



Efficacité en vie réelle du cetuximab en 1^{ère} ligne de traitement d'un cancer colorectal métastatique (CCRm) selon le statut génomique tumoral *RAS* et *BRAF* : actualisation des résultats de la cohorte EREBUS

~

M. Rouyer¹, D. Smith², A. Sa Cunha³, E. François⁴, A. Monnereau⁵, E. Yon¹, E. Bignon¹, A. Balestra¹, P. Noize⁶, C. Droz-Perroteau¹, N. Moore^{1,7},
A. Fourrier-Réglat^{1,6,7}

1 : Bordeaux PharmacoEpi, INSERM CIC1401, Université de Bordeaux, Bordeaux, France ; 2 : Hôpital Haut-Lévêque, CHU Bordeaux, Pessac, France ; 3 : Hôpital P. Brousse, Villejuif, France ; 4 : Centre Lacassagne, Nice, France ; 5 : Institut Bergonié, Bordeaux, France ; 6 : CHU Bordeaux, INSERM CIC1401, Bordeaux, France ; 7 : INSERM U1219, Université de Bordeaux, Bordeaux, France

9^{ème} Colloque Données de Santé en vie réelle – 13 juin 2017, Paris – France

Déclaration de lien d'intérêt : Etude réalisée par la Plateforme Bordeaux PharmacoEpi avec un financement inconditionnel du laboratoire Merck Serono s.a.s., et supervisée par un comité scientifique constitué d'experts indépendants

Contexte – cancer colorectal

- **Cancer colorectal en France en 2012**
 - 42 152 nouveaux cas
 - 18 000 décès
 - $\approx \frac{1}{4}$ diagnostiqué d'emblée au stade métastatique
- **Prise en charge thérapeutique**
 - Chimiothérapie cytotoxique (oxaliplatine, irinotecan, 5-fluorouracile)
 - Radiothérapie
 - Chirurgie : tumeur primitive et métastases
 - Thérapies dites ciblées : blocage des signaux de prolifération en direction des cellules cancéreuses avec anticorps monoclonaux
 - **Cétuximab : anticorps monoclonal dirigé contre l'EGF (*Epidermal Growth Factor*)**

Contexte – AMM cétuximab

- **Essor de la recherche en biologie moléculaire**
 - Mutation oncogène *BRAF* = indicateur de mauvais pronostic
 - Mutation oncogène *RAS* = facteur prédictif de résistance au traitement
- **Modifications successives d'AMM du cétuximab**
 - En 2008 = cétuximab restreint aux patients statut *KRAS* exon 2 sauvage
 - En 2013 = cétuximab restreint aux patients statut *RAS* sauvage (*KRAS* et *NRAS* : exons 2, 3 et 4)
 - Libellé de l'AMM « *traitement des patients présentant un cancer colorectal métastatique avec gène RAS de type sauvage exprimant le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) : en association avec une chimiothérapie à base d'irinotécan ; en association au FOLFOX, en 1re ligne ; en monothérapie après échec d'un traitement à base d'oxaliplatine et d'irinotécan et en cas d'intolérance à l'irinotécan. »*
- **Peu de données observationnelles disponibles**

Objectifs

- **Cohorte EREBUS mise en place en 2009**
 - Décrire les conditions d'utilisation, la sécurité d'emploi et l'efficacité du cétuximab en situation réelle de soins, chez des patients traités en 1^{ère} ligne, initialement inopérables d'un cancer colorectal métastatique (CCRm) **KRAS exon 2 sauvage**
- **Mise en place d'une étude ancillaire en 2015 : recherche du statut génomique tumoral *RAS/BRAF***
- **Objectifs de l'étude ancillaire**
 - Décrire les caractéristiques des patients selon le statut *RAS/BRAF* :
 - **Statut *RAS* muté**
 - **Statut *RAS* sauvage et *BRAF* muté**
 - **Statut *RAS* sauvage et *BRAF* sauvage**
 - Evaluer l'efficacité du cétuximab chez ces trois groupes :
 - Taux de réponse au traitement et taux de résection des métastases
 - Survie sans progression (SSP) à 2 ans et survie globale (SG) à 5 ans

Méthode

- **Schéma d'étude**

- Cohorte observationnelle multicentrique nationale
- Patients identifiés à partir des délivrances nominatives de cétuximab par les pharmacies hospitalières (01/01/2009 - 31/12/2010)

- **Critères d'éligibilité**

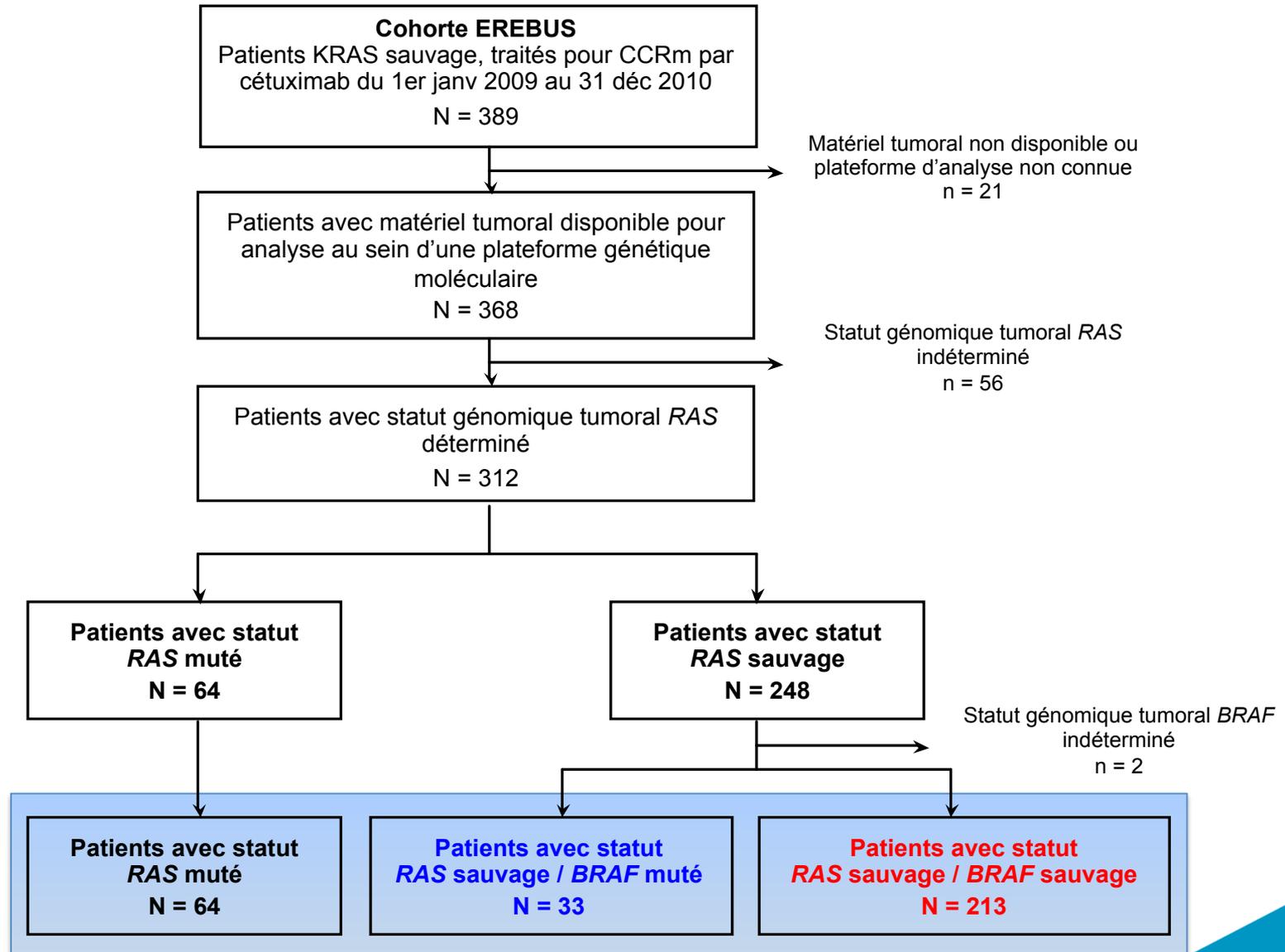
- Patients initiant un traitement par cétuximab en 1^{ère} ligne pour CCRm, *KRAS* sauvage et métastases inopérables d'emblée
- Patients ne s'opposant pas au recueil des données

- **Durée de suivi** : 2 ans pour SSP et 3 ans pour SG

- **Recueil des données complémentaires**

- Statut vital à 5 ans auprès de médecins participants dans 50 centres
- Statut génomique tumoral *KRAS/BRAF* auprès de 35 plateformes d'analyse génétique moléculaire

Population d'étude



Caractéristiques initiales / Conditions d'utilisation du cétuximab

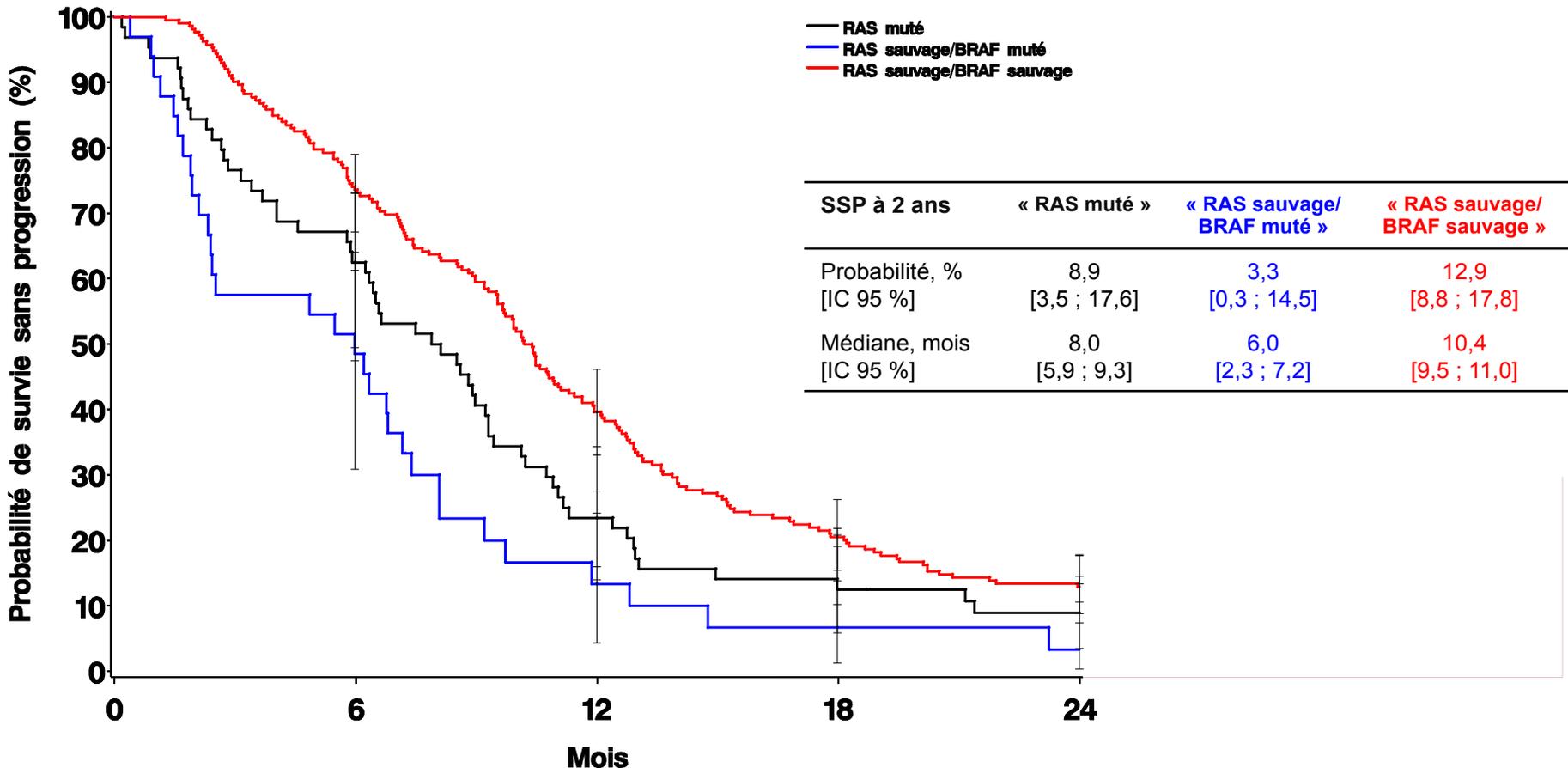
	« RAS muté » n = 64	« RAS sauvage / BRAF muté » n = 33	« RAS sauvage / BRAF sauvage » n = 213
Âge à l'inclusion, années <i>Médiane [min – max]</i>	64,5 [38 – 87]	64 [42 – 88]	63 [27 – 85]
Sexe masculin, %	62,5	63,6	69,0
Indice de performance ECOG, %			
0-1	75,0	75,8	78,9
≥ 2	17,2	24,2	17,4
<i>Non renseigné</i>	7,8	0,0	3,8
Métastases hépatiques exclusives, %	39,1	33,3	39,9
Chimiothérapie associée au cétuximab, %			
À base d'irinotécan	40,6	45,5	39,0
À base d'oxaliplatine	54,7	42,4	54,0
Durée de traitement par cétuximab, mois <i>Médiane [p25% – p75%]</i>	4,6 [1,8 – 7,6]	1,7 [0,8 – 6,0]	5,3 [2,5 – 9,7]
Arrêt prématuré du cétuximab, %	10,9	12,1	11,7
Raison d'arrêt prématuré du cétuximab*, %			
<i>Toxicité</i>	85,7	100,0	64,0
<i>Efficacité du traitement suivi d'une pause</i>	0,0	0,0	16,0
<i>Non renseigné</i>	14,3	0,0	20,0

* Chez les patients concernés
ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group

Réponse au traitement / Taux de résection des métastases

	« RAS muté » n = 64	« RAS sauvage / BRAF muté » n = 33	« RAS sauvage / BRAF sauvage » n = 213
Taux de réponse globale au traitement avant chirurgie éventuelle (réponse complète et partielle), % [IC 95%]	40,6 [28,5 ; 53,6]	30,3 [15,6 ; 48,7]	62,4 [55,9 ; 68,9]
Au moins une chirurgie des métastases (quelque soit le résultat de la chirurgie), %	18,8	6,1	35,2
Taux de rémission complète (résultat de chirurgie R0, R1 ou réponse complète par radiofréquence), % [IC 95%]	12.5 [5.6 ; 23.2]	6.1 [0.7 ; 20.2]	22.1 [16.5 ; 27.6]

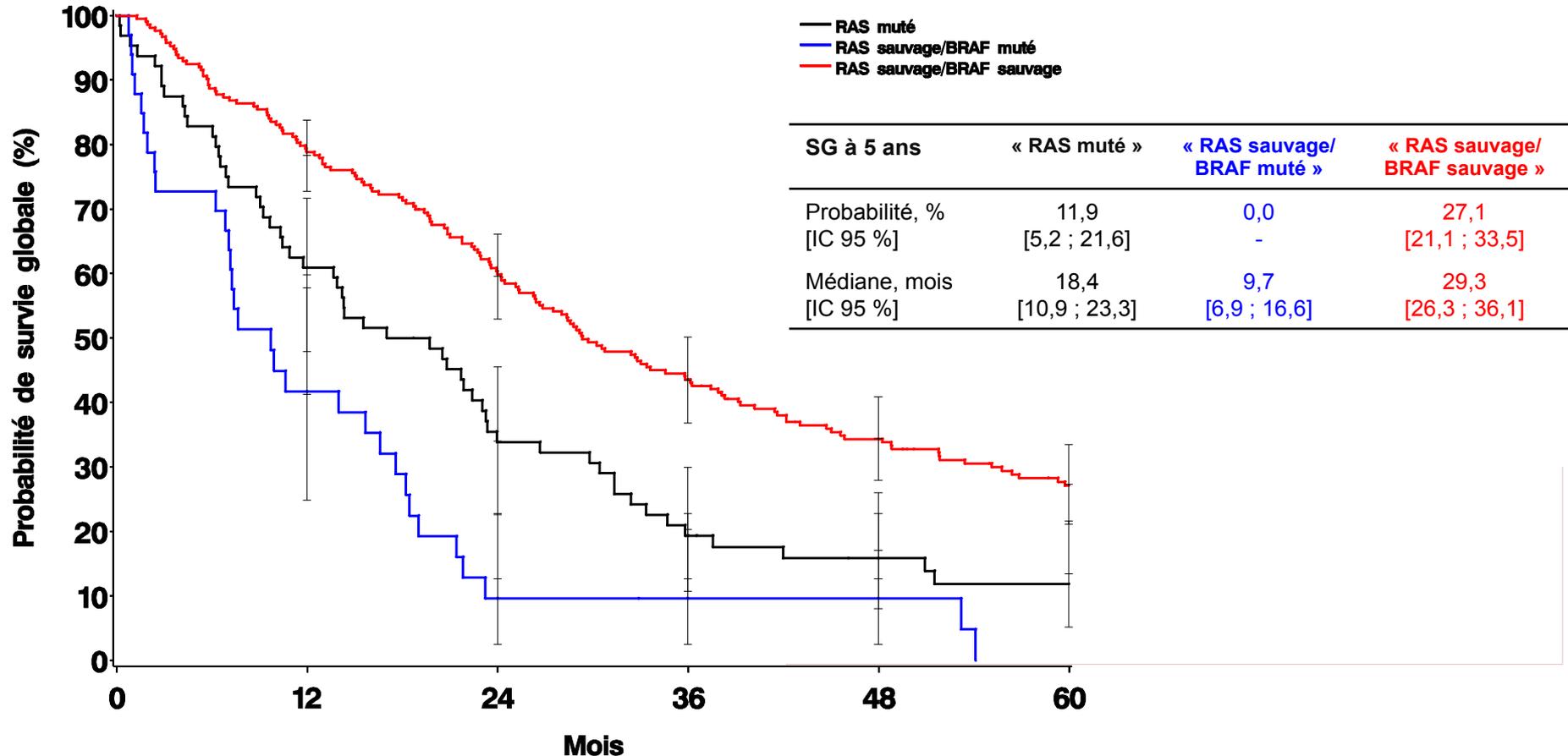
Survie sans progression (SSP) à 2 ans



Parmi les opérés :

- **RAS muté (n=12)** : médiane SSP = 11,0 mois [8,1-21,2]
- **RAS sauvage/BRAF sauvage (n=75)** : médiane SSP = 13,6 mois [11,6-15,3]

Survie globale (SG) à 5 ans



Parmi les opérés :

- **RAS muté (n=12)** : médiane SG = 38,9 mois [20,5-57,3]
- **RAS sauvage/BRAF sauvage (n=75)** : médiane SG non atteinte, probabilité de SG à 5 ans = 50,5% [38,5-61,4]

Discussion et Conclusion

- **Cohorte EREBUS**

- Résultats initiaux analyse principale, *KRAS* exon 2 sauvage (n=389) sans connaissance du statut *RAS/BRAF* :
 - Médiane SG à 5 ans : 23,0 mois

- **Apport de l'étude ancillaire**

- 1^{ère} étude observationnelle cétuximab selon le statut génomique tumoral *RAS/BRAF* : confirmation de l'importance du facteur pronostic
 - Médiane de SG à 5 ans avec connaissance du statut *RAS/BRAF* :
*RAS*_{sauvage} / *BRAF*_{muté} 9,7 mois ; *RAS*_{muté} 18,4 mois ; *RAS*_{sauvage} / *BRAF*_{sauvage} 29,3 mois
 - En cas de mutation *RAS* ou *BRAF* : bénéfice moindre (taux de réponse au traitement, taux de résection des métastases, SSP, SG)
 - En cas de *RAS*_{sauvage} / *BRAF*_{sauvage} : bénéfice comparable en termes de survie globale par rapport aux résultats issus des essais cliniques CRYSTAL (médiane SG 25,1 mois) et OPUS (médiane SG : 22,8 mois)
- Analyses préliminaires à compléter (modèle de Cox ajusté...)

Remerciements

- **Comité scientifique**

Pr E. François (CLCC Nice), Dr D. Smith (CHU Bordeaux), Oncologues, Pr A. Sa Cunha (Hôpital P. Brousse Villejuif), Chirurgien digestif, Dr A. Monnereau (CLCC Bordeaux), Epidémiologiste

- **Centre coordinateur : Plateforme de recherche en pharmaco-épidémiologie, Bordeaux PharmacoEpi, Service de pharmacologie médicale de Bordeaux**

Pr N. Moore, Responsable BPE - CIC Bordeaux CIC1401

A. Fourrier-Réglat, P. Noize, Responsables scientifiques

C. Droz-Perroteau, Directrice des opérations

M. Rouyer, A. Grelaud, Chef de projets

E. Bignon, A. Balestra, A. Le Monies de Sagazan, Chargées d'étude

I. Brunello, T. Debelle, D. Deligné, N. Douina, S. Dulos, S. Lepuil, R. Mingam, A.C. Rodak, A. Voldoire, Attachés de recherche en pharmaco-épidémiologie

A. Arnaiz, S. Icart, C. Goetz, Agents administratifs

R. Lassalle, Responsable Statistiques et data-management

E. Yon, J. Jové, Statisticiens

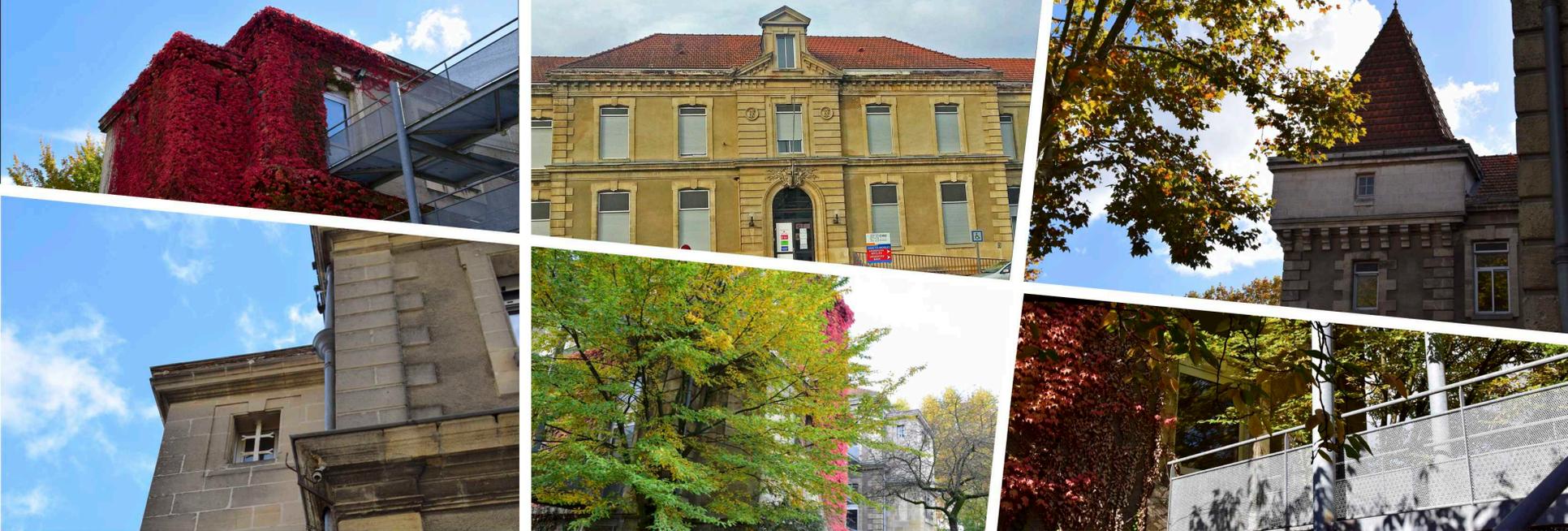
S. Pichard, Data-manager

P. Bouex, L. Liège, Responsables informatiques

V. Cau, S. Pichard, V. Van Steenbergem, J. Dupont, R. Sylvestre, Gestionnaires de base de données

P. Robinson, Rédacteur médical

- **Sponsor : Laboratoires Merck Serono s.a.s.**



Merci pour votre attention



magali.rouyer@u-bordeaux.fr <http://www.pharmacoepi.eu>

Bordeaux PharmacoEpi

Plateforme de recherche en Pharmaco-épidémiologie

Service de Pharmacologie médicale, CIC Bordeaux CIC1401

INSERM - Université de BORDEAUX - CHU de Bordeaux - Adera

Bâtiment Le Tondu - case 41 - 146 rue Léo Saignat - 33076 Bordeaux Cedex

Acc. +33 (0)5 57 57 46 75 • Fax +33 (0)5 57 57 47 40