DIAPORAMA GI 2018Abstracts sélectionnés de:

20e congrès mondial sur le cancer gastro-intestinal 20-23 Juin 2018 | Barcelone, Espagne





Lettre de l'ESDO

Chers collègues

Nous avons le plaisir de vous présenter ce diaporama de l'ESDO qui a été conçu pour mettre en avant et synthétiser les principaux résultats de congrès majeurs en 2018 dans les cancers digestifs. Celui ci est consacré au **20**^e **World Congress on Gastrointestinal Cancer** et il est disponible en anglais, en français, en japonais et en chinois.

La recherche clinique en oncologie évolue dans un environnement en perpétuelle mutation, et constitue un défi permanent. Dans ce contexte, nous avons tous besoin d'avoir accès aux données scientifiques pour améliorer nos connaissances et progresser dans nos métiers de cliniciens, chercheurs et enseignants. J'espère que cette revue des derniers développements en oncologie digestive vous apportera beaucoup et enrichira votre pratique. Si vous souhaitez partager votre avis avec nous, nous serons très heureux de recevoir vos commentaires. Vous pouvez adresser toute correspondance à l'adresse suivante: info@esdo.eu

Nous sommes également très reconnaissants à Lilly Oncologie pour leur support financier, administratif et logistique à cette activité

Sincèrement vôtres,

Eric Van Cutsem
Thomas Seufferlein
Côme Lepage
Wolff Schmiegel
Phillippe Rougier (hon.)

Ulrich Güller
Thomas Grünberger
Tamara Matysiak-Budnik
Jaroslaw Regula
Jean-Luc Van Laethem



european society of digestive oncology

(Board de l'ESDO)

Diaporama ESDO oncologie médicale

Contributeurs 2018

CANCER COLORECTAL

Prof Eric Van Cutsem Oncologie digestive, hôpitaux universitaires de Leuven, Belgique

Prof Wolff Schmiegel Département de médecine, Ruhr University, Bochum, Allemagne

Prof Thomas Gruenberger Département de chirurgie I, Rudolf Foundation Clinic, Vienne, Autriche

Prof Jaroslaw Regula Département de gastroentérologie et hépatologie, Institut d'oncologie, Warsaw, Pologne









CANCER DU PANCRÉAS ET TUMEURS HÉPATOBILIAIRES

Prof Jean-Luc Van Laethem Oncologie digestive, hôpital universitaire Erasme, Brussels, Belgique

Prof Thomas Seufferlein Clinique de médecine interne I, Université d'Ulm, Ulm, Allemagne

Prof Ulrich Güller Oncologie médicale et hématologie, Hôpital cantonal St Gallen, St Gallen, Suisse







TUMEURS GASTRO-OESOPHAGIENNES ET NEUROENDOCRINES

Prof Côme Lepage Hôpital universitaire et INSERM, Dijon, France

Prof Tamara Matysiak Hépatogastroentérologie et oncologie digestive, Institut des maladies digestives

Nantes, France





BIOMARQUEURS

Prof Eric Van Cutsem Oncologie digestive, hôpitaux universitaires de Leuven, Belgique

Prof Thomas Seufferlein Clinique de médecine interne I, Université d'Ulm, Ulm, Allemagne







Glossaire

/xS	toutes les x semaines	GIST	tumeur stromale gastrointestinale	R	randomisation
5FU	5-fluorouracile		receptor 2	RC	réponse complète
AFP	alpha-foetoprotéine	HIF-1α	hypoxia-inducible factor-1α	RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid
ALT	alanine aminotransférase	HR	hazard ratio		Tumors
AST	aspartate aminotransférase	IC	intervalle de confiance	RP	réponse partielle
BCLC	Barcelona Clinic Liver Cancer	IHC	immunohistochimie	RT	radiothérapie
CAPOX	capécitabine + oxaliplatine	IQR	intervalle inter quartiles	SG(m)	survie globale (médiane)
CCR(m)	cancer colorectal (métastatique)	ITT	intention de traiter	SSM	survie sans maladie
CHC	carcinome hépatocellulaire	IV	intraveineux	SSP(m)	survie sans progression (médiane
COE	cancer de l'œsophage épidermoïde	J	jour	SSR	survie sans récidive
CT	chimiothérapie	KM	Kaplan Meier	TCM	taux de contrôle de la maladie
DàP	délai jusqu'à progression	LV	leucovorine	TRK	tropomyosin receptor kinase
dMMR	déficit de réparation des mismatch	mFOLFOXIRI	modified leucovorine +	TRO	taux de réponse objective
DDR	délai de réponse		5-fluorouracile + irinotécan +	Tx	traitement
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	ρ	oxaliplatine	VHB	virus hépatite B
EDPP	érythrodysesthésie palmoplantaire	MMR	mismatch repair	VHC	virus hépatite C
EGFR	epidermal growth factor receptor	MRG	meilleure répo,se globale	WT	sauvage
El	évènement indésirable	MS	maladie stable		
EIG	événement indésirable grave	MSI-high	instabilité microsatellitaire élevée		
EIGLT	EIG lié au traitement	MSS	microsatellite stable		
EILT	événement indésirable lié au	MSSu	meilleurs soins de support		
	traitement	NA	non atteinte		
Evt	événement	ND	non disponibl		
FAS	full analysis set	NE	non évaluable		
FOLFIRI	leucovorine + 5-fluorouracile +	OR	odds ratio		
	irinotécan	PD-1	programmed death-protein		
FOLFIRINO)	X leucovorine + 5-fluorouracile +	PD-L1	programmed death-ligand		
	irinotécan + oxalipatine	PIP	perfusion intraportal		
FOLFOX	leucovorine + 5-fluorouracile +	Prog	progression		
	oxaliplatine	PS	performance statu		
GI	gastrointestinal	QoL	qualité de vie		

Sommaire

•	Cancers de l'oesophage et de l'estomac	6
•	Cancers du pancréas, de l'intestin grêle et des voies biliaires	<u>15</u>
	- Cancer du pancréas	<u>16</u>
	Carcinome hépatocellulaire	21
•	Cancers du colon, rectum et anus	30

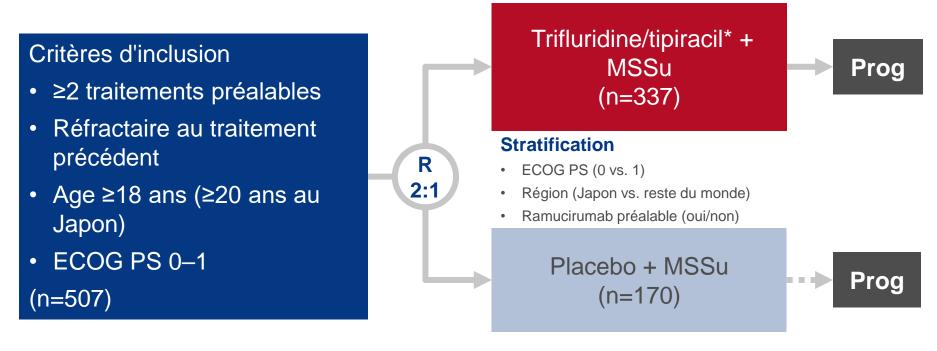
Note: pour aller à une section, faire un clic droit sur le chiffre correspondant puis cliquer sur « lien hypertexte »

CANCERS DE L'OESOPHAGE ET DE L'ESTOMAC

LBA-002: résultats de survie globale d'une étude de phase III évaluant trifluridine/tipiracil vs. placebo chez des patients avec cancer de l'estomac métastatique réfractaire au traitement standard – Tabernero J, et al

Objectif

• Evaluer l'efficacité et la tolérance de trifluridine/tipiracil vs. placebo chez les patients avec cancer de l'estomac métastatique réfractaire aux traitements standards (étude TAS-102)



CRITÈRE PRINCIPAL

SG

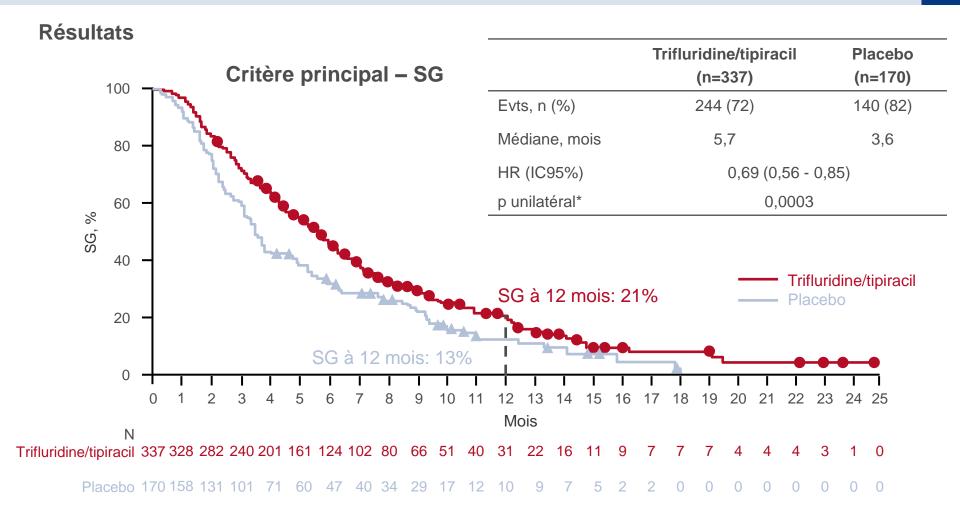
*35 mg/m² 2x/j voie orale J1–5, 8–12 de chaque cycle de 28 jours; MSSu: meilleurs soins de support

CRITÈRES SECONDAIRES

 SSP, TRO, TCM, QoL, délai jusqu'à ECOG PS ≥2, tolérance

Tabernero J, et al, Ann Oncol 2018;29(suppl 5):abstr LBA-002

LBA-002: résultats de survie globale d'une étude de phase III évaluant trifluridine/tipiracil vs. placebo chez des patients avec cancer de l'estomac métastatique réfractaire au traitement standard – Tabernero J, et al



LBA-002: résultats de survie globale d'une étude de phase III évaluant trifluridine/tipiracil vs. placebo chez des patients avec cancer de l'estomac métastatique réfractaire au traitement standard – Tabernero J, et al

Els, %	Trifluridine/tipiracil (n=355)	Placebo (n=168)
Tous Els	97	93
Els grade ≥3	80	58
Els provoquant l'arrêt	13	17
EILTs	81	57
Décès toxiques	0,3	0,6

- La plus fréquente des anomalies biologiques hématologiques observée chez les patients traités par trifluridine/tipiracil (n=328)* était la neutropénie grade 3/4 (38%) comparativement à aucun cas dans le bras placebo
 - Chez 2% des patients traités par trifluridine/tipiracil, des neutropénies fébriles grade ≥3 ont été rapportées

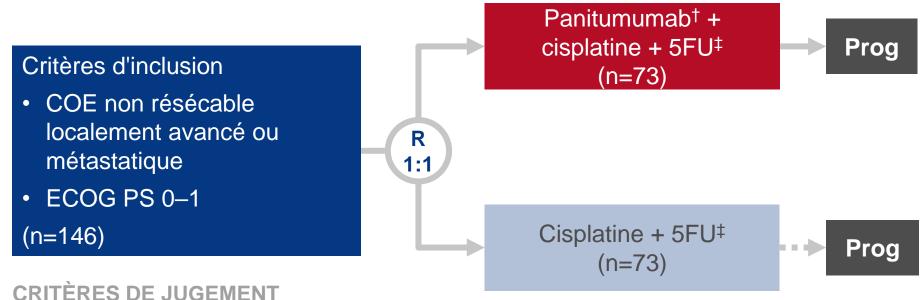
LBA-002: résultats de survie globale d'une étude de phase III évaluant trifluridine/tipiracil vs. placebo chez des patients avec cancer de l'estomac métastatique réfractaire au traitement standard – Tabernero J, et al

Conclusions

- Chez ces patients avec cancer de l'estomac métastatique lourdement prétraités, le trifluridine/tipiracil a apporté une amélioration de survie cliniquement pertinente et statistiquement significative vs. placebo
- Aucun nouveau signal de toxicité n'a été rapporté et le profil de tolérance était cohérent avec les données obtenues préalablement dans d'autres population de patients

Objectif

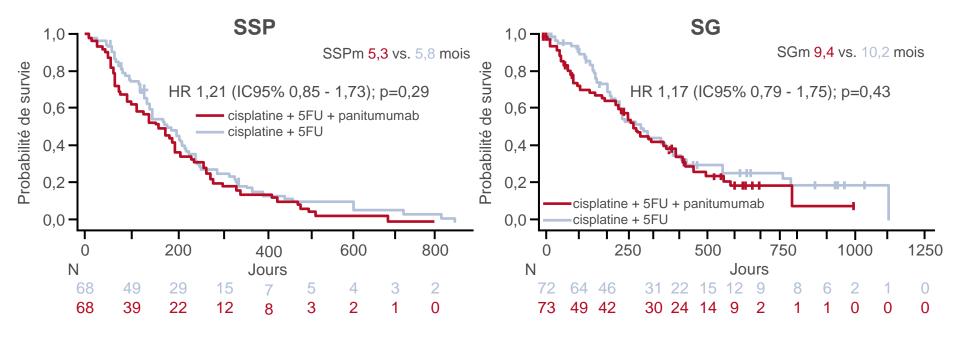
• Evaluer l'efficacité et la tolérance de cisplatine + 5FU avec ou sans panitumumab chez des patients avec cancer de l'œsophage épidermoïde (COE) dans l'étude AIO/EORTC*

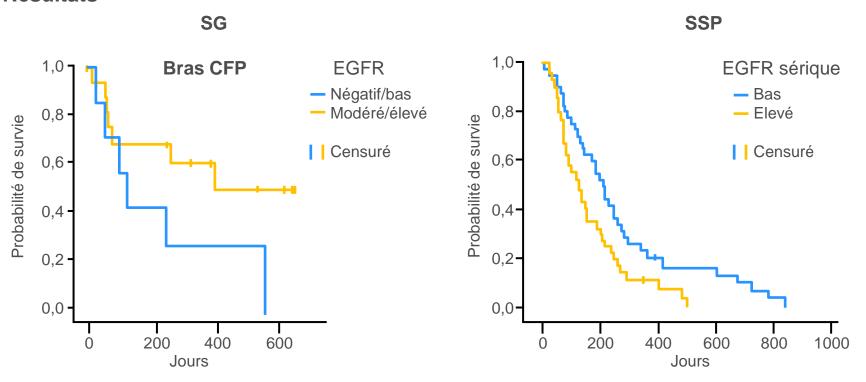


Meilleure réponse globale, SG, SSP et tolérance

*Etude arrêtée prématurément pour cause de futilité et possibles problèmes de tolérance; †panitumumab 9 mg/kg J1 de chaque cycle avant la CT /3S; ‡cisplatine 100 mg/m² perfusion iv sur 2 heures J1 + 5FU 1000 mg/m² perfusion iv sur 24 heures J1–4 /3S

Moehler M, et al, Ann Oncol 2018;29(suppl 5):abstr O-010





- Le panitumumab + cisplatine + 5FU a démontré une tendance à l'amélioration de la SG chez les patients EGFR + comparativement au cisplatine + 5FU seul
- Une amélioration de la SSP a été observée chez les patients avec EGFR sérique bas vs. élevé ou HIF-1α (p=0,014 et p=0,109, respectivement)

Résultats

- Au moins un EIG a été observé chez 83,3% vs. 78,6% des patients dans les bras panitumumab + cisplatine + 5FU vs. cisplatine + 5FU respectivement
- Les Els de grade ≥3 les plus fréquents étaient la diminution des neutrophiles (21% vs. 24%) et l'anémie (13% vs. 16%) dans les bras panitumumab + cisplatine + 5FU vs. cisplatine + 5FU respectivement

Conclusions

- Chez ces patients avec COE localement avancé ou métastatique, l'ajout de panitumumab au cisplatine et 5FU n'a pas amélioré la SG comparativement au cisplatine + 5FU seul
- EGFR-1, HIF-1α et EGFR sérique sous inhibition de EGFR-1 pourraient constituer des biomarqueurs dans le COE localement avancé ou métastatique

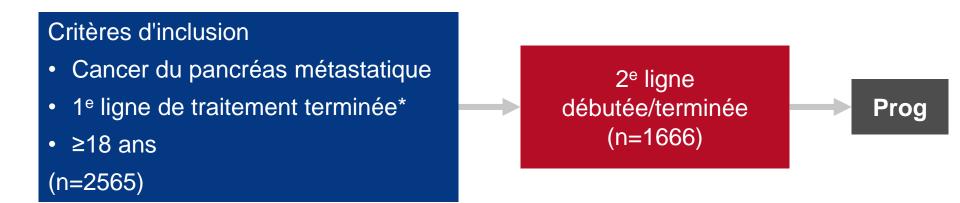
CANCERS DU PANCRÉAS, DE L'INTESTIN GRÊLE ET DU TRACTUS HÉPATOBILIAIRE

CANCER DU PANCRÉAS

O-002: Variations géographiques dans le traitement systémique en vraie vie des patients avec cancer du pancréas métastatique en Europe – Taieb J, et al

Objectif

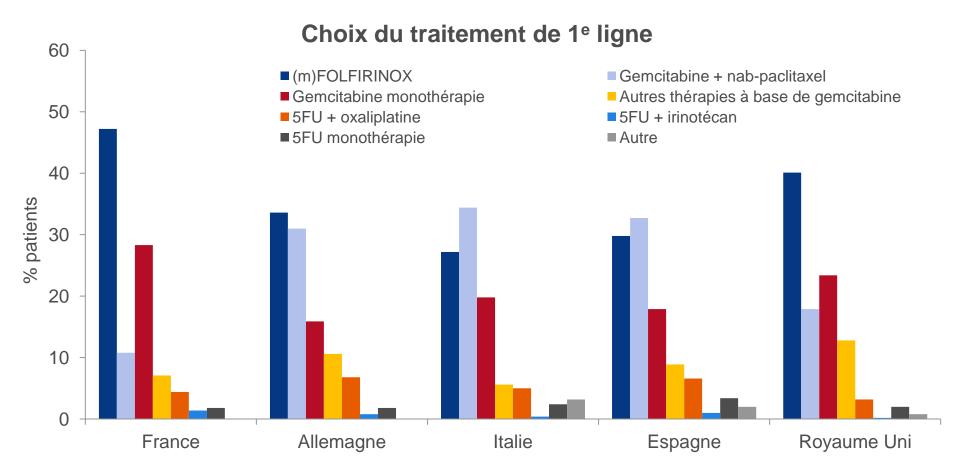
• Etudier les variations géographiques dans le choix du traitement dans 9 pays européens chez des patients qui ont terminé la 1^e ligne de traitement pour un cancer du pancréas



- Revue rétrospective électronique des données à partir des dossiers médiaux
- Les informations suivantes ont été obtenues:
 - Informations générales sur la maladie et les caractéristiques du patient
 - Caractéristiques de la maladie au diagnostic
 - Traitement initial du cancer du pancréas
 - Détails sur les traitements de 1^e, 2^e et 3^e ligne

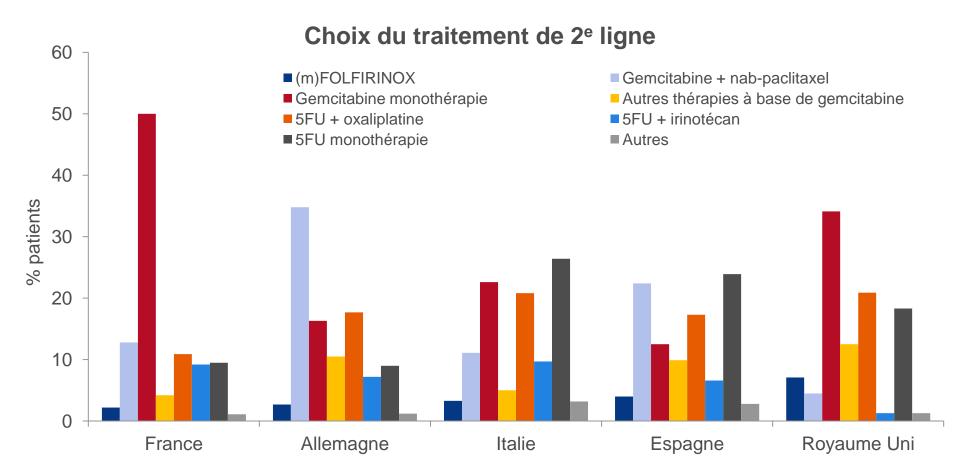
O-002: Variations géographiques dans le traitement systémique en vraie vie des patients avec cancer du pancréas métastatique en Europe – Taieb J, et al





O-002: Variations géographiques dans le traitement systémique en vraie vie des patients avec cancer du pancréas métastatique en Europe – Taieb J, et al





O-002: Variations géographiques dans le traitement systémique en vraie vie des patients avec cancer du pancréas métastatique en Europe – Taieb J, et al

Conclusions

- En Europe, le choix du traitement de 1^e ligne du cancer du pancréas métastatique est globalement cohérent avec les recommandations de l'ESMO
 - Il y a des variations entre les pays dans le pourcentage relatif des différents traitements utilisés
 - Le choix du traitement de 1^e ligne dépend des conditions locales de remboursement et de l'état du patient
- Le choix du traitement de 2^e ligne varie largement entre les pays
 - Le choix du traitement de 2^e ligne s'est avéré dépendant du traitement de 1^e ligne et des conditions locales de remboursement
- Au moment de l'étude, il n'y avait pas de traitement approuvé de 2^e ligne pour les patients avec cancer du pancréas métastatique

CARCINOME HÉPATOCELLULAIRE

Objectif

• Evaluer le bénéfice du ramucirumab chez des patients avec CHC avancé et AFP à l'inclusion ≥400 ng/mL dans une analyse poolée des études de phase III REACH et

Critères d'inclusion de REACH et REACH-2

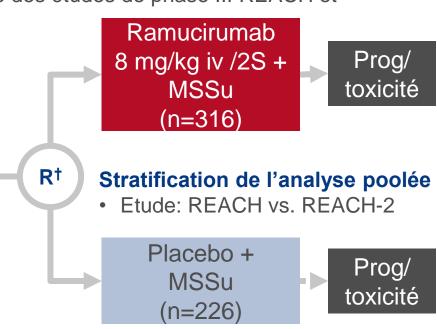
- CHC avancé
- Stade BCLC B ou C
- Sorafénib préalable
- Child-Pugh A
- ECOG PS 0–1
- AFP* ≥400 ng/mL à l'inclusion dans REACH-2

(n=542)

CRITÈRE PRINCIPAL (POUR LES 2 ÉTUDES)

• SG

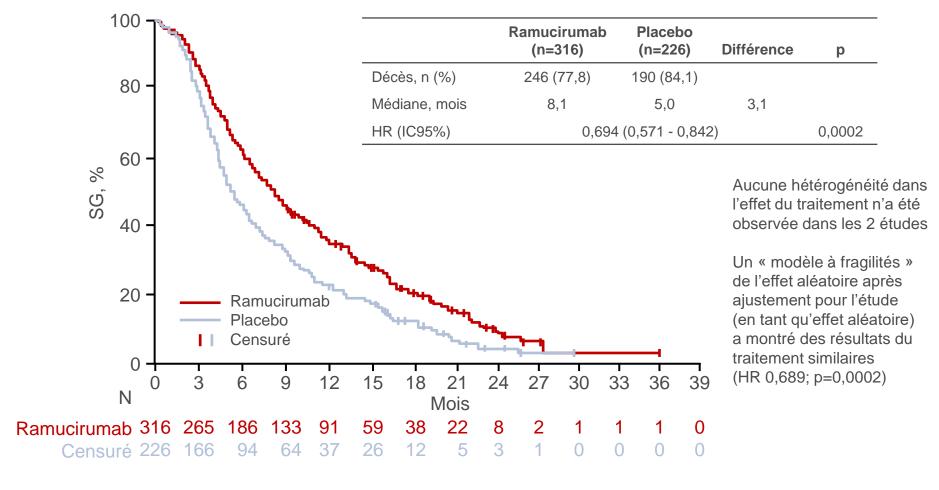
*Les patients avec AFP ≥400 ng/mL ont été sélectionnés pour les 2 études dans l'analyse poolée †1:1 (REACH) ou 2:1 (REACH-2)



CRITÈRES SECONDAIRES (POUR LES 2 ÉTUDES)

 SSP, TRO, tolérance, résultats rapportés par le patient

Zhu A, et al, Ann Oncol 2018;29(suppl 5):abstr LBA-001



	Ramucirumab (n=316)	Placebo (n=226)	р
SSP			
Médiane, mois	2,8	1,5	
HR (IC95%)	0,572 (0,472 - 0,694)		<0,0001
TRO , n (%) [IC95%]	17 (5,4) [2,9 - 7,9]	2 (0,9) [0,0 - 2,1]	0,0064
TCM n (%) [IC95%]	178 (56,3) [50,9 - 61,8]	84 (37,2) [30,9 - 43,5]	<0,001

Résultats

Els d'intérêt de grade >3 survenant chez ≥3% des patients, n (%)	Ramucirumab (n=316)	Placebo (n=223)
Atteinte/insuffisance hépatique	63 (19,9)	59 (26,5)
Ascite	15 (4,7)	9 (4,0)
Saignements/hémorragies	15 (4,7)	15 (6,7)
Saignements gastro-intestinaux	11 (3,5)	12 (5,4)
Hypertension	40 (12,7)	8 (3,6)

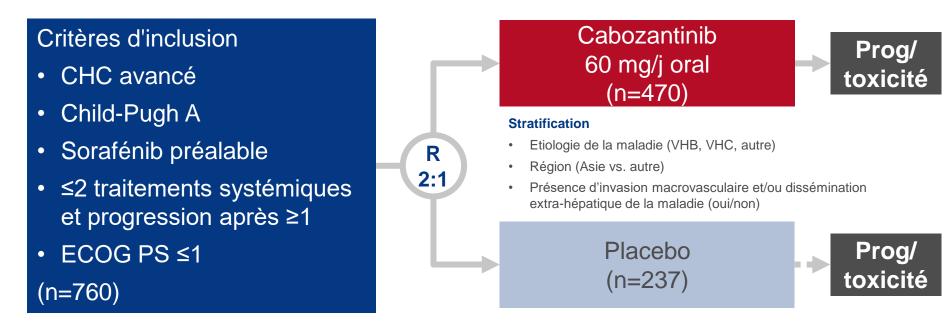
Conclusions

- Chez ces patients avec CHC avancé et AFP à l'inclusion ≥400 ng/mL, le ramucirumab a amélioré la SG vs. placebo dans une analyse poolée des études REACH et REACH-2
- Le ramucirumab a été bien toléré avec un profil de toxicité compatible avec celui des autres études sur le ramucirumab en monothérapie
- Chez les patients avec CHC avancé et AFP élevée, ayant reçu un traitement préalable par sorafénib, le ramucirumab pourrait être une nouvelle option thérapeutique importante

O-011: Evaluation de la réponse tumorale, de la réponse AFP et du délai jusqu'à progression dans l'étude de phase 3 CELESTIAL évaluant cabozantinib versus placebo dans le carcinome hépatocellulaire (CHC) avancé – Merle P, et al

Objectif

• Evaluer la réponse tumorale, la réponse AFP et le délai jusqu'à progression (DàP) chez des patients avec CHC avancé recevant cabozantinib vs. placebo dans l'essai CELESTIAL

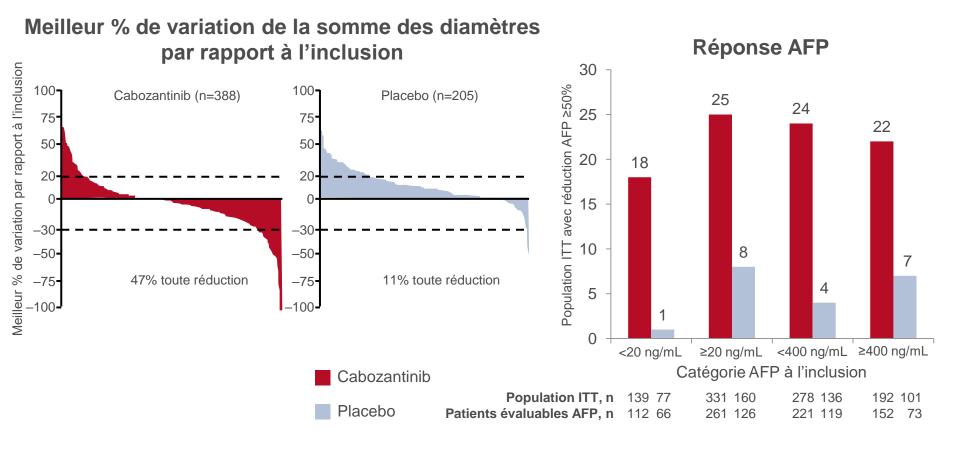


CRITÈRES EXPLORATOIRES*

Réponse tumorale, réponse AFP, DàP

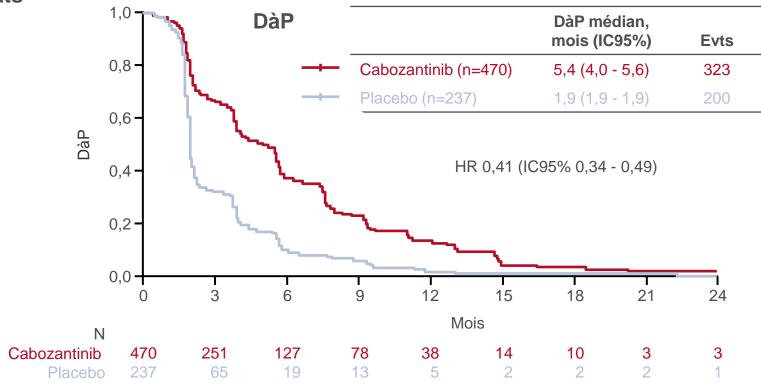
^{*}Les critères principal (SG) et secondaires (SSP, TRO et tolérance) ont été présentés précédemment

O-011: Evaluation de la réponse tumorale, de la réponse AFP et du délai jusqu'à progression dans l'étude de phase 3 CELESTIAL évaluant cabozantinib versus placebo dans le carcinome hépatocellulaire (CHC) avancé – Merle P, et al



O-011: Evaluation de la réponse tumorale, de la réponse AFP et du délai jusqu'à progression dans l'étude de phase 3 CELESTIAL évaluant cabozantinib versus placebo dans le carcinome hépatocellulaire (CHC) avancé – Merle P, et al





- Les doses ont été réduites chez 62% et 13% des patients des bras cabozantinib et placebo respectivement
- Des arrêts de traitement pour toxicité sont survenus chez 16% et 3% des patients des bras cabozantinib et placebo respectivement

O-011: Evaluation de la réponse tumorale, de la réponse AFP et du délai jusqu'à progression dans l'étude de phase 3 CELESTIAL évaluant cabozantinib versus placebo dans le carcinome hépatocellulaire (CHC) avancé – Merle P, et al

Résultats

Els grade 3 chez ≥5% dans le bras cabozantinib, %	Cabozantinib (n=467)	Placebo (n=237)
Diarrhée	10	2
Diminution de l'appétit	6	<1
Syndrome main pied	17	0
Fatigue	10	4
Hypertension	16	2
Augmentation AST	11	6
Asthénie	7	2

Conclusions

- Chez ces patients avec CHC avancé, le cabozantinib a démontré des réductions plus importantes des lésions cibles que le placebo
- Chez les patients avec AFP élevé à l'inclusion, des réductions ≥50% de l'AFP ont été observées chez un quart de ceux inclus dans le bras cabozantinib
- Le cabozantinib a aussi apporté un allongement du délai jusqu'à progression comparativement au placebo

Merle P, et al, Ann Oncol 2018;29(suppl 5):abstr O-011

CANCERS DU COLON, DU RECTUM ET DE L'ANUS

LBA-004: Résultats d'efficacité et tolérance de IMblaze370, une étude randomisée de phase III comparant atézolizumab plus cobimetinib et atézolizumab en monothérapie vs. regorafenib dans le cancer colorectal métastatique réfractaire à la chimiothérapie – Bendell J, et al

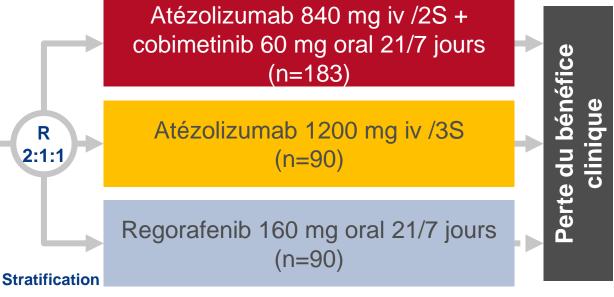
Objectif

 Evaluer l'efficacité et la tolérance de atézolizumab + cobimetinib vs. atézolizumab seul vs. regorafenib chez des patients avec CCRm métastatique réfractaire à la chimiothérapie dans l'étude IMblaze370

Critères d'inclusion

- CCR non résécable localement avancé ou métastatique
- ≥2 chimiothérapies systémiques préalables
- MSI-H cappé à 5%
- ECOG PS 0–1

(n=363)



- Statut mutationnel RAS étendu (≥50% des patients dans chaque bras)
- Délai depuis le diagnostic de la 1e métastase (<18 vs. ≥18 mois)

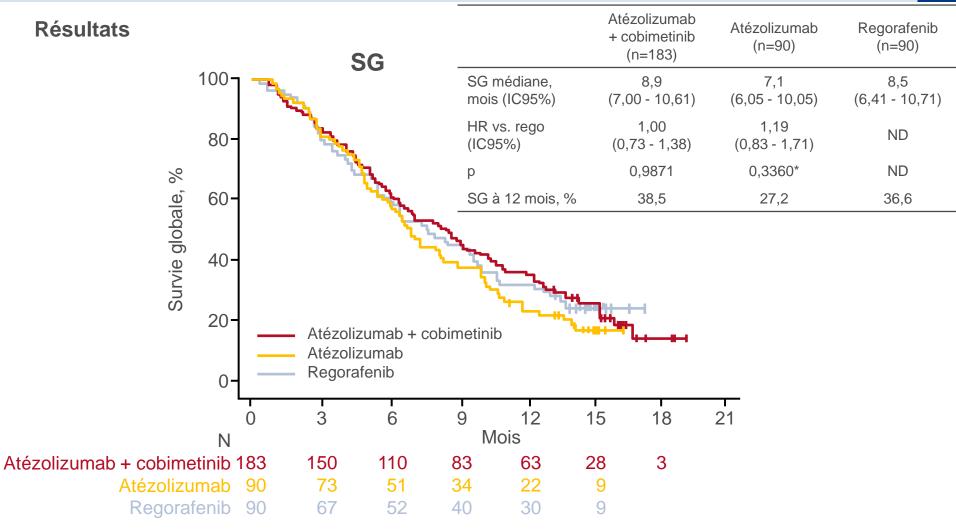
CRITÈRE PRINCIPAL

 SG pour atézolizumab + cobimetinib ou atézolizumab vs. regorafenib

CRITÈRES SECONDAIRES

SSP, TRO, durée de réponse
 Bendell J, et al, Ann Oncol 2018;29(suppl 5):abstr LBA-004

LBA-004: Résultats d'efficacité et tolérance de IMblaze370, une étude randomisée de phase III comparant atézolizumab plus cobimetinib et atézolizumab en monothérapie vs. regorafenib dans le cancer colorectal métastatique réfractaire à la chimiothérapie – Bendell J, et al



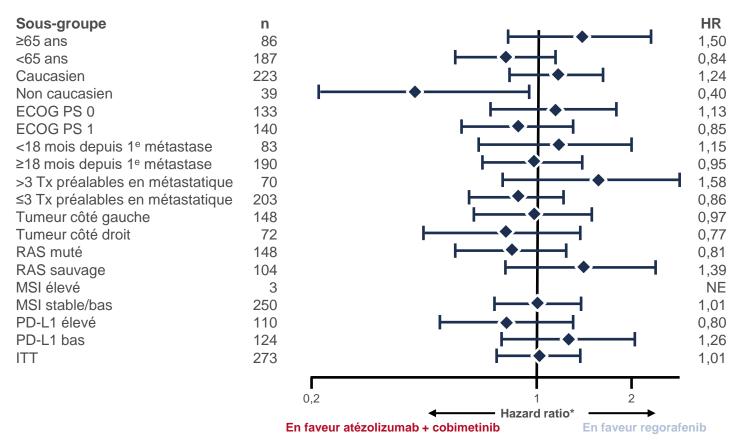
HR de tests de log-rank stratifiés, date de clôture: 9 mars 2018, *objectif descriptif uniquement

Bendell J, et al, Ann Oncol 2018;29(suppl 5):abstr LBA-004

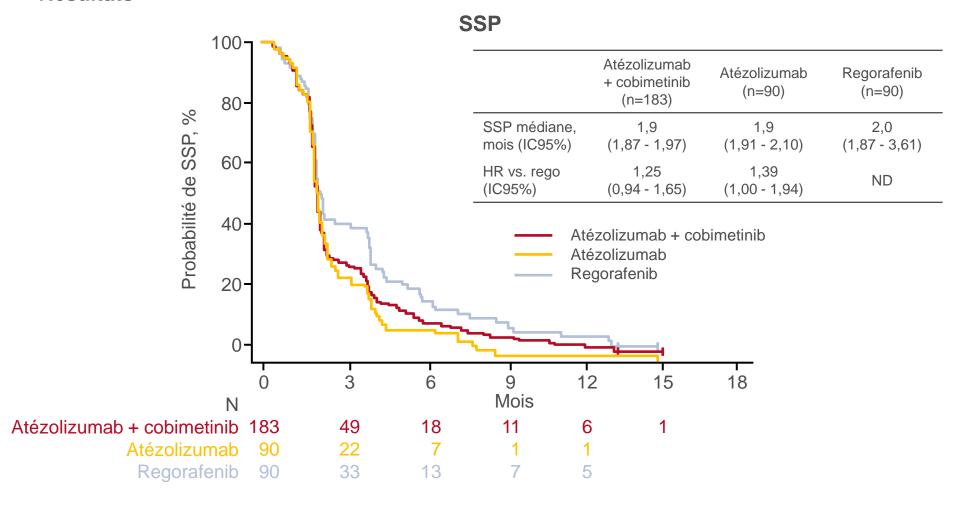
LBA-004: Résultats d'efficacité et tolérance de IMblaze370, une étude randomisée de phase III comparant atézolizumab plus cobimetinib et atézolizumab en monothérapie vs. regorafenib dans le cancer colorectal métastatique réfractaire à la chimiothérapie – Bendell J, et al

Résultats

SG dans les sous-groupes d'intérêt



LBA-004: Résultats d'efficacité et tolérance de IMblaze370, une étude randomisée de phase III comparant atézolizumab plus cobimetinib et atézolizumab en monothérapie vs. regorafenib dans le cancer colorectal métastatique réfractaire à la chimiothérapie – Bendell J, et al



LBA-004: Résultats d'efficacité et tolérance de IMblaze370, une étude randomisée de phase III comparant atézolizumab plus cobimetinib et atézolizumab en monothérapie vs. regorafenib dans le cancer colorectal métastatique réfractaire à la chimiothérapie – Bendell J, et al

Résultats

Els, n (%)	Atézolizumab +	Atézolizumab	Regorafenib
	cobimetinib (n=179)	(n=90)	(n=80)
EILTs Grade 3–4 Grade 5	170 (95)	49 (54)	77 (96)
	80 (45)	9 (10)	39 (49)
	2 (1)	0	1 (1)
EIGs	71 (40)	15 (17)	18 (23)
Liés au traitement	46 (26)	7 (8)	9 (11)
Provoquant sortie d'étude	37 (21)	4 (4)	7 (9)
Provoquant interruption de dose ou modification	109 (61)	18 (20)	55 (69)

Conclusions

- Chez ces patients avec CCRm réfractaire à la CT, ni atézolizumab + cobimetinib ni atézolizumab seul n'ont amélioré la SG comparativement au regorafenib
- Le profil de tolérance de l'atézolizumab + cobimetinib était similaire à celui de chacun de ces agents en monothérapie

O-012: Tolérance et efficacité du regorafenib chez les patients avec cancer colorectal métastatique (CCRm) en routine: analyse finale de l'étude prospective observationnelle CORRELATE – Ducreux M, et al

Objectifs

 Evaluer l'efficacité et la tolérance du regorafenib chez les patients avec CCRm dans l'étude de vraie vie CORRELATE

Critères d'inclusion

- CCRm
- Prétraité par d'autres traitements approuvés
- Décision du médecin de traiter par regorafenib

(n=1037)

Regorafenib à la discrétion du médecin selon le libellé d'AMM local

Prog

CRITÈRE PRINCIPAL

Tolérance

CRITÈRES SECONDAIRES

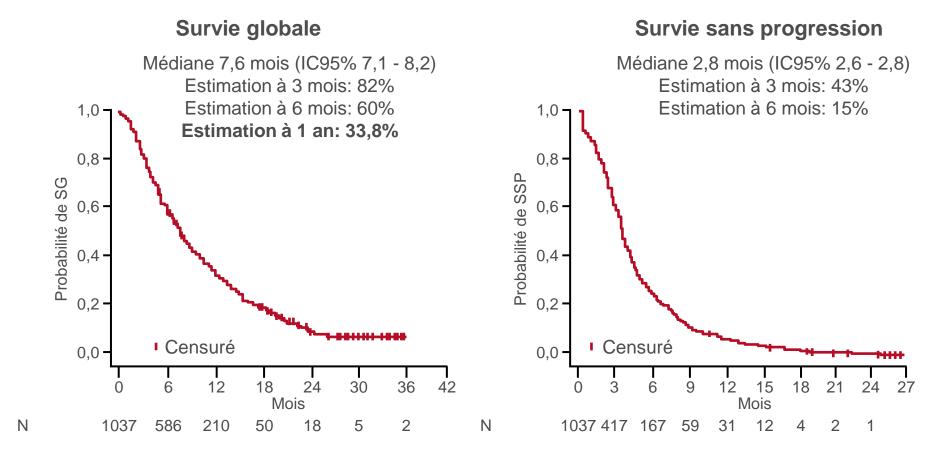
SG, SSP

O-012: Tolérance et efficacité du regorafenib chez les patients avec cancer colorectal métastatique (CCRm) en routine: analyse finale de l'étude prospective observationnelle CORRELATE – Ducreux M, et al

Els, n (%)	Quel que soit le lien avec le traitement	Lié au traitement
Tous Grade 3 Grade 4 Grade 5	990 (95) 426 (41) 41 (4) 175 (17)	830 (80) 338 (33) 22 (2) 10 (1)
EIGs	443 (43)	116 (11)
Provoquant l'arrêt de traitement	330 (32)	163 (16)
Provoquant une diminution de dose	266 (26)	251 (24)
Provoquant l'interruption du traitement	439 (42)	319 (31)

• Les Els liés au traitement grade ≥3 survenant chez >5% des patients étaient la fatigue (9%), le syndrome main-pied (7%) et l'hypertension (6%)

O-012: Tolérance et efficacité du regorafenib chez les patients avec cancer colorectal métastatique (CCRm) en routine: analyse finale de l'étude prospective observationnelle CORRELATE – Ducreux M, et al



O-012: Tolérance et efficacité du regorafenib chez les patients avec cancer colorectal métastatique (CCRm) en routine: analyse finale de l'étude prospective observationnelle CORRELATE – Ducreux M, et al

Conclusions

- Chez ces patients avec CCRm, le regorafenib a démontré un profil de tolérance similaire à celui des études antérieures
- Environ 50% des patients ont commencé le traitement à une dose inférieure à celle recommandée de 160 mg/jour
- Les taux de survie sous regorafenib étaient comparables à ceux obtenus dans les études préalables de phase II, même avec la flexibilité des doses

O-013: Tolérance et efficacité du trifluridine/tipiracil dans le cancer colorectal métastatique (CCRm) prétraité: résultats préliminaires de l'étude internationale ouverte de phase IIIb PRECONNECT – Falcone A, et al

Objectif

• Evaluer l'efficacité et la tolérance du trifluridine/tipiracil chez les patients avec CCRm prétraité dans l'étude ouverte PRECONNECT (données préliminaires)

Critères d'inclusion

- CCRm
- ≥2 lignes de CT préalables
- Patient réfractaire, intolérant ou ne pouvant pas recevoir fluoropyrimidine, irinotécan, oxaliplatine, anti-VEGF ou anti-EGFR pour RAS sauvage
- ECOG PS 0-1

(n=462)

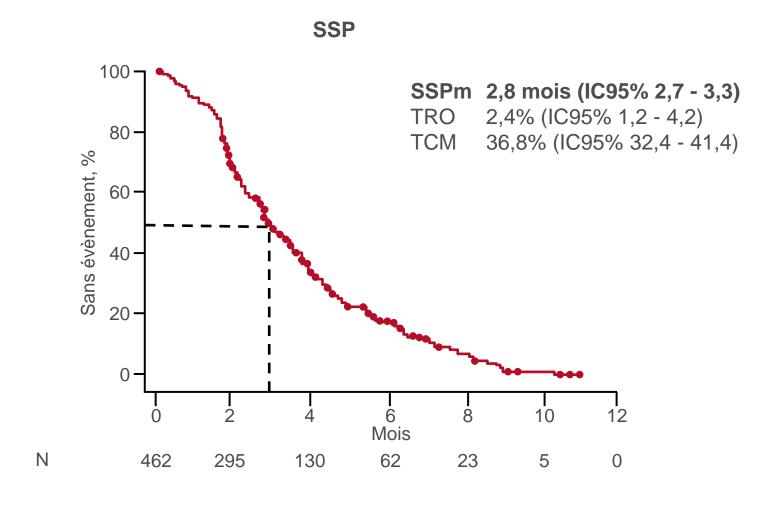
Trifluridine/tipiracil
35 mg/m² oral 2x/j
J1–5, 8–12
de cycles de 28 jours

Prog/ toxicité

CRITÈRES DE JUGEMENT

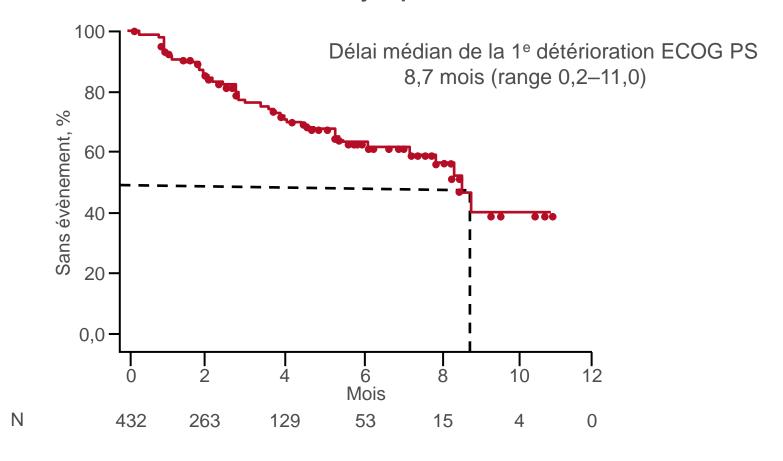
Tolérance, SSP, TRO, TCM, délai jusqu'à ECOG PS ≥2, QoL

O-013: Tolérance et efficacité du trifluridine/tipiracil dans le cancer colorectal métastatique (CCRm) prétraité: résultats préliminaires de l'étude internationale ouverte de phase IIIb PRECONNECT – Falcone A, et al



O-013: Tolérance et efficacité du trifluridine/tipiracil dans le cancer colorectal métastatique (CCRm) prétraité: résultats préliminaires de l'étude internationale ouverte de phase IIIb PRECONNECT – Falcone A, et al

Détérioration ECOG PS - délai jusqu'à ECOG PS ≥2



O-013: Tolérance et efficacité du trifluridine/tipiracil dans le cancer colorectal métastatique (CCRm) prétraité: résultats préliminaires de l'étude internationale ouverte de phase IIIb PRECONNECT – Falcone A, et al

Résultats

Els grade ≥3 survenant chez >2%, n (%)	Quelle que soit la relation avec le traitement
Hématologiques Neutropénie Anémie	182 (39,3) 55 (11,8)
Non hématologiques Diarrhée Fatigue Asthénie	24 (5,2) 15 (3,2) 12 (2,6)

Conclusions

 Chez des patients avec CCRm prétraités, ces données préliminaires ont démontré que trifluridine/tipiracil avait un profil de tolérance similaire à celui obtenu dans de précédentes études et était efficace avec des améliorations du délai jusqu'à détérioration du statut ECOG et de la SSP

Objectif

• Déterminer la dose optimale de regorafenib permettant la persistance des bénéfices et améliorer la tolérabilité chez des patients avec CCRm réfractaire dans l'étude ReDOS

1:1:1:1

Critères d'inclusion

- CCRm réfractaire
- Echec de tous les traitements standard iv
- Pas de regorafenib préalable
- ECOG PS 0-1

(n=363)

Bras A1: Regorafenib faible dose initiale* + stratégie préemptive de l'EDPP

Bras A2: Regorafenib faible dose initiale* + stratégie réactive de l'EDPP

Bras B1: Regorafenib 160 mg/j oral 21 jours + stratégie préemptive de l'EDPP

Bras B2: Regorafenib 160 mg/j oral 21 jours + stratégie réactive de l'EDPP

CRITÈRE PRINCIPAL

 Proportion de patients ayant terminé 2 cycles et pouvant initier le cycle 3

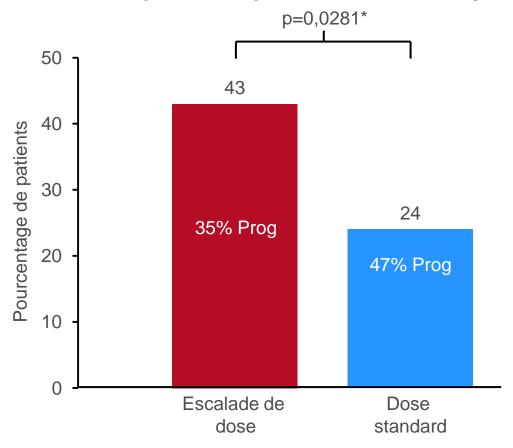
CRITÈRES SECONDAIRES

SG, SSP, délai jusqu'à progression (DàP)

*Cycle 1: semaine 1 80 mg, semaine 2 120 mg et semaine 3 160 mg; EDPP: érythrodysesthésie palmoplantaire

Bekaii-Saab T, et al, Ann Oncol 2018;29(suppl 5):abstr O-014

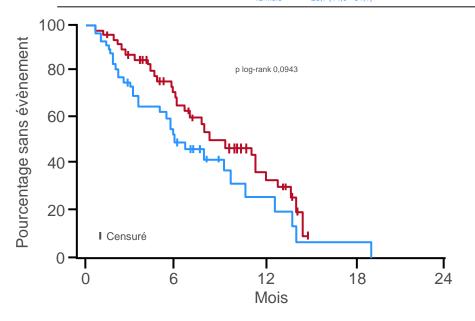


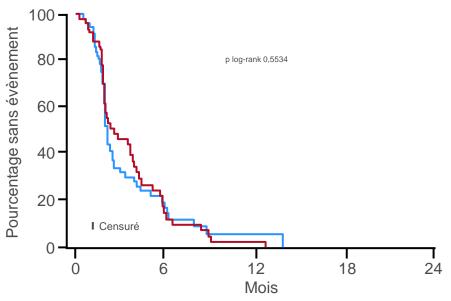


^{*}Test exact de Fisher (unilatéral)

	SG				
	Evts/ total	Médiane (IC95%)	Période	Estimation Kaplan Meier (IC95%)	HR (IC95%)
Bras A	29/54	9,0 (6,8 - 13,4)	6 mois 12 mois	66,5 (53,8 - 82,2) 34,4 (21,5 - 55,2)	0,65 (0,39 - 1,08)
Bras B	34/62	5,9 (5,3 - 12,4)	6 mois 12 mois	49,8 (37,2 - 66,8) 26,7 (14,0 - 51,1)	Référence

SSP					
	Evts/ total	Médiane (IC95%)	Période	Estimation Kaplan Meier (IC95%)	HR (IC95%)
Bras A	45/54	2,5 (1,9 - 4,0)	6 mois 12 mois	12,2 (5,4 - 27,5) 2,4 (0,4, -16,9)	0,89 (0,59 - 1,33)
Bras B	50/62	2,0 (1,8 - 2,4)	6 mois 12 mois	11,8 (5,2 - 26,6) 5,9 (1,6 - 21,0)	Référence





Résultats

Fla auryonant abaz >50/ m (0/)	Escalade de	Escalade de dose (n=54)		Dose standard (n=82)	
Els survenant chez ≥5%, n (%)	Grade 3	Grade 4	Grade 3	Grade 4	
Fatigue	7 (13,0)	0	11 (17,7)	0	
EDPP	8 (14,8)	0	10 (16,1)	0	
Douleurs abdominales	9 (16,7)	0	4 (6,5)	0	
Hypertension	4 (7,4)	0	9 (14,5)	0	
Hyponatrémie	2 (3,7)	1 (1,9)	4 (6,5)	1 (1,6)	
Augmentation bilirubine	2 (3,7)	0	5 (8,1)	0	
Augmentation ALP	3 (5,6)	0	1 (1,6)	1 (1,6)	
Augmentation AST	1 (1,9)	0	4 (6,5)	0	
Déshydratation	0	0	5 (8,1)	0	
Diminution lymphocytes	4 (7,4)	0	0	0	

Conclusion

 Chez ces patients avec CCRm réfractaire, la stratégie d'escalade de dose pour le regorafenib a été supérieure au schéma de dose standard et pourrait représenter une nouvelle stratégie optimale de régime thérapeutique

Bekaii-Saab T, et al, Ann Oncol 2018;29(suppl 5):abstr O-014

Objectif

Evaluer l'efficacité et la tolérance de FOLFOX + panitumumab suivi de 5FU/leucovorine + panitumumab en maintenance chez des patients avec CCRm RAS sauvage dans l'étude VALENTINO
 Induction

Maintenance

FOLFOX-4*

jusqu'à 8 cycles

+ panitumumab[†]

(n=117)

FOLFOX-4*

jusqu'à 8 cycles

+ panitumumab[†]

(n=112)

Critères d'inclusion

- CCRm non résécable
- RAS sauvage
- Pas de traitement préalable

(n=224)

Stratification

Centre, adjuvant (oui/non), nombre de sites métastatiques (1/>1)

R

CRITÈRE PRINCIPAL

Taux de SSP à 10 mois

*Oxaliplatine 85 mg/m 2 J1 + LV 200 mg/m 2 J1,2 + 5FU bolus 400 mg/m 2 J1,2 + 5FU PIP 600 mg/m 2 J1,2 /2S; †6 mg/kg J1 /2S; ‡LV 200 mg/m 2 J1,2 + 5FU bolus 400 mg/m 2 J1,2 + 5FU PIP 600 mg/m 2 J1,2 /2S

CRITÈRES SECONDAIRES

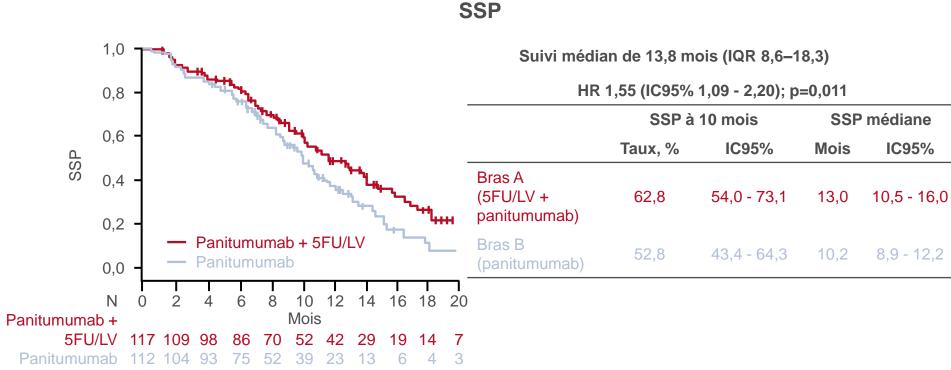
• Tolérance, SSP selon le côté de la tumeur

5FU/leucovorine[‡]

+ panitumumab[†]

Panitumumab†

Pietrantonio F, et al, Ann Oncol 2018;29(suppl 5):abstr O-016

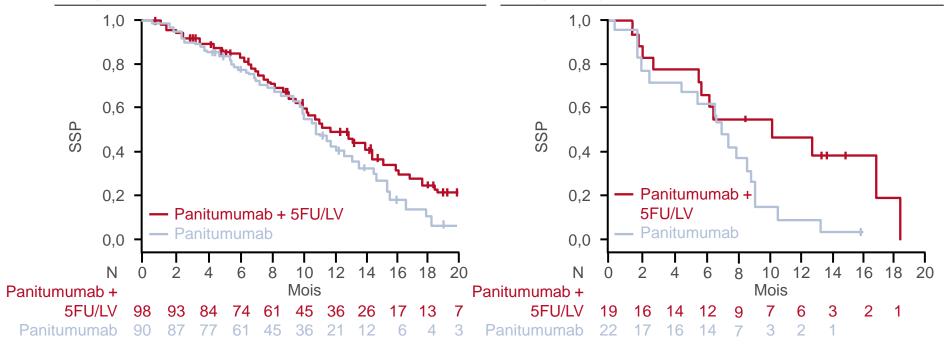


Résultats SSP tumeurs côté gauche

SSP à 10 mois SSP médiane n Taux, % IC95% mois IC95% Bras A (SFU/LV + panitumumab) 98 64,5 55,0 - 75,8 13,2 10,7 - 16,0 Bras B (panitumumab) 90 63,0 52,7 - 75,4 11,6 10,1 - 14,5

SSP tumeurs côté droit

	SSP à 10 mois		SSP médiane		
	n	Taux, %	IC95%	mois	IC95%
Bras A (5-FU/LV + panitumumab)	19	55,6	37,0 - 84,0	10,4	5,9 - NA
Bras B (panitumumab)	22	16,2	6,0 - 45,2	7,0	5,5 - 8,9



Résultats

Els chez ≥10%, %	5FU/leucovorine + panitumumab (n= 81)		Panitumumab (n=71)	
	Tous grades	Grade ≥3	Tous grades	Grade ≥3
Stomatite/mucite	27	6	8	1
Diarrhée	20	4	10	1
Syndrome main pied	14	5	10	1
Neuropathie périphérique	26	-	13	1
Neutropénie	11	3	1	-
Rash	54	22	46	14
Paronychie	14	1	6	-
Hypomagnésémie	16	1	17	1

Conclusions

- Chez ces patients avec CCRm RAS sauvage ayant reçu un traitement d'induction par FOLFOX + panitumumab, le traitement de maintenance par 5FU/leucovorine + panitumumab a donné de meilleurs résultats de SSP que le panitumumab seul
- La SSP a été moins bonne dans les tumeurs droites, notamment avec le traitement de maintenance par panitumumab seul

Pietrantonio F, et al, Ann Oncol 2018;29(suppl 5):abstr O-016

Objectif

 Evaluer l'efficacité et la tolérance de FOLFOXIRI + bevacizumab suivi de bevacizumab seul ou bevacizumab + CT métronomique en traitement de maintenance chez des patients avec CCRm dans l'étude MOMA

> R 1:1

Critères d'inclusion

- CCR non résécable
- Pas de traitement préalable en métastatique
- ECOG PS 0-2

(n=232)

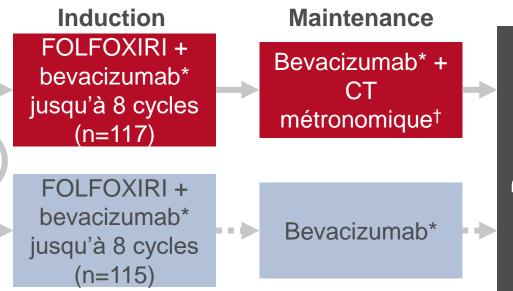
Stratification

• ECOG PS (0 vs. 1, 2), CT adjuvante

CRITÈRE PRINCIPAL

SSP

*7,5 mg/kg /3S; †capécitabine 500 mg 3x/j + cyclophosphamide 50 mg/j

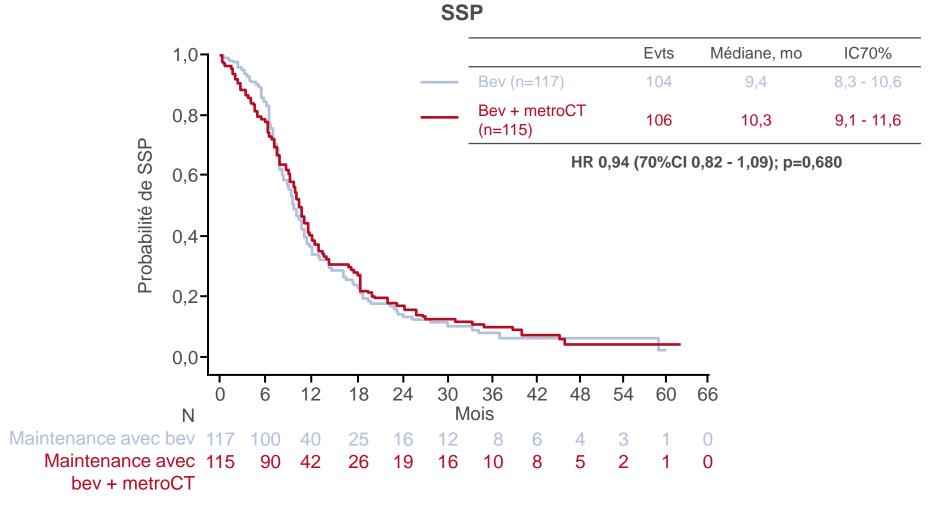


CRITÈRES SECONDAIRES

 Tolérance, SSP selon la latéralisation tumorale

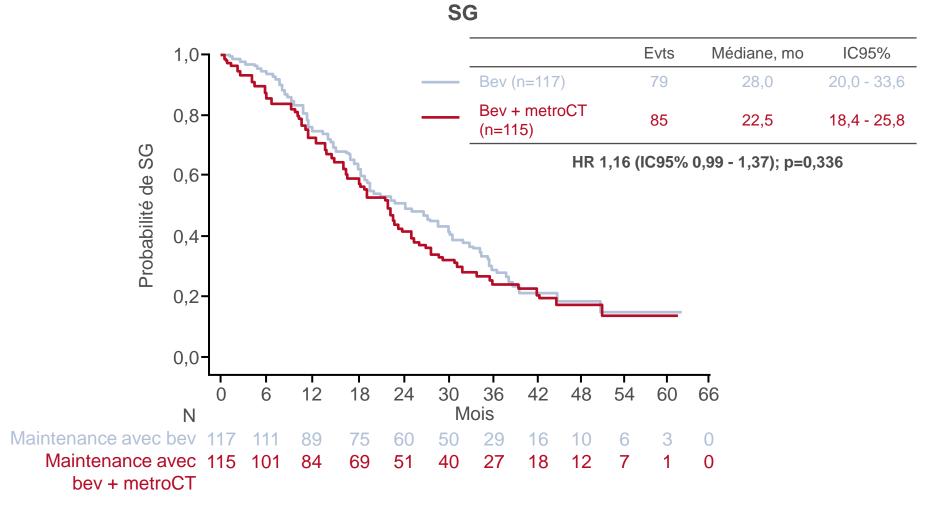
Marmorino F, et al, Ann Oncol 2018;29(suppl 5):abstr O-017

O-017: FOLFOXIRI plus bevacizumab (bev) suivi de maintenance par bev seul ou bev plus CT métronomique dans le CCRm: résultats définitifs de l'étude de phase II randomisée MOMA du GONO – Marmorino F, et al



Marmorino F, et al, Ann Oncol 2018;29(suppl 5):abstr O-017

O-017: FOLFOXIRI plus bevacizumab (bev) suivi de maintenance par bev seul ou bev plus CT métronomique dans le CCRm: résultats définitifs de l'étude de phase II randomisée MOMA du GONO – Marmorino F, et al



Marmorino F, et al, Ann Oncol 2018;29(suppl 5):abstr O-017

O-017: FOLFOXIRI plus bevacizumab (bev) suivi de maintenance par bev seul ou bev plus CT métronomique dans le CCRm: résultats définitifs de l'étude de phase II randomisée MOMA du GONO – Marmorino F, et al

Résultats

Els grade 3/4 chez ≥5% en phase d'induction, %	Bev + metroCT (n=116)	Bev (n=115)
Vomissements	6,1	0,9
Diarrhée	15,6	11,1
Neutropénie	50,4	59,5
Neutropénie fébrile	8,7	13,8
Asthénie	8,7	12,9
Anorexie	6,1	4,3
Hypertension	1,7	5,2
Thrombose veineuse	5,2	1,7

Els grade 3/4 en maintenance, %	Bev + metroCT (n=78)	Bev (n=88)
Neutropénie	3,9	0
Syndrome main pied	9,1	0
Hypertension	3,9	4,5

Conclusions

- Chez ces patients avec CCRm, après induction par FOLFOXIRI + bevacizumab l'ajout d'une chimiothérapie métronomique au bevacizumab en maintenance n'a pas amélioré la SSP
- La meilleure option de traitement de maintenance après une 1^e ligne comportant du bevacizumab reste le standard fluoropyrimidine + bevacizumab

O-020: Activité du larotrectinib chez les patients avec tumeurs malignes gastrointestinales et fusion TRK – Nathenson M, et al

Objectif

• Evaluer l'efficacité et la tolérance du larotrectinib (inhibiteur de TRK) chez des patients avec tumeurs malignes gastro-intestinales porteuses de fusion TRK à partir des données poolées de trois essais évaluant le larotrectinib chez des patients avec tumeur solide

Critères d'inclusion

- Fusions TRK
- Inclusion dans une étude de phase I, phase I/II(SCOUT) ou une étude basket de phase II (NAVIGATE)

(n=55; 12 tumeurs GI*)

Larotrectinib 100 mg 2x/j /4S Traitement après progression possible si bénéfices

CRITÈRE PRINCIPAL

Meilleure réponse globale (RECIST v1,1)

CRITÈRES SECONDAIRES

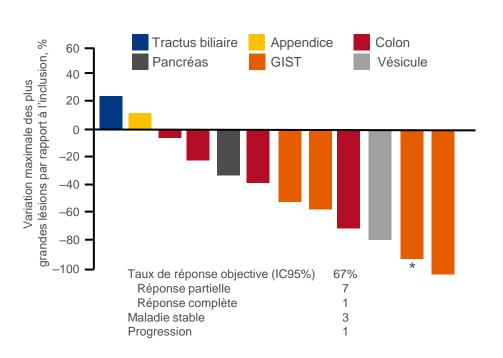
• Durée de réponse, SSP, tolérance

^{*}Colon, GIST, vésicule biliaire, tractus biliaire, appendice ou pancréas

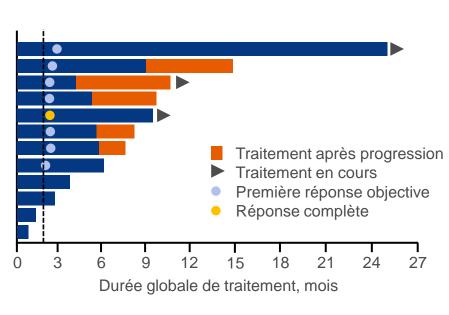
O-020: Activité du larotrectinib chez les patients avec tumeurs malignes gastrointestinales et fusion TRK – Nathenson M, et al

Résultats

Meilleure réponse globale



Durée de réponse



Délai médian de réponse = 1,8 mois

^{*}Un patient initialement diagnostiqué avec GIST avait en fait un sarcome des tissus mous périrectal indifférencié

O-020: Activité du larotrectinib chez les patients avec tumeurs malignes gastrointestinales et fusion TRK – Nathenson M, et al

Résultats

EILTs grade 3, %	
Augmentation ALT/AST	5
Sensations vertigineuses	2
Nausées	2
Anémie	2
Diminution neutrophiles	2

Conclusion

• Chez ces patients avec tumeurs malignes gastro-intestinales et fusion TRK, le larotrectinib a permis d'obtenir des réponses durables et cliniquement significatives avec une toxicité minime lors de traitement prolongé

O-021: Tolérance et activité antitumorale du pembrolizumab chez les patients avec cancer colorectal et instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H): KEYNOTE-164 – Le D, et al

Objectif

 Evaluer l'efficacité et la tolérance du pembrolizumab chez les patients avec CCR avancé MSI-H dans l'étude KEYNOTE-164

Critères d'inclusion

- CCR localement avancé, non résécable ou métastatique
- dMMR/MSI-H en IHC/PCR
- ≥1 ligne préalable
- ECOG PS 0–1

(n=63)

Pembrolizumab 200 mg /3S Traitement
de ~2 ans
(35 cycles)
ou jusqu'à
progression/t
oxicité/sortie
d'étude

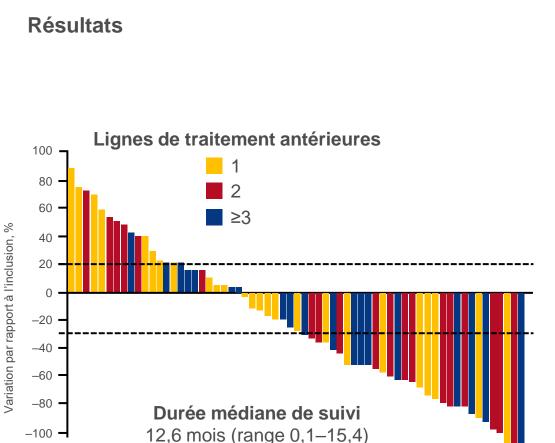
CRITÈRE PRINCIPAL

TRO

CRITÈRES SECONDAIRES

Durée de réponse, SSP, SG, tolérance

O-021: Tolérance et activité antitumorale du pembrolizumab chez les patients avec cancer colorectal et instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H): KEYNOTE-164 – Le D, et al

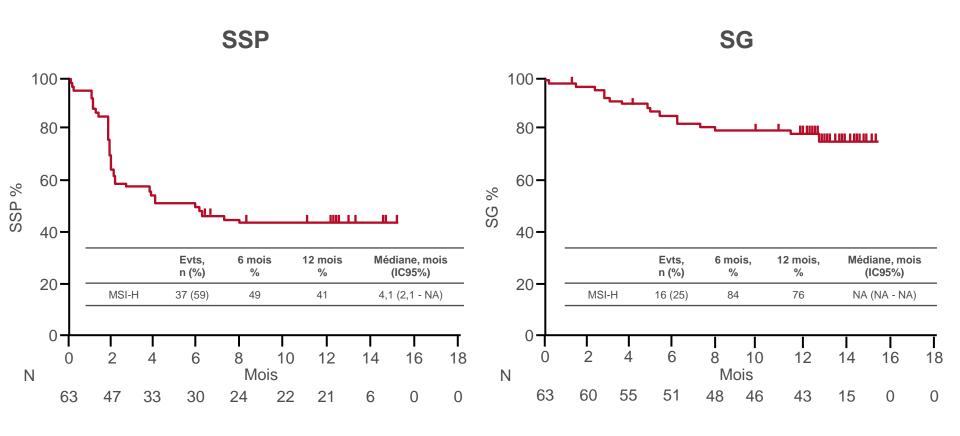


Pembrolizumab (n=63)			
TRO, n (%) [IC95%]	20 (32) [21 - 45]		
RC	2 (3) [0 - 11]		
RP	18 (29) [18 - 41]		
MS	16 (25) [15 - 38]		
Progression	25 (40) [28 - 53]		
TCM	36 (57) [44 - 70]		
DDRm, mois (range)	3,9 (1,8 – 10,4)		
Durée réponse médiane mois (range)	NR (2,1+ - 13,2+)		
TRO, n/N (%) BRAF muté BRAF sauvage	1/5 (20) 13/29 (45)		
TRO, n/N (%) KRAS muté KRAS sauvage	8/22 (36) 11/34 (32)		

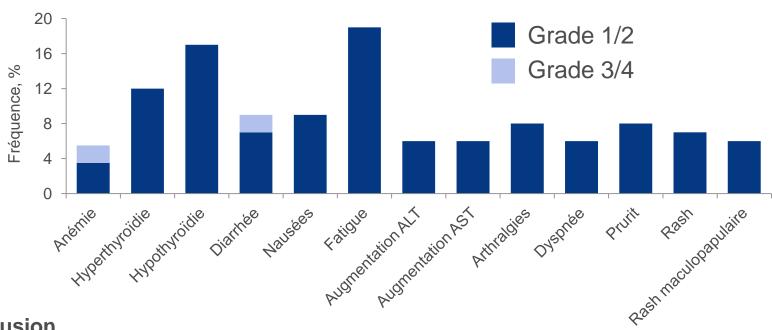
DDRm: délai de réponse médian

Le D, et al, Ann Oncol 2018;29(suppl 5):abstr O-021

O-021: Tolérance et activité antitumorale du pembrolizumab chez les patients avec cancer colorectal et instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H): KEYNOTE-164 – Le D, et al



O-021: Tolérance et activité antitumorale du pembrolizumab chez les patients avec cancer colorectal et instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H): KEYNOTE-164 – Le D, et al



Conclusion

 Chez ces patients prétraités avec CCR avancé MSI-H, le pembrolizumab a montré des réponses durables et un profil de tolérance comparable à celui obtenu dans de précédentes études chez des patients avec tumeur solide O-022: Etude de phase II évaluant trifluridine/tipiracil+bevacizumab et capécitabine+bevacizumab en 1º ligne du cancer colorectal métastatique non résécable chez des patients non éligibles à un traitement intensif (TASCO1): résultats de l'analyse principale – Van Cutsem E, et al

Objectif

 Evaluer l'efficacité et la tolérance de trifluridine/tipiracil + bevacizumab et capécitabine + bevacizumab en traitement de 1^e ligne de patients avec CCRm non résécable, non éligibles à un traitement intensif dans l'étude TASCO1

Critères d'inclusion

- CCRm
- Pas de traitement préalable en métastatique
- Non éligible à un traitement intensif selon le jugement de l'investigateur
- ECOG PS 0-2

(n=153)

CRITÈRE PRINCIPAL

SSP

Trifluridine/tipiracil 35 mg 2x/j J1-5, 8-12 + bevacizumab 5 mg/kg J1,15 /4S (n=77) Prog/ toxicité/ décision du patient

Stratification

R

Statut RAS, ECOG PS, pays

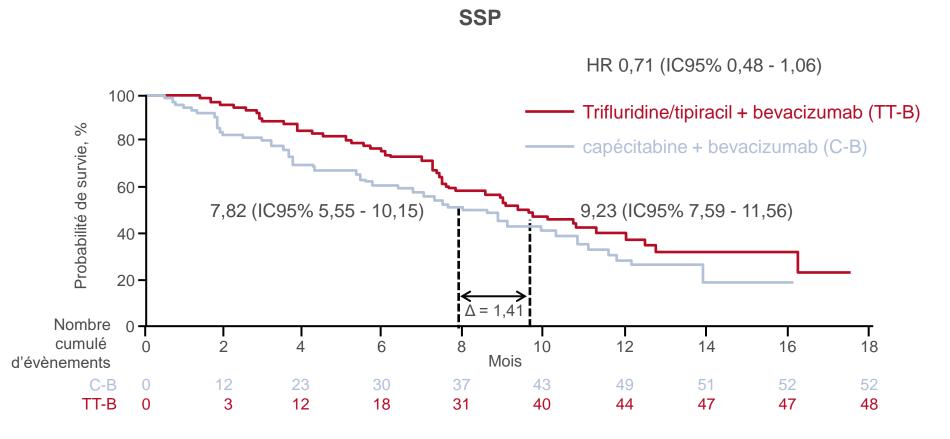
Capécitabine 1250 ou 1000 mg/m² 2x/j J1–14 + bevacizumab 7,5 mg/kg iv J1 /3S (n=76) Prog/ toxicité/ décision du patient

CRITÈRES SECONDAIRES

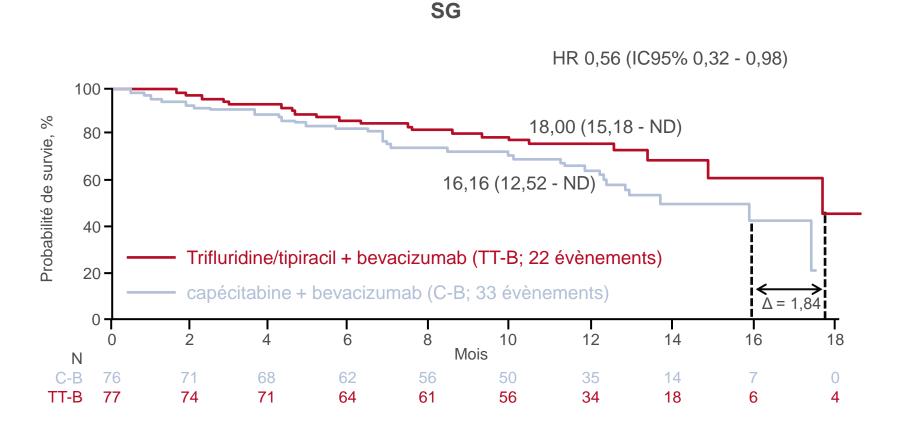
SG, TRO, TCM, tolérance, QoL

Van Cutsem E, et al, Ann Oncol 2018;29(suppl 5):abstr O-022

O-022: Etude de phase II évaluant trifluridine/tipiracil+bevacizumab et capécitabine+bevacizumab en 1º ligne du cancer colorectal métastatique non résécable chez des patients non éligibles à un traitement intensif (TASCO1): résultats de l'analyse principale – Van Cutsem E, et al



O-022: Etude de phase II évaluant trifluridine/tipiracil+bevacizumab et capécitabine+bevacizumab en 1º ligne du cancer colorectal métastatique non résécable chez des patients non éligibles à un traitement intensif (TASCO1): résultats de l'analyse principale – Van Cutsem E, et al



O-022: Etude de phase II évaluant trifluridine/tipiracil+bevacizumab et capécitabine+bevacizumab en 1º ligne du cancer colorectal métastatique non résécable chez des patients non éligibles à un traitement intensif (TASCO1): résultats de l'analyse principale – Van Cutsem E, et al

Résultats

Els, n (%)	Trifluridine/tipiracil + bevacizumab (n=77)	capécitabine + bevacizumab (n=76)
Tous Els	77 (100)	74 (97,4)
EIGs	42 (54,5)	44 (57,9)
Els grade ≥3	68 (88,3)	53 (69,7)
Tous EILTs	75 (97,4)	68 (89,5)
EILTs Grade ≥3	60 (77,9)	33 (43,4)
EIGLTs	25 (32,5)	17 (22,4)
Els provoquant l'arrêt	31 (40,3)	28 (36,8)
Décès au cours du traitement	4 (5,2)	9 (11,8)

Conclusions

- Chez ces patients avec CCRm non éligibles au traitement intensif, trifluridine/tipiracil + bevacizumab a permis d'obtenir une SSP médiane de 9,2 mois avec un profil de tolérance acceptable
- Les analyses de biomarqueurs et de QoL sont en cours

Objectif

 Evaluer l'efficacité et la tolérance du panitumumab + mFOLFOXIRI vs. FOLFOXIRI en traitement de 1^e ligne de patients avec CCRm

R

2:1

Critères d'inclusion

- CCRm non résécable
- RAS sauvage
- 1e ligne (1 cycle de FOLFIRINOX permis avant la randomisation)
- ECOG PS 0–1

(n=96)

CRITÈRE PRINCIPAL

TRO

*si résécable: chirurgie puis protocole de traitement jusqu'à 12 cycles; si RC/RP/MS après 12 cycles: réinduction (même association) recommandée à progression

Panitumumab 6 mg/kg + mFOLFOXIRI /2S (n=63)

Stratification

- Cohorte 1: histologiquement confirmé et définitivement inopérable/non résécable
- Cohorte 2: possibilité de résection secondaire avec intention curative (biopsie tumeur/foie pré traitement)

FOLFOXIRI /2S (n=33)

Prog/ résectabilité/ maximum 12 cycles*

Prog/

résectabilité/

maximum

12 cycles*

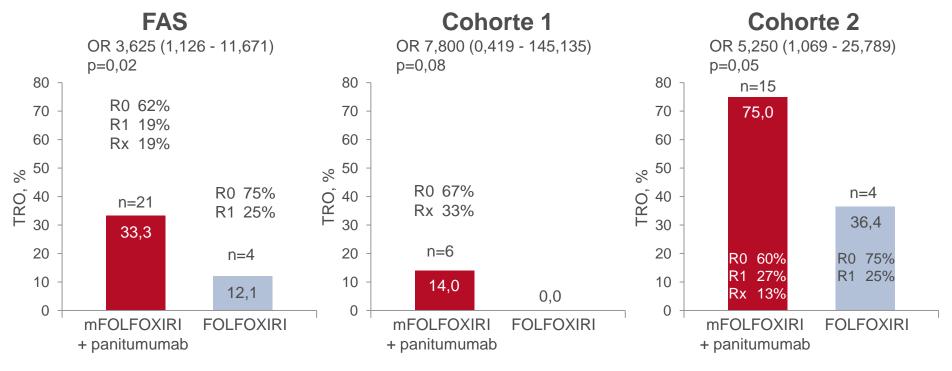
CRITÈRES SECONDAIRES

 Délai de réponse, délai jusqu'à récidive, SSP, SG, tolérance, QoL

Geissler M, et al, Ann Oncol 2018;29(suppl 5):abstr O-024

	Panitumumab +	FOLFOXIRI seul	OR (IC95%);
	mFOLFOXIRI (n=63)	(n=33)	p
TRO, % (IC95%)	87,3 (76,5 - 94,4)	60,6 (42,1 - 77,1)	4,469 (1,614 - 12,376); 0,004

	Panitumumab + mFOLFOXIRI	FOLFOXIRI seul	OR (IC95%); p
TRO selon le côté de la tumeur, %			
Gauche (n=78)	90,6	68,0	4,518 (1,298 - 15,718); 0,02
Droit (n=18)	70,0	37,5	3,889 (0,543 - 27,886); 0,34
TRO selon statut mutationnel, %			
RAS/BRAF sauvage (n=60)	86,0	64,7	3,364 (0,902 - 12,549); 0,08
BRAF muté (n=16)	85,7	22,2	21,000 (1,504 - 293,25); 0,04



	Panitumumab + FOLFOXIRI (n=63)	FOLFOXIRI seul (n=33)	HR (IC95%); p
SSPm, mois (IC95%)	9,7 (9,0 - 11,7)	10,1 (7,8 - 12,1)	0,920 (0,584 - 1,451); 0,72

Résultats

Els non hématologiques grade ≥3 survenant chez ≥5% des patients, %	Panitumumab + mFOLFOXIRI (n=64)	FOLFOXIRI seul (n=33)
Nausées	9,4	-
Vomissements	9,4	3,0
Diarrhée	25,0	12,1
Stomatite	9,4	-
Fatigue	7,8	-
Douleurs	7,8	3,0
Infections	12,5	12,1

Conclusions

- Chez ces patients avec CCRm, la 1^e ligne de traitement par panitumumab + mFOLFOXIRI a significativement amélioré le TRO vs. FOLFOXIRI dans l'étude VOLFI
- L'association panitumumab + mFOLFOXIRI a permis un taux très élevé de résection vs. mFOLFOXIRI, bien que la plupart des patients aient eu une maladie avancée
- L'association panitumumab + mFOLFOXIRI était associée à une toxicité gastrointestinale significative mais gérable et devrait être utilisée uniquement chez les patients avec ECOG PS 0-1

Objectif

• Evaluer l'efficacité et la tolérance de binimetinib + encorafenib + cetuximab chez des patients avec CCRm muté BRAF V600E ayant terminé la phase préliminaire de tolérance*

Critères d'inclusion

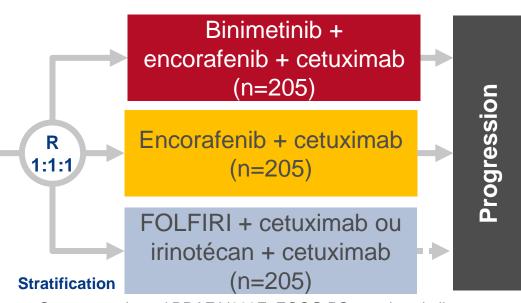
- CCRm muté BRAF V600E
- Progression après 1 ou 2 lignes
- Pas de traitement préalable par inhibiteurs de RAF, MEK, EGFR ou irinotécan
- Eligible au cetuximab
- ECOG PS 0–1

(n=615)

CRITÈRE PRINCIPAL

TRO

*Etude précoce de tolérance (n=30): binimetinib 45 mg 2x/j; encorafenib 300 mg/j; cetuximab 400 mg/m² (initial) puis 250 mg/m²/S



Statut mutationnel BRAF V600E, ECOG PS, nombre de lignes antérieures (1/2)

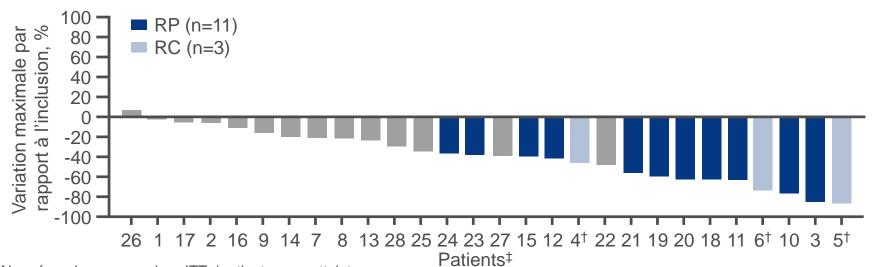
CRITÈRES SECONDAIRES

SG, SSP, tolérance

Van Cutsem E, et al. Ann Oncol 2018;29(suppl 5):abstr O-027

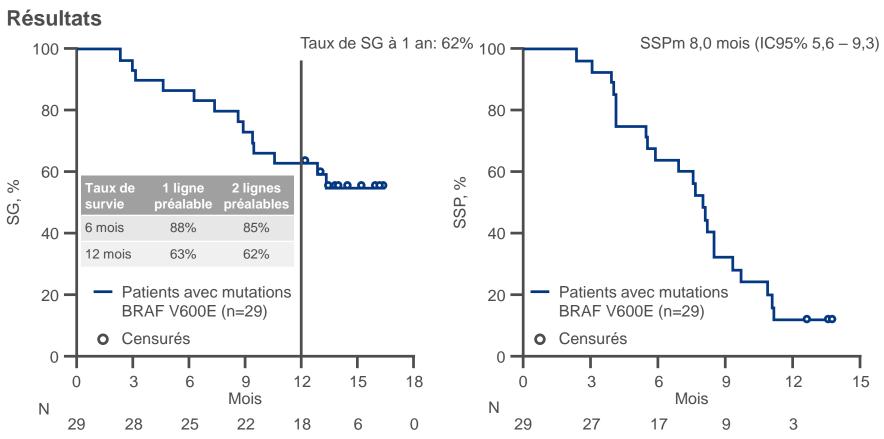
Résultats

Meilleure réponse globale confirmée (RECIST 1.1)	Patients avec mutations BRAF V600E (n=29)
TRO (RC + RP), n (%) [IC95%]	14 (48) [29 - 67]
RC, n (%)	3 (10)
RP, n (%)	11 (38)
MS , n (%)	13 (45)
Progression, n (%)	0 (0)
Non évaluable pour la réponse*, n (%)	2 (7)



*Non répondeurs en analyse ITT; †patients avec atteinte ganglionnaire et diminution tumorale compatible avec la définition RECIST 1.1 de la RC ‡ un patient n'ayant pas d'évaluation de la somme des plus longs diamètres n'est pas présenté

Van Cutsem E, et al. Ann Oncol 2018;29(suppl 5):abstr O-027



- La SG médiane n'a pas été atteinte (données matures à 12,6 mois)
- Chez les patients avec 1 et 2 lignes thérapeutiques préalables, la SSPm était de 8,0 (IC95% 4,0 9,3) et 8,1 (IC95% 4,1 10,8) mois, respectivement

Résultats

Els, n (%)	Patients (n=30)
Total Els	30 (100)
Grade 3/4	21 (70)
Provoquant l'arrêt*	6 (20)
Provoquant interruption ou modification de dose†	5 (17)
Décès sous traitement [‡] (incluant les décès au cours des 30 jours suivant l'arrêt de traitement)	5 (17)

Conclusions

- Chez ces patients avec CCRm muté BRAF V600E, l'association de binimetinib, encorafenib et cetuximab a amélioré le TRO, la SSP et la SG
- La trithérapie a montré un profil de tolérance acceptable sans toxicités inattendues
- Les inclusions dans l'étude de phase III BEACON CRC sont en cours

^{*}Comprend augmentation de la bilirubine sérique (n=1), hypersensibilité au produit (n=1), dyspnée (n=1), fatigue (n=1), hypersensibilité (n=1), malaise (n=1) et décollement de rétine (n=1); † arrêt ou interruption/modification de dose pour ≥1 médicament de l'étude; ‡ les décès sous traitement étaient liés à la progression de la maladie