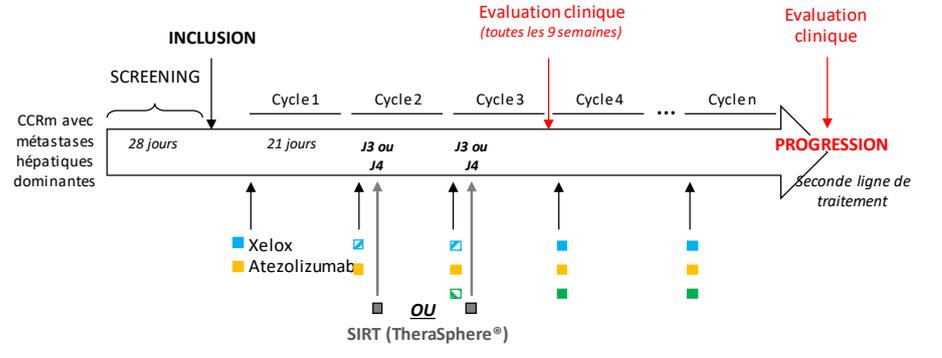


RESUME

<p>Titre</p>	<p align="center">FFCD 1709 – SIRTICI 01</p> <p align="center">Étude de phase II prospective, visant à évaluer l'efficacité et la tolérance de la radiothérapie interne vectorisée (SIRT), associée au XELOX, bévacicumab et atézolizumab (inhibiteur de point de contrôle immunitaire) chez des patients atteints d'un cancer colorectal, avec métastases hépatiques prédominantes</p>
<p>Promoteur</p>	<p>Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD)</p>
<p>Plan</p>	<p>Étude de phase II multicentrique, ouverte, en 2 étapes, monobras</p>
<p>Objectifs de l'étude</p>	<p>Objectif principal :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Évaluer la survie sans progression à 9 mois (d'après les critères RECIST 1.1) selon l'investigateur. <p>Objectifs secondaires :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tolérance (classification NCI-CTCAE v 4.0) - Médiane de survie sans progression (selon les critères RECIST 1.1 et iRECIST) - Survie sans progression hépatique (critères RECIST 1.1 et iRECIST) - Survie sans progression extra-hépatique (critères RECIST 1.1 et iRECIST) - Survie globale - Taux de meilleure réponse globale (critères RECIST 1.1 et iRECIST) - Taux de réponse aux semaines 9, 18 et 27 (lésions cibles hépatiques et non hépatiques) - Régression tumorale précoce - Profondeur de la réponse tumorale - Taux de résection secondaire - Délai écoulé avant l'échec de la stratégie thérapeutique - Analyses des biomarqueurs (études ancillaires)
<p>Critères d'inclusion</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Âge ≥ 18 ans - Cancer colorectal métastatique de statut pMMR et/ou MSS, prouvé histologiquement - Maladie à dominance hépatique avec jusqu'à 6 lésions extra-hépatiques (seules les lésions péritonéales ne sont pas autorisées) si asymptomatiques et sans dysfonctionnement d'organes - Maladie mesurable selon les critères RECIST 1.1 - Maladie considérée comme initialement non résecable d'après la RCP locale et éligible à la radioembolisation selon l'avis du radiologue - Volume tumoral $< 50\%$ du volume total du foie - Pas de traitement oncologique antérieur pour la maladie métastatique (chimiothérapie, radiothérapie ou médicament expérimental). Les patients peuvent avoir reçu une chimiothérapie adjuvante ou une radio-chimiothérapie (néo) adjuvante pelvienne (tumeur du rectum), mais la dernière dose de chimiothérapie/radiothérapie doit avoir été administrée au moins 6 mois avant l'entrée dans cette étude. Une radiothérapie antalgique d'une métastases est autorisée sauf sur les lésions hépatiques et doit être terminée au moins 14 jours avant l'inclusion. - Statut OMS ≤ 1 - Espérance de vie estimée ≥ 3 mois - Fonction hématologique adéquate : neutrophiles $\geq 1500 /\text{mm}^3$, numération plaquettaire $\geq 100,000/\text{mm}^3$, hémoglobine $> 9 \text{ g/dL}$ (5,6 mmol/L)

	<ul style="list-style-type: none"> - Fonction hépatique adéquate : ASAT et ALAT ≤ 5 x LSN, bilirubine totale ≤ 2 x LSN, phosphatase alcaline ≤ 5 x LSN - Fonction rénale adéquate : clairance de la créatinine ≥ 50 mL/min selon la formule MDRD - Patient affilié à un régime de la sécurité sociale - Information détaillée sur le protocole fournie au patient et signature du formulaire de consentement éclairé par le patient et l'investigateur
<p>Critères de non-inclusion</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Infection active nécessitant toujours l'administration d'antibiotiques par voie intraveineuse le premier jour prévu d'administration du traitement protocolaire - Métastase au niveau du système nerveux central, symptomatique ou non traitée - Autre cancer dans les 5 années précédant l'inclusion dans l'étude, à l'exception d'un cancer localisé <i>in situ</i>, ou d'un carcinome cutané basocellulaire ou épidermoïde - Carcinose péritonéale confirmée (lésions détectables à la TDM et/ou à l'IRM) - Maladie auto-immune active ou maladie inflammatoire chronique de l'intestin - Antécédent d'allogreffe de moelle osseuse ou de greffe d'organe solide - Antécédent de fibrose pulmonaire idiopathique, de pneumopathie d'origine médicamenteuse ou de signes de pneumopathie active à la TDM thoracique d'inclusion et toute insuffisance respiratoire chronique sévère qui selon l'investigateur ne permettrait pas de recevoir la SIRT en toute sécurité - Test positif pour le VIH ou autres syndromes d'immunodéficience - Insuffisance hépatique chronique sévère qui selon l'investigateur ne permettrait pas de recevoir la SIRT en toute sécurité - Hépatite B ou C active. <ul style="list-style-type: none"> <u>1/ Si le patient a une hépatite B</u>, il doit répondre aux critères suivants selon le type d'infection pour être incluable : porteur inactif/asymptomatique, hépatite B chronique ou active avec ADN du VHB < 500 UI/mL (ou 2 500 copies/mL) à la sélection. Les patients présentant un taux détectable d'antigène de surface du virus de l'hépatite B (AgHBs) ou un taux détectable d'ADN du VHB doivent être pris en charge conformément aux recommandations thérapeutiques. Les patients recevant des antiviraux à la sélection doivent être traités depuis > 2 semaines lors de l'inclusion et continuer leur traitement pendant l'étude. <u>2/ Pour les patients avec une hépatite C</u>, pour être incluables : les patients présentant un taux détectable d'ARN du VHC doivent rester sous traitement antiviral efficace continu pendant l'étude. - Tuberculose active - Patient présentant une contre-indication à l'angiographie et au cathétérisme hépatique sélectif telle qu'une diathèse hémorragique ou une coagulopathie à risque hémorragique grave qui ne peut pas être corrigée par un traitement standard par agents hémostatiques. - Les patients sous traitement anticoagulant autre qu'une HBPM ne peuvent pas être inclus (AVK et NACO par exemple). Un relais de ces anticoagulants vers une HBPM avant l'inclusion est autorisé. De plus, les HBPM doivent pouvoir être arrêtées 24 heures avant les actes invasifs selon les recommandations habituelles (avant le <i>work-up</i> et la SIRT) - Présence significative d'ascite, de cirrhose, d'hypertension portale ou d'envahissement tumoral ou de thrombose du tronc porte à l'évaluation clinique ou radiologique - Radiothérapie antérieure au niveau de la région abdominale haute (foie ou vaisseaux hépatiques dans le champ d'irradiation)

	<ul style="list-style-type: none"> - Tumeur primitive en place et symptomatique - Traitement immunosuppresseur au long cours (les patients nécessitant une corticothérapie sont éligibles s'ils reçoivent une dose équivalente à 10 mg maximum de prednisone par jour, et l'administration de corticoïdes est autorisée par une voie entraînant une exposition systémique minimale [cutanée, rectale, articulaire, oculaire ou inhalation]) - Patient ayant déjà présenté un effet indésirable cutané grave ou mettant en jeu son pronostic vital lors d'un traitement antérieur avec d'autres agents anticancéreux immunostimulateurs. - Patient atteint du syndrome de Johnson Stevens (SJS) ou de nécrose épidermique toxique (TEN) - Déficit partiel ou complet en DPD - Hypersensibilité connue à l'un des composants du bévacizumab, aux produits des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO) ou à d'autres anticorps recombinants humains ou humanisés et toutes autres contre-indications à l'utilisation des médicaments expérimentaux, notamment les patients qui présentent une neuropathie sensitive périphérique avec gêne fonctionnelle (cf RCP de l'oxaliplatine) ou encore en cas de traitement récent ou concomitant par la brivudine (RCP capécitabine). - Intervalle QT/QTc > 450 msec pour les hommes et > 470 msec pour les femmes à l'ECG - $K^+ < LIN$, $Mg^{2+} < LIN$, $Ca^{2+} < LIN$ - Allergie aux produits de contraste ne permettant pas de réaliser la radioembolisation - Hypertension artérielle non contrôlée (pression artérielle systolique >140 mm Hg et/ou pression artérielle diastolique >90 mm Hg) - Maladie cardiovasculaire cliniquement significative (p. ex. accident vasculaire cérébral ou infarctus du myocarde moins de 6 mois avant le début du traitement à l'étude, angor instable, insuffisance cardiaque congestive de grade NYHA (classification fonctionnelle de la <i>New York Heart Association</i>) 2 ou plus, ou arythmie cardiaque grave non contrôlée par le traitement médicamenteux ou susceptible d'interférer avec le traitement à l'étude - Maladie vasculaire significative (p. ex. anévrisme aortique nécessitant une chirurgie ou thrombose artérielle) dans les 6 mois précédant le début du traitement à l'étude - Maladie thrombo-embolique veineuse dans les 3 mois précédents le début du traitement protocolaire - Intervention chirurgicale (y compris biopsie chirurgicale, résection chirurgicale, ou toute autre chirurgie lourde) ou lésion traumatique significative dans les 28 jours précédant le début du traitement à l'étude, ou prévision d'une intervention chirurgicale lourde au cours de l'étude. - Antécédent de fistule abdominale, de perforation gastro-intestinale, d'abcès intra-abdominal ou d'hémorragie gastro-intestinale active dans les 6 mois précédant le début du traitement à l'étude - Plaie délabrante non cicatrisée, ulcère actif ou fracture osseuse non traitée - Protéinurie sur bandelette $\geq 2+$ ou protéinurie des 24 heures <1 g au total - Absence de contraception efficace chez les patients (hommes et/ou femmes) susceptibles de procréer, femme enceinte ou allaitante, et femmes susceptibles de procréer n'ayant pas fait de test de grossesse. Les femmes susceptibles de procréer doivent accepter d'utiliser une méthode de contraception pendant le traitement à l'étude et pendant au moins 4 mois après l'arrêt du traitement par oxaliplatine, 5 mois après la dernière dose d'atézolizumab et 6 mois après l'arrêt du traitement
--	---

	<p>par bévacicumab. Les hommes doivent utiliser une méthode de contraception pendant le traitement et au moins jusqu'à 6 mois après l'arrêt du traitement par oxaliplatine.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Personne privée de liberté ou sous tutelle - Impossibilité de se soumettre au suivi médical de l'étude pour des raisons géographiques, sociales ou psychologiques
<p>Plan de l'étude</p>	 <p>CCRM avec métastases hépatiques dominantes</p> <p>INCLUSION</p> <p>SCREENING (28 jours)</p> <p>Cycle1 (21 jours)</p> <p>Cycle2 (J3 ou J4)</p> <p>Cycle3 (J3 ou J4)</p> <p>Cycle4 ... Cycle n</p> <p>Evaluation clinique (toutes les 9 semaines)</p> <p>Evaluation clinique</p> <p>PROGRESSION</p> <p>seconde ligne de traitement</p> <p>Xelox</p> <p>Atezolizumab</p> <p>OU</p> <p>SIRT (TheraSphere®)</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ XELOX (oxaliplatine: 130 mg/m² en perfusion IV de 2h au jour 1; capecitabine: 2000 mg/m²/j, Jour 1 à 14) ▣ XELOX (oxaliplatine: 100 mg/m² en perfusion IV de 2h au jour 1; capecitabine: 2000 mg/m²/j, Jour 1 à 14) ■ Atezolizumab: 1200 mg en perfusion IV de 60 minutes au jour 1 ■ SIRT (TeraSphere®): 3 ou 4 jours après le début du cycle 2 ou 3; 120 ± 10% Gy ■ Un traitement prophylactique par GCS-F est recommandé à chaque cycle de chimiothérapie jusqu'à l'administration de SIRT ■ Bevacizumab : 7.5 mg/kg en perfusion IV de plus de 60 min au jour 1 de chaque cycle suivant l'administration de SIRT ■ Bevacizumab : 7.5 mg/kg en perfusion IV de plus de 60 min au jour 1 du Cycle 3, si l'administration de SIRT a été réalisée au Cycle 2
<p>Calcul de la taille de l'échantillon</p>	<p>Hypothèses cliniques :</p> <p>H₀ : Une proportion de 50 % des patients vivants et sans progression à 9 mois n'est pas acceptable.</p> <p>H₁ : Une proportion de 70 % des patients vivants et sans progression à 9 mois est attendue.</p> <p>Avec un risque alpha (en situation unilatérale) de 5 %, une puissance de 85 % et conformément au plan de Simon à 2 étapes minimax, 44 patients évaluable sont nécessaires. En supposant que 20 % des patients seront non évaluable ou perdus de vue, 52 patients seront inclus.</p> <p>Un patient est évaluable s'il a reçu une SIRT. Un patient non évaluable sera remplacé par un nouveau patient afin d'inclure 44 patients évaluable (plus de 52 patients seront inclus si nous n'avons pas 44 patients évaluable après l'inclusion de 52 patients).</p> <p>Une analyse intermédiaire est prévue afin d'évaluer l'efficacité de l'association chimiothérapie, SIRT et ICI. Les inclusions seront arrêtées à la première étape jusqu'à ce que les résultats d'efficacité de cette étape soient disponibles. Au moment de l'analyse intermédiaire, une revue complète des toxicités et des événements indésirables graves sera réalisée afin de contrôler la sécurité d'emploi de la stratégie. Un DSMB (<i>Data and Safety Monitoring Board</i>, comité de surveillance et de suivi des données) examinera les résultats d'efficacité et de tolérance.</p> <p>Règles de décision :</p> <p>À la première étape, après l'inclusion de 22 patients évaluable :</p> <ul style="list-style-type: none"> - si 12 patients ou plus sont vivants et sans progression à 9 mois, alors l'étude se poursuivra. <p>À l'étape finale, après l'inclusion de 44 patients évaluable :</p> <ul style="list-style-type: none"> - si 28 patients ou plus sont vivants et sans progression à 9 mois, alors la stratégie sera considérée comme efficace.
<p>Analyse statistique (généralités)</p>	<p>Toutes les données quantitatives seront décrites à l'aide des statistiques habituelles : moyennes, écarts types, médianes, intervalles interquartiles, et valeurs minimales et maximales. Ces variables pourront également être catégorisées à l'aide des seuils cliniques rapportés dans la littérature. Les variables qualitatives seront décrites avec des fréquences et des pourcentages.</p> <p>Pour le critère d'évaluation principal, un intervalle de confiance à 95 % (unilatéral) sera calculé.</p>

	<p>Les analyses de survie seront estimées à l'aide de la méthode de Kaplan-Meier. Les médianes des durées et des taux seront présentées à différentes échéances avec leurs intervalles de confiance à 95 %. Les toxicités seront décrites par le système organe et les termes préférentiels à l'aide de la classification NCI-CTCAE version 4.0.</p> <p>Un plan d'analyses statistiques sera rédigé avant le gel de la base de données.</p>
Étude ancillaire	<p>Des analyses des biomarqueurs seront réalisées afin d'identifier les facteurs prédictifs de l'efficacité de l'association SIRT + atézolizumab sur des blocs tumoraux, des selles et des échantillons sanguins. Une évaluation radiologique centralisée est également prévue.</p> <p>Ces analyses porteront sur la réponse immunitaire (Pr Jean-François Émile et Dr Claude Capron), les altérations génétiques somatiques (Pr Pierre Laurent-Puig), et des paramètres pharmacocinétiques (Pr Gilles Paintaud) et radiologiques (Pr Catherine Chèze Le Rest).</p> <p><u>Sur le sang :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ADN tumoral circulant - Pharmacocinétique de l'atézolizumab - Réponse immunitaire <p><u>Sur la tumeur primitive :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Statut mutationnel (<i>RAS</i>, <i>BRAF</i> et statut microsatellitaire) - Charge mutationnelle - Score immunitaire <p><u>Sur les selles :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Microbiome <p><u>Évaluation radiologique</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - TDM thoraco-abdomino-pelvienne - IRM hépatique - TEP/TDM au FDG - TEP/TDM à l'Y90
Nombre de patients	52 patients (44 patients évaluable)
Durée des inclusions et de participation de chaque patient	<p>Rythme théorique des inclusions : 2 patients par mois</p> <p>Nombre de centres : 20</p> <p>Début théorique des inclusions : Octobre 2020</p> <p>Fin théorique des inclusions Mars 2024</p> <p>Fin théorique de l'étude : Juin 2026</p>