

SYNOPSIS

Titre	FFCD 1709 – SIRTICI 01 Étude de phase II prospective, multicentrique, en ouvert, évaluant l'efficacité et la tolérance d'une radiothérapie interne sélective plus XELOX, BEVACIZUMAB et ATEZOLIZUMAB (inhibiteur de point de contrôle immunitaire) chez des patients présentant un cancer colorectal métastatique à dominance hépatique
Promoteur	Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD)
Plan	Essai de phase II multicentrique, en ouvert, monobras, en deux étapes chez des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique à dominance hépatique recevant de la SIRT + XELOX, Bévacizumab et Atézolizumab.
Objectifs de l'étude	<p>Objectif principal : évaluer la survie sans progression à 9 mois (conformément aux critères RECIST 1.1) selon l'investigateur.</p> <p>Objectifs secondaires :</p> <ul style="list-style-type: none"> • évènements indésirables évalués selon le NCI-CTCAE v 4.0 • survie sans progression médiane (critères RECIST 1.1 et RECIST en immunothérapie (iRECIST)) • survie sans progression hépatique (RECIST 1.1 et iRECIST) • survie sans progression extra-hépatique (RECIST 1.1 et iRECIST) • survie globale • taux de meilleure réponse globale (RECIST 1.1 et iRECIST) • taux de réponse aux semaines 9, 18 et 27 (lésions cibles hépatiques et non hépatiques) • fonte tumorale précoce • profondeur de réponse tumorale • taux de résection secondaire • délai avant échec de la stratégie thérapeutique • analyses de biomarqueurs (études ancillaires)
Critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> • Âge \geq 18 ans • Cancer colorectal métastatique prouvé histologiquement avec système de réparation des mésappariements compétent (pMMR et/ou MSS) • Maladie à dominance hépatique avec jusqu'à 6 lésions extra-hépatiques (les lésions péritonéales ne sont pas autorisées) asymptomatiques et sans dysfonction organique • Maladie mesurable selon les critères RECIST 1.1 • Patient avec maladie initialement non résécable selon l'équipe pluridisciplinaire locale et éligible à la radioembolisation de l'avis du radiologue • Volume tumoral $<$ 50 % du volume hépatique total • Absence de traitement oncologique antérieur pour la maladie métastatique (c'est-à-dire chimiothérapie, radiothérapie ou médicament expérimental). Les patients peuvent avoir reçu une chimiothérapie adjuvante ou une radiochimiothérapie (néo)adjuvante dirigée sur le bassin (tumeur du rectum), mais la dernière dose de chimiothérapie/radiothérapie doit être administrée au moins 6 mois avant l'entrée dans cette étude. La radiothérapie des métastases à visée antalgique est autorisée, sauf sur les lésions hépatiques, et elle doit être terminée au moins 14 jours avant l'inclusion. • Statut de performance de l'OMS \leq 1 • Espérance de vie estimée \geq 3 mois • Fonction hématologique adéquate : avec neutrophiles \geq 1 500 /mm³, plaquettes \geq 100 000/mm³, hémoglobine $>$ 9 g/dL (5,6 mmol/l) • Fonction hépatique adéquate : transaminases hépatiques (ASAT et ALAT) \leq 5 x LSN, bilirubine totale \leq 2 x LSN, phosphatases alcalines \leq 5 x LSN • Fonction rénale adéquate : clairance de la créatinine \geq 50 ml/min selon MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) • Patient affilié à un régime d'assurance maladie <p>Informations fournies au patient et formulaire de consentement éclairé signé par le patient et par l'investigateur</p>
Critères de non-inclusion	<ul style="list-style-type: none"> • Infection active nécessitant toujours des antibiotiques intraveineux lors du premier jour programmé du traitement selon le protocole • Métastases symptomatiques ou non traitées dans le système nerveux central • Antécédents médicaux d'un autre cancer antérieur ou concomitant, sauf cancer in situ du col de l'utérus ou carcinome basocellulaire ou épidermoïde de la peau correctement traité ou cancer en rémission complète depuis \geq 5 ans, • Autre cancer au cours des 5 ans précédant l'inclusion dans l'étude, sauf cancer in situ localisé ou cancer basocellulaire ou épidermoïde de la peau

- Carcinose péritonéale confirmée (lésions détectables à la TDM et/ou à l'IRM)
- Maladie auto-immune active ou maladie inflammatoire de l'intestin
- Antécédents d'allogreffe de moelle osseuse ou de transplantation d'organe solide
- Antécédents de fibrose pulmonaire idiopathique, de pneumopathie médicamenteuse ou signes de pneumopathie active sur la TDM thoracique de sélection et toute insuffisance respiratoire chronique sévère qui, de l'avis de l'investigateur, ne permettrait pas l'administration de la SIRT en toute sécurité
- Test positifs pour le VIH ou d'autres syndromes de déficit immunitaire
- Insuffisance hépatique chronique sévère qui, de l'avis de l'investigateur, ne permettrait pas l'administration de la SIRT en toute sécurité
- Hépatite B ou hépatite C active.
- 1 - Patient avec VHB : éligible s'il satisfait aux critères suivants, selon le type d'infection : porteur inactif/asymptomatique, chronique, ou VHB actif : ADN du VHB < 500 UI/mL (ou 2 500 copies/mL) lors de la sélection. Les patients avec antigène de surface du virus de l'hépatite B (Ag HBs) détectable ou ADN du VHB détectable doivent être traités conformément aux lignes directrices thérapeutiques. Les patients recevant des antiviraux lors de la sélection doivent avoir été traités pendant > 2 semaines avant le recrutement et poursuivre le traitement pendant l'étude.
- 2 - Patient avec VHC : pour être éligibles, les patients avec ARN du VHC détectable doivent rester sous traitement antiviral efficace continu pendant l'étude.
- Tuberculose active
- Patient avec contre-indication à l'angiographie et au cathétérisme hépatique sélectif, par exemple diathèse hémorragique ou coagulopathie avec grave risque hémorragique ne pouvant pas être corrigé par le traitement habituel au moyen d'agents hémostatiques.
- Les patients sous traitement anticoagulant autre que l'héparine de bas poids moléculaire (HBPM) (c'est-à-dire antagonistes de la vitamine K [AVK] et nouveaux anticoagulants oraux [NACO]) ne peuvent pas être inclus. Le remplacement de ces anticoagulants par une HBPM avant l'inclusion est autorisé. En outre, il doit être possible d'arrêter l'HBPM 24 heures avant les interventions invasives, conformément aux recommandations habituelles (avant le bilan et avant la SIRT).
- Présence significative d'une ascite, d'une cirrhose, d'une hypertension portale, d'un envahissement tumoral de la veine porte principale ou d'une thrombose à l'évaluation clinique ou radiologique
- Précédente radiothérapie dans la région abdominale supérieure (foie ou vaisseaux hépatiques dans le champ irradié)
- Si la tumeur primitive n'est pas réséquée, elle doit être asymptomatique
- Un traitement immunosuppresseur à long terme est autorisé (les patients nécessitant une corticothérapie sont éligibles s'ils reçoivent une dose ne dépassant pas l'équivalent de 10 mg de prednisone par jour et l'administration de corticoïdes est autorisée par une voie conduisant à une exposition systémique minimale (cutanée, rectale, articulaire, oculaire ou par inhalation)
- Déficit partiel ou total en DPD
- Patient ayant déjà présenté un évènement cutané sévère ou potentiellement mortel lors d'un traitement antérieur par un agent anticancéreux immunostimulant.
- Patient ayant déjà présenté un syndrome de Steven Johnson ou de nécrose épidermique toxique.
- Hypersensibilité connue à l'un des composants, bévacizumab, produits de cellules d'ovaire de hamster chinois ou autres anticorps recombinants humains ou humanisés, et toute autre contre-indication à l'utilisation de médicaments expérimentaux, en particulier patients avec neuropathie sensorielle périphérique avec altération fonctionnelle (voir le RCP de l'oxaliplatine), ou traitement récent ou concomitant par brivudine (voir le RCP de la capécitabine)
- Intervalle QT/QTc > 450 msec pour les hommes et > 470 msec pour les femmes à l'ECG
- $K^+ < \text{LIN}$, $Mg^{2+} < \text{LIN}$, $Ca^{2+} < \text{LIN}$
- Allergie aux agents de contraste ne permettant pas de réaliser la radioembolisation
- Hypertension artérielle non contrôlée (pression artérielle > 140 mm Hg et/ou pression artérielle diastolique > 90 mm Hg)
- Maladie cardiovasculaire cliniquement significative, par exemple accident vasculaire cérébral ≤ 6 mois avant le début du traitement à l'étude, infarctus du myocarde ≤ 6 mois avant le début du traitement à l'étude, angor instable, insuffisance cardiaque congestive de grade NYHA (classification de la New York Heart Association) 2 ou

	<p>supérieur, ou arythmie cardiaque sévère non contrôlée par un traitement médicamenteux ou pouvant interférer avec le traitement à l'étude</p> <ul style="list-style-type: none"> • Maladie vasculaire significative (par exemple, anévrisme aortique nécessitant une chirurgie ou thrombose artérielle) dans les 6 mois précédant le début du traitement à l'étude • Maladie thromboembolique veineuse dans les 3 mois précédant l'initiation du traitement à l'étude • Intervention chirurgicale (y compris biopsie chirurgicale, n'importe quelle résection chirurgicale ou autre chirurgie majeure) ou lésion traumatique significative dans les 28 jours précédant le début du traitement à l'étude, ou chirurgie majeure planifiée au cours de l'étude. • Antécédents de fistule abdominale, de perforation gastro-intestinale (GI), d'abcès intra-abdominal ou d'hémorragie GI active dans les 6 mois précédant le début du traitement à l'étude. • Plaie délabrante ne cicatrisant pas, ulcère actif ou fracture osseuse non traitée • Protéinurie $\geq 2+$ sur bandelette urinaire, sauf si un taux de protéines < 1 g est démontré dans les urines de 24 heures • Absence de contraception efficace chez les patients (hommes et/ou femmes) à risque de reproduction. • Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception hautement efficace pendant le traitement et pendant au moins : <ul style="list-style-type: none"> ○ 15 mois après la fin du traitement par oxaliplatine, ○ 6 mois après la fin du traitement par capécitabine ; ○ 5 mois après l'arrêt de l'atézolizumab; ○ et 6 mois après l'arrêt du bevacizumab • Les hommes doivent utiliser une contraception pendant le traitement et pendant au moins: <ul style="list-style-type: none"> ○ 12 mois après la fin du traitement par oxaliplatine, ○ 3 mois après la fin du traitement par capécitabine • • Personnes privées de liberté ou sous tutelle • Suivi médical de l'étude impossible pour des raisons géographiques, sociales ou psychologiques
--	---

Plan de l'étude	<p>INCLUSION</p> <p>SCREENING (28 jours) → Cycle 1 (21 jours) → Cycle 2 (J3 ou J3 ou) → Cycle 3 (J3 ou) → Cycle 4 → ... → Cycle n</p> <p>Évaluation de l'efficacité (à la fin de Cycle 3 et Cycle n)</p> <p>PROGRESSION (à la fin de Cycle n)</p> <p>2^{ème} ligne de traitement</p> <p>■ XELOX (oxaliplatine: 130 mg/m² IV de 2 heures, Jour 1; capecitabine: 2000 mg/m²/j, Jour 1-14) ■ XELOX (oxaliplatine: 100 mg/m² IV de 2 heures Jour 1; capecitabine: 2000 mg/m²/j, Jour 1-14) ■ Atezolizumab: 1200 mg en IV de 60 minutes, jour 1 ■ SIRT (TheraSphere®): 3 ou 4 jours après le cycle 2 ou 3; 120 ± 10% Gy ■ Bevacizumab : 7.5 mg/kg en IV de 60 minutes, à J1 de chaque cycle suivant ■ Bevacizumab : 7.5 mg/kg en IV de 60 minutes, si la SIRT est administrée durant le cycle 2</p>
------------------------	--

Rationnel	<p>Les tumeurs échappent au système immunitaire notamment via l'activation des points de contrôle de la réponse immunitaire, notamment l'axe PD-1/PD-L1. Les anticorps anti-PD-1/PD-L1 peuvent restaurer une immunité anti-tumorale et sont efficaces dans plusieurs type cancers dit « chauds ». Cependant, la majorité des cancers colorectaux métastatiques (CCRM), de type microsatellite stable (pMMR/MSS) dit « froids », sont résistants à ces inhibiteurs de points de contrôle de la réponse immunitaire anti-tumorale (ICI). En effet, seuls les CCRM avec déficit du système de réparation des mésappariements (dMMR/MSI-H), soit environ 5%, sont</p>
------------------	---

	<p>sensibles aux ICI alors que les CCRm pMMR/MSS (95%) ont une faible charge mutationnelle, sont peu immunogènes et donc peu sensibles aux ICI. La radiothérapie peut induire une mort cellulaire immunogène et stimuler la réponse immunitaire. Elle peut ainsi provoquer un effet abscopal qui correspond à une régression de lésions métastatiques à distance du site irradié grâce à l'activation du système immunitaire qui va détruire des cellules tumorales à distance. Cet effet est rare avec la radiothérapie seule, mais il est renforcé avec la combinaison radiothérapie plus ICI. En effet, la radiothérapie augmente l'infiltration des lymphocytes CD8+ et réduit les cellules immunosuppressives. Le bévacicumab est un anti-angiogénique utilisé en pratique courante dans les CCRm mais qui possède aussi des propriétés immunomodulatrices favorisant l'infiltration lymphocytaire. Les associations atézolizumab plus bévacicumab ± chimiothérapie ont montré une tolérance acceptable dans différents types tumoraux dont les CCRm. La radioembolisation hépatique (SIRT) à l'Yttrium 90 (Y90) a montré son efficacité dans le traitement des métastases hépatiques non résécables de CCR. Ainsi, dans le CCRm à prédominance hépatique, la SIRT améliore la survie sans progression hépatique mais hélas sans améliorer la survie globale. L'absence de gain en survie globale pourrait s'expliquer par la progression de la maladie extra-hépatique. Il est démontré que la SIRT qui délivre des doses élevées d'irradiation ciblée sur les métastases hépatiques, favorise la réponse immunitaire anti-tumorale. L'hypothèse de l'essai SIRTICI est donc que la SIRT puisse rendre les CCRm pMMR/MSS à prédominance hépatique sensibles aux ICI. La combinaison traitement standard (chimiothérapie plus bévacicumab) + SIRT + ICI pourrait améliorer à la fois le contrôle hépatique (effet direct) et le contrôle extra-hépatique (effet abscopal systémique) des patients atteints de CCRm à maladie hépatique prédominante. L'objectif principal est d'améliorer la survie sans progression à 9 mois. En cas de positivité cette étude pourrait permettre un essai de phase III comparant cette stratégie au standard actuel de chimiothérapie plus thérapie ciblée.</p>
<p>Calcul de la taille de l'échantillon</p>	<p>Les hypothèses cliniques sont les suivantes :</p> <p>H0 : 50 % de patients vivants et sans progression à 9 mois n'est pas acceptable. H1 : 70 % de patients vivants et sans progression à 9 est attendu.</p> <p>Avec un risque alpha (unilatéral) de 5 %, une puissance de 85 % et selon le plan minimax en 2 étapes de Simon, 44 patients évaluable sont nécessaires. En supposant que 20 % des patients seront non évaluables ou perdus de vue, 52 patients seront inclus.</p> <p>Le 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 une fois 52 patients inclus).</p> <p>Une analyse intermédiaire est planifiée afin d'évaluer l'efficacité de l'association chimiothérapie, SIRT et IPCI. Les inclusions seront stoppées lors de la première phase jusqu'à ce que les résultats d'efficacité de la première étape soient disponibles. Au moment de l'analyse intermédiaire, une revue complète des toxicités et des événements indésirables graves sera conduite afin de vérifier la sécurité de la stratégie. Un comité de surveillance des données et de la sécurité, ou DSMB (Data and Safety Monitoring Board), examinera les résultats d'efficacité et de sécurité.</p> <p>Les règles décisionnelles seront :</p> <p>À la première étape, après 22 patients évaluable inclus :</p> <ul style="list-style-type: none"> - si 12 patients ou plus sont vivants sans progression à 9 mois, l'essai sera poursuivi. <p>À l'étape finale, après 44 patients évaluable inclus :</p> <ul style="list-style-type: none"> - si 28 patients ou plus sont vivants sans progression à 9 mois, la stratégie sera considérée comme efficace.
<p>Analyse statistique</p>	<p>Toutes les données quantitatives seront décrites en utilisant les paramètres statistiques habituels : moyennes, écarts types, médianes, intervalles interquartiles, valeurs minimales et maximales. Ces variables peuvent également être classées par catégories en utilisant les limites cliniques mentionnées dans la littérature. Les variables qualitatives seront décrites avec les fréquences et les pourcentages.</p> <p>Pour le critère principal d'évaluation, un intervalle de confiance à 95 % (unilatéral) sera calculé. Les analyses de survie seront estimées en utilisant la méthode de Kaplan-Meier. Les temps et taux médians seront présentés à différents moments avec leurs intervalles de confiance à 95 %.</p> <p>Les toxicités seront décrites par systèmes corporels et termes préférentiels en utilisant les critères NCI-CTCAE version 4.0.</p> <p>Un plan d'analyse statistique sera rédigé avant le gel de la base de données.</p>
<p>Balance Bénéfices/Risques</p>	<p>Les bénéfices attendus sont une augmentation de la survie des patients grâce à cette nouvelle combinaison thérapeutique (allongement de la survie sans progression et de la survie globale) avec donc un bénéfice individuel direct pour les patients participant à l'étude. En cas d'étude positive cela pourrait déboucher sur un essai randomisé de phase II/III avec donc un bénéfice plus large pour tous les patients atteints de CCRm avec maladie hépatique prédominante.</p> <p>Les risques attendus reposent sur la toxicité des traitements. La chimiothérapie (XELOX) et le bévacicumab utilisés dans l'essai SIRTICI sont des traitements validés avec une toxicité connue et sont un traitement standard de 1ère ligne du CCRm. Les combinaisons chimiothérapie + SIRT, chimiothérapie + ICI ont déjà été évaluées avec une toxicité acceptable mais ne sont pas</p>

	<p>les traitements standards de 1ère ligne des patients atteints de CCRm. Par conséquent l'utilisation de l'atézolizumab peut induire des effets auto-immuns le plus souvent peu sévères et réversibles à l'arrêt du traitement mais parfois graves (environ 10% d'effets secondaires de grade 3 et plus). De même la SIRT n'est pas un traitement standard du CCRm en 1ère ligne et peut induire des effets secondaires le plus souvent bénins (douleurs abdominales, fièvre, hématome au point de ponction...) mais parfois plus graves mais rares (plaie vasculaire, ulcère gastrique ou hépatite radique par exemple). La combinaison SIRT et ICI ne semble pas majorer ces effets secondaires graves sur les données existantes. De plus, afin de limiter les effets secondaires de cette combinaison chimiothérapie, bévacicumab, atézolizumab et SIRT il est effectué une sélection stricte des patients (pas d'antécédent de maladie hépatique ou de maladie auto-immune notamment).</p>
Étude ancillaire	<p>Des analyses de biomarqueurs seront réalisées afin d'identifier les facteurs prédictifs d'efficacité de la combinaison SIRT plus IPCI sur les blocs tumoraux initiaux et des échantillons de selles et de sang. Une évaluation radiologique centralisée est également planifiée.</p> <p>Ces analyses incluront la réponse immunitaire (Pr Jean-François Émile et Claude Capron), les altérations génétiques somatiques (Pr Pierre Laurent-Puig), la pharmacocinétique (Pr Gilles Paintaud) et les observations radiologiques (Pr Catherine Chèze Le Rest).</p> <p>Sur le sang circulant :</p> <ul style="list-style-type: none"> ADN tumoral circulant Pharmacocinétique de l'atézolizumab Réponse immunitaire <p>Sur la tumeur primitive :</p> <ul style="list-style-type: none"> Statut mutationnel (RAS, BRAF et microsatellites) Charge mutationnelle Score immunitaire <p>Sur les selles :</p> <ul style="list-style-type: none"> Microbiote Évaluation radiologique TDM thoraco-abdomino-pelvienne IRM hépatique TEP/TDM au FDG TEP/TDM au Y90
Nombre de patients	52 patients (44 patients évaluable)
Considérations administratives éthiques	<p>Cet essai clinique sera mené conformément aux normes et cadres réglementaires suivants :</p> <p>Bonnes pratiques cliniques (BPC) : telles que définies par le Conseil international pour l'harmonisation des exigences techniques relatives aux produits pharmaceutiques à usage humain (ICH-E6, version du 17 juillet 1996).</p> <p>Règlement Européen n° 536/2014 du Parlement européen et du Conseil du 16 avril 2014, relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain.</p> <p>La FFCD, en tant que responsable de la gestion et de l'analyse des données personnelles et de santé des patients, garantit une gestion conforme :</p> <ul style="list-style-type: none"> Aux dispositions de la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL), notamment la loi n° 94-548 du 1er juillet 1994 complétant la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978, et à la méthodologie de référence MR 001 (déclaration n° 2225592). Au Règlement général sur la protection des données (RGPD), soit le Règlement Européen 2016/679 du 27 avril 2016, relatif à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données personnelles et à la libre circulation de ces données, remplaçant la directive 95/46/CE. Le consentement éclairé des patients sera recueilli avant toute procédure spécifique à l'étude. <p>Une assurance a été souscrite.</p> <p>Enfin, cet essai a obtenu l'autorisation des Autorités de santé en date du 27/07/2020.</p>
Durée d'inclusion et de participation de chaque patient	<p>Rythme théorique d'inclusion : 1 par mois</p> <p>Nombre théorique de centres : 30</p> <p>Début théorique des inclusions : novembre 2020</p> <p>Fin théorique des inclusions : juillet 2026</p> <p>Fin théorique de l'essai : décembre 2028</p>