

ACTUALITÉS DE PRISE EN CHARGE DU CHC AVANCÉ, GESTION PRATIQUE

Prof. Thomas Decaens, M.D., Ph.D.

Head of Hepato-gastroenterology and digestive oncology department of Grenoble-Alpes Hospital

Director of Clinical research and innovation department of Grenoble-Alpes Hospital (DRCI)

Co-director of cancer and epigenetic strategic axis of Grenoble-Alpes Hospital

Head of HCC research team INSERM U1209 Institute for Advanced Biosciences, Grenoble

tdecaens@chu-grenoble.fr

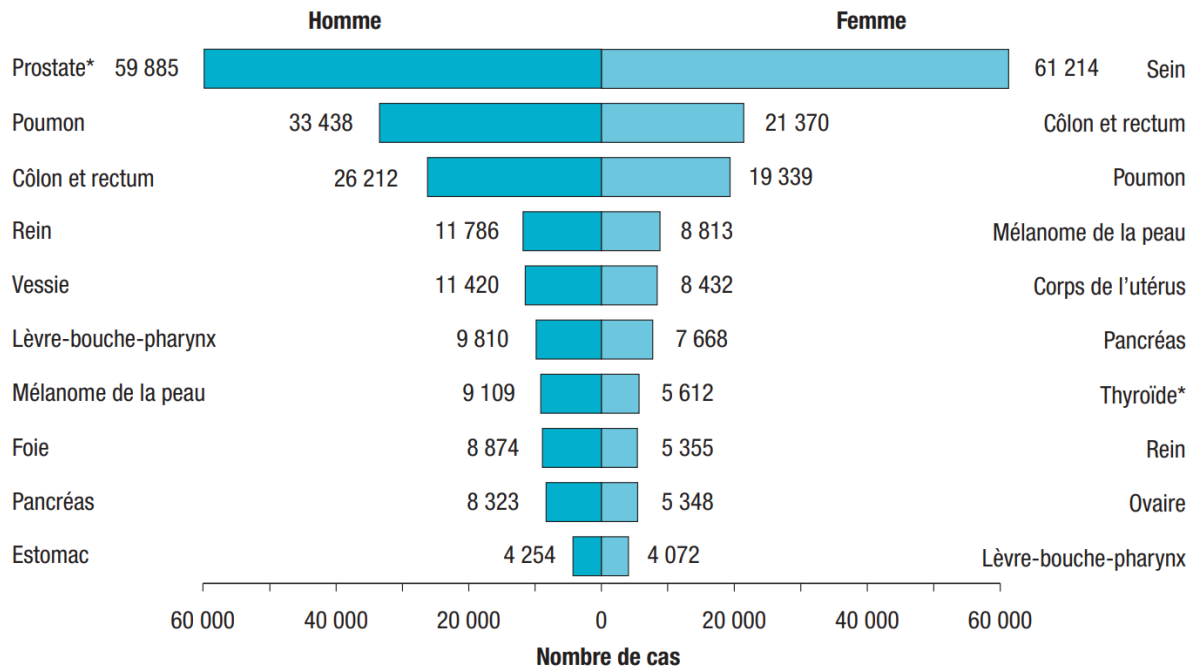


Liens d'intérêts

- Consulting, advisory role, or honoraria: Bristol Myers Squibb; IPSEN; Becton Dickinson; AstraZeneca; Bayer; Roche; Eisai; Sirtex; BTG; AbbVie; Gilead; Merck; Guerbet
- Research Grants: ArQule; Genoscience Pharma; Enyopharma; Guerbet; Netris pharma; Transgene

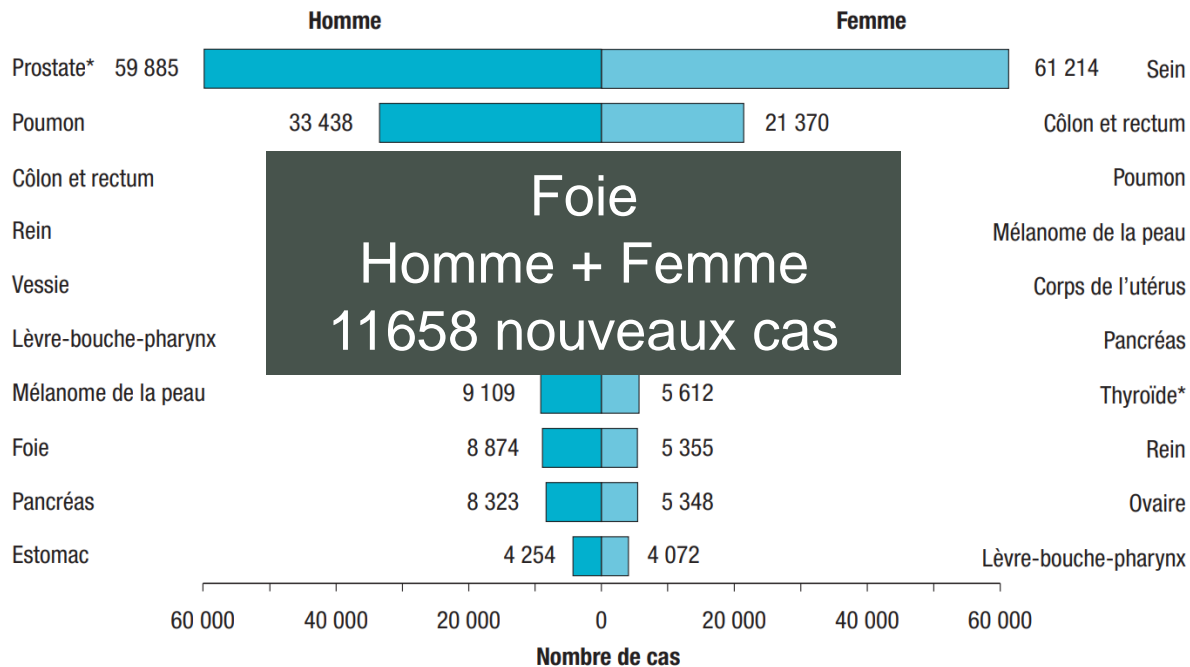
Incidence du CHC : Estimations 2023

Nombre de nouveaux cas de cancers estimés pour les principales localisations, en France métropolitaine en 2023



Incidence du CHC : Estimations 2023

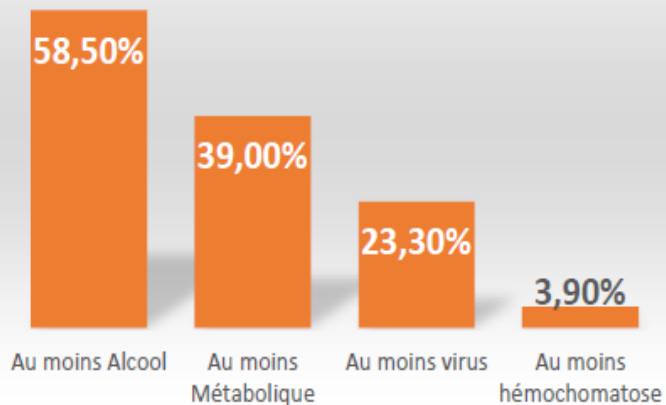
Nombre de nouveaux cas de cancers estimés pour les principales localisations, en France métropolitaine en 2023



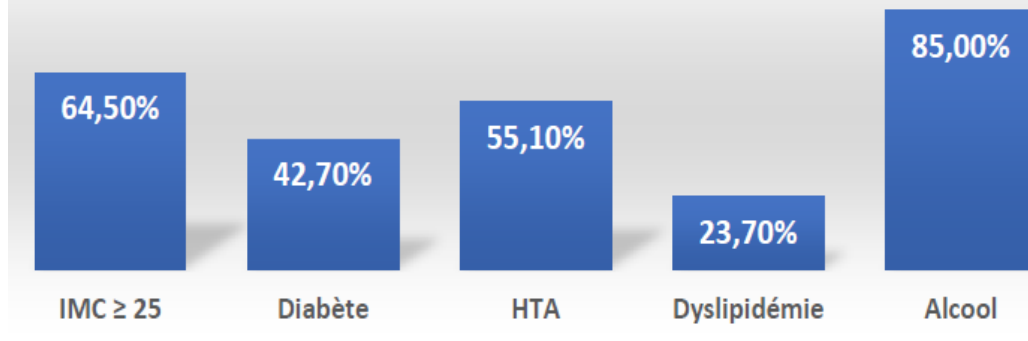
Lapôtre-Ledoux
et al, BEH 2023

Premières données 2023 de la cohorte CHIEF (1640 patients analysés)

Etiologies Maladie du Foie

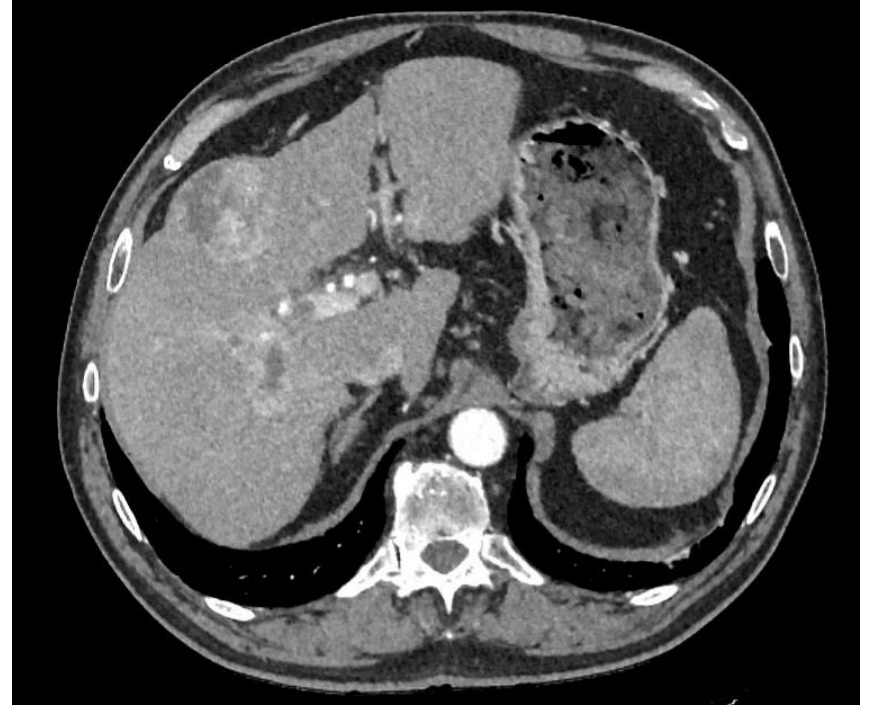


Co-morbidités associées

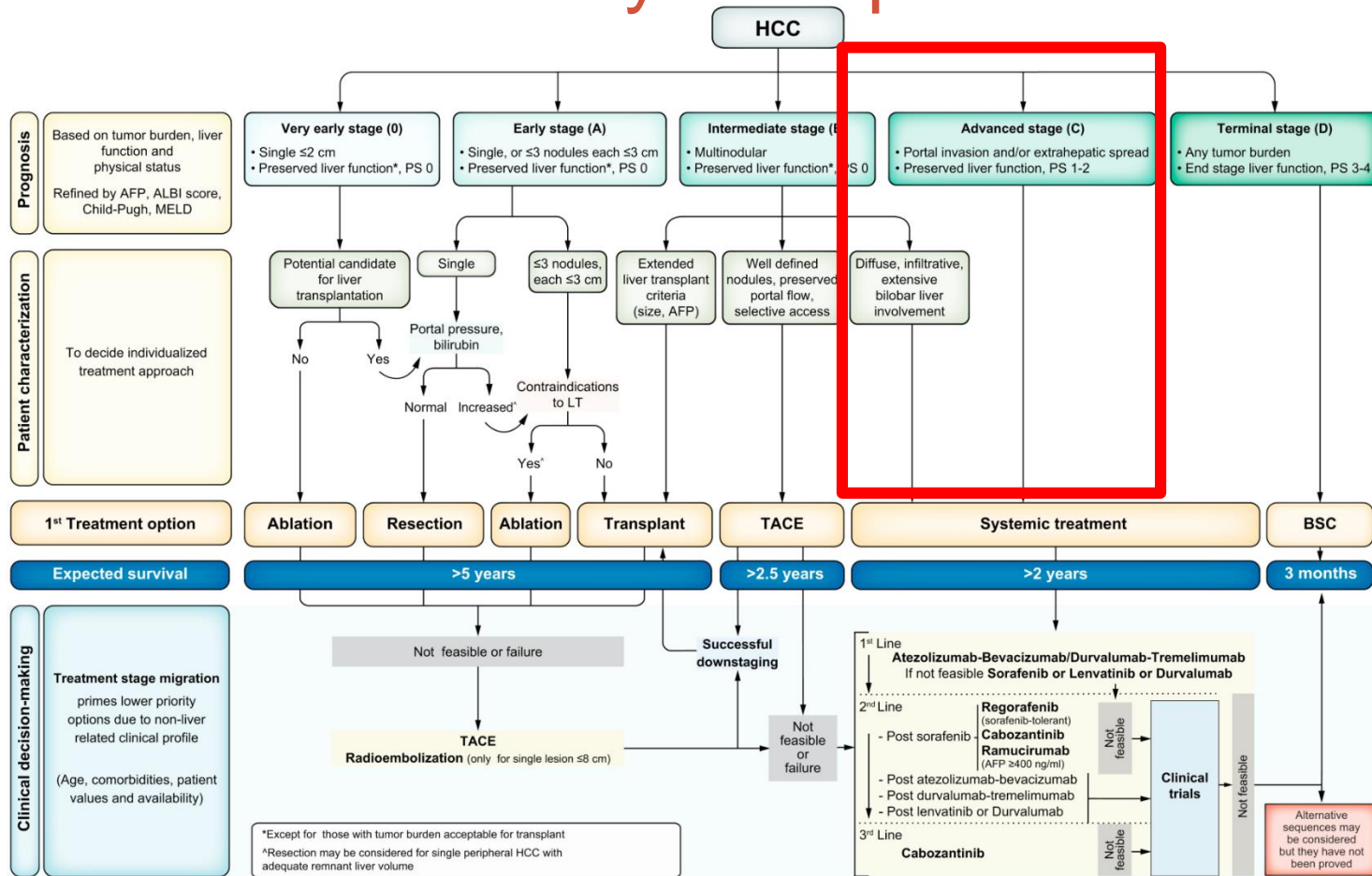


Mr B 68 ans

- Diabétique, hypertendu, obèse, Insuffisance rénale DFG 35mL/min
- Altération de l'état général avec perte de 5kg (OMS 1)
- Lésion de 5cm à la jonction des segments IV et VIII, et une masse infiltrante mal délimitée dans le segment VII, infiltrant la veine porte droite
- AFP 628 ng/mL



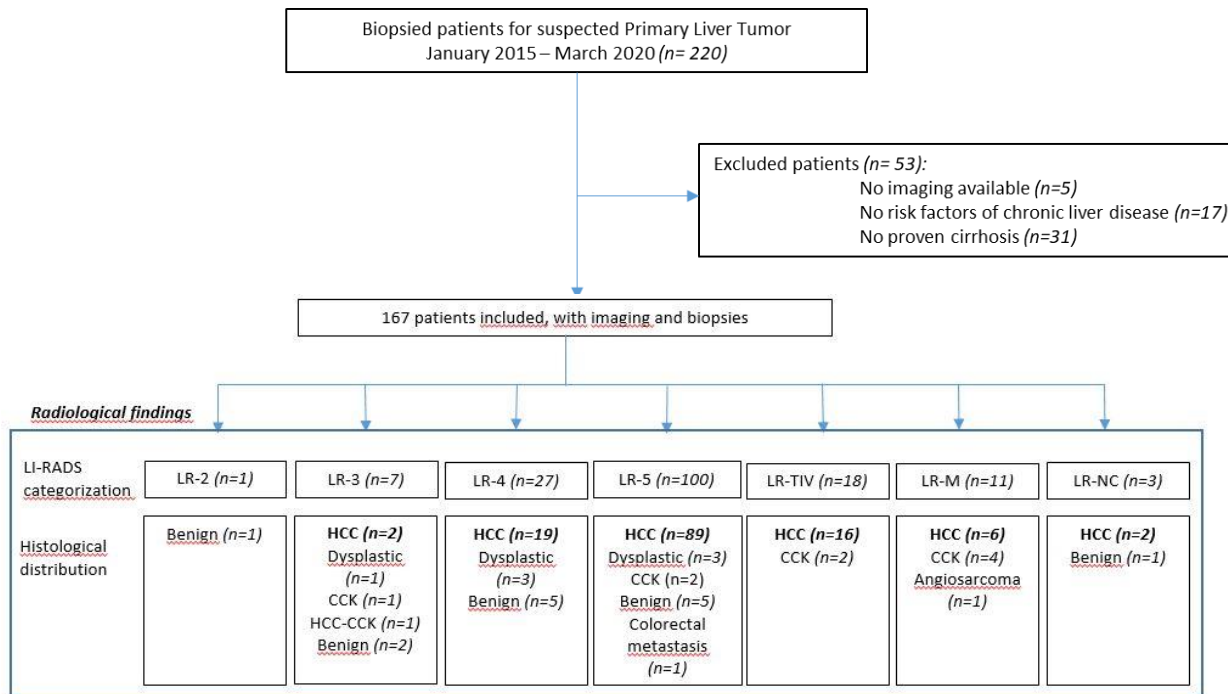
Place du traitement systémique



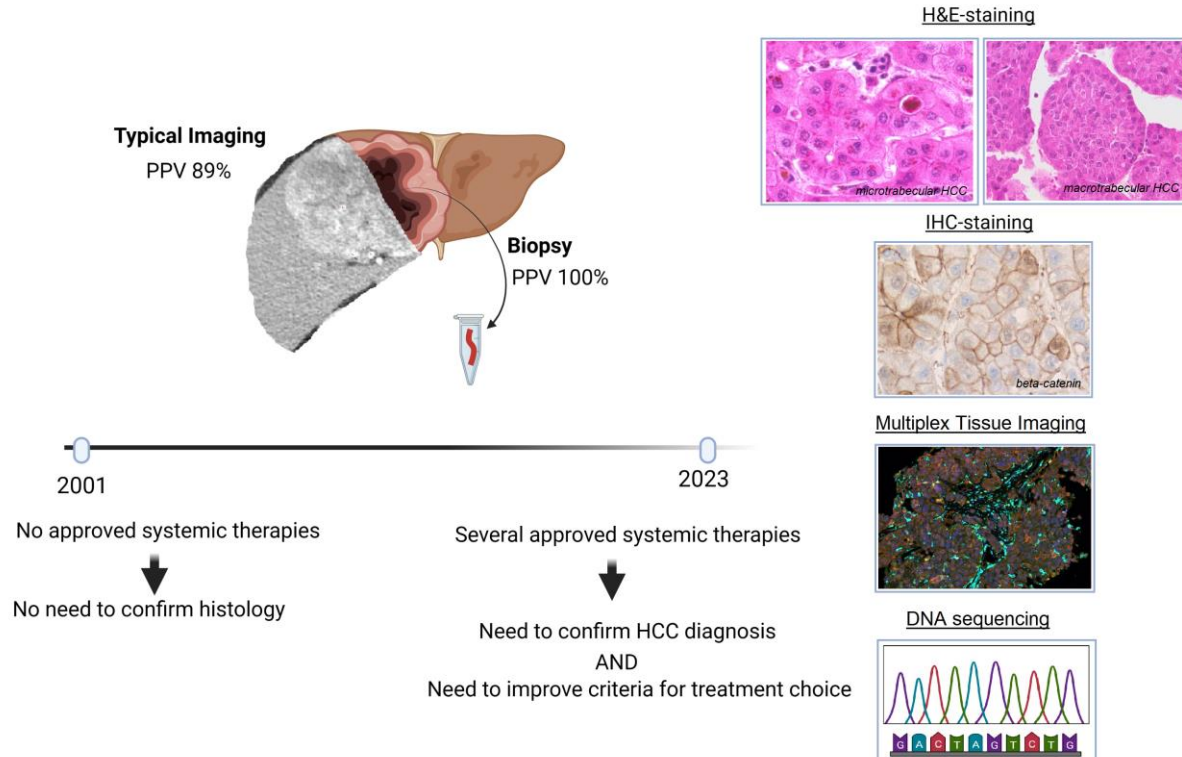
Quel bilan pré-thérapeutique indispensable ?

- Statut OMS, Poids, Taille
- Symptômes pré-existants
- Pouls, TA, ECG
- Biologie:
 - NFS plaquettes
 - TP, INR, albuminémie, bilirubine totale
 - ASAT, ALAT, gGT, PAL
 - Iono créat, calcémie, phosphorémie
 - Glycémie,
 - TSH-T3-T4
 - Sérologies virales VIH, VHB, VHC
 - AFP
 - Troponines, CPK
- BIOPSIE en foie tumoral et non tumoral
- Gastroskopie récente (moins de 6 mois)
- Imagerie de Baseline incluant un scanner thoracique

Pourquoi la biopsie ?

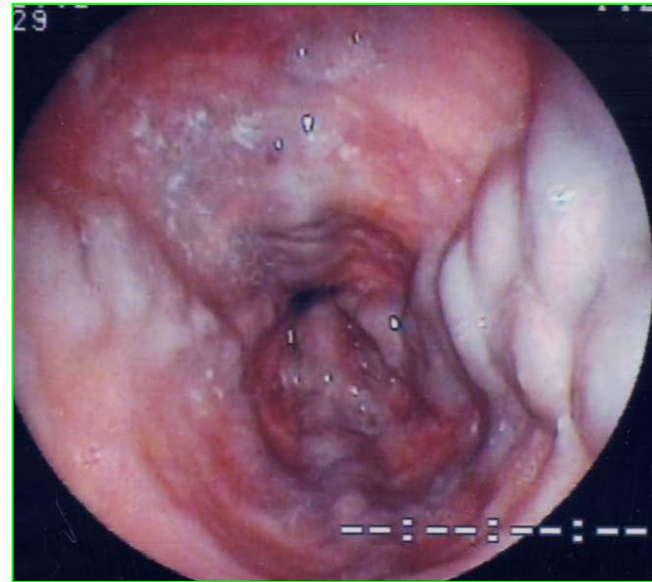


La biopsie devient indispensable



Pourquoi la gastroscopie ?

- Dépistage de l'Hypertension portale
- Afin de débuter un traitement préventif de la rupture de VO
- Car invasion vasculaire porte augmente l'HTP

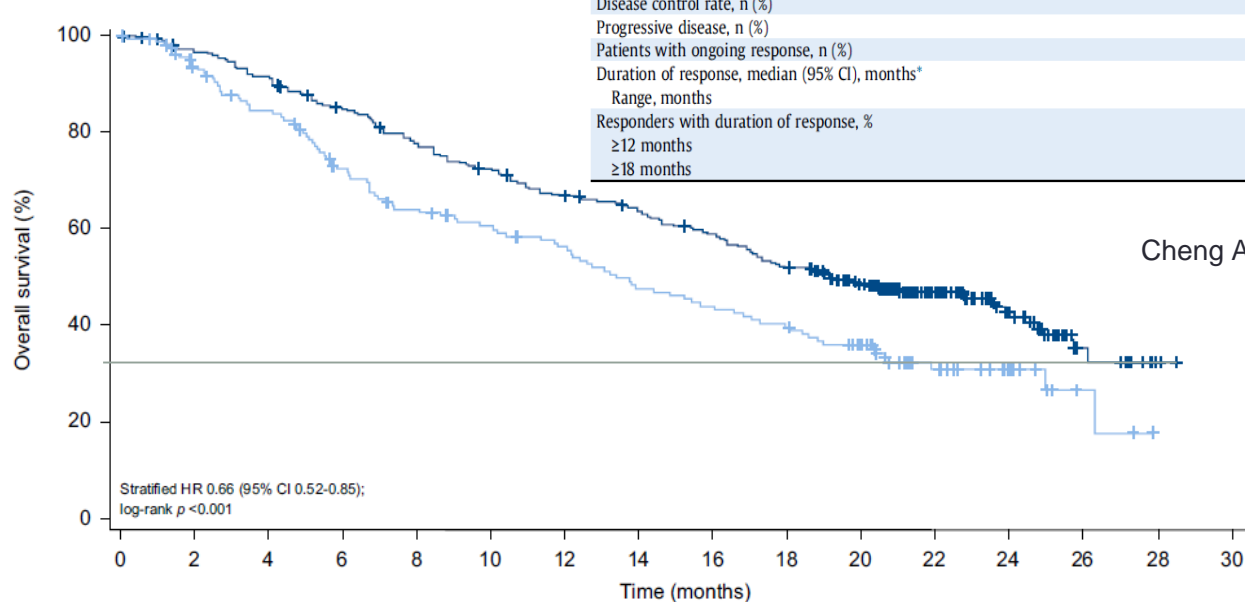


Efficacité de l'immunothérapie ?

- Création d'une mémoire immunitaire ?
- Peut-on la tester ?
 - Biologiquement : oui mais complexe et non fait en pratique
 - Cliniquement :
 - Durée de réponse
 - Plateau à long terme

Efficacité à long terme : IMbrave150

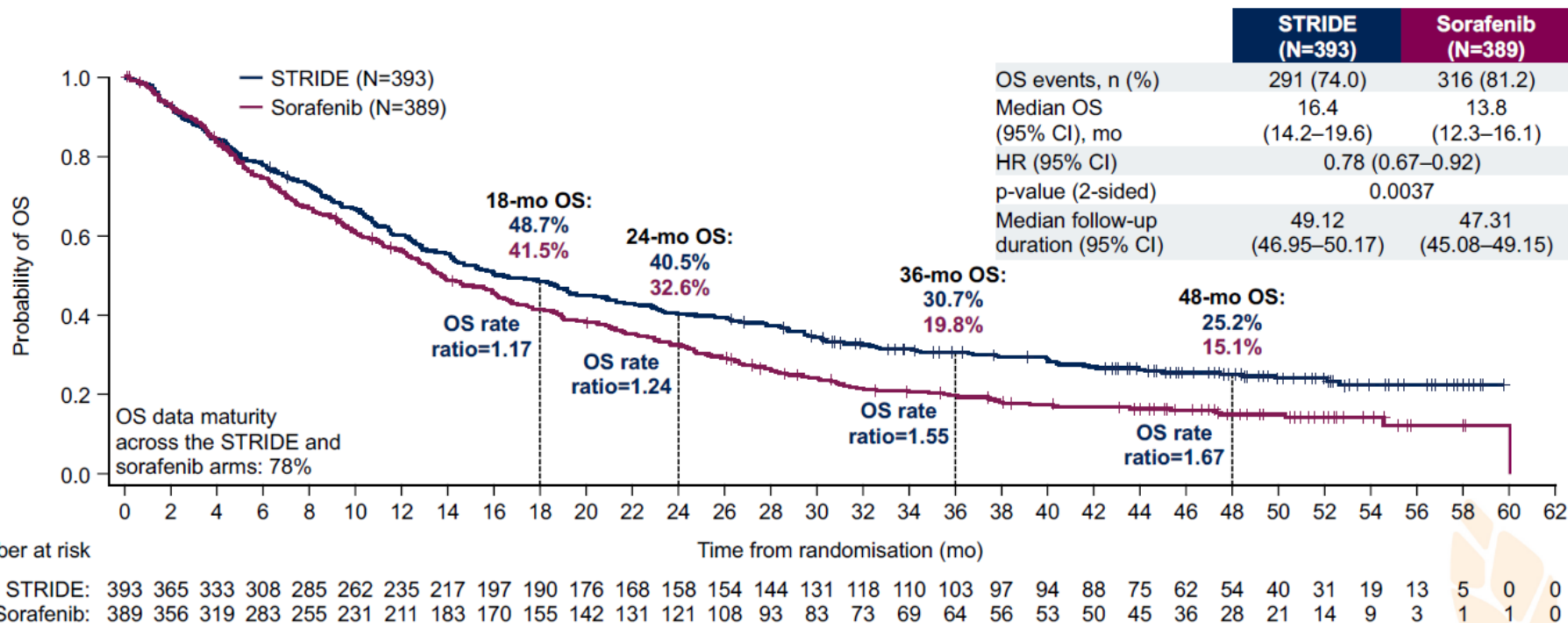
	Atezolizumab plus bevacizumab (n = 326)	Sorafenib (n = 159)
Objective response, n (%) [95% CI]	97 (30) [25-35]	18 (11) [7-17]
Complete response, n (%)	25 (8)	1 (<1)
Partial response, n (%)	72 (22)	17 (11)
Stable disease, n (%)	144 (44)	69 (43)
Disease control rate, n (%)	241 (74)	87 (55)
Progressive disease, n (%)	63 (19)	40 (25)
Patients with ongoing response, n (%)	54 (56)	5 (28)
Duration of response, median (95% CI), months*	18.1 (14.6-NE)	14.9 (4.9-17.0)
Range, months	2.5-25.6 [†]	2.5 [†] -21.8
Responders with duration of response, %		
≥12 months	69	65
≥18 months	51	22



N° at risk (number censored)

Atezolizumab plus bevacizumab	336 (0)	320 (6)	302 (6)	276 (10)	252 (11)	233 (12)	214 (14)	202 (16)	186 (17)	164 (17)	134 (37)	80 (87)	42 (120)	12 (145)	2 (154)	0 (156)
Sorafenib	165 (0)	144 (11)	128 (13)	106 (17)	92 (19)	85 (21)	78 (22)	66 (22)	61 (22)	55 (22)	44 (28)	24 (43)	12 (55)	3 (63)	0 (65)	0 (65)

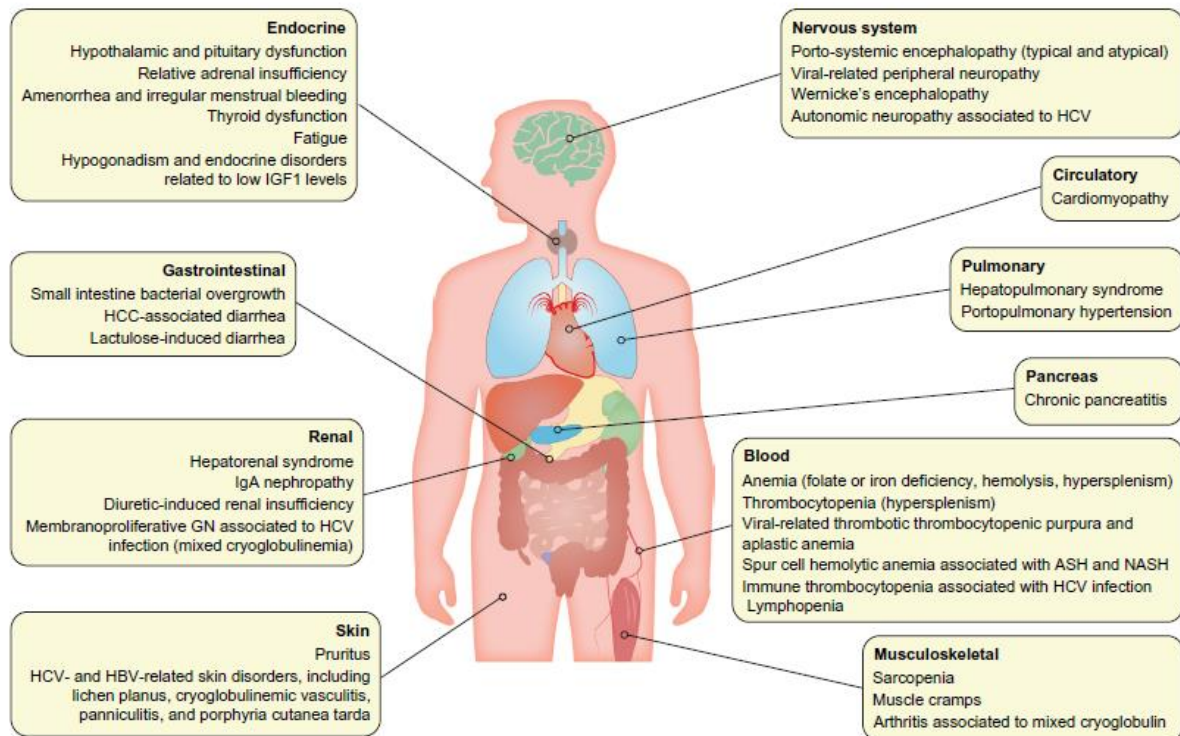
Efficacité à long terme : HIMALAYA



Atézo-Bev vs STRIDE ??

- Pas de comparaison directe des deux schémas
- Pas de données indirecte permettant de comparer les études
 - RO de 20% de RO avec STRIDE vs 30% avec AB
 - Durée de réponse pour Atézo-Bev : 18 mois, 22 mois avec STRIDE
 - Plateau à 48 mois avec 25% de patients survivant pour STRIDE, vs 32% à 28 mois pour AB
- Toxicités différentes des deux schémas

Effets secondaires immuno-médiés



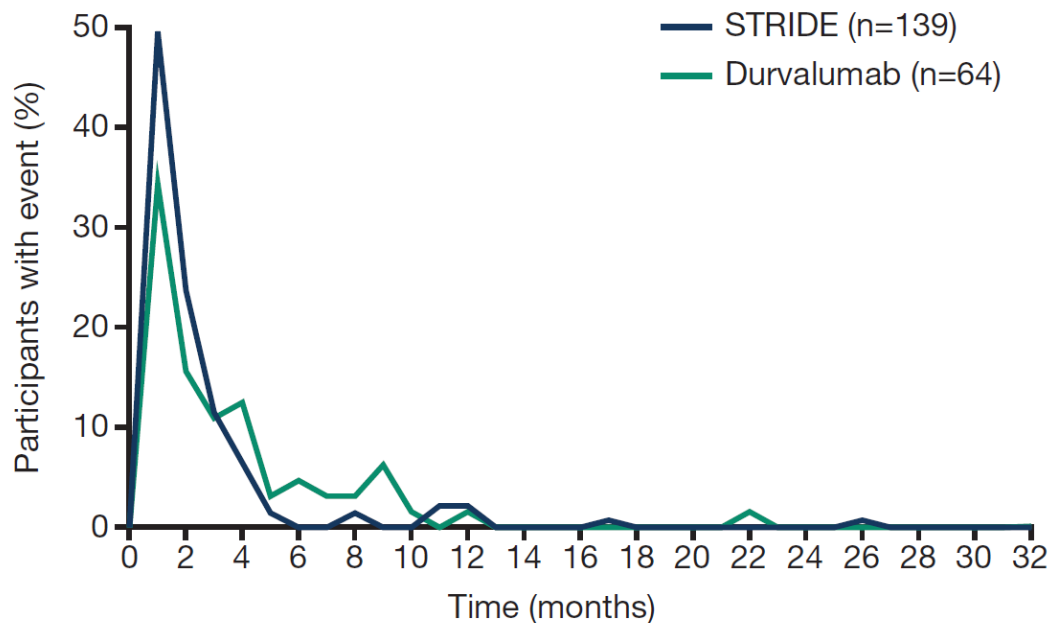
Des données plutôt rassurantes: essai Imbrave 150

Characteristic	Atezo + Bev (n = 329)	Sorafenib (n = 156)
Treatment duration, median, mo	Atezo = 7.4; Bev = 6.9	2.8
All-Grade AEs, any cause, n (%)	323 (98)	154 (99)
Treatment-related all-Grade AEs	276 (84)	147 (94)
Grade 3-4 AE , n (%) ^b	186 (57)	86 (55)
Treatment-related Grade 3-4 AE ^b	117 (36)	71 (46)
Serious adverse event, n (%)	125 (38)	48 (31)
Treatment-related SAE	56 (17)	24 (15)
Grade 5 AE, n (%)	15 (5)	9 (6)
Treatment-related Grade 5 AE	6 (2)	1 (< 1)
AE leading to withdrawal from any component, n (%)	51 (16)	16 (10)
AE leading to withdrawal from both components	23 (7)	16 (10)
AE leading to dose interruption of any study treatment, n (%)	163 (50)	64 (41)
AE leading to dose modification of sorafenib, n (%) ^c	0	58 (37)

Des données plutôt rassurantes: essai Himalaya

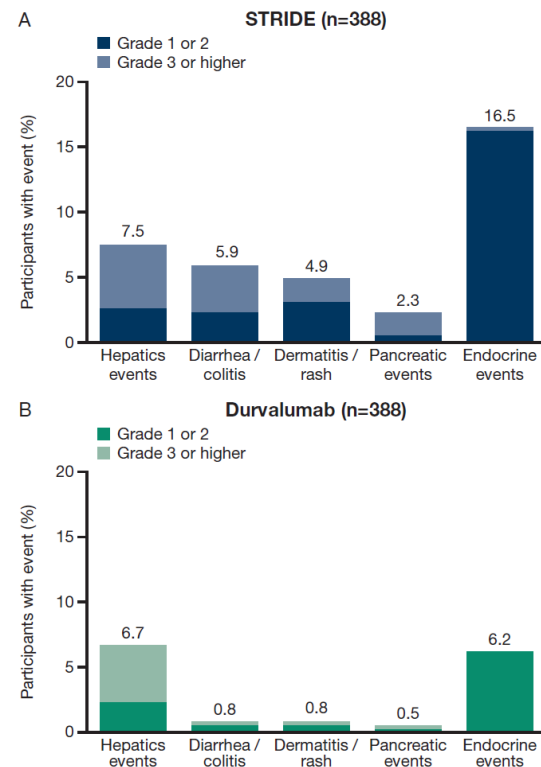
Event, n (%)	STRIDE (n=388)	Sorafenib (n=374)
Any AE	378 (97.4)	357 (95.5)
Any TRAE*	294 (75.8)	317 (84.8)
Any grade 3/4 AE	196 (50.5)	196 (52.4)
Any grade 3/4 TRAE	100 (25.8)	138 (36.9)
Any serious TRAE	68 (17.5)	35 (9.4)
Any TRAE leading to death	9 (2.3) [†]	3 (0.8) [‡]
Any TRAE leading to discontinuation	32 (8.2)	41 (11.0)
Any grade 3/4 hepatic SMQ TRAE	23 (5.9)	17 (4.5)
Any grade 3/4 hemorrhage SMQ TRAE	2 (0.5)	4 (1.1)
Any grade 3/4 immune-mediated TRAE	49 (12.6)	9 (2.4)
Any immune-mediated AE requiring treatment with high-dose steroids	78 (20.1)	7 (1.9)
Any immune-mediated AE leading to discontinuation of study treatment	22 (5.7)	6 (1.6)

irAE in HIMALAYA



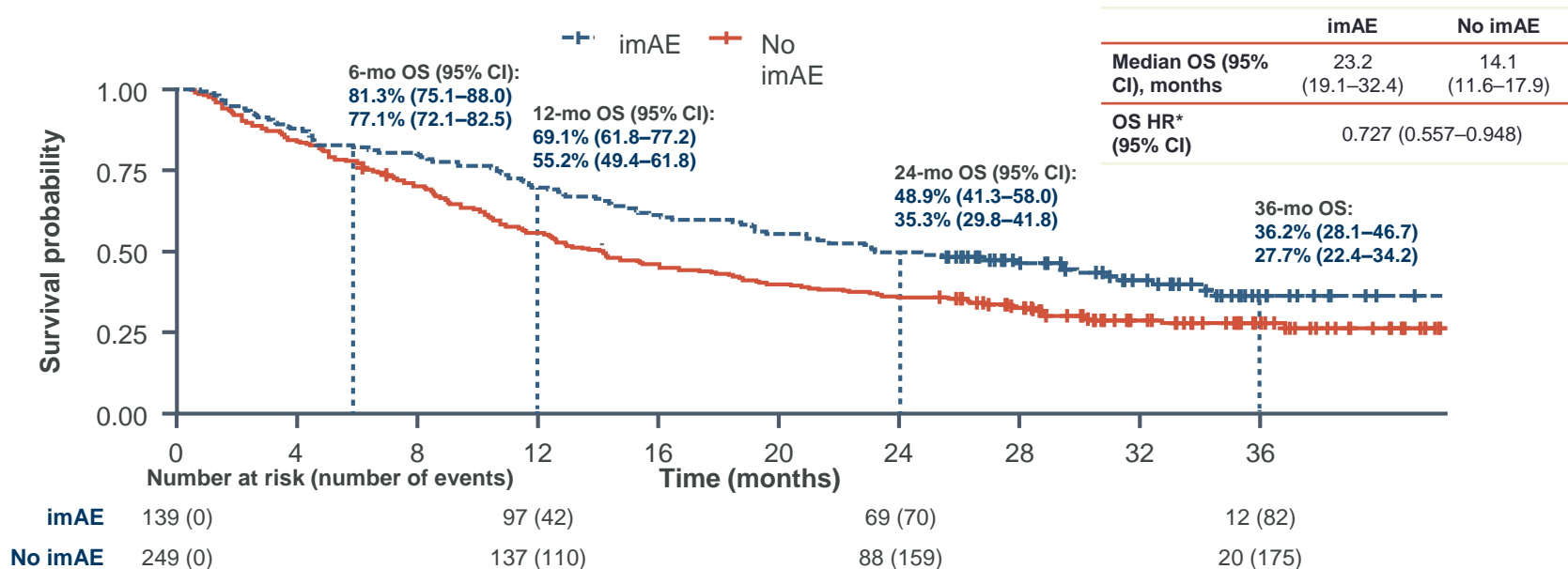
The percentage of participants with an event is the number of participants who experienced at least 1 irAE event at each time interval divided by the number of participants who experienced at least 1 irAE event at any time. The figure includes the first irAEs only, regardless of grade.

irAE, immune-mediated adverse event.



The percentage of participants with an event is the number of participants who experienced at least 1 irAE event divided by the number of participants in the safety analysis set. Endocrine events includes the AEsI categories of hyperthyroid events, hypophysitis, and hypothyroid events. AEsI, adverse event of special interest; irAE, immune-mediated adverse event.

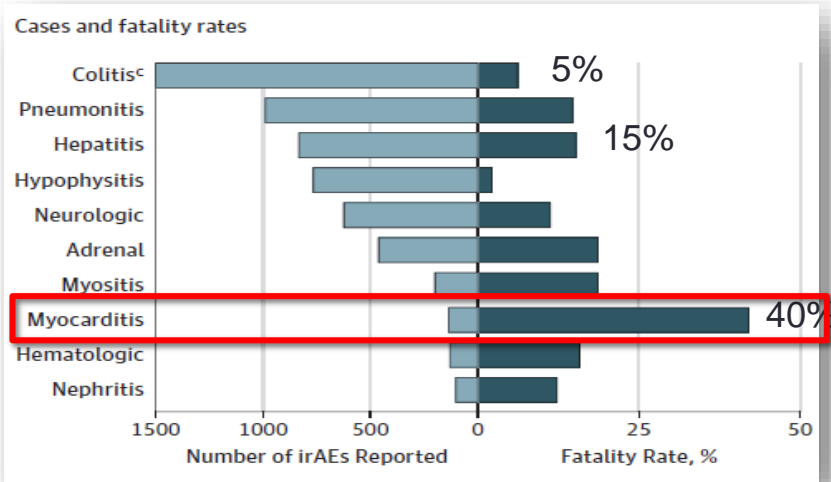
irAE and IO efficacy



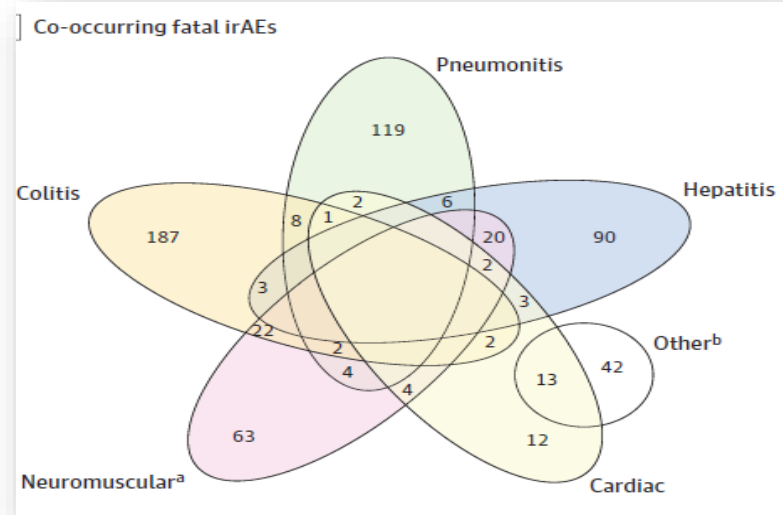
*OS HRs and 95% CIs were calculated using Cox modeling, with imAEs as a time-varying covariate to properly account for immortal time bias and stratified by etiology, ECOG (0 / 1), and macrovascular invasion (yes / no) for participants with versus without imAEs of any grade.

CI, confidence interval; HR, hazard ratio; imAE, immune-mediated adverse event; OS, overall survival.

Gravité des EI immuno-médiés



perforation
colique



Encéphalite
Myasthénie Myosite

Myocardite

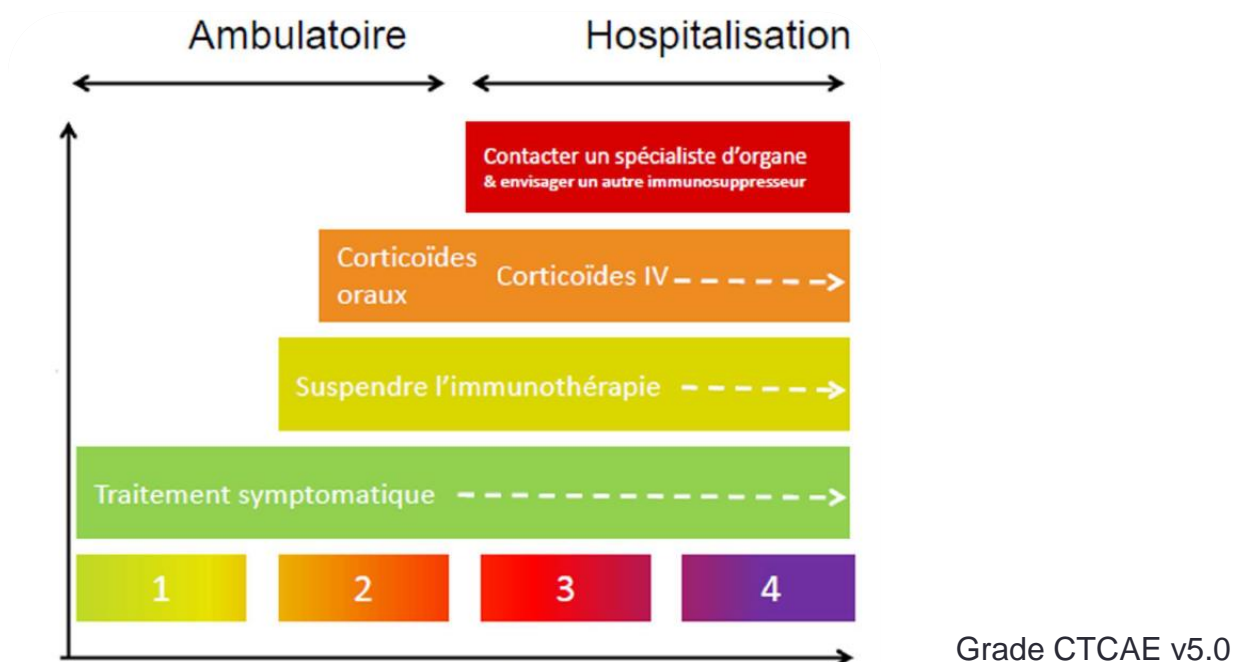
Mr B la suite

- À C2J8 d'immunothérapie
- Apparition d'arthralgies des épaules, avec impotence fonctionnelle modérée
 - CTCAE grade 2
- Diarrhées : 4 selles par jour
 - AE ?
 - Revoir la prescription car encéphalopathie antérieure
 - Arrêt du lactulose !!

Bilan Suivi

- ECOG, Poids, ascite, EH
- Symptômes à rechercher systématiquement : diarrhée, dyspnée, douleurs musculaires ou articulaires...
- Pouls, TA, T°
- Biologie : NFS Plaquettes
 - BH, Child-Pugh
 - Iono Créat + clairance MDRD
 - BU ± Protéinurie sur urines/24h
 - Calcémie, Phosphorémie,
 - Glycémie
 - AFP
 - Lipasémie
 - TSH, T3, T4
 - Troponine, CPK
- Tous les 3 cycles : Evaluation tumorale

Grands principes de Prise en Charge



Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Mild; asymptomatic or mild symptoms; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated.	Moderate; minimal, local or noninvasive intervention indicated; limiting ageappropriate instrumental ADL*.	Severe or medically significant but not immediately life-threatening; hospitalization or prolongation of hospitalization indicated; disabling; limiting self care ADL**	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated.	Death related to AE.

Grade et gestion des principaux AE

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Toxicité cutanée	<10% SC	10-30% SC	>30% SC	Prono vital

Toxicité dermatologique

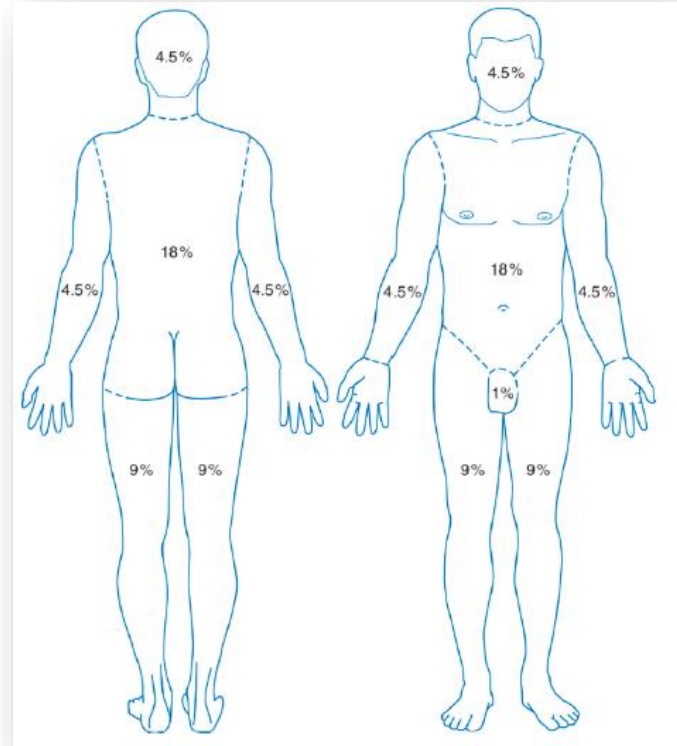
Déshabiller les patients !!!



Rash
Atézolizumab M3



Dermatose eczématiforme
Durvalumab Trémé J37



Mais aussi Vitiligo , Dermatoses bulleuses, LYELL

Grade et gestion des principaux AE

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Toxicité cutanée	<10% SC	10-30% SC	>30% SC	Prono vital
Gestion	Topiques émoullients et corticoïdes Poursuite TTT	<1s Corticoïdes 1-2 mg/kg Arrêt temporaire	>1s Corticoïdes 1-2 mg/kg Arrêt temporaire	Corticoïdes 1-2 mg/kg Arrêt définitif

Grade et gestion des principaux AE

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Toxicité cutanée	<10% SC	10-30% SC	>30% SC	Prono vital
Gestion	Topiques émoullients et corticoïdes Poursuite TTT	<1s >1s	Corticoïdes 1-2 mg/kg Arrêt temporaire	Corticoïdes 1-2 mg/kg Arrêt définitif
Toxicité digestive (diarrhée)	<4 selles/j	4-6 selles/j	≥7 selles/j	Prono vital
Gestion	Lopéramide	Budésonide Arrêt temporaire	Coloscopie/biopsies	Infliximab 0,5 mg/kg S0 +/- S2 Arrêt définitif

Grade et gestion des principaux AE

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Toxicité cutanée	<10% SC	10-30% SC	>30% SC	Prono vital
Gestion	<p style="text-align: center;"><1s >1s</p> Topiques émoullissants et corticoïdes Poursuite TTT		Corticoïdes 1-2 mg/kg Arrêt temporaire	Corticoïdes 1-2 mg/kg Arrêt définitif
Toxicité digestive (diarrhée)	<4 selles/j	4-6 selles/j	≥7 selles/j	Prono vital
Gestion	Lopéramide	Budésonide Arrêt temporaire	Infliximab 0,5 mg/kg S0 +/- S2 Arrêt définitif	
Toxicité hépatique	Transa: 1-3 N Bili: 1-1,5 N PAL: 1-2,5 N INR: 1-1,5	Transa: 3-5 N Bili: 1,5-3 N PAL: 2,5-5 N INR: 1,5-2,5	Transa: 5-20 N Bili: 3-5 N PAL: 5-20N INR: >2,5	Transa: >20N Bili: >5 N PAL: >20 N
Gestion	Surveillance		Corticoïdes 0,5-1 mg/kg/j Arrêt temporaire	Corticoïdes 1-2mg/kg/j +/- Tacro ou MMF Arrêt définitif
			Biopsie	

Reprise de l'immunothérapie



- EI grade 4 ayant mis en jeu le pronostic vital
- EI sévère grade 3 avec récurrence
- EI modéré grade 2 non résolutif après 3 mois de traitement
- Atteinte myocardite, neurologiques



- Le plus souvent
- EI stabilisé \leq Grade 1
- Dose corticoïdes \leq 10 mg/j
- Absence d'immunosuppresseurs

Réduction de dose Immunothérapie ?

NON

Take home messages

- Biopsie T/NT indispensable
 - Il est temps de revenir aux principes de base de l'oncologie !!
- Gastroskopie pour évaluer l'HTP même si pas de beva
- Impossible de savoir si STRIDE > ou < Atézo-Bev
 - Comment choisir ????
- Toxicité de l'IO à apprendre à gérer (pas plus compliqué que ça), mais dès le grade 2, il faut suspendre le traitement !!
 - Ne pas hésiter à demander de l'aide +++
- Les irAE sont des effets collatéraux de l'IO (corrélés à l'efficacité du traitement ?)