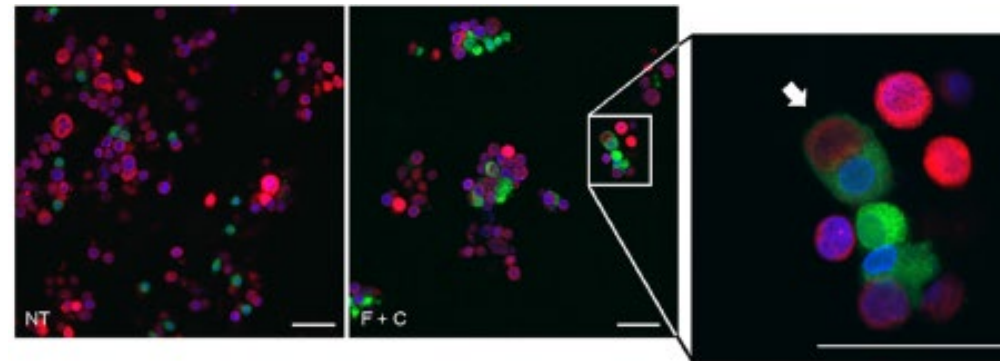
4. Clinicaltrials.gov NCT02164916;

Cetuximab et immunothérapie:
une combinaison immunogène?

Rationnel

Chimiothérapie
Mort cellulaire immunogène

Cetuximab: Ac IgG1,
induisant de l'ADCC



untreated

5FU based chemo
+ cetuximab

→ Cetuximab and chemotherapy triggers
immunogenic cell death

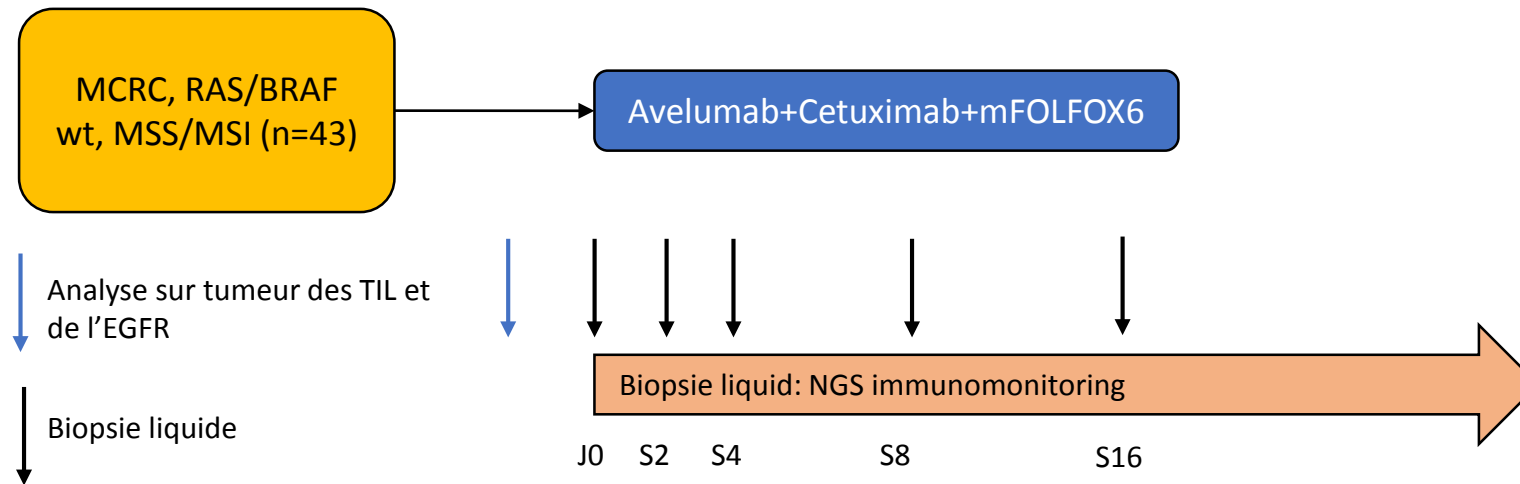
+

Avelumab: Ac Anti-PD-L1,
également de type IgG1

Avelumab, cetuximab and FOLFOX in 1st line MCRC Results of the phase II AVETUX-CRC trial (AIO-KRK-0216)

Tintelnot J, Stein A, Simnica, D, Goekkurt E, Lorenzen S, Riera-Knorrenschild J,
Deppenbusch R, Ettrich T, Doerfel, S, Al-Batran SE, Karthaus, M, Pelzer, U,
Waberer, L, Hinke A, Bokemeyer C, Hegewisch-Becker S, Binder, M,

Design

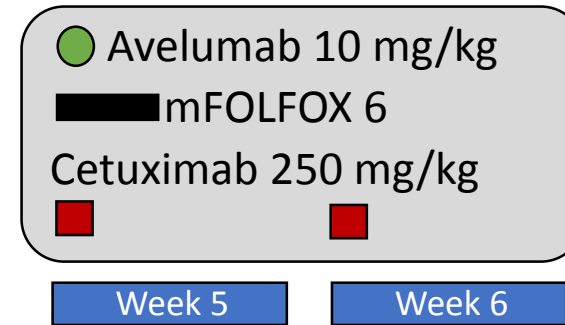
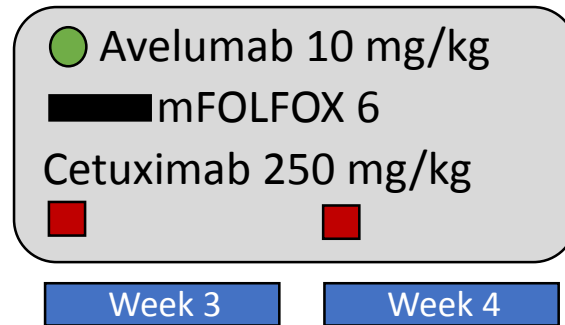
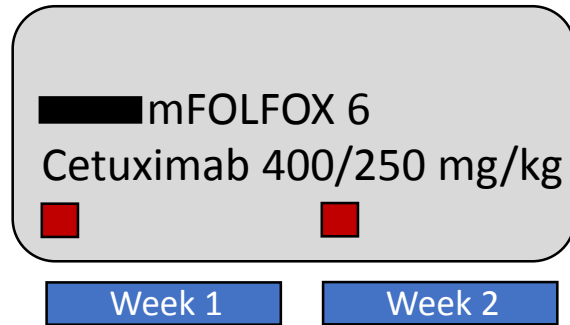


Critère principal: SSP à 12 mois

Hypothèse statistique: SSP à 12 mois de 40% → 57%

alpha 10%, puissance 80%, one sided test, 5% perdu de vue

Traitement



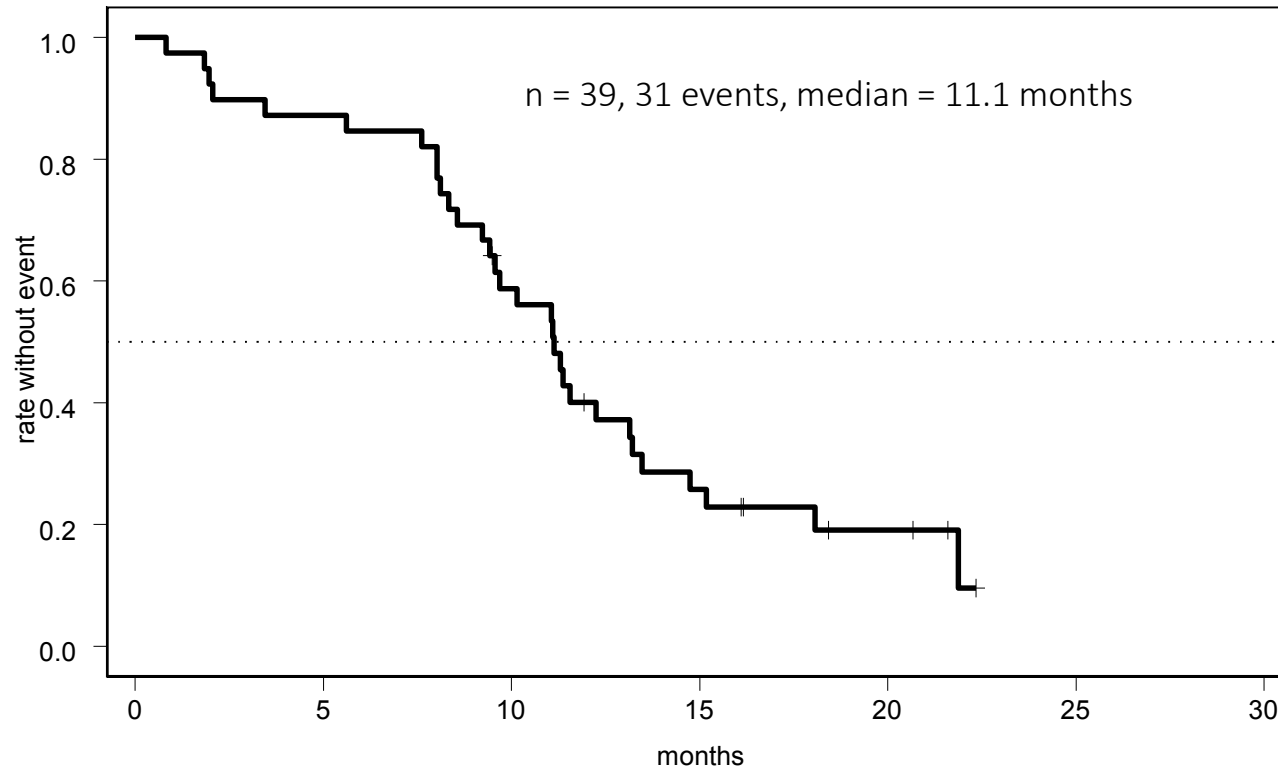
→ jusqu'à resection,
progression, ou toxicité
inacceptable

Durée médiane du traitement par cetuximab et avelumab **5.4 mois** (range 0.7-18.4)

Résultats – Caractéristiques des patients (n=39)

caractéristiques		N (%)
âge médian (extrêmes)		62 (29-82)
sexe	femme	13 (33%)
	homme	26 (67%)
primary tumor location	gauche	36 (92%)
	droit	3 (8%)
Chimiothérapie adjuvante	monothérapie	3 (8%)
	Avec oxaliplatine	9 (23%)
Métastases synchrones		28 (72%)
Métastases métachrones	foie	30 (77%)
	poumon	12 (31%)
	adénopathies	18 (46%)
Statut microsatellite	MSI-H/MSI-L	2/1 (5%/3%)
	MSS	36 (92%)
Statut RAS/BRAF centralisé	muté (faible fréquence allélique 15-30%)	4/43

Résultats – Survie sans progression



SSP à 12 mois: 40%

Critère principal non atteint

Résultats – taux de réponse objective

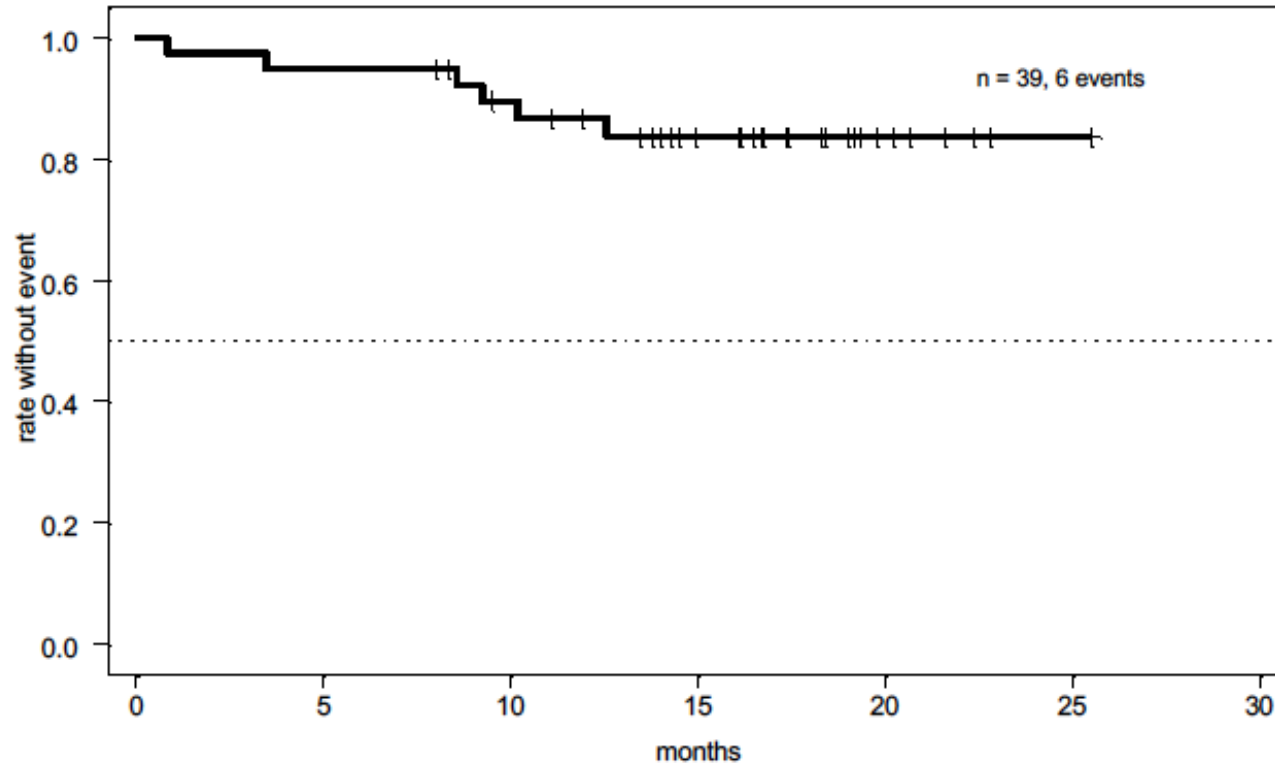
Response	N	%
Réponse complète	4/37	11%
Réponse partielle	26/37	70%
Stabilité	4/37	11%
Progression	3/37	8%

Taux de réponse élevé

RO 81% et TCR 92%

→ Résection secondaire 15%

Résultats – survie globale préliminaire



Suivi médian de 16.2 mois
plateau à 84%

DONNEES IMMATURES

Autres combinaisons Cetuximab-Avelumab en cours d'étude

AVETUXIRI

Phase: IIa

Primary endpoint: ORR

Secondary endpoints: Safety

RAS mt/wt,
BRAF V600E wt,
MSS mCRC
Refractaire
(N=59)

Avelumab* + cetuximab^{†‡} + irinotecan



CAVE colon

Phase II

Primary endpoint: OS

Secondary endpoints: ORR, PFS and safety

3L RAS wt mCRC
following 1L anti-EGFR
and no prior
immunotherapy
(N=75)

Avelumab[†]
+ cetuximab^{†§}

PD



CONCLUSION

- Le Cetuximab retrouve une place de choix dans la stratégie thérapeutique des CCRm BRAF mutés
 - Cetuximab + Encorafenib + Binimetinib: nouveau standard L2 pour les CCRm BRAF mutés
- La combinaison Cetuximab + Avelumab +/- chimio
 - Rationnel pour immunogénicité de la combinaison
 - Echec en 1^{ère} ligne... malgré un signal de réponse
 - Etudes en cours chez les patients chimioréfractaires

Merci de votre attention