

## SYNOPSIS

|                             |   |
|-----------------------------|---|
| <b>Titre de l'essai :</b>   | <b>Essai FFCD-1201 : TRAITEMENT INTRA ARTERIEL PAR DES MICROBILLES CHARGEES D'IRINOTECAN (DEBIRI) CONCOMITANT A UNE CHIMIOOTHERAPIE SYSTEMIQUE PAR FOLFOX CHEZ DES PATIENTS ATTEINTS D'UN CANCER COLORECTAL AVEC METASTASES HEPATIQUES NON RESECABLES – PHASE II MULTICENTRIQUE NON RANDOMISEE</b>  |
| <b>Numéro de l'essai</b>    | FFCD- 1201  |
| <b>Promoteur</b>            | FFCD  |
| <b>Coordonnateur(s)</b>     | Pr. Julien Taïeb, Dr Simon Pernot   |
| <b>Rationnel de l'étude</b> | <p>Le traitement des patients ayant un cancer colorectal avec métastases hépatiques repose actuellement sur la chimiothérapie systémique.</p> <p>La trithérapie associant 5FU, oxaliplatine et irinotécan par voie IV s'est avérée efficace en termes de réponse et de résecabilité secondaire, cependant elle est particulièrement toxique.</p> <p>La chimiothérapie intra-artérielle hépatique (CIAH) a fait l'objet de plusieurs études. Elle a montré une bonne efficacité avec l'oxaliplatine et le FUDR. Cependant il s'agit d'une procédure difficile à mettre en place et réservée aux centres experts.</p> <p>L'objectif de ce protocole est d'utiliser une trithérapie par 5FU, oxaliplatine, et irinotécan, ce dernier étant délivré par voie intra-artérielle hépatique, chargé sur des microbilles (DEBIRI). Par ailleurs, la procédure de chimio-embolisation par DEBIRI se limite à 2séances pour chaque lobe, et pourrait être plus facilement généralisée.</p> |
| <b>Objectifs</b>            | <p><b>Principal :</b></p> <p>Taux de survie sans progression à 9 mois selon RECIST 1.1.</p> <p><b>Secondaires :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Tolérance au traitement</li> <li>Taux de réponse selon les critères RECIST 1.1 à 9 mois</li> <li>Taux de réponse selon les critères EASL à 9 mois</li> <li>Survie sans progression hépatique selon RECIST 1.1</li> <li>Survie globale</li> <li>Survie sans progression</li> <li>Taux de résections secondaires</li> <li>Evolution des taux des marqueurs tumoraux</li> </ul>   |
| <b>Critères d'inclusion</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Adénocarcinome colorectal histologiquement prouvé,</li> <li>- Métastases hépatiques radiologiquement ou histologiquement prouvées</li> </ul>   |

|   |   |
|---|---|
|   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Au moins une lésion hépatique mesurable selon les critères RECIST v1.1</li> <li>- Age <math>\geq</math> 18 ans</li> <li>- Indice OMS <math>\leq</math> 2</li> <li>- Espérance de vie <math>\geq</math> 3 mois</li> <li>- Pas de maladie extra-hépatique, exceptée des nodules pulmonaires si nombre <math>\leq</math> 3 et taille <math>&lt;</math> 10 mm chacun</li> <li>- Envahissement hépatique <math>&lt;</math> 60 %</li> <li>- Tumeur primitive réséquée ou en place</li> <li>- Pas de chimiothérapie antérieure pour les métastases (exceptée une chimiothérapie péri-opératoire, si le dernier cycle a été administré il y a au moins 12 mois)</li> <li>- Chimiothérapie adjuvante après résection du primitif autorisée si le dernier cycle a été administré il y a au moins 12 mois</li> <li>- Fonction hépatique normale: bilirubine totale <math>\leq</math> 1,5 N, ASAT <math>\leq</math> 5N, ALAT <math>\leq</math> 5N et PAL <math>\leq</math> 5N</li> <li>- TP <math>\geq</math> 60%</li> <li>- Fonction hématologique adéquate: PNN <math>\geq</math> 1500/mm<sup>3</sup>, plaquettes <math>\geq</math> 100 000/mm<sup>3</sup>, Hb <math>\geq</math> 9g/dL</li> <li>- Bonne fonction rénale : clairance de la créatinine <math>\geq</math> 60 mL/min</li> <li>- Pas de dysfonctionnement cardiaque : pas d'évènements cardiovasculaires dans les 6 derniers mois ou pas de NYHA <math>\geq</math> 2</li> </ul> |
| <p><b>Critères de non inclusion</b></p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patient éligible pour un traitement curatif (résection et/ou ablation par radiofréquence) selon une RCP (incluant l'avis d'un chirurgien hépatique)</li> <li>- Femme enceinte ou allaitante ou patient des deux sexes en âge de procréer et n'utilisant pas une méthode de contraception adéquate (cf section V. 4)</li> <li>- Antécédent de cancer, excepté les cancers cutanés autres que le mélanome, les cancers <i>in situ</i> du col de l'utérus traités de manière curative. D'autres cancers traités à visée curative sont autorisés à condition qu'ils n'aient pas récidivés depuis plus de 5 ans</li> <li>- Neuropathie périphérique</li> <li>- Maladies inflammatoires intestinales</li> <li>- Occlusion intestinale</li> <li>- Hépatopathie chronique (virale, alcoolique ou métabolique)</li> </ul>   |

|   |   |
|---|---|
|   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Syndromes d'immunodéficience (antécédents de transplantation, d'infection par le VIH)</li> <li>- Contre-indications connues au 5FU, à l'oxaliplatine, à l'acide folinique, à l'irinotécan ou aux produits de contraste</li> <li>- Patient avec contre-indication connue aux procédures d'embolisation hépatique : <ul style="list-style-type: none"> <li>Présence d'anastomoses bilio-digestives ou prothèse biliaire</li> <li>Thrombose crurorique ou tumorale de la veine porte</li> </ul> </li> <li>- Patient qui pour des raisons psychologiques, sociales, familiales ou géographiques ne pourrait pas être suivi régulièrement</li> <li>- Incapacité légale (personnes privées de liberté ou sous tutelle)</li> <li>- Patient n'étant pas affilié à un régime de sécurité sociale</li> <li>- Participation concomitante à une autre étude investiguant l'effet d'un traitement, et ce jusqu'à 4 semaines après la fin de cette étude.</li> </ul> |
| <p><b>Schéma de l'étude et plan de traitement</b></p> | <p>Microbilles (100–300µm), chargées avec irinotécan (DEBIRI). La dose maximale par procédure est de 100 mg d'irinotécan, combinée au FOLFOX intraveineux.</p> <p>Pour les patients avec une atteinte hépatique <u>unilobaire</u> ou <u>bilobaire</u>, le DEBIRI sera injecté à J17 et J45 (après le 2<sup>ème</sup> et le 4<sup>ème</sup> cycle de chimiothérapie systémique par FOLFOX).</p> <p>Les patients avec une atteinte bilobaire mais pour lesquels l'investigateur décide que le traitement se fera de manière unilobaire et séquentielle, il y aura 4 séances. Ainsi, le foie droit et le foie gauche seront traités en alternance. Les administrations de DEBIRI seront alors réalisées à J17, J31, J45, J59, ou en cas de décalage de cure de chimiothérapie, après le 2<sup>ème</sup>, 3<sup>ème</sup>, 4<sup>ème</sup> et 5<sup>ème</sup> cycle de FOLFOX.</p> <p>Le FOLFOX sera administré toutes les 2 semaines jusqu'à progression ou toxicité inacceptable.</p>             |
| <p><b>Méthodes statistiques</b></p>                   | <p>Un plan de Fleming à 1 étape sera utilisé, avec un risque <math>\alpha</math> unilatéral de 5 % et une puissance <math>(1-\beta)</math> de 90 %.</p> <p>Les hypothèses sont :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• H0 : Une proportion de patient vivant sans progression de 55% durant les 9 premiers mois est inintéressant ;</li> <li>• H1 : Une proportion de patient vivant sans progression de plus de 55% durant les 9 premiers mois montrerait l'intérêt du traitement ; une proportion de 75% est espérée.</li> </ul>   |

|   |  |
|---|--|
|   | <p>Effectif total : <b>48 patients évaluable</b>s</p> <p>En tenant compte d'un taux de 20% de patients perdus de vue ou non évaluable, <b>58 patients</b> doivent être inclus.</p> <p><b>A la fin du recrutement :</b></p> <p>Lors de l'analyse :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- si 32 patients ou moins sont vivants sans progression alors on juge le traitement inefficace</li> <li>- si 33 ou plus de 33 patients sont vivants sans progression alors on juge le traitement efficace</li> </ul> <p>La règle de décision sera adaptée en fonction du nombre réel de patients évaluable.</p>   |
| <b>Nombre de sujets nécessaires</b>       | 58   |
| <b>Etudes translationnelles associées</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Sur les paramètres lipidiques :</b></li> </ul> <p>Cette étude aura notamment pour objectif d'évaluer l'impact des différents paramètres du profil lipidique et le métabolisme des lipoprotéines sur la réponse au traitement.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Sur l'anatomopathologie :</b></li> </ul> <p>En fin d'étude, si un nombre suffisant de patients ont bénéficié de résections secondaires des métastases hépatiques, il sera organisé une collecte des pièces opératoires. Une étude anatomopathologique du parenchyme tumoral et du parenchyme sain réséqué après traitement par DEBIRI sera réalisée.</p> |
| <b>Période d'étude prévue</b>             | <p>Date prévue de début d'inclusion : Avril 2013</p> <p>Date prévue de fin d'inclusion : Avril 2016</p> <p>Fin prévue d'étude : Juillet 2018</p>   |