CLUB ST-PAUL

Programme de Formation en Oncologie

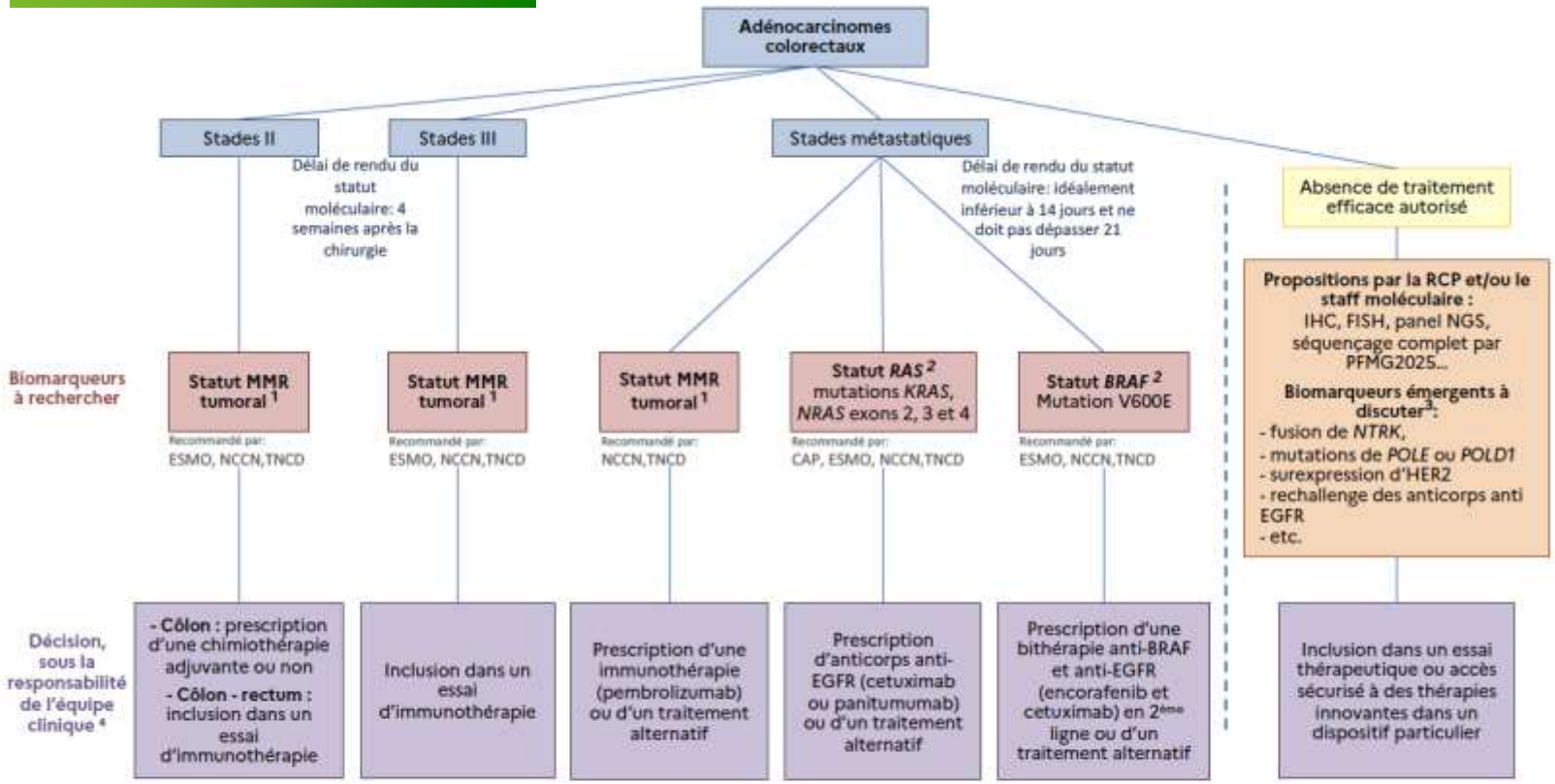
PFO CANCER COLORECTAL / PHARMACOLOGIE

CAS CLINIQUE MSI / BRAFm

Ces formations vous sont proposées grâce au support institutionnel de Pierre Fabre Oncologie

INTRODUCTION

INDICATION DES TESTS MOLÉCULAIRES CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS D'ADÉNOCARCINOME COLORECTAUX



1 - L'évaluation du statut MMR tumoral peut être réalisée par IHC ou biologie moléculaire. Cependant, lorsqu'un traitement avec des inhibiteurs de point de contrôle immunitaire est envisagé, dans un contexte familial évocateur d'un syndrome de Lynch, ou si l'interprétation des analyses est difficile, les deux techniques doivent être réalisées. Si le résultat obtenu avec une technique (IHC ou biologie moléculaire) atteste d'une déficience MMR, il devra être confirmé par l'autre technique. (Recommandations pour l'évaluation du statut MMR tumoral, INCa 2021).

2 - En cas d'absence de matériel tumoral ou de délai prévisionnel de rendu de résultats >21 jours, si le patient nécessite une mise sous traitement rapide, la recherche de ce biomarqueur peut être réalisée à partir d'ADNtc. Ce test devra être réalisé dans un centre expert. Si la présence d'ADNtc n'est pas confirmée dans l'échantillon ou s'il n'y a pas de métastases hépatiques, un résultat négatif pour l'identification des mutations recherchées doit être considéré comme non contributif et un nouvel examen à partir d'un échantillon de tissu tumoral doit alors être réalisé.

3 - La recherche de ces biomarqueurs émergents ne peut être recommandée de façon indispensable. Elle est à discuter en fonction de la situation du patient et des essais cliniques ouverts. La liste proposée n'est pas exhaustive et est susceptible d'évoluer en fonction des essais cliniques ouverts.

4 - Selon les indications des AMM des différentes molécules et les essais cliniques ouverts.

Statut MMR

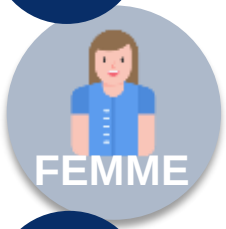
Système de réparation des Mésappariements (MisMatch Repair)

pMMR/MSS	dMMR/MSI
(microsatelite stable)	(microsatelite instable)
~ 85%	~ 15%
« cold tumors »	« hot tumors »

Recommandations INCa : Patients atteints d'un adénocarcinome colorectal / Indications des tests moléculaires en vue de la prescription de traitements de précision

PRÉSENTATION DE LA PATIENTE

58 ans



Sans ATCD

Adénocarcinome du caecum
→ **iléo-colectomie droite**

III

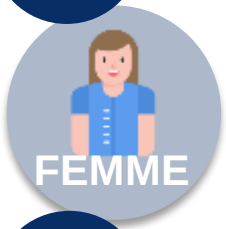
MAI 2020

Histologie : adénocarcinome bien différencié avec contingent colloïde muqueux (30%) **pT3N1b** R0

dMMR : perte d'expression de MLH1 et PMS2

PRÉSENTATION DE LA PATIENTE

58 ans



Sans ATCD

Adénocarcinome du caecum
→ **iléo-colectomie droite**

III

MAI 2020

Histologie : adénocarcinome bien différencié avec contingent colloïde muqueux (30%) **pT3N1b** R0

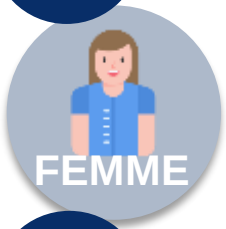
dMMR : perte d'expression de MLH1 et PMS2

JUIN 2020

Début FOLFOX adjuvant

PRÉSENTATION DE LA PATIENTE

58 ans



Sans ATCD

Adénocarcinome du caecum
→ **iléo-colectomie droite**

Progression péritonéale (4 nodules péritonéaux : anastomose/racine du mésentère/muscle grand droit gauche)

MAI 2020

Histologie : adénocarcinome bien différencié avec contingent colloïde muqueux (30%) **pT3N1b** R0

dMMR : perte d'expression de MLH1 et PMS2

JUIN 2020

Début FOLFOX adjuvant

SEPTEMBRE 2020

PET-scanner : pas d'autre lésion hypermétabolique en dehors de ces 4 nodules

PRÉSENTATION DE LA PATIENTE

58 ans

FEMME

Sans ATCD

Septembre 2020

Adénocarcinome du c
→ **iléo-colectomie d**

péritonéale (4 nodules péritonéaux
racine du mésentère/muscle grand

MAI 2020

Histologie : adénocarc
bien différencié
contingent colloïde mu
(30%) **pT3N1b** R0

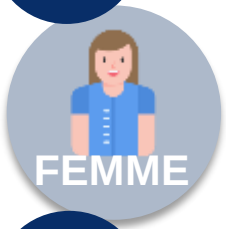
dMMR : perte d'expr
de MLH1 et PMS2

SEPTEMBRE 2020

pas d'autre lésion hypermétabolique
es 4 nodules

PRÉSENTATION DE LA PATIENTE

58 ans



Sans ATCD

Adénocarcinome du caecum
→ **iléo-colectomie droite**

Progression péritonéale (4 nodules péritonéaux : anastomose/racine du mésentère/muscle grand droit gauche)

MAI 2020

Histologie : adénocarcinome bien différencié avec contingent colloïde muqueux (30%) **pT3N1b** R0

dMMR : perte d'expression de MLH1 et PMS2

JUIN 2020

Début FOLFOX adjuvant

SEPTEMBRE 2020

PET-scanner : pas d'autre lésion hypermétabolique en dehors de ces 4 nodules

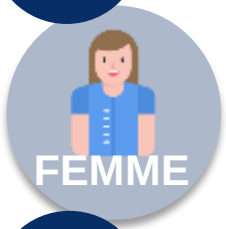
Biologie moléculaire sur le primitif : **MSI, mutations BRAF V600E**, PIK3CA et SMAD4

Cliniquement : PS 1, douleurs abdominales soulagées par antalgiques de palier 2, transit normal

PRÉSENTATION DE LA PATIENTE

MSI
BRAF *V600E*

58 ans



Sans ATCD

Adénocarcinome du caecum
→ **iléo-colectomie droite**

Progression péritonéale (4 nodules péritonéaux : anastomose/racine du mésentère/muscle grand droit gauche)

III

MAI 2020

Histologie : adénocarcinome bien différencié avec contingent colloïde muqueux (30%) **pT3N1b** R0

dMMR : perte d'expression de MLH1 et PMS2

JUIN 2020

Début FOLFOX adjuvant

SEPTEMBRE 2020

PET-scanner : pas d'autre lésion hypermétabolique en dehors de ces 4 nodules

Biologie moléculaire sur le primitif : **MSI, mutations BRAF V600E**, PIK3CA et SMAD4
Cliniquement : PS 1, douleurs abdominales soulagées par antalgiques de palier 2, transit normal

Si la patiente avait une tumeur pMMR/MSS Quel(s) traitement(s) auriez-vous proposé ?

pMMR/MSS

OPTIONS THÉRAPEUTIQUES

Si la patiente avait une tumeur pMMR/MSS Quel(s) traitement(s) auriez-vous proposé ?

Progression sous FOLFOX adjuvant cancer colorectal BRAF V600E muté MSS

2 options possibles à discuter

FOLFIRI bevacizumab

Encorafenib + cetuximab

MSI BRAF V600E

OPTIONS THÉRAPEUTIQUES

Quel traitement choisissez-vous ?

1. FOLFIRI bevacizumab
2. FOLFIRINOX +/- bevacizumab
3. FOLFIRI + anti-EGFR
4. Pembrolizumab
5. Encorafenib + cetuximab
6. Chirurgie de cytoréduction péritonéale

MSI BRAF V600E

OPTIONS THÉRAPEUTIQUES

Quel traitement choisissez-vous ?

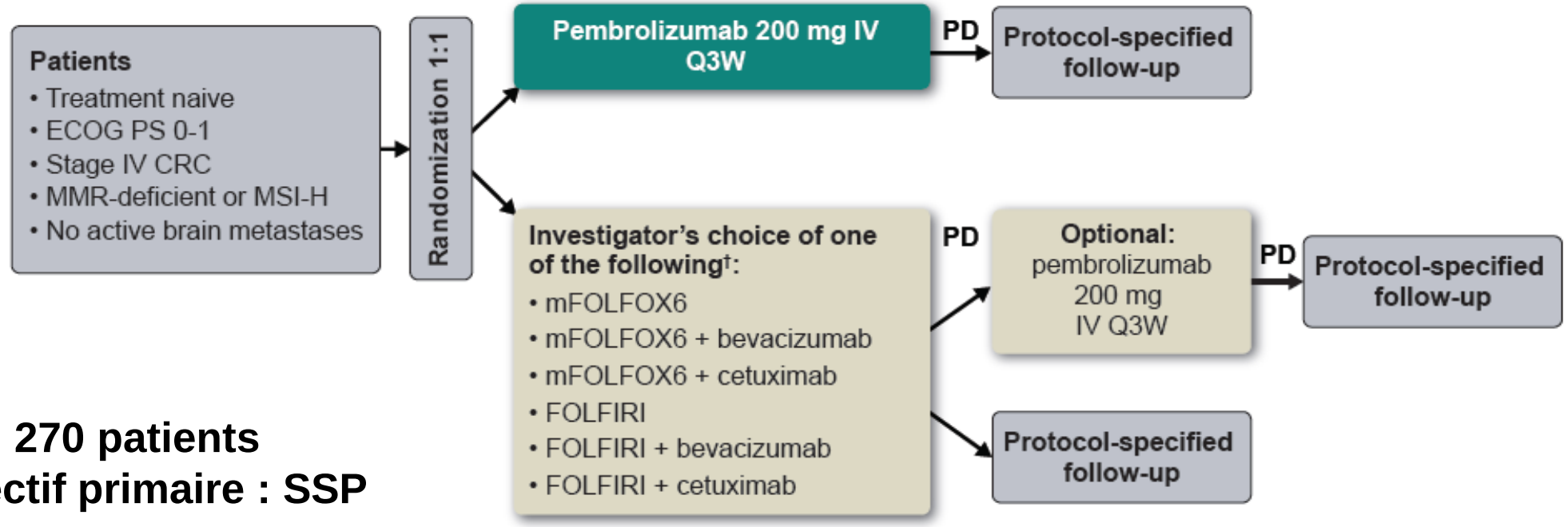
1. FOLFIRI bevacizumab
2. FOLFIRINOX +/- bevacizumab
3. FOLFIRI + anti-EGFR
4. **Pembrolizumab**
5. Encorafenib + cetuximab
6. Chirurgie de cytoréduction péritonéale

CCRm

MSI

Keynote 177 [1]

Phase III, pembrolizumab (anti-PD1) en L1 *vs* chimiothérapie dans le CCRm MSI



270 patients
Objectif primaire : SSP

CCRm : cancer colorectal métastatique; ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group; MMR : mismatch repair; MSI : **instabilité** microsatellitaire; PD-1 : Programmed cell Death protein 1; SSP : survie sans progression;

1. André T et *al.* NEJM 2020

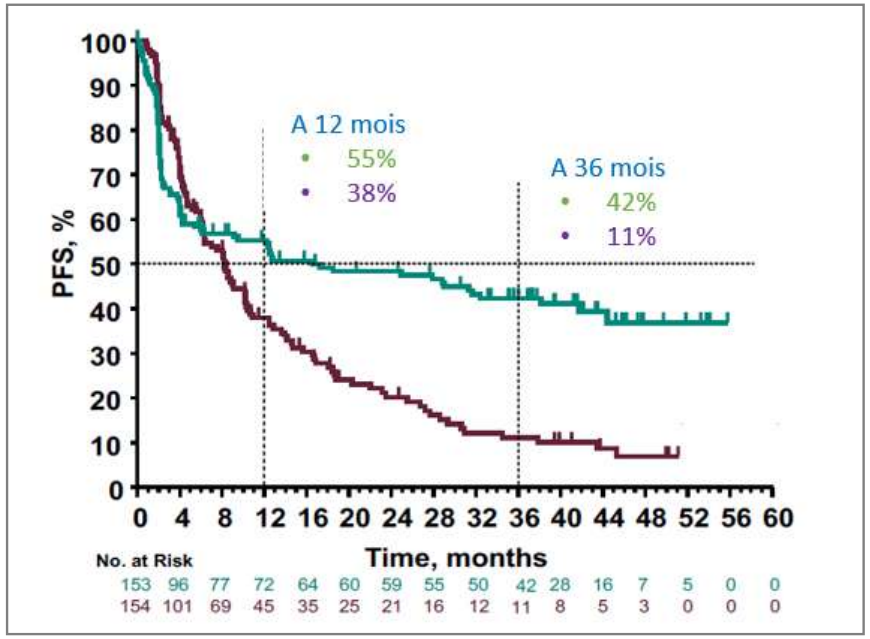
CCRm

MSI

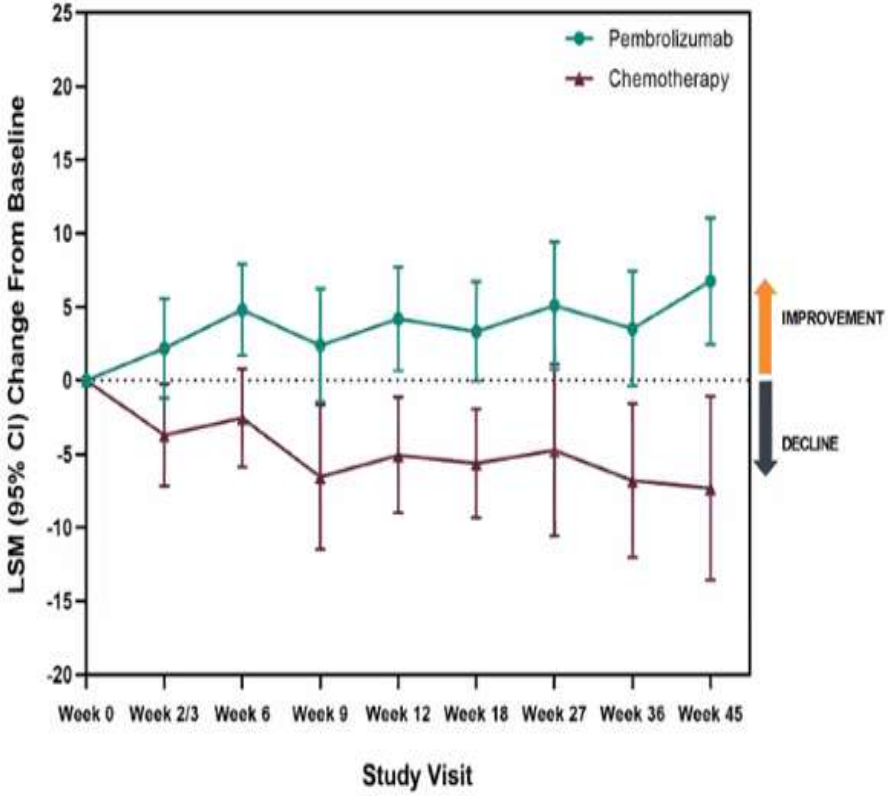
Keynote 177 [1]

SSP

Evénements	SSP médiane	HR (95% IC)
Pembro. 56%	16,5 mois	0,59 (0,45-0,79)
Chimio. 76%	8,2 mois	



QoL



QoL : quality of life ; SSP : survie sans progression;

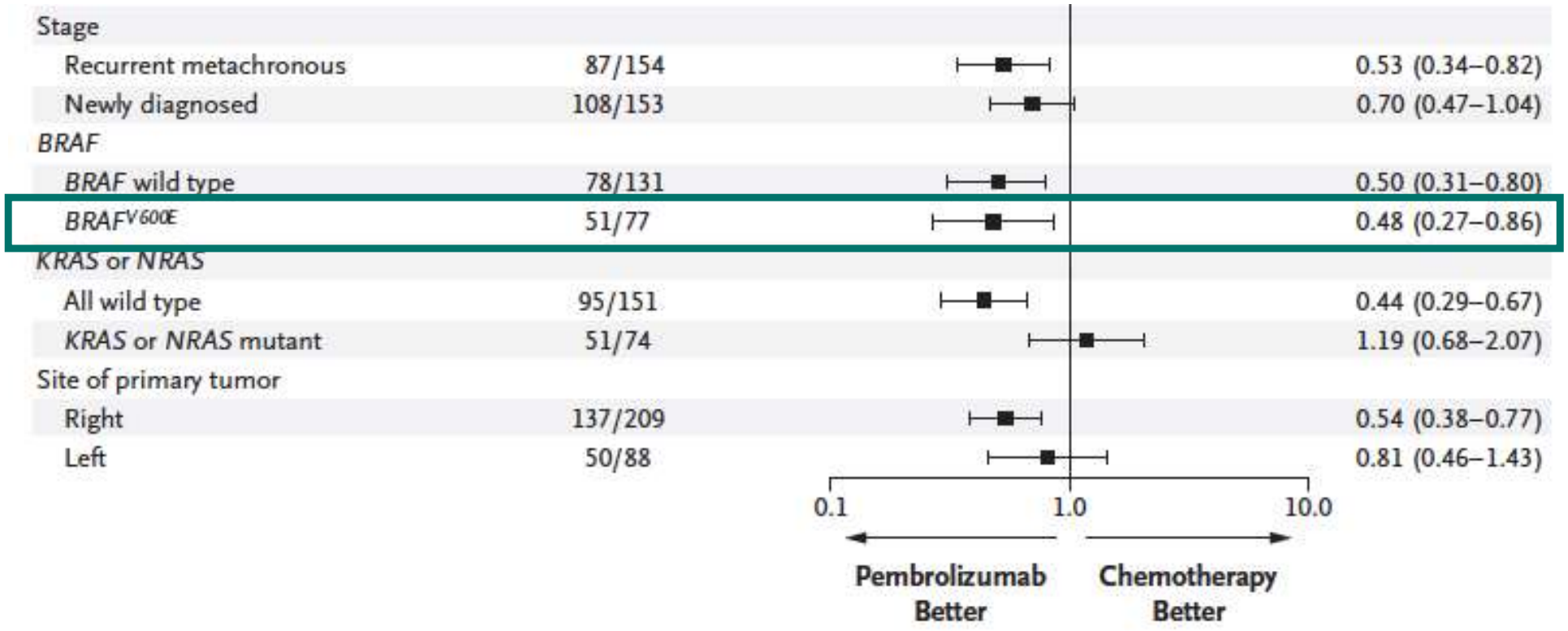
1. André T et *al.* NEJM 2020

CCRm

MSI

Keynote 177 [1]

Sous-groupe BRAFm



1. André T et *al.* NEJM 2020

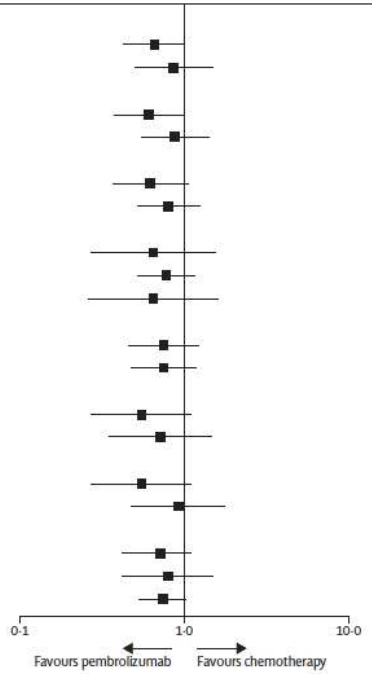
CCRm

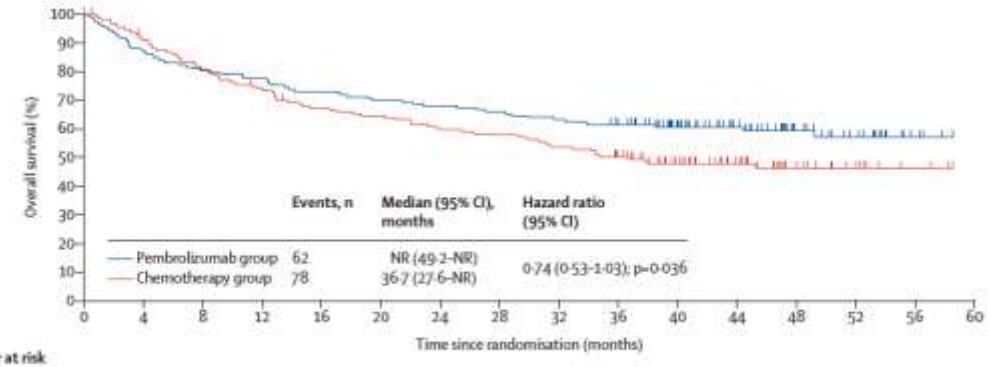
MSI

Keynote 177 [1]

Données finales de survie globale

	Events/patients		Median overall survival, months (95% CI)		Hazard ratio (95% CI)	$p_{interaction}$
	Pembrolizumab group	Chemotherapy group	Pembrolizumab group	Chemotherapy group		
Age						0·36
≤70 years	36/105	53/112	NR (NR–NR)	NR (30·6–NR)	0·66 (0·43–1·00)	
>70 years	26/48	25/42	38·0 (12·5–NR)	22·0 (9·1–NR)	0·86 (0·50–1·50)	
Sex						0·26
Male	26/71	44/82	NR (44·4–NR)	31·4 (23·5–NR)	0·61 (0·38–0·99)	
Female	36/82	34/72	NR (29·8–NR)	45·2 (21·0–NR)	0·88 (0·55–1·41)	
ECOG performance status						0·83
0	23/75	36/84	NR (49·2–NR)	NR (31·1–NR)	0·62 (0·37–1·05)	
1	39/78	42/70	44·4 (17·8–NR)	30·6 (14·7–45·2)	0·80 (0·52–1·24)	
Geographical region						0·56
Asia	8/22	14/26	NR (13·8–NR)	30·0 (14·7–NR)	0·65 (0·27–1·55)	
Western Europe or North America	44/109	55/113	NR (44·4–NR)	45·2 (30·6–NR)	0·78 (0·52–1·16)	
Rest of the world	10/22	9/15	49·2 (9·1–NR)	16·1 (6·6–NR)	0·65 (0·26–1·62)	
Stage						0·82
Recurrent metachronous	30/80	33/74	NR (44·4–NR)	NR (27·6–NR)	0·75 (0·46–1·23)	
Newly diagnosed	32/73	45/80	NR (22·1–NR)	33·0 (16·6–NR)	0·75 (0·48–1·19)	
***BRAF* status**						0·81
BRAF wildtype	14/43	18/38	NR (44·4–NR)	NR (16·6–NR)	0·55 (0·27–1·10)	
BRAF^{V600E}	12/35	20/46	NR (26·4–NR)	45·2 (21·0–NR)	0·72 (0·35–1·47)	
***KRAS* or *NRAS* status**						0·66
KRAS and *NRAS* all wildtype	14/43	18/38	NR (44·4–NR)	NR (16·6–NR)	0·55 (0·27–1·10)	
KRAS or *NRAS* mutant	16/33	22/41	NR (13·5–NR)	34·5 (22·0–NR)	0·92 (0·48–1·75)	
Site of primary tumour						0·97
Right	40/102	54/107	NR (49·2–NR)	37·9 (26·3–NR)	0·72 (0·48–1·09)	
Left	19/46	20/42	NR (32·4–NR)	45·2 (20·3–NR)	0·80 (0·42–1·49)	
Overall	**62/153**	**78/154**	**NR (49·2–NR)**	**36·7 (27·6–NR)**	**0·74 (0·53–1·03)**	





Number at risk (number censored)																
Pembrolizumab group	153 (0)	134 (0)	123 (0)	119 (0)	112 (0)	107 (0)	104 (0)	101 (0)	97 (2)	92 (23)	70 (45)	48 (64)	28 (75)	16 (78)	4 (91)	0 (91)
Chemotherapy group	154 (4)	137 (4)	121 (5)	110 (6)	99 (6)	95 (6)	88 (6)	85 (6)	79 (9)	71 (24)	53 (41)	36 (58)	18 (65)	11 (73)	3 (76)	0 (76)

1. Diaz et al. Lancet Oncol 2022

CCRm

MSI

CheckMate 142 [1]

Phase II, cohorte nivolumab en L2 CCRm MSI

Analyse sous-groupes selon profil moléculaire

	dMMR/MSI-H per local assessment (n=74)	
Patients, n (%)	Objective response rate	Disease control for ≥ 12 weeks
BRAF mutant (n=12)	3 (25.0)	9 (75.0)
KRAS mutant (n=26)	7 (26.9)	16 (61.5)
BRAF KRAS wild type (n=29)	12 (41.4)	23 (73.9)

BRAF : B-Raf proto-oncogène; CCRm : cancer colorectal métastatique; dMMR/MSI-H : DNA mismatch repair deficient (dMMR)/microsatellite instability-high (MSI-H); KRAS : V-Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog

1. Overman et al. Lancet Oncol 2017

MSI BRAF V600E

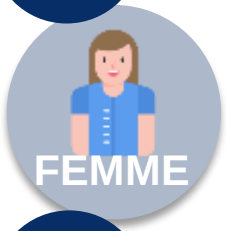
OPTIONS THÉRAPEUTIQUES

Quel traitement choisissez-vous ?

1. FOLFIRI bevacizumab
2. FOLFIRINOX +/- bevacizumab
3. FOLFIRI + anti-EGFR
4. **Pembrolizumab**
5. Encorafenib + cetuximab
6. Chirurgie de cytoréduction péritonéale

SUITE DU CAS CLINIQUE

58 ans



MSI
BRAF

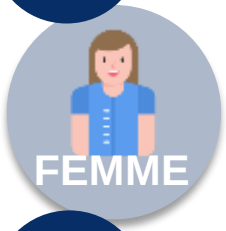
NOVEMBRE 2020

Début pembrolizumab

200mg toutes les 3 semaines

SUITE DU CAS CLINIQUE

58 ans



MSI
BRAF

NOVEMBRE 2020

Début pembrolizumab

200mg toutes les 3 semaines

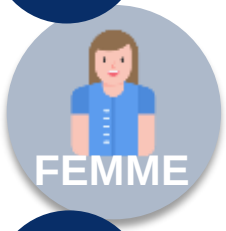
FIN NOVEMBRE 2020

Hospitalisation 3 semaines après la C1 pour douleurs abdominales intenses nécessitant traitement antalgique de palier 3, AEG, perte de 3 kg
Marqueurs ACE, CA 19-9 → non informatifs

TDM TAP : progression péritonéale RECIST sur les 4 lésions sans apparition de nouvelles lésions

SUITE DU CAS CLINIQUE

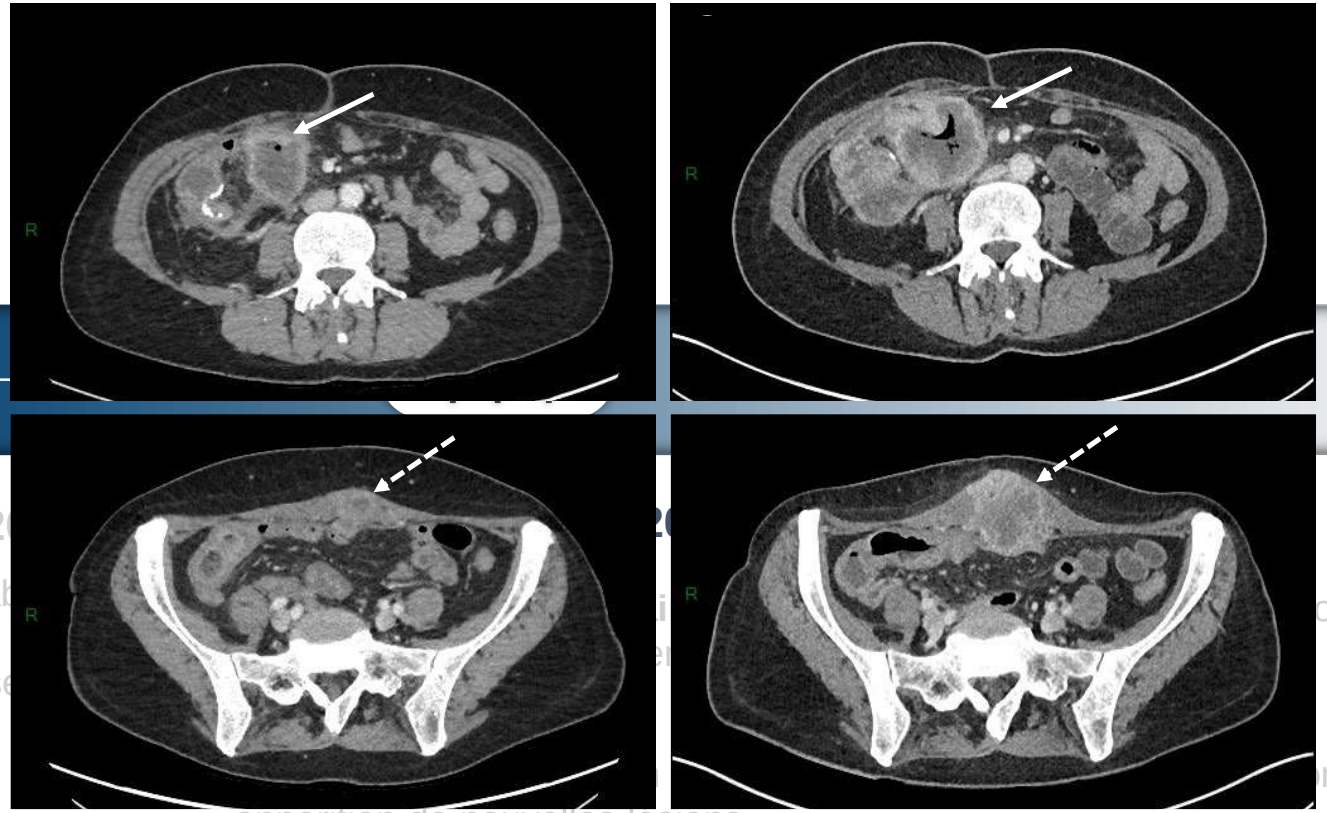
58 ans



MSI
BRAF

01/11/2020
Baseline

21/11/2020
Après C1 pembrolizumab



NOVEMBRE 2

Début pembrolizumab

200mg toutes les 3 se

ominales
de 3 kg

ns sans
apparition de nouvelles lésions

MSI BRAF V600E

OPTIONS THÉRAPEUTIQUES

Quel traitement choisissez-vous ?

1. FOLFIRI bevacizumab
2. FOLFIRINOX +/- bevacizumab
3. FOLFIRI + anti-EGFR
4. Encorafenib + cetuximab
5. Continuer pembrolizumab
6. Nivolumab + ipilimumab

MSI BRAF V600E

OPTIONS THÉRAPEUTIQUES

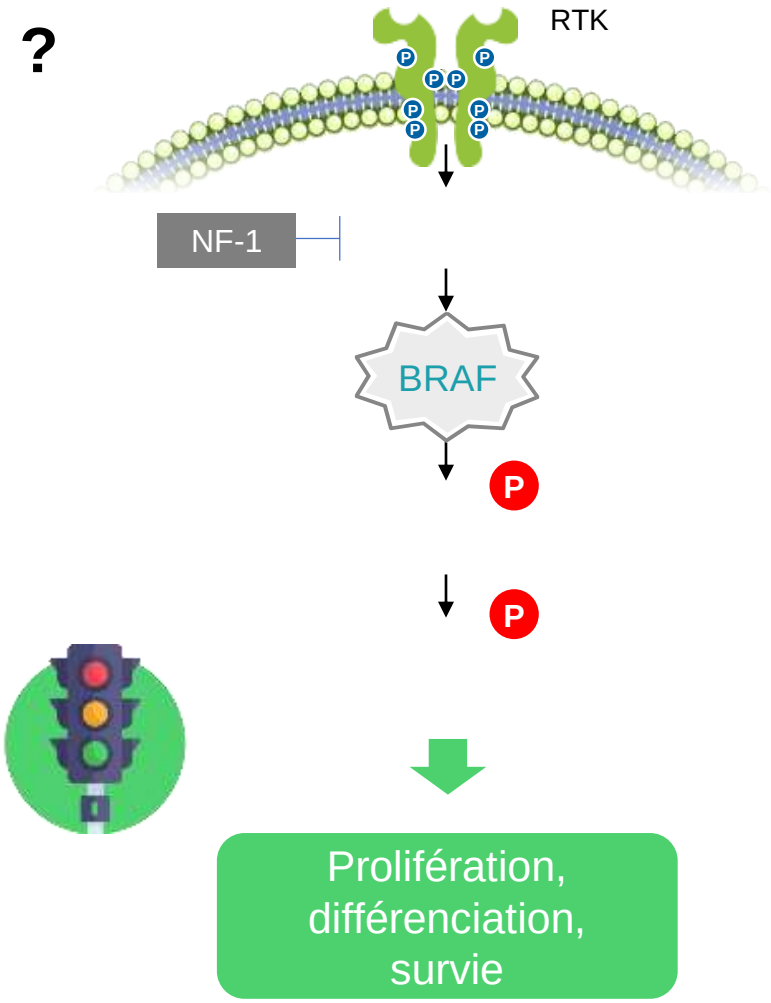
Quel traitement choisissez-vous ?

1. FOLFIRI bevacizumab
2. FOLFIRINOX +/- bevacizumab
3. FOLFIRI + anti-EGFR
4. **Encorafenib + cetuximab**
5. Continuer pembrolizumab
6. Nivolumab + ipilimumab

LA VOIE MAPK

UN AXE MAJEUR ET UNE CIBLE THÉRAPEUTIQUE CLEF

Bloquer BRAF ?



Mutation BRAF CCR : 8 - 12%

La mutation BRAF (i.e., V600E) conduit à une activation permanente des voies MAPK !

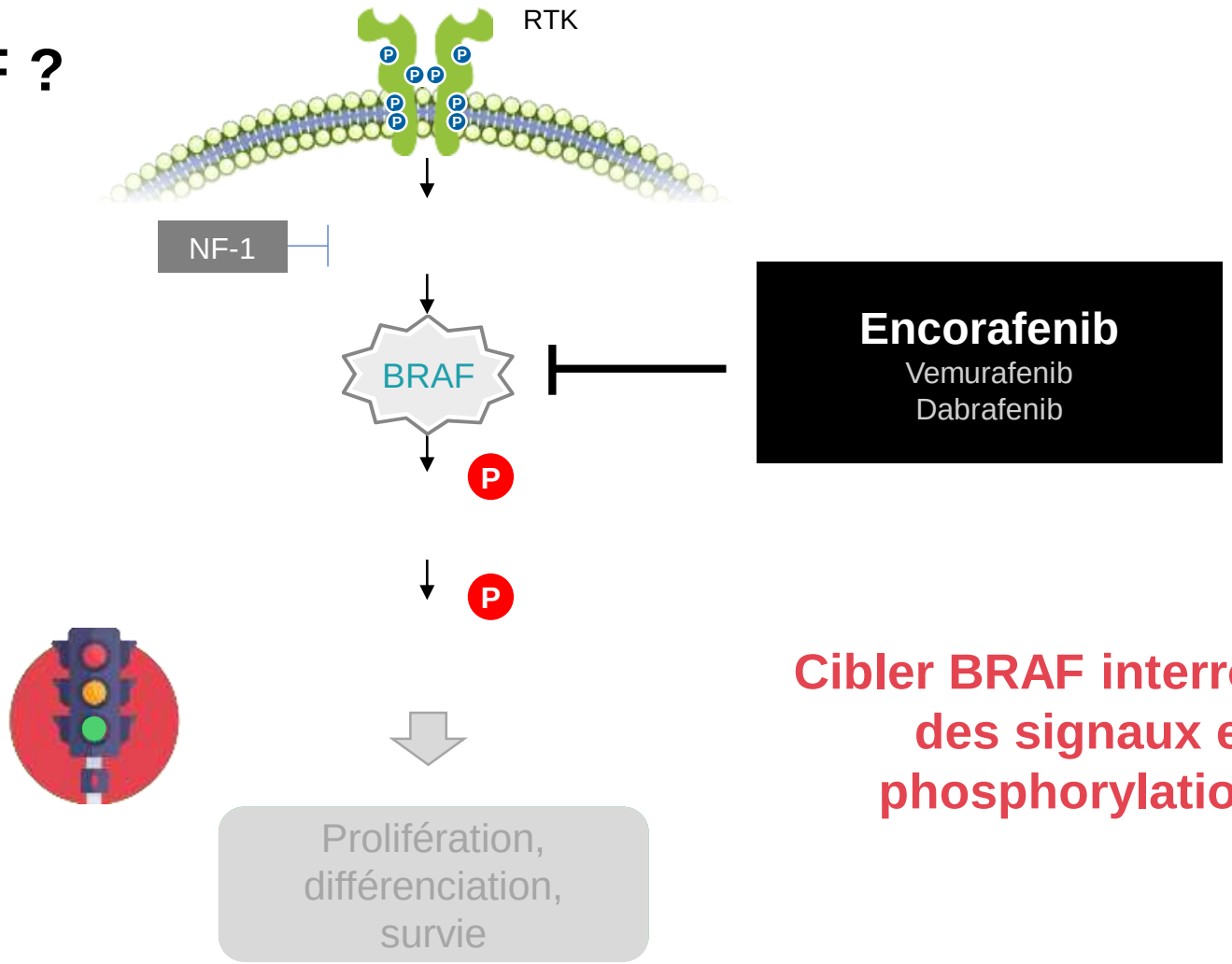
L'activation de la voie MAPK aboutit à la phosphorylation de ERK conduisant à une prolifération tumorale !

Adapté de Paci A. GPCO 2018

LA VOIE MAPK

UN AXE MAJEUR ET UNE CIBLE THÉRAPEUTIQUE CLEF

Bloquer BRAF ?



Cibler BRAF interrompt la transmission des signaux en empêchant la phosphorylation de ERK en aval

Adapté de Paci A. GPCO 2018

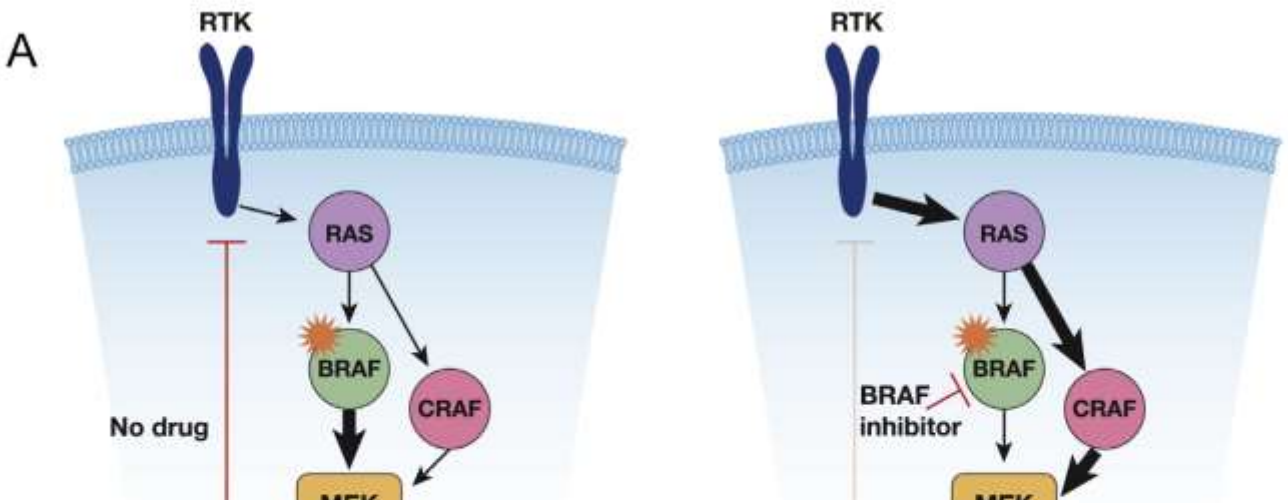
BRAFi et CCR

COMPLÉMENTARITÉ EGFR / VOIE DES MAP KINASES

- ERK down-régule l'EGFR
  → Bloquer la phosphorylation de ERK lève le rétro-contrôle négatif et active EGFR !

- Augmenter l'expression de l'EGFR conduit à une prolifération shuntant la voie des MAP-kinases !

- Exp
  voi
  mo



LETTER

doi:10.1038/nature10868

Unresponsiveness of colon cancer to BRAF(V600E) inhibition through feedback activation of EGFR

Anirudh Prahallad[1]*, Chong Sun[1]*, Sidong Huang[1]*, Federica Di Nicolantonio[2,3]*, Ramon Salazar[4], Davide Zecchin[2], Roderick L. Beijersbergen[1], Alberto Bardelli[2,3] & René Bernards[1]

Strickler et al. Cancer Treatment Reviews 60 (2017) 109–119

CCRm

BEACON [1]

Phase III
Patients inclus : **CCRm BRAF V600E mutés en L2 ou L3**

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

Traitement par doublet
ENCO + CETUX
(N=220)

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

Critères principaux : triplet *vs* contrôle
- Survie globale (SG)
- Taux de réponse objective (TRO)

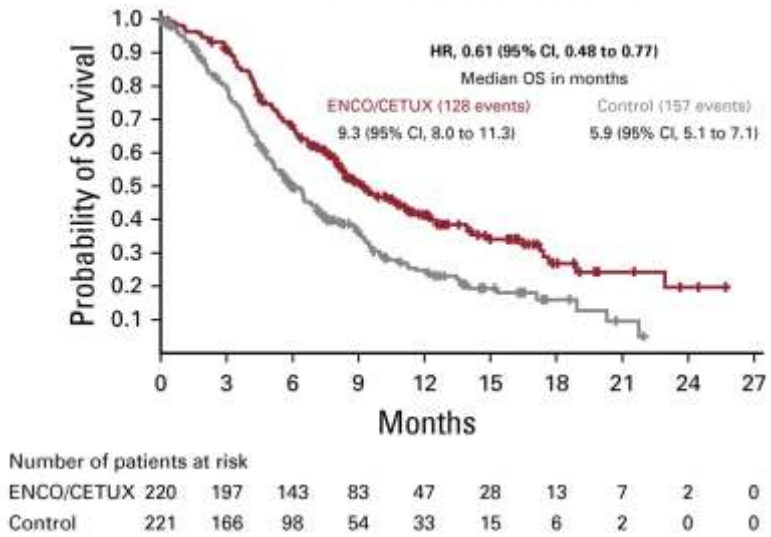
Critères de jugement secondaires hiérarchisés
1. SG dans le groupe doublet *vs* contrôle
2. TRO dans le groupe doublet *vs* contrôle
3. SSP dans le groupe triplet *vs* contrôle
4. SSP dans le groupe doublet *vs* contrôle

Critères de jugement secondaires exploratoires
- Qualité de vie (EORTC QLQ-C30 …)

BICR : comité indépendant de revue des données en aveugle

1. Taberno J *et al.* J Clin Oncol 2021; 39(4): 273

Survie globale - Bithérapie *vs* contrôle



TRO

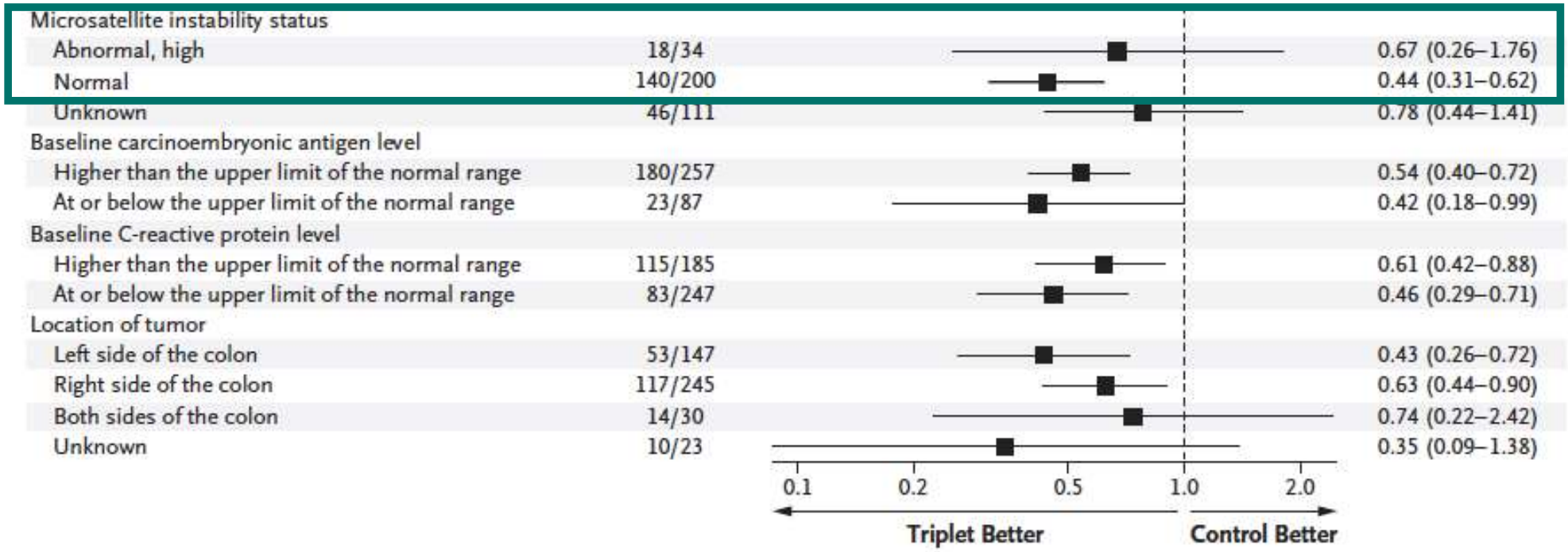
Critère de jugement secondaire hiérarchisé

Réponse confirmée par le BICR	Bithérapie (n=220)	Contrôle (n=221)
Taux de réponse objective (TRO)	20%	2%
95% (IC)	(15%-25%)	(<1%-5%)
Valeur-p vs. contrôle	<0.0001	

Profil de tolérance acceptable

CCRm

BEACON, SOUS GROUPE MSI [1]



1. Kopetz et *al.* NEJM 2019

CCRm

BEACON [1]

Phase III
Patients inclus : **CCRm BRAF V600E mutés en L2 ou L3**

Extension AMM CCRm

Extension indication
02/06/2020

Avis CT : 16/12/2020

- ASMR : Modéré III
- SMR : Important

HAS
HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE
AVIS
16 DECEMBRE 2020

Indication

En association au cetuximab dans le traitement du CCR métastatique porteur d'une mutation BRAF^{V600E}, ayant reçu un traitement systémique antérieur

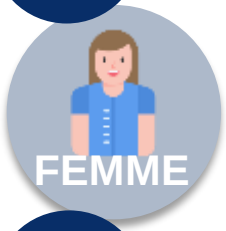
Prix

Publication J.O du 08/03/22

1. Kopetz et *al.* NEJM 2019

SUITE DU CAS CLINIQUE

58 ans



MSI
BRAF

Pembro

JANVIER 2021

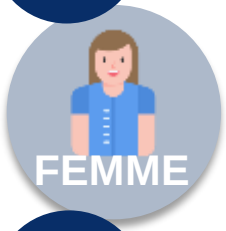
C_1J_1
encorafenib + cetuximab

- Dose recommandée
300 mg (4 gélules de 75 mg)

- En association au cetuximab 500mg/15 jours
- Prophylaxie toxicité cutanée par doxycycline 100mg/jour

SUITE DU CAS CLINIQUE

58 ans



MSI
BRAF

Pembro

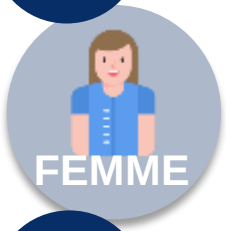
JANVIER 2021

C_1J_1
encorafenib + cetuximab

- Très bonne tolérance, sans effets secondaires notamment cutanés
- Disparition progressive des douleurs abdominales, sevrage en morphine
- Amélioration de l'état général (→PS 0) et prise de 3kgs en 2 mois

SUITE DU CAS CLINIQUE

58 ans



MSI
BRAF

Pembro

JANVIER 2021

C_1J_1
encorafenib + cetuximab

Très bonne tolérance sans effets secondaires notamment cutanés

Disparition progressive des douleurs abdominales, sevrage en morphine

Amélioration de l'état général (→PS 0) et prise de 3kgs en 2 mois

MARS 2021

TDM : **réponse partielle** avec régression marquée de la composante tissulaire des lésions péritonéales avec persistance de la composante mucineuse

SUITE DU CAS CLINIQUE

58 ans

FEMME

MSI
BRAF

Pembro

Baseline pembrolizumab | Baseline encorafenib + cetuximab | Après 2 mois encorafenib + cetuximab

TOXICITÉ

RÉDUCTION DES TOXICITÉS ?

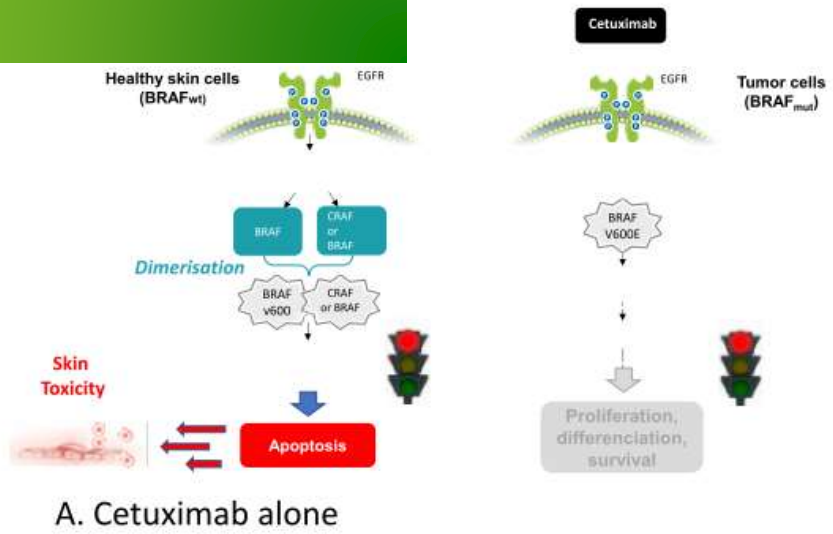
Le cetuximab se traduit usuellement par des toxicités cutanées

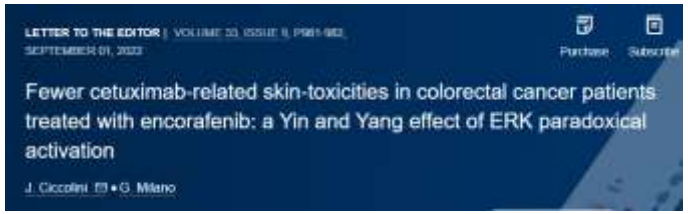
Pourquoi l'association cetuximab + encorafenib se manifeste t'elle par une diminution de ces toxicités ?

Quel impact potentiel sur l'efficacité ?

TOXICITÉ

RÉDUCTION DES TOXICITÉS ?





L'activation paradoxale de ERK dans les kératinocytes BRAF WT pourrait contrebalancer la mort cellulaire induite par les effets anti-EGFR du cetuximab !

Que proposez vous ?

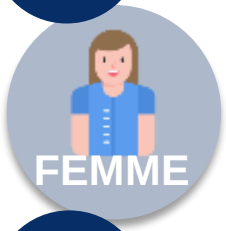
1. Continuer encorafenib + cetuximab jusqu'à progression
2. Entretien par encorafenib seul
3. Chirurgie de cytoréduction péritonéale
4. Chirurgie de cytoréduction périotéale + CHIP
5. Pause

Que proposez vous ?

1. Continuer encorafenib + cetuximab jusqu'à progression
2. Entretien par encorafenib seul
3. Chirurgie de cytoréduction péritonéale
4. Chirurgie de cytoréduction périotéale + CHIP
5. Pause

SUITE DU CAS CLINIQUE

58 ans



MSI
BRAF

Pembro

Enco
cetux

Chirurgie de cytoréduction péritonéale

III

AVRIL 2021

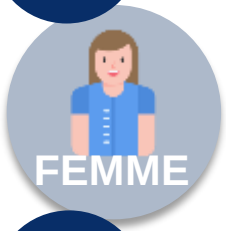
Histologie

- **ypT0N0**, absence de reliquat tumoral viable avec régression tumorale complète
- Présence de nappes de mucus acellulaire avec remaniements fibro-inflammatoires diffus
- Infiltrat inflammatoire en lymphocytes T presque exclusivement CD8+

Pas de traitement adjuvant

SUITE DU CAS CLINIQUE

58 ans

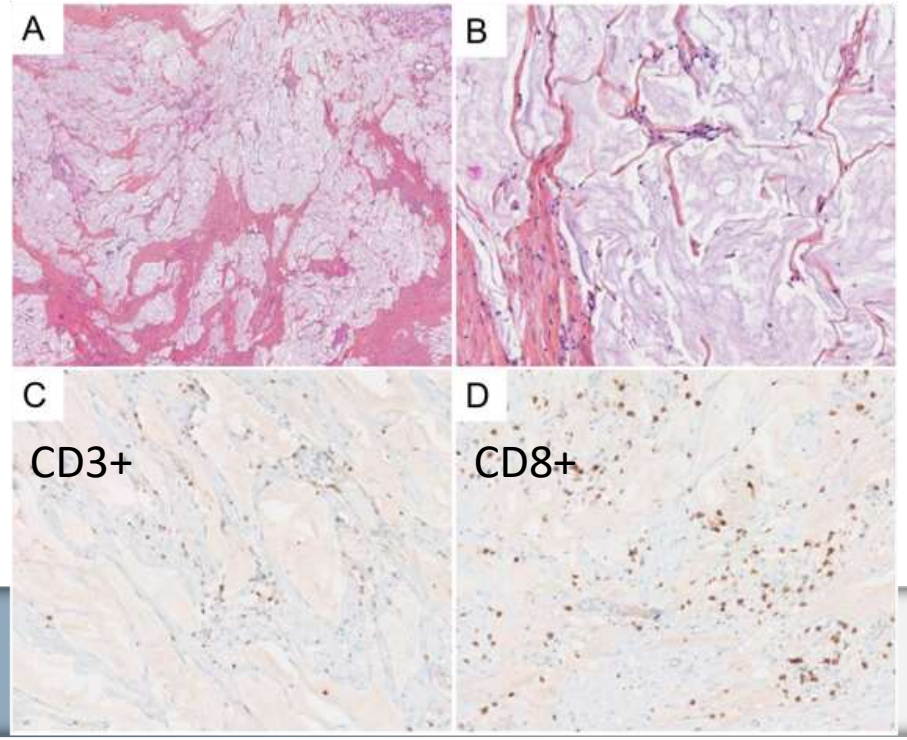


MSI
BRAF

Pembro

Enco
cetux

Chirurgie de cytoréduction péritonéale



AVRIL 2021

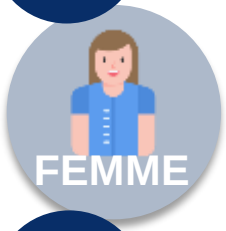
Histologie

- **ypT0N0**, absence de reliquat tumoral viable avec régression tumorale complète
- Présence de nappes de mucus acellulaire avec remaniements fibro-inflammatoires diffus
- Infiltrat inflammatoire en lymphocytes T presque exclusivement CD8+

Pas de traitement adjuvant

SUITE DU CAS CLINIQUE

58 ans



MSI
BRAF

Pembro

Enco
cetux

Chirurgie de cytoréduction péritonéale

AVRIL 2021

Histologie

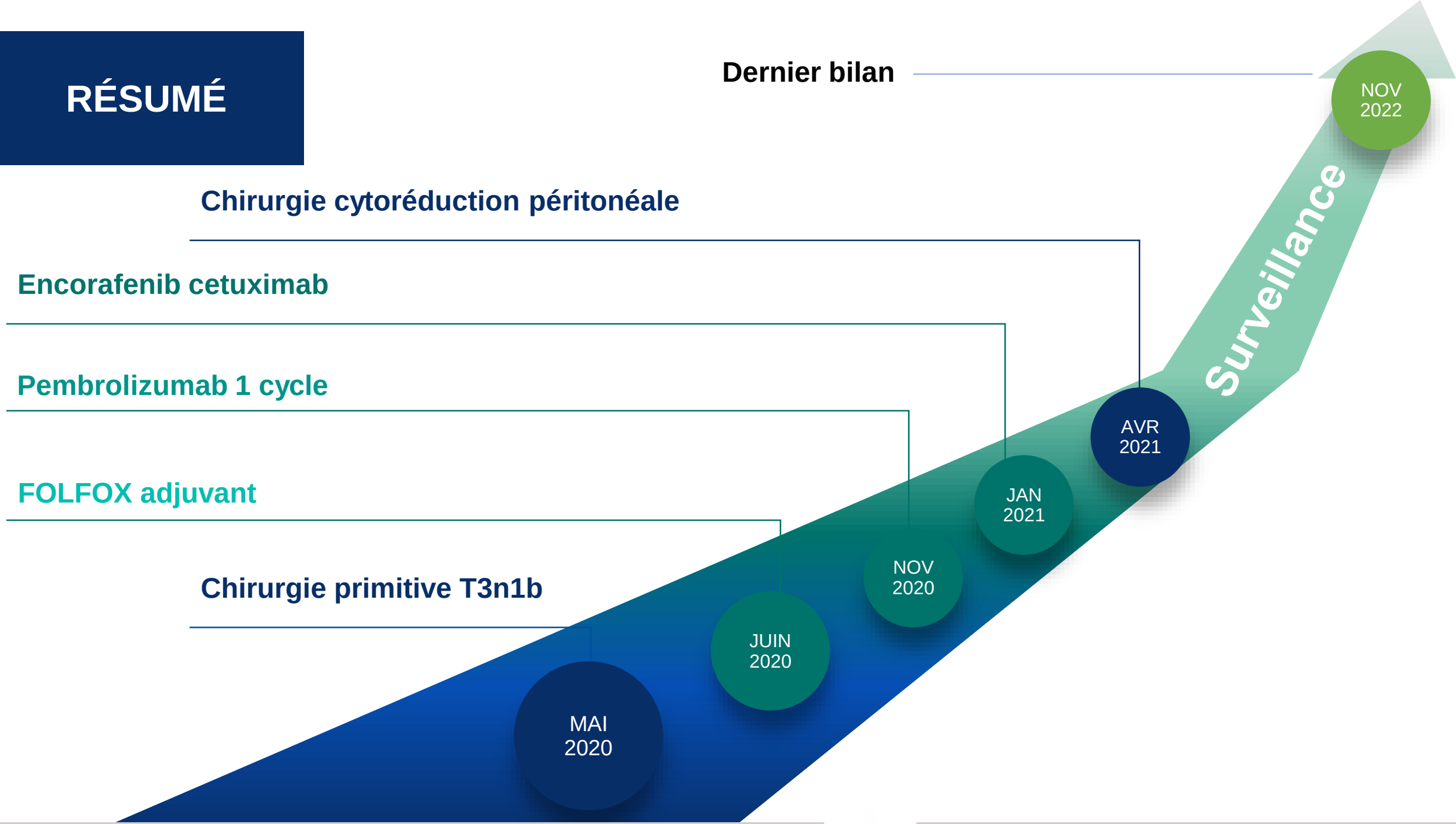
- **ypT0N0**, absence de reliquat tumoral viable avec régression tumorale complète
- Présence de nappes de mucus acellulaire avec remaniements fibro-inflammatoires diffus
- Infiltrat inflammatoire en lymphocytes T presque exclusivement CD8+

Pas de traitement adjuvant

NOVEMBRE 2022

Dernier bilan, toujours en rémission

RÉSUMÉ


Dernier bilan
Chirurgie cytoréduction péritonéale
Encorafenib cetuximab
Pembrolizumab 1 cycle
FOLFOX adjuvant
Chirurgie primitive T3n1b
MAI 2020
JUIN 2020
NOV 2020
JAN 2021
AVR 2021
NOV 2022
Surveillance

Quelle(s) hypothèse(s) sont possibles pour cette réponse complète ?

1. Pseudo-progression sous pembrolizumab suivie d'une réponse retardée
2. Résistance primaire au pembrolizumab
3. Authentique réponse complète sous encorafenib + cetuximab
4. Toutes ces hypothèses sont possibles

Quelle(s) hypothèse(s) sont possibles pour cette réponse complète ?

1. Pseudo-progression sous pembrolizumab suivie d'une réponse retardée
2. Résistance primaire au pembrolizumab
3. Authentique réponse complète sous encorafenib + cetuximab
4. Toutes ces hypothèses sont possibles

4 HYPOTHÈSES

Quelle(s) hypothèse(s) sont possibles pour cette réponse complète ?

1 Pseudo-progression sous pembrolizumab suivie d'une réponse retardée

Pour
- Environ 10% sous immuno, critères iRECIST
- Keynote-177 : taux de RC 11,1%
- infiltrat inflammatoire important sur la pièce opératoire (LT CD8+)

Contre
- Aggravation symptomatique franche

2 Résistance primaire au pembrolizumab

Pour
- Environ 20-30% dans le CCRm MSI
- Statut dMMR/MSI confirmé
- Mutation activatrice de PIK3CA : mécanisme de résistance ?

3 Authentique réponse complète sous encorafenib / cetuximab

BEACON CRC : 5% de RC sous encorafenib+ cetuximab

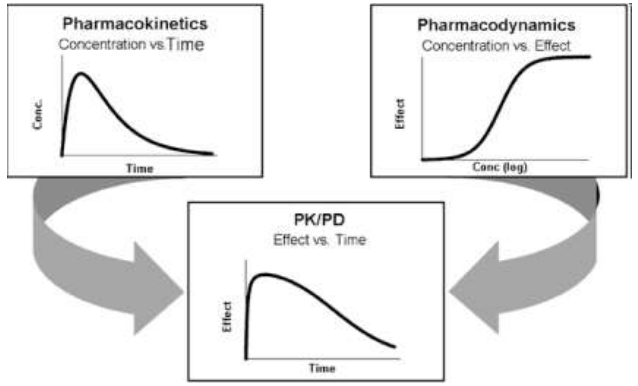
4 Toutes ces hypothèses sont possibles

Possible effet synergique de ces 2 traitements avec cette séquence
- Le pembrolizumab peut avoir amorcé localement le système immunitaire pour renforcer l'élimination des cellules tumorales sous encorafenib/cetuximab
- La sélection de clones cellulaires sensibles à l'encorafenib et au cetuximab peut avoir été déclenchée par l'immunothérapie initiale

CIBLE

LA CIBLE NE FAIT PAS TOUT

Une dose standard est-elle toujours adéquate ?



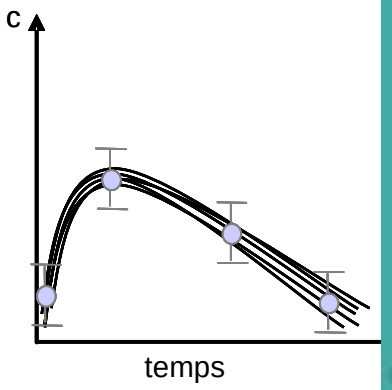
Il existe une relation directe entre la dose administrée, l'exposition plasmatique et la pharmacodynamie (i.e., toxicité, efficacité)

CIBLE

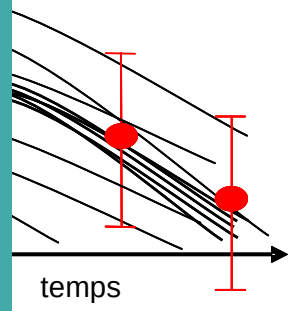
LA CIBLE NE FAIT PAS TOUT

Une dose standard est-elle toujours adéquate?

Essai clinique



Vie réelle



- Population limitée
- Peu de comorbidités
- Polymédication contrôlée
- Hygiène de vie contrôlée
- Peu de patients très âgés

- Population illimitée
- Nombreuses comorbidités
- Polymédication incontrôlée
- Hygiène de vie incontrôlée
- Patients souvent âgés

La variabilité PK inter-individuelle est souvent lissée durant les phases cliniques !

CIBLE

LA CIBLE NE FAIT PAS TOUT

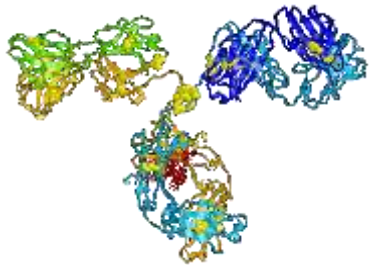
La PK/PD des thérapies ciblées… et des biothérapies est cruciale!

Petites Molécules

- Absorption orale
- Passage membranaire
- Métabolisme hépatique
- Filtration glomérulaire
- Demi-vie variable (5 – 40 h)
- Causes de variabilité inter-individuelle connues

Biothérapies

- Faible passage membranaire
- Pas d’extraction hépatique
- Dégradation protéolytique
- Elimination par l'antigène cible (TMDD)
- Demi-vie longue (environ 20 jours)
- Pas d’élimination rénale directe
- Causes de variabilité inter-individuelle inconnues



CLAIRANCE

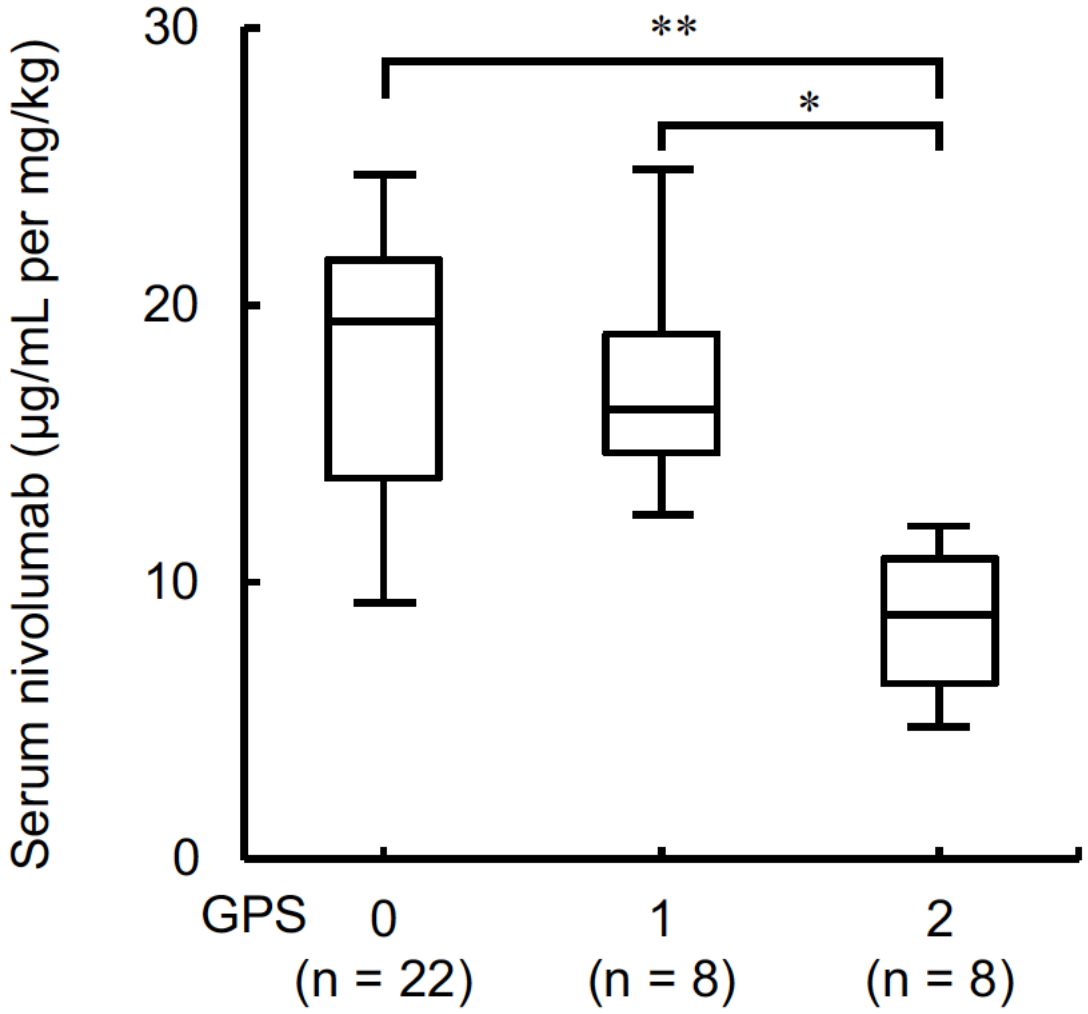
FACTEURS DE VARIABILITE INTER-INDIVIDUELLE DE CLAIRANCE DES ANTICORPS THERAPEUTIQUES

Glasgow Prognostic Score (GPS)

- Score prognostic de l'évolution du cancer
- Cachexie et inflammation

CRP	Albumine sérique	GPS
≤ 10 mg/L	≥ 35 g/L	0
> 10 mg/L	≥ 35 g/L	1
≤ 10 mg/L	< 35 g/L	1
> 10 mg/L	< 35 g/L	2

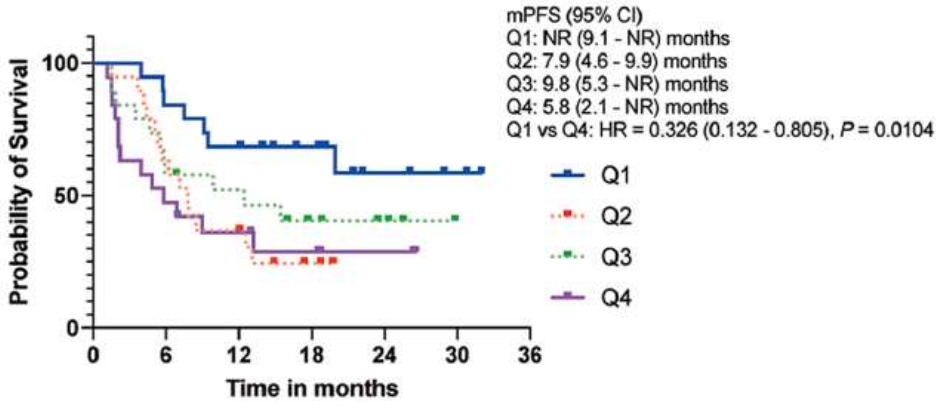
GPS élevé → CL des mAbs augmentée

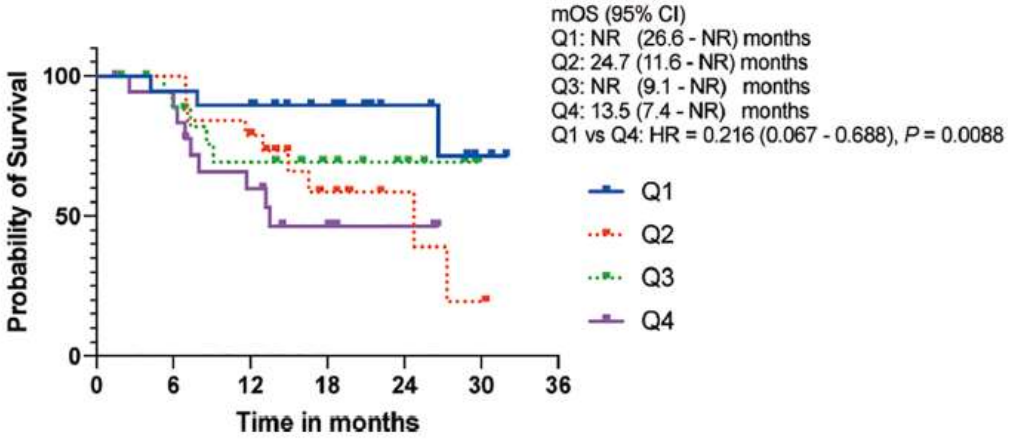


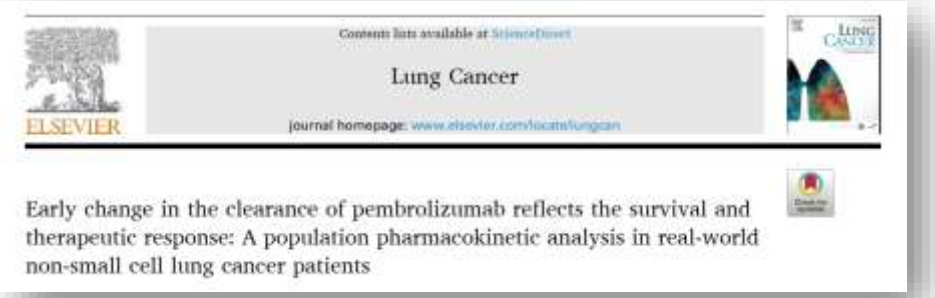
Abe et al. Eur J Clin Pharmacol 2022

CLAIRANCE

LES MODIFICATIONS DE CLAIRANCE DU PEMBROLIZUMAB PRÉDISENT LA SURVIE





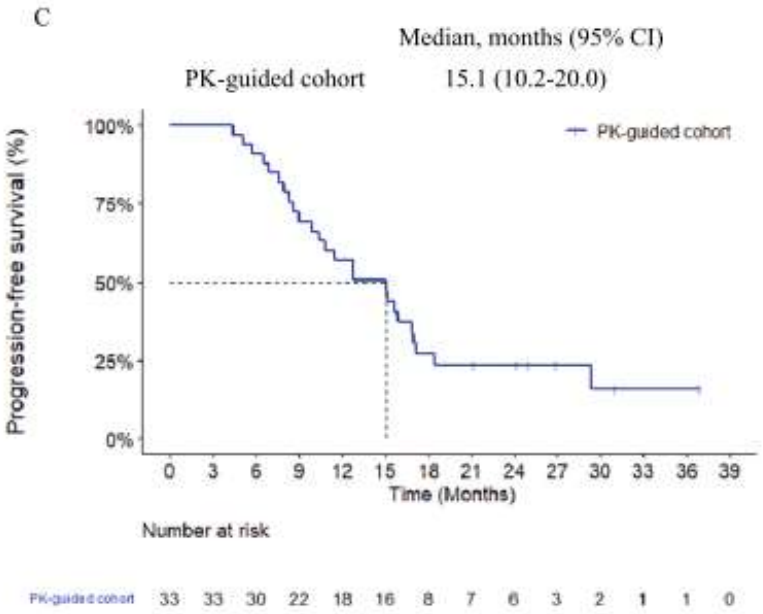


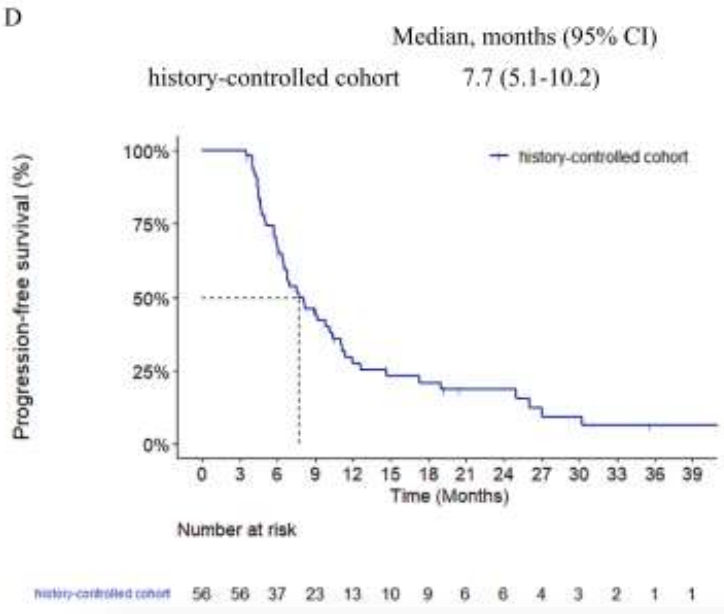
Personne ne s'intéresse à la PK des anti-PD1 !

CLAIRANCE

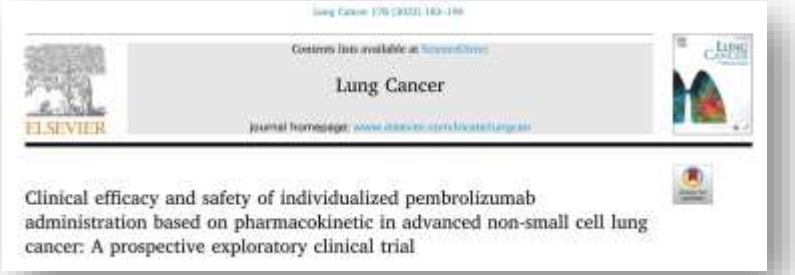
PERSONNALISER LES DOSES DE PEMBROLIZUMAB ?

Personnaliser les doses de pembrolizumab pourrait en accroître l'efficacité !



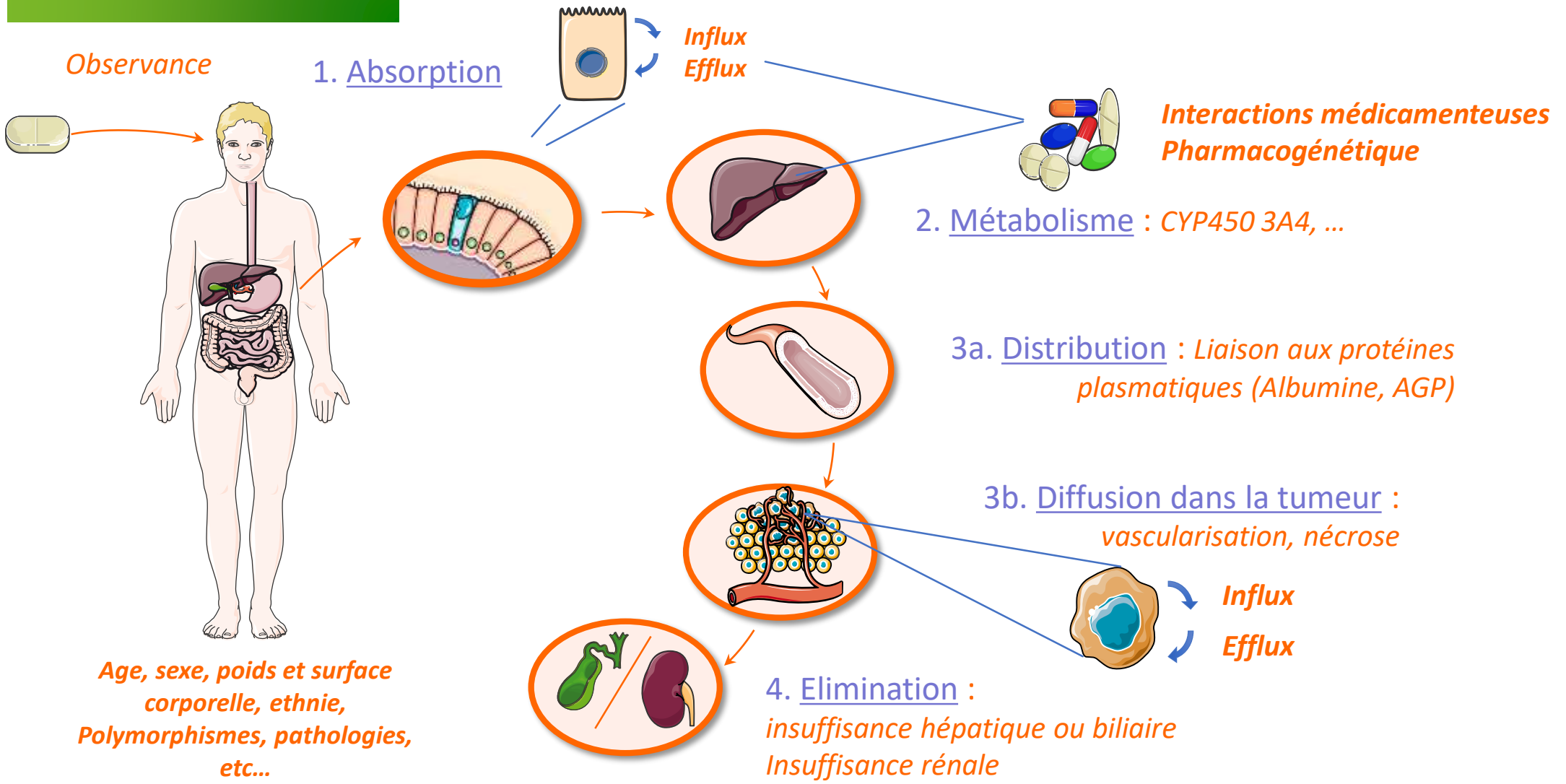


Personne ne s'intéresse à la PK des anti-PD1 !



LA CIBLE NE FAIT PAS TOUT

UNE DOSE STANDARD EST-ELLE TOUJOURS ADÉQUATE ?



CIBLE

LE STP PERMET DE CONTRÔLER L'EXPOSITION PLASMATIQUE

☑ Risque d'interactions médicamenteuses affectant le métabolisme hépatique (cytochromes P450)

☑ Compliance et respect des modalités de prise par le patient ?

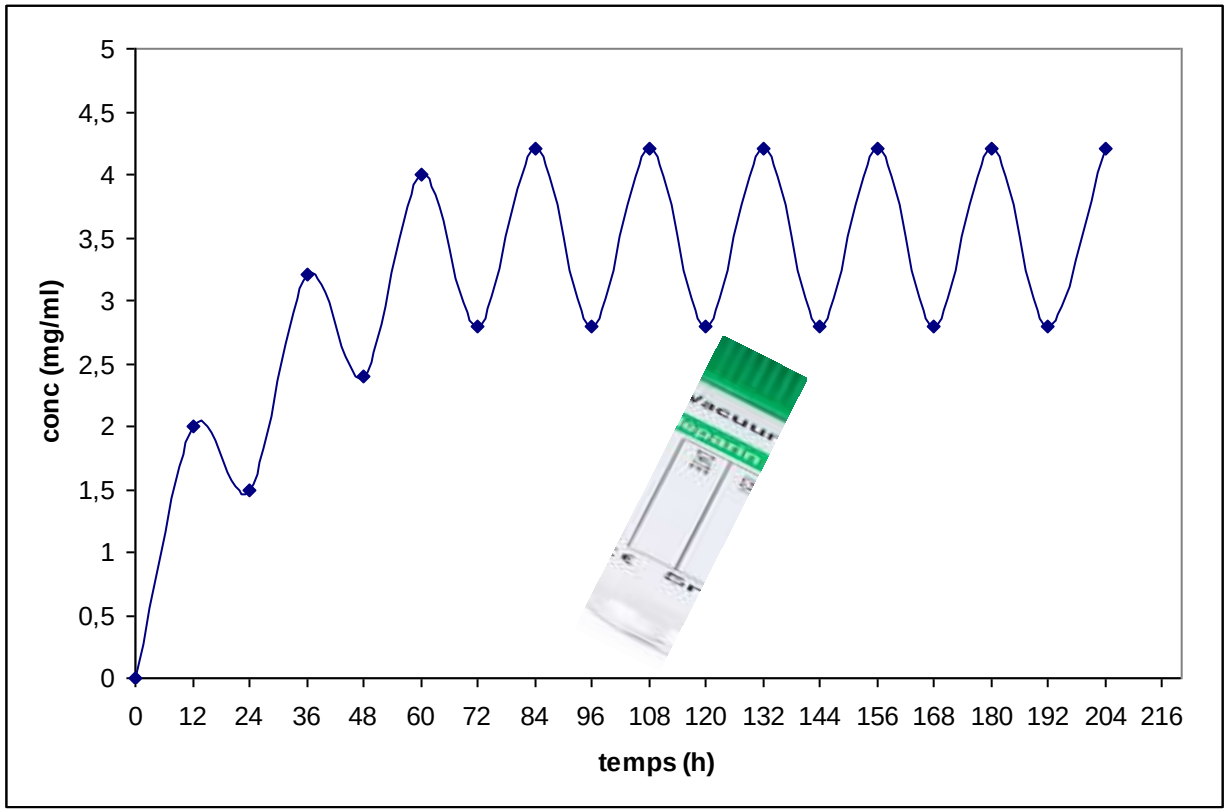
☑ Le suivi thérapeutique pharmacologique permet de contrôler les expositions plasmatiques

- Progression de la maladie – sous-exposition ?
- Mauvais profil de tolérance – recherche de surdosage et adaptation de dose en fonction de concentration

☑ Adaptation de doses dans les cas cliniques complexes (patients polymédiqués – interactions, fragiles, hémodialysés, problèmes d'absorption…)

CIBLE

LE STP PERMET DE CONTRÔLER L'EXPOSITION PLASMATIQUE



- ❑ Doute sur la compliance ou mésusage
- ❑ Détection des interactions
- ❑ Signes de progression
- ❑ Intolérance

- ❑ État d'équilibre (= 5 x $T_{1/2}$)
- ❑ Tube EDTA ou Héparinate de Lithium
- ❑ Idéalement à la Cmin
- ❑ Côté B140 (35 euros)

RECOMMANDATIONS TNCD - CCRM MSI

Stratégie CCRM MSI-H (quelque soit le statut RAS et BRAF) et grades (Gr) de recommandation

	D'emblée résécables	Potentiellement résécables	Jamais Résécables Symptomatiques Volume tumoral menaçant	Jamais Résécables Asymptomatiques Volume tumoral non menaçant	Jamais Résécables Comorbidité-Agés OMS 2
L1	Options: Folfox Périop (Gr B) chir d'emblée (Avis Expert)	FOLFOX / FOLFIRI +/- cetux* ou pani* (Gr B) FOLFOXIRI +/- beva ou +/- cetux* ou pani* (Gr B) FOLFOX / FOLFIRI +/- beva (Gr C) Option : - CIAH (Gr C) Pembrolizumab (Avis Expert)	Pembrolizumab (Gr B)		
			FOLFOX / FOLFIRI +/- cetux* ou pani* (Gr B) FOLFOXIRI +/- cetux* ou pani* (Gr C) FOLFOX / FOLFIRI / FOLFOXIRI +/- beva (Gr B)		5FU ou Capecitabine +/- beva (Gr B) ou +/- antiEGFR* (Gr C) FOLFOX / FOLFIRI +/- cetux* ou Pani* ou beva (dose CT adaptée) (Avis Expert)

L>2

- Si échec de l'immunothérapie : chimiothérapie +/- thérapie ciblée de L1
- Si échec de l'immunothérapie et BRAF Muté : Encorafenib + cetuximab ou chimiothérapie +/- thérapie ciblée de L1 (Gr B)
- Si naïf d'immunothérapie : inclusion dans un essai d'immunothérapie ou immunothérapie (pembrolizumab ou nivolumab +/- ipilimumab) hors AMM

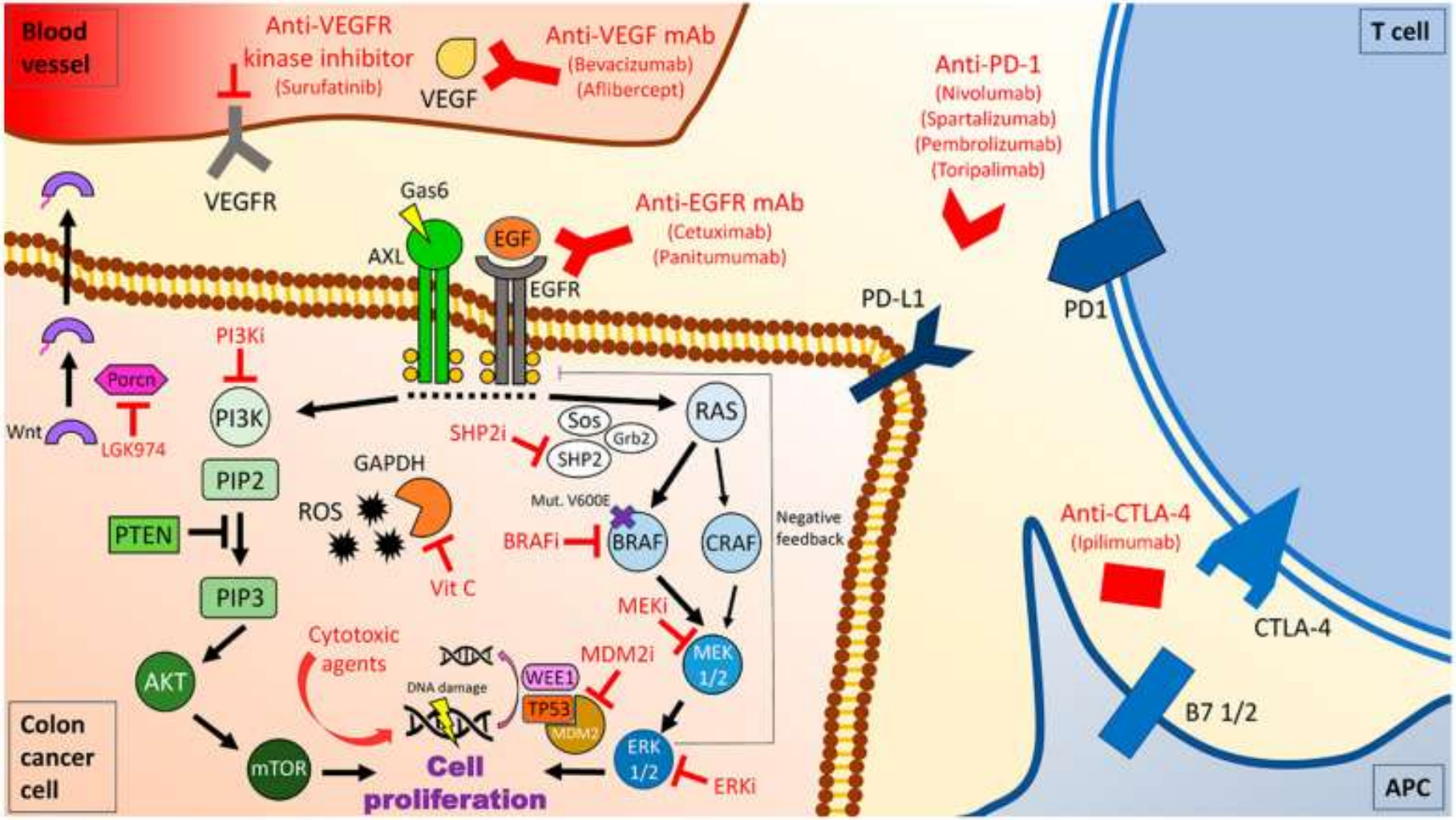
L>3

- Encorafenib + Cetiximab si BRAF muté et association non donnée en L2 (Gr B)
- Rego si OMS 0-1 (Gr A)
- Trifluridine/Tipiracil si OMS 0-1 (Gr A)
- BSC (si OMS > 2)

TNCD 2022

FUTUR

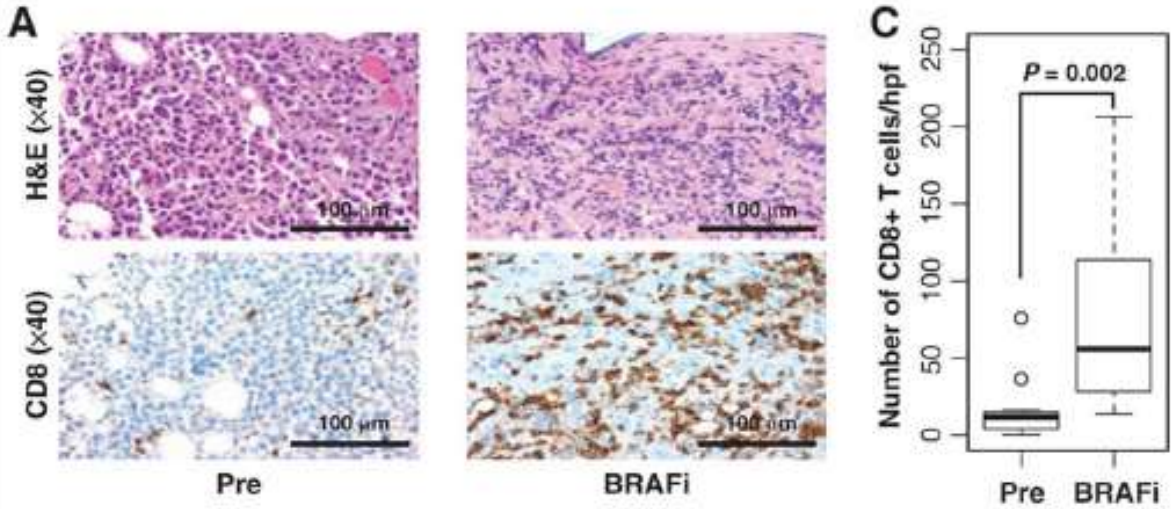
TURNING UP THE HEAT ?

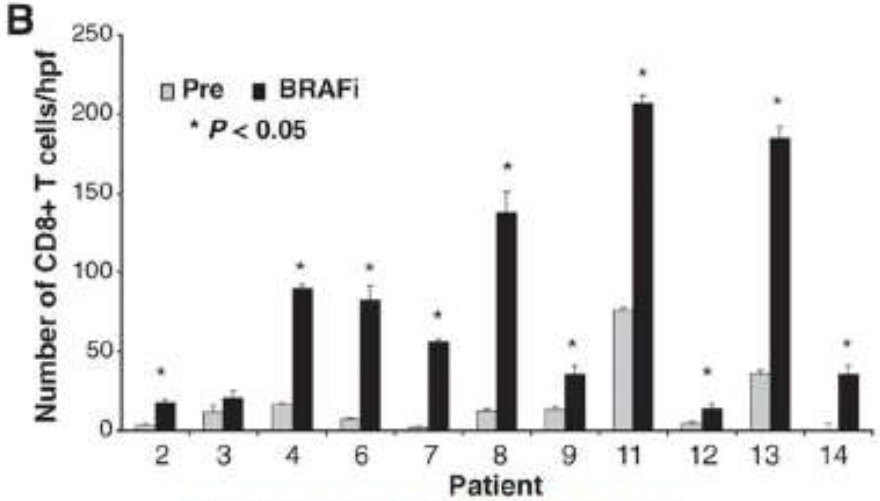


TURNING THE HEAT ?

PROPRIÉTÉS IMMUNOMODULATRICES DES BRAF-i

L'inhibition de BRAF augmente l'infiltration des lymphocytes T



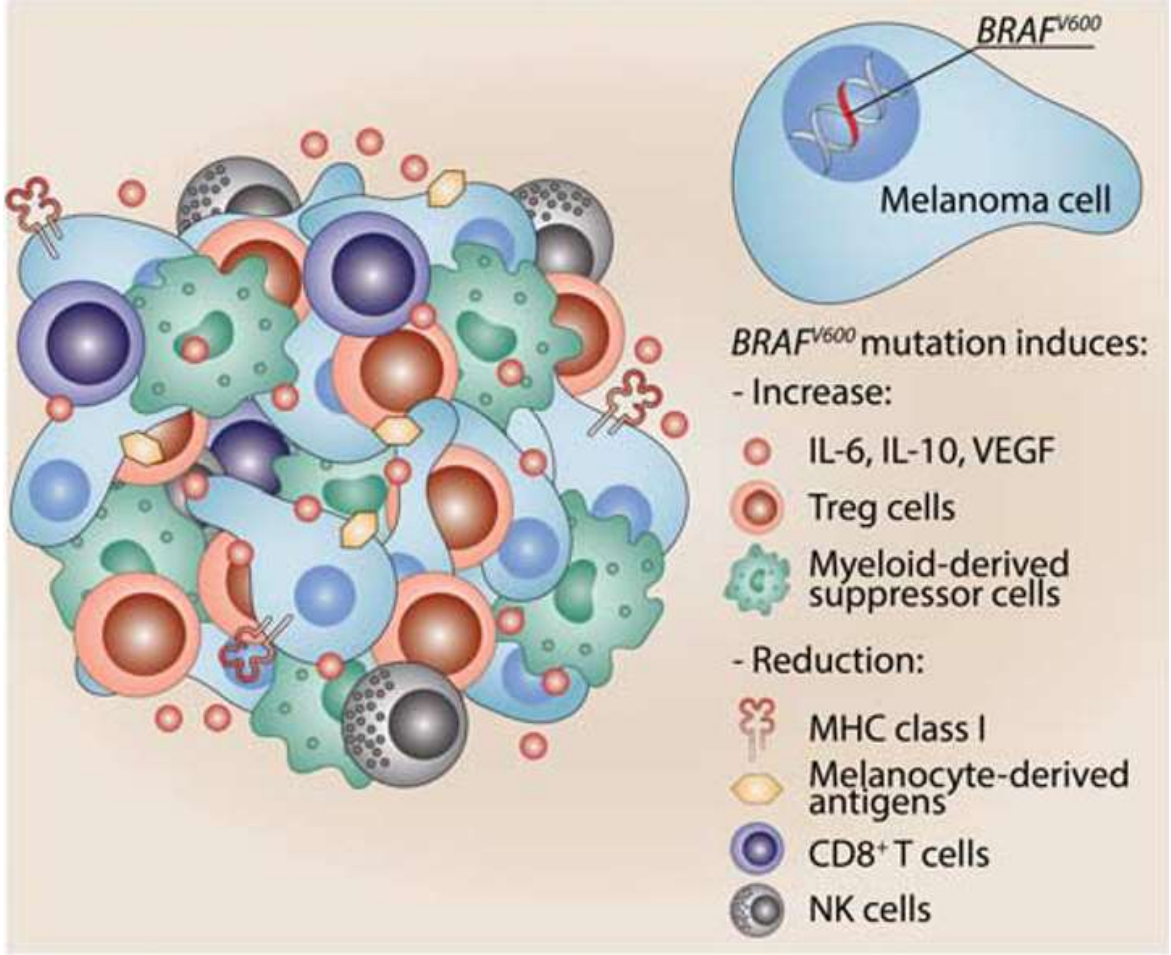


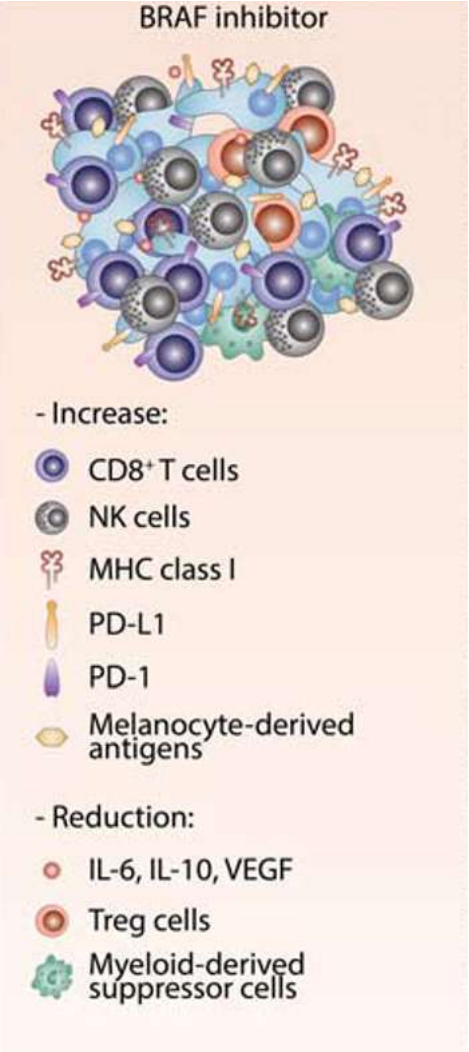
(Frederick DT et al., Clin Cancer Res. 2013)

TURNING THE HEAT ?

PROPRIÉTÉS IMMUNOMODULATRICES DES BRAF-i

Les BRAF-i down régulent les TRegs

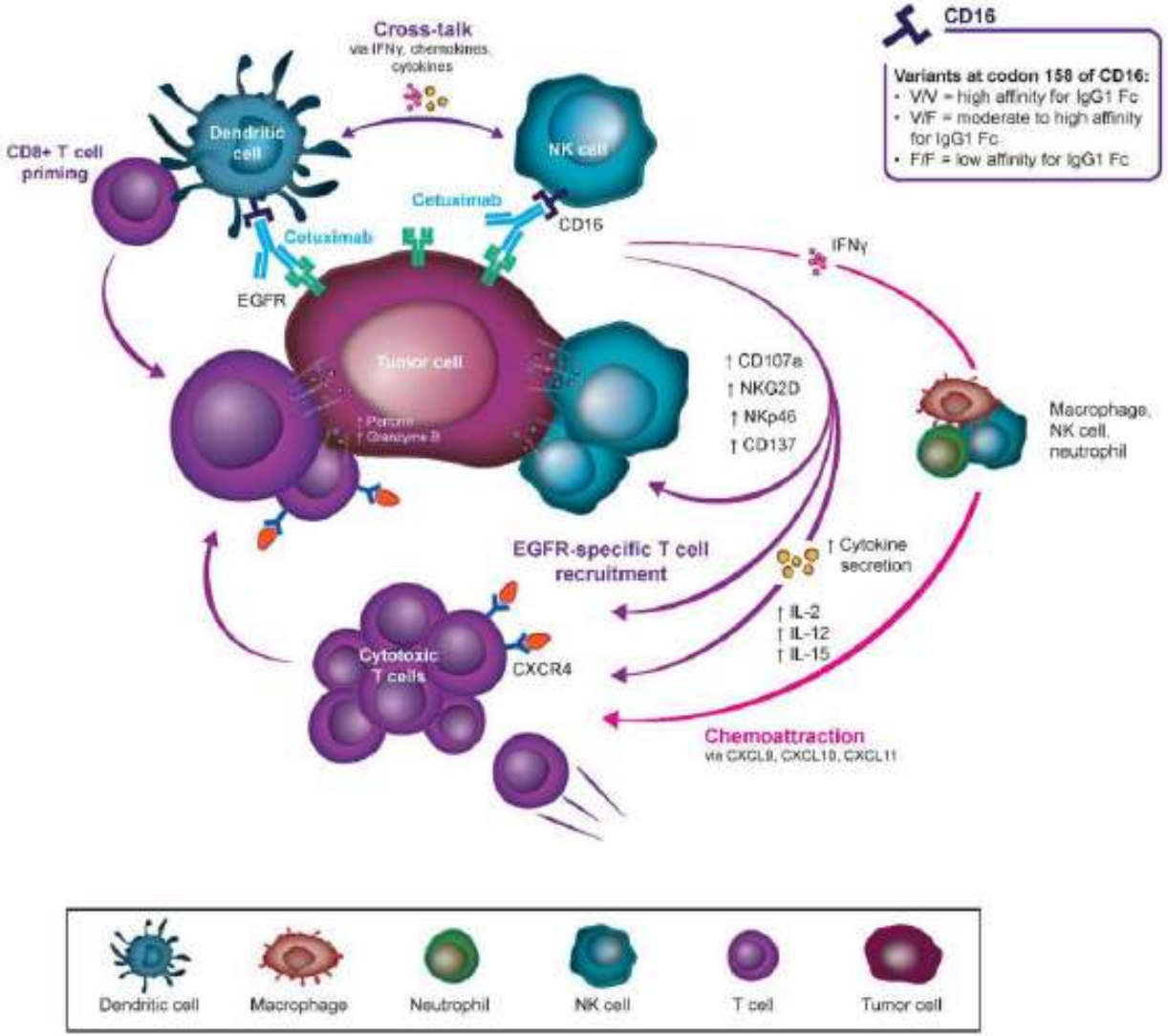




Mandala et al. Lab Invest volume 97, pages 166–175 (2017)

TURNING THE HEAT ?

LE CETUXIMAB A DES PROPRIÉTÉS IMMUNOMODULATRICES



La cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps (ADCC)

TURNING THE HEAT ?

ESSAIS BRAFi + IMMUNOTHÉRAPIE

Targeted agents combined with checkpoint inhibitors	NCT03668431 Recruiting USA	II	-Dabrafenib + Trametinib + Spartalizumab (PDR001)	-*BRAF*^{V600E} mutation and pan-*RAS* wild-type -Any line -prior anti-EGFR, BRAFi or MEKi, or prior CPIs allowed
	NCT04294160 Recruiting Germany	Ib	-Dabrafenib + LTT462 (ERKi) + Spartalizumab (PDR001)	-*BRAF*^{V600E} mutation -Site for biopsy at baseline and on treatment
	NCT01351103 Recruiting USA	I	-LGK974 (porcupine inhibitor) ± Spartalizumab (PDR001)	-BRAF mutant colorectal cancer ± RNF43 mutation and/or RSPO fusion
	NCT04017650 Recruiting USA	I/II	-Cetuximab + Encorafenib + Nivolumab	-*BRAF*^{V600E} mutation MSS -Prior BRAFi, MEKi, ERKi, anti-EGFR and CPIs not allowed
	NCT04044430 Recruiting USA	I/II	-Encorafenib + Binimetinib + Nivolumab	-*BRAF*^{V600E} mutation MSS -prior anti-EGFR, BRAFi or MEKi, or prior CPIs not allowed
Cytotoxic agents combined with antiangiogenic drugs and checkpoint inhibitors	NCT04653480 Recruiting China	II	-Oxaliplatin or irinotecan cytotoxic regimens + Surufatinib (anti-VEGFR and FGFR) + Toripalimab (anti-PD-1)	-RAS or BRAF mutation MSS -less than 2 previous systemic line of treatment