

FLUOROURACIL, BEVACIZUMAB ET ANAKINRA EN TRAITEMENT DU CANCER COLO-RECTAL MÉTASTATIQUE : ESSAI DE PHASE 2 (IRAFU)

DR ALICE HERVIEU

CENTRE GEORGES FRANCOIS LECLERC DIJON

UNITÉ DE PHASE PRÉCOCE

RATIONNEL

- **L'inflammation chronique est un facteur de cancérogène**
Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. Cell. 2010
- **IL1 β joue un rôle dans l'inflammation chronique et la croissance tumorale**
- **Inhibition de l'IL1 β : Prévention des cancers**
 - Canakinumab (anti IL1 β) pourrait diminuer l'incidence des cancers du poumon et la mortalité par cancer du poumon
Ridker, P. M. et al. Effect of interleukin-1beta inhibition with canakinumab on incident lung cancer in patients with atherosclerosis: exploratory results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2017
- **Inhibition de l'IL1 β : amélioration de la qualité de vie des patients traités pour mCCR**
 - Hickish, T. et al. MABp1 as a novel antibody treatment for advanced colorectal cancer: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *The Lancet Oncol 2017*

RATIONNEL

- **5FU → augmentation de la sécrétion d'IL1 β**
 - activation de la voie TH17
 - croissance tumorale, effet proangiogénique
 - Limitation de l'effet anti tumoral du 5FU

Bruchard M et al. Chemotherapy-triggered cathepsin B release in myeloid-derived suppressor cells activates the Nlrp3 inflammasome and promotes tumor growth. Nat Med. 2013

- **Hypothèse : ajout d'un anti IL1 pour augmenter l'action anti tumorale du 5FU + Bevacizumab dans le traitement du CCRm**

METHODE

- **Etude de phase 2 non randomisée**
- **Critères d'inclusion :**
 - CRCm en progression après un traitement à base de 5FU + Bevacizumab
 - Critères biologiques (hémato, fonction rénale, hépatique)
 - ECOG 0, 1, 2
 - Etude ouverte à Dijon et Besançon
- **Traitement :**
 - Bevacizumab 5 mg/kg
 - LV5FU2 : Ac folique 400 mg/m², Bolus 5FU 400 mg/m² et 1200 mg/m² PSE 46h
 - Anakinra : récepteur antagoniste anti IL1 β et α , 100 mg SC / j
 - Cycles de 2 semaines, jusqu'à progression

METHODE

- **Evaluation tumorale par TDM TAP toutes les 8 semaines**
- **Critère principal**
 - Taux de réponse à 2 mois selon les critères CHOI (effet anti angiogénique)
- **Critères secondaires**
 - Taux de réponse selon les critères RECIST
 - Taux de contrôle de la maladie
 - Survie globale

RESULTATS

32 patients inclus, 30 évaluable

| Table 1: Summary of baseline patient characteristics | Number (%) |
|---|-------------------------------------|
| Age at Diagnosis, in years Median Range | 65.6 41-82 |
| Sex-No. (%) Male Female | 21 (65.5) 11 (34.5) |
| ECOG-No. (%) 0 1 | 20 (62.25) 12 (37.75) |
| Primary site-No. (%) Colon Right side Colon Left side Rectum | 6 (18.75) 17 (53.1) 9 (28.15) |
| Mutational Status-No. (%) Wild Type RAS mutated Braf Mutated | 11 (34.5) 20 (62.25) 1 (3.25) |

RESULTATS

| Table 1: Summary of baseline patient characteristics | Number (%) |
|--|-------------------|
| Number of Prior metastatic treatments-No. (%) | |
| 2 | 17 (53.1) |
| 3 or more | 15 (46.9) |
| Prior systemic anticancer agents-No. (%) | |
| Fluoropyrimidine | 32 (100) |
| Oxaliplatin | 32 (100) |
| Irinotecan | 32(100) |
| Bevacizumab | 32(100) |
| Aflibercept | 15 (46.9) |
| Regorafenib | 5 (15.5) |
| Anti EGFR | 8 (25.0) |
| Refractory to fluoropyrimidine plus antiangiogenic regimen-No. (%) | |
| As part of last therapy | 27 (84.5) |
| As part of any therapy | 32(100) |

?

- Durée médiane de suivi : 8,7 mois

TOLÉRANCE

| Table 2. Frequency of adverse event and laboratory abnormality | | |
|--|------------|----------------|
| | Any Grade | Grade \geq 3 |
| Any event-No. (%) | 32 (100) | 25 (78) |
| Any serious event-No. (%) | 5 (15.5) | 1 (3.25) |
| General event-No. (%) | | |
| Asthenia | 20 (62.5) | 1(3.25) |
| Weight loss | 7 (22) | 0 |
| Fever | 3 (9.4) | 0 |
| Digestive-No. (%) | | |
| Nausea | 9 (28) | 1 (3.25) |
| Vomiting | 3 (9.4) | 0 |
| Diarrhea | 14 (43.75) | 5 (15.5) |
| Abdominal pain | 8 (25) | 0 |
| Related to antiangiogenic activity-No. (%) | | |
| High blood pressure | 7 (22) | 6 (18.75) |
| Bleeding | 7 (22) | 0 |

TOLERANCE

| Table 2. Frequency of adverse event and laboratory abnormality | | |
|--|------------|----------|
| Hematologic-No. (%) | | |
| Neutropenia | 13 (40.5) | 8 (25) |
| Leukopenia | 6 (18.75) | 0 |
| Anemia | 3 (9.4) | 0 |
| Thrombopenia | 6 (18.75) | 0 |
| Cutaneous-No. (%) | | |
| Hand-foot syndrome | 3 (9.4) | 0 |
| Liver abnormality-No. (%) | | |
| Increase in asparate aminotransferase level | 10 (31.25) | 0 |
| Increase in alanine aminotransferase level | 9 (28) | 1 (3.25) |
| Increase in Bilirubin | 1 (3.25) | 1 (3.25) |
| Increase in Alkaline phosphatase | 6 (18.75) | 1 (3.25) |
| Event related to anakinra-No. (%) | | |
| Skin reaction at injection site | 11(34.5) | 0 |
| Infection at injection site | 0 | 0 |

TOLERANCE

- **Comparable à la toxicité du 5FU Bevacizumab**
- **Aucun effet secondaire de grade 4-5 (1 décès pendant le protocole secondaire à une occlusion sur progression de la maladie)**
- **Effets indésirables de grade ≥ 3 : neutropénie, diarrhée, cholestase hépatique, hypertension**
- **Aucun AE grade > 2 lié à l'Anakinra**
- **Aucun arrêt du traitement lié à un EI**

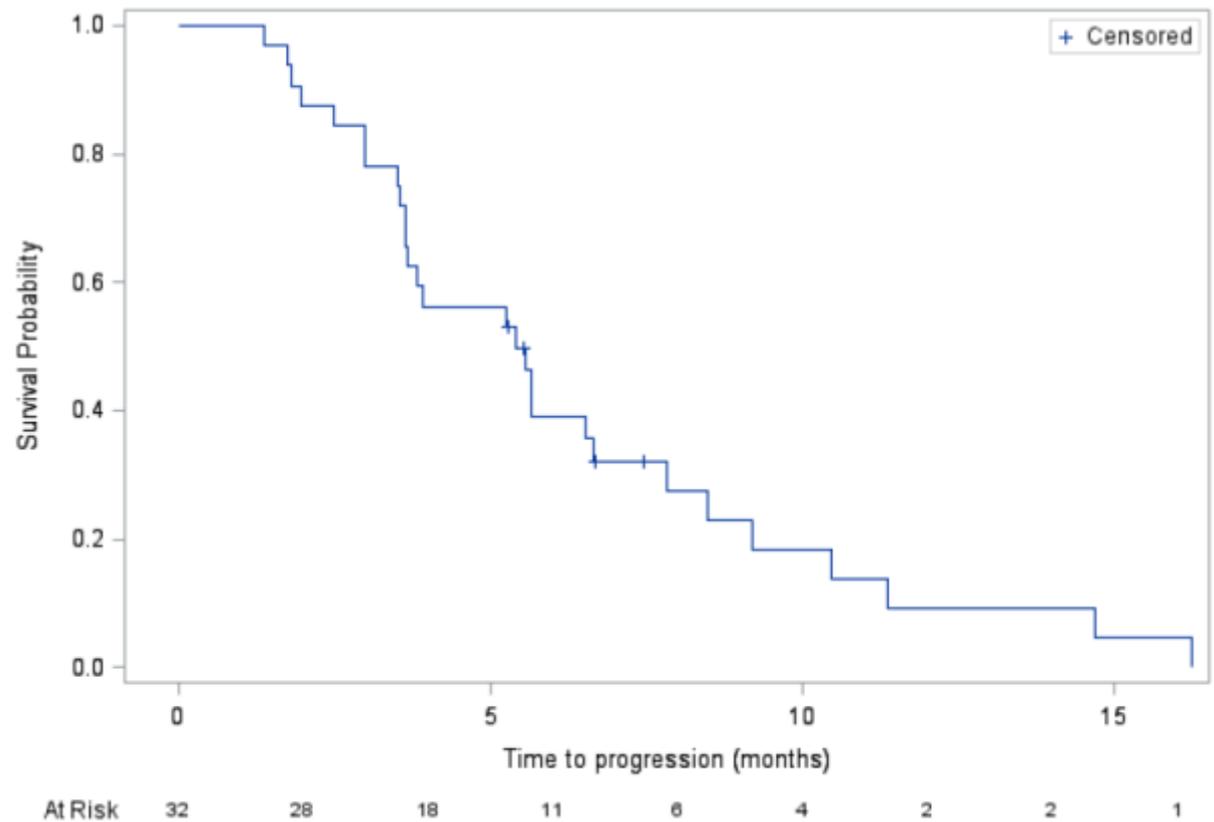
EFFICACITÉ

- **Taux de réponse**
 - Réponse partielle selon CHOI : 5 patients (15,5%)
 - Pas de réponse partielle selon RECIST
 - Stabilité de la maladie à 2 mois : 84%
 - Stabilité de la maladie > 6 mois : 37,5%

EFFICACITÉ

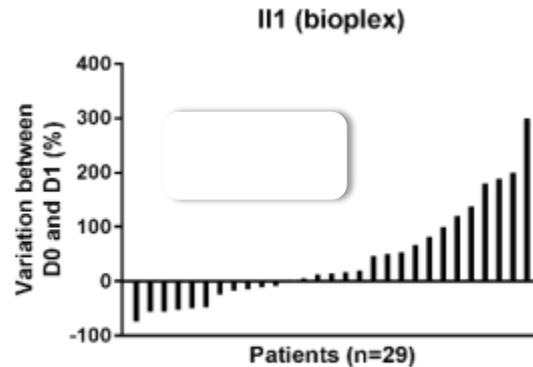
Courbe de PFS

- Médiane PFS :
 - 5,4 mois

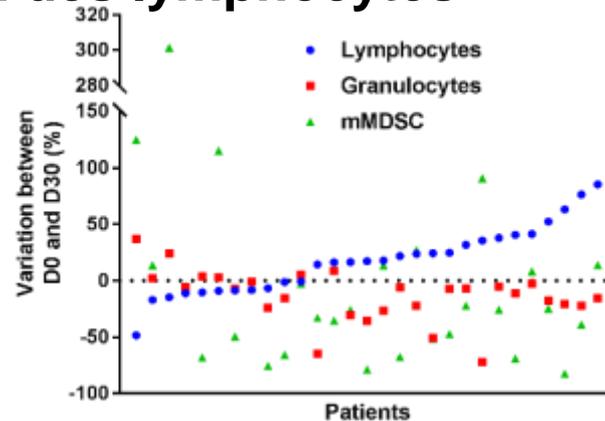


EFFETS BIOLOGIQUES

- Augmentation significative de l'IL1 β 24h après C1 5FU

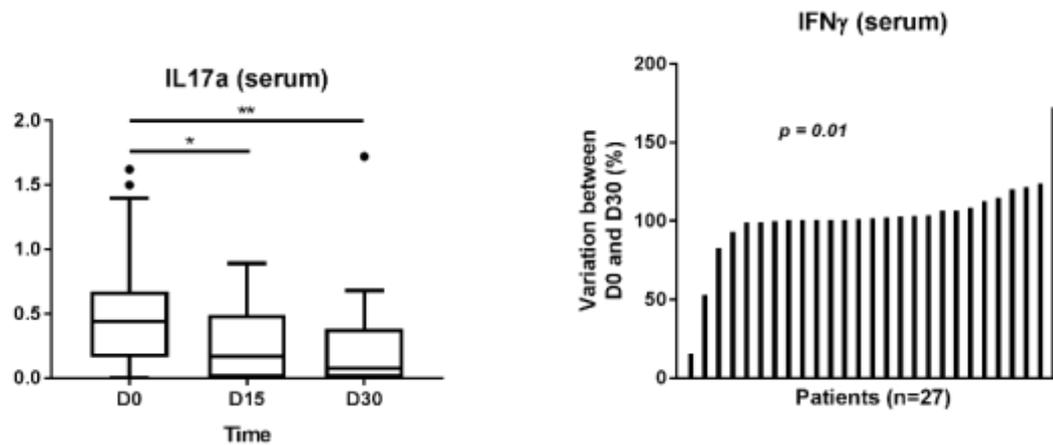


- Augmentation des lymphocytes

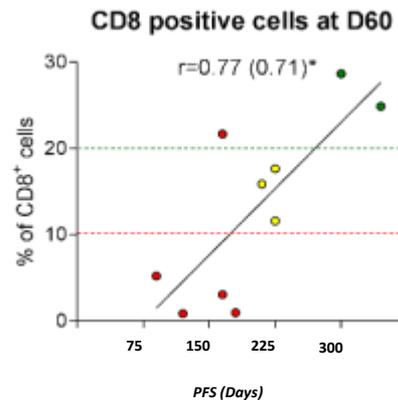


EFFETS BIOLOGIQUES

- Diminution IL17 et augmentation de l'IFN γ



- 10 biopsies tumorales après 2 mois de traitement



CONCLUSION

- **Bonne tolérance du traitement**
 - Equivalent au 5FU Bevacizumab
 - Pas d'effet secondaire attribué à l'Anakinra (réactions cutanées au point d'injection)
- **Confirmation du rationnel biologique :**
 - 5FU → Augmentation d'IL1
 - Anakinra → Anti IL1 → Diminution du taux sanguin IL17
 - Augmentation d'IFN γ
 - Augmentation de l'infiltrat intratumoral de Lc T CD8
 - Effet anti tumoral

CONCLUSION

- **IRAFU a atteint ses objectifs :**
 - Bonne tolérance
 - Efficacité : stabilisation prolongée

Traitement en 3eme ligne pour mCCR

| | Médiane PFS (mois) | Médiane OS (mois) |
|-------------|-----------------------|----------------------|
| Régorafenib | 2.8 | 6,4 |
| TAS 102 | 2 | 7,1 |
| IRAFU | 5,4 | 14,5 |

Grothey A et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2013

Mayer RJ et al. Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer. N Engl J Med. 2015

Perspectives :

- Essai de phase III : 5FU bevacizumab anakinra vs TAS 102 ou regorafenib...



MERCI DE VOTRE ATTENTION

...