

Transcript Details

This is a transcript of a continuing medical education (CME) activity. Additional media formats for the activity and full activity details (including sponsor and supporter, disclosures, and instructions for claiming credit) are available by visiting:

<https://reachmd.comhttps://globaloncologyacademy.org/programs/cme/clarifier-linteret-du-traitement-anti-egfr-dans-le-cancer-colorectal-metastatique/13603/>

Released: 03/11/2022

Valid until: 05/01/2023

Time needed to complete: 15 minute

ReachMD

www.reachmd.com

info@reachmd.com

(866) 423-7849

Clarifier l'intérêt du traitement anti-EGFR dans le cancer colorectal métastatique

Message de présentation :

Bienvenue dans le programme CME de ReachMD. Cette activité, intitulée « Clarifier l'intérêt du traitement anti-EGFR dans le cancer colorectal métastatique » est fournie par Agile.

Avant de commencer cette activité, veuillez à bien consulter les déclarations de divulgation du corps professoral et du soutien commercial, ainsi que les objectifs d'apprentissage.

[CHAPITRE 1]

Dr Kopetz :

Avec une survie médiane de moins de 3 ans,

un combat éprouvant attend les patients souffrant

de cancer colorectal métastatique (CCRM). Des études ont montré que le statut mutationnel et la localisation de la tumeur ont un impact sur la survie et la progression de la maladie. Pour les patients présentant un CCRM avec mutation BRAF V600E qui ont déjà reçu un traitement agressif de première ligne, le pronostic est sombre, avec une survie médiane d'environ 1 an. Malgré les progrès réalisés en termes d'options de traitement thérapeutique, il existe toujours un grand besoin non satisfait de données cliniques actualisées, susceptibles de changer la pratique et d'améliorer les résultats pour les patients présentant un CCRM, en particulier pour ceux qui ont des tumeurs du côté droit et des mutations BRAF.

Bienvenue dans le programme CME de ReachMD. Je suis le Dr Scott Kopetz.

Dre Smyth :

Et je suis la Dre Elizabeth Smyth.

Dre Elez :

Et je suis la Dre Elena Elez.

Dr Kopetz :

Commençons par notre premier chapitre. Dre Smyth, pouvez-vous nous donner un bref aperçu de l'impact mondial du CCRM et de l'importance des tests moléculaires ?

Dre. Smyth :

Examinons les données en termes d'incidence et de mortalité colorectales. Le CCR est le 3ème cancer le plus fréquemment diagnostiqué dans le monde. Environ 1,8 million de patients se voient diagnostiquer un CCR chaque année. Cela représente environ 10 % de tous les cancers diagnostiqués. Le CCR est en augmentation. Nous prévoyons que les cas diagnostiqués augmenteront d'environ 30 % d'ici 2030. Actuellement, le CCR est plus fréquent dans les pays hautement développés, comme les États-Unis et l'Europe, mais le taux d'incidence s'est stabilisé ou pourrait même diminuer dans ces pays, alors que nous observons une augmentation rapide de l'incidence du CCR dans les pays à faible revenu, probablement en raison de l'adoption d'un régime alimentaire et d'un mode de vie

plus occidentaux. Le pronostic du CCR dépend fortement du stade auquel il est diagnostiqué. Il peut atteindre 90 % pour les CCR de stade 1 et 2, mais il n'est que de 14 % pour les patients présentant un cancer du côlon métastatique ou de stade 4. Malheureusement, cela représente un grand nombre de patients dans le monde, et d'ici 2030, le cancer du côlon pourrait provoquer plus de 1,1 million de décès par an.

Dr Kopetz :

Nous disposons d'une base solide pour notre discussion à venir, et nous allons clore le chapitre 1. Nous parlerons des tests moléculaires au chapitre 2. Restez à l'écoute.

[CHAPITRE 2]

Dr Kopetz :

Rebonjour. Dans notre dernier chapitre, nous avons examiné l'impact du CCRm sur les patients du monde entier. Le chapitre 2 est quant à lui dédié aux tests moléculaires.

Le grand nombre de modalités de test disponibles, ainsi que le petit nombre de biomarqueurs ciblés dans le CCRm font que ce paysage peut être difficile à naviguer. Dre Elez, pouvez-vous nous parler des différents biomarqueurs exploitables dans le CCRm et de la façon dont vous les testez ?

Dre Elez :

Absolument. Dans le cas du CCR avancé, nous ne pouvons prendre aucune décision sans tester certains biomarqueurs cruciaux qui ont une importance dans la maladie biologique sous-jacente de ces patients particuliers. Il est donc obligatoire de tester les exomes 2, 3 et 4 de KRAS et NRAS. L'importance ici est de sélectionner un traitement anti-EGFR combiné à une chimiothérapie pour la première ligne. Ceci est particulièrement important pour les patients qui ont un CCR du côté gauche. En outre, depuis 2016, nous testons l'exome 15 de BRAF au début, car ce biomarqueur spécifique présente un mauvais pronostic. Mais nous savons aussi que les patients dont la tumeur présente une mutation BRAF V600E ne tirent aucun bénéfice de l'ajout d'un traitement anti-EGFR à la chimiothérapie. C'est donc particulièrement important, mais je dirais aussi que le test de l'instabilité des microsatellites est particulièrement pertinent pour envisager l'immunothérapie chez les patients dont les tumeurs sont à MSI élevé. Nous avons désormais des preuves du rôle potentiel de HER2. Nous n'avons pas d'essais en première ligne pour évaluer l'association traitement ciblé + chimiothérapie pour ces patients, mais nous savons que nous avons plusieurs composés liés à ce biomarqueur avec une efficacité impressionnante en deuxième et troisième ligne.

De plus, certains profils de patients, ceux qui ont une tumeur à MSI élevé sans mutations KRAS, NRAS ou BRAF, et sans syndrome de Lynch, peuvent présenter en plus des fusions du gène NTRK. Dans ce cas particulier, il est important de leur proposer un traitement ciblé, si possible. Il est également important de discuter de l'accessibilité de ces tests. Il faudrait effectuer un panel SNG [séquençage de nouvelle génération] afin d'évaluer toutes ces aberrations moléculaires particulières. Par exemple, dans le cas d'un patient réfractaire et dans un environnement de recherche, nous pouvons envisager d'autres plateformes de test pour tester d'autres gènes, mais aussi des fusions. Mais il est important de tester tous nos patients, en particulier en première ligne.

Il n'est donc pas exclu de proposer une intervention chirurgicale à ces patients, mais cela doit être discuté au sein de comités des tumeurs moléculaires. Parfois, le premier médecin qui rencontre le patient est le chirurgien. Il serait intéressant de proposer un traitement systémique avant de proposer tout autre type d'approche chirurgicale. Il est donc particulièrement important de discuter de ces patients dans des comités des tumeurs multidisciplinaires.

Dr Kopetz :

Merci, Dre Elez, pour ce résumé. Je suis tout à fait d'accord pour dire que les tests de mutation KRAS, NRAS, BRAF sont essentiels. Le test MSI devrait être effectué chez tous les patients, ainsi que le test HER2 et potentiellement le test de fusion, comme vous l'avez mentionné, chez certains patients. Je pense qu'il faut également savoir comment interpréter ces différentes mutations, en particulier celles du BRAF, où les mutations V600E peuvent donner lieu à une action, contrairement aux autres altérations.

Voilà qui conclut le chapitre 2. Au chapitre 3, nous parlerons du choix du traitement pour la mutation spécifique BRAF V600E. Restez à l'écoute.

[CHAPITRE 3]

Dr Kopetz :

Rebonjour. Dans le chapitre précédent, nous avons abordé les tests moléculaires et les biomarqueurs dans le CCRm. Dans le chapitre 3, nous allons parler de la sélection du traitement. Choisir le bon traitement pour le bon patient au bon moment est essentiel pour améliorer les résultats des patients présentant un CCRm.

Dre Smyth, comment procéderiez-vous pour sélectionner le schéma thérapeutique approprié chez les patients avec un CCRm avec mutation BRAF V600E ?

Dre Smyth :

En première ligne, pour le moment, notre traitement de choix pour le cancer du côlon avec mutation BRAF est une chimiothérapie double ou triple plus ou moins un médicament antiangiogénique. Mais en deuxième ligne, nous disposons d'une nouvelle norme de soins spécifiquement ciblée sur la mutation V600E.

Pour traiter avec succès le CCR avec mutation BRAF, nous devons cibler la voie BRAF et la voie EGFR. L'étude BEACON a établi que l'association encorafénib et cétuximab constitue une nouvelle norme de soins pour les patients présentant un CCR avec mutation V600E et traités par une chimiothérapie antérieure. Dans l'essai BEACON, l'encorafénib et le cétuximab et un triple régime d'encorafénib, de cétuximab et de binimétinib, un inhibiteur de MEK, ont amélioré la survie par rapport au contrôle. Cependant, le binimétinib n'a pas apporté de bénéfice supplémentaire par rapport au doublet. Le doublet encorafénib + cétuximab est donc privilégié. On peut s'attendre à un taux de réponse d'environ 20 %, à une SSP [survie sans progression] d'environ 4,5 mois et à une survie médiane d'environ 9 mois pour le schéma encorafénib et cétuximab.

Nous devons déterminer si nous pouvons administrer un traitement qui cible la mutation BRAF en première ligne. Les premières données présentées à ce sujet proviennent de l'essai ANCHOR. Il s'agit d'un essai de phase 2, non randomisé, mené auprès d'un peu moins de 100 patients présentant un CCR avec mutation BRAF V600E n'ayant jamais été traité. Le traitement était le triplet anchoratinib (encorafénib, binimétinib, et cétuximab). Nous avons constaté des taux de réponse d'environ 48 %, une SSP médiane d'un peu moins de 6 mois, une survie globale immédiate d'un peu plus de 17 mois, ce qui est meilleur que prévu pour une population avec mutation BRAF.

La question est donc de savoir si l'on peut faire encore mieux en associant l'inhibition du BRAF à la chimiothérapie. C'est le principe de l'essai BREAKWATER. Il s'agit d'un vaste essai mondial de phase 3 randomisé qui vient de présenter la phase préliminaire de l'étude de tolérance de l'encorafénib et du cétuximab associés à la chimiothérapie FOLFOX ou FOLFIRI, nos schémas standards de première ligne pour le CCR. Il était important de déterminer si l'encorafénib avait un impact sur le métabolisme de l'irinotécan via les enzymes UGT1A1 et CYP3A4, car cela se produit in vitro. Un peu plus de 50 patients ont été recrutés pour cette phase et aucune nouvelle découverte n'a été notée, ce qui est rassurant. Le résultat le plus important de l'étude BREAKWATER est le suivant : comme prévu, l'encorafénib n'a pas affecté le métabolisme de l'oxaliplatine, mais la zone sous la courbe de l'irinotécan et du SN-38, qui est le métabolite actif de l'irinotécan, a été significativement réduite par l'encorafénib. Ces résultats signifient que FOLFOX sera dorénavant la chimiothérapie de choix à associer au cétuximab et à l'encorafénib dans l'essai randomisé de phase 3. Nous espérons voir un résultat positif pour les patients présentant des mutations BRAF V600E dans les années à venir.

Dr Kopetz :

Merci, Dre Smyth, pour ce résumé et pour l'espoir qu'en administrant certains traitements plus tôt, comme le montre l'étude BEACON, nous serons en mesure d'améliorer l'efficacité du traitement ciblé potentiellement associé à une chimiothérapie cytotoxique. Nous devons faire preuve de prudence et de réflexion pour mettre en place les schémas thérapeutiques appropriés, mais les données de sécurité observées jusqu'à présent dans ce domaine sont encourageantes.

Avec toutes ces nouvelles informations, les prestataires doivent encore relever un défi : intégrer efficacement ces informations dans la pratique quotidienne. Dre Elez, pouvez-vous nous parler des défis que les cliniciens rencontrent en clinique ?

Dre Elez :

Il est important de souligner que l'essai BEACON est le premier essai clinique randomisé de phase 3 spécifique à la population BRAF V600E, avec plus de 300 patients inclus dans l'essai, et qu'il apporte des preuves solides du rôle de l'association encorafénib + cétuximab en deuxième et troisième ligne. Cet essai a représenté un changement dans le traitement du CCRm, puisque nous traitons des patients de mauvais pronostic et à risque de progression rapide avec un traitement ciblé uniquement. L'avantage de cette association est que ces patients répondent rapidement, et avec une différence importante en termes de réponse. Elle doit faire partie du continuum de soins pour cette population particulière. Ma recommandation serait donc d'administrer ce traitement en deuxième ligne.

Il est également important de penser à la coexistence de la mutation BRAF V600E et de la condition MSI élevé chez ces patients. Nous savons quel est le raisonnement en ce qui concerne l'efficacité du pembrolizumab en première ligne par rapport à la norme de soins, mais il s'agirait d'une situation dans laquelle, en deuxième ligne, nous pourrions également proposer une association d'encorafénib + cétuximab. La chimio serait l'option dans le cadre réfractaire, en particulier pour ces patients, ce qui est fantastique compte tenu de l'évolution du nouveau traitement du CCRm.

Dr Kopetz :

C'est formidable. Avant de conclure, Dre Smyth, Dre Elez, pouvez-vous nous donner vos principales conclusions ?

Dre Smyth :

Je pense que c'est la fin d'une époque où nous étions très pessimistes à l'égard des patients présentant un CCR avec mutation BRAF. Historiquement, leur pronostic était mauvais, mais aujourd'hui nous disposons d'un traitement ciblé efficace, qui a montré des avantages en termes d'amélioration de la survie globale en première ligne, et qui a maintenant la possibilité de devenir un traitement de première ligne. Pour moi, il s'agit donc de réaliser un test par SNG pour avoir la meilleure discussion possible sur le pronostic et la prédiction et utiliser les bons traitements au bon moment. Pour moi, il s'agit de l'encorafénib et du cétuximab en deuxième ligne.

Dre Elez :

Il est essentiel de comprendre le profil moléculaire de chaque type de tumeur, en particulier dans le cas du CCRm. Nous ne pouvons pas perdre l'occasion de traiter nos patients présentant une aberration moléculaire particulière, comme la mutation BRAF V600E, avec des agents ciblés qui ont démontré des résultats clairs et améliorés dans cette population de patients. Donc, plus tôt nous disposons de ces informations, mieux c'est pour nos patients, car nous pouvons planifier le traitement et la stratégie depuis la première ligne jusqu'au stade réfractaire.

Dr Kopetz :

ous arrivons au bout du temps imparti aujourd'hui. Merci à nos auditeurs pour leur attention et aux docteurs Elizabeth Smyth et Elena Elez de s'être jointes à moi et d'avoir partagé leurs précieuses connaissances. C'était un plaisir d'échanger avec vous aujourd'hui.

Dre Smyth :

Merci pour l'invitation, Dr Kopetz. Le plaisir était partagé.

Dre Elez :

Merci beaucoup. Merci de votre attention. C'était un plaisir de discuter avec vous.

Message de présentation :

Vous avez écouté CME sur ReachMD. Cette activité est fournie par Agile.

Pour recevoir votre crédit CME gratuit, ou pour télécharger cette activité, rendez-vous sur ReachMD.com/Agile. Merci de votre écoute.