

Information aux usagers : Le DSRC OncoPaca-Corse décline sa responsabilité concernant les contenus publiés sur d'autres sites web prétendant être liés à notre structure ou utilisant sans autorisation, en tout ou partie, nos dénominations, noms de domaine et marques "OncoPaca" et "OncoPaca-Corse".



FFCD 1709 – SIRTCl 01

Etude 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

Phase : II

Type d'essai : Académique / Institutionnel

Etat de l'essai : Ouvert

Objectif principal

Evaluer la survie sans progression à 9 mois (d'après les critères RECIST 1.1) selon l'investigateur.

Objectifs secondaires

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.

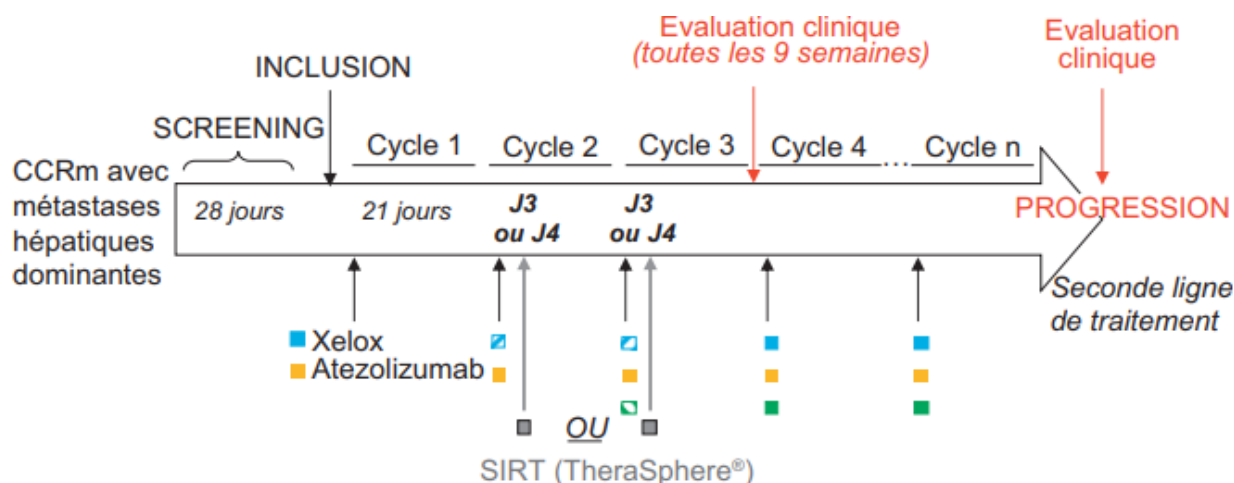
Profondeur de la réponse tumorale.

Taux de résection secondaire.

Délai écoulé avant l'échec de la stratégie thérapeutique.

Analyses des biomarqueurs (études ancillaires).

Résumé / Schéma de l'étude



- **XELOX** (oxaliplatine : 130 mg/m² en perfusion IV de 2h au jour 1; cap ecitabine : 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

Critères d'inclusion

- 1 Age ≥ 18 ans.
- 2 Cancer colorectal métastatique de statut pMMR et/ou MSS, prouvé histologiquement.
- 3 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.
- 4 Maladie mesurable selon les critères RECIST 1.1.
- 5 Maladie considérée comme initialement non résecable d'après la RCP locale et éligible à la radioembolisation selon l'avis du radiologue.
- 6 Volume tumoral < 50 % du volume total du foie.
- 7 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.
- 8 Statut OMS ≤ 1.
- 9 Espérance de vie estimée ≥ 3 mois.
- 10 Fonction hématologique adéquate : neutrophiles ≥ 1500 /mm³, numération plaquettaire ≥ 100,000/mm³, hémoglobine > g/dL (5,6 mmol/L).

- 11 Fonction hépatique adéquate : ASAT et ALAT $\leq 5 \times$ LSN, bilirubine totale $\leq 2 \times$ LSN, phosphatase alcaline $\leq 5 \times$ LSN.
- 12 Fonction rénale adéquate : clairance de la créatinine ≥ 50 mL/min selon la formule MDRD.
- 13 Patient affilié à un régime de la sécurité sociale.
- 14 Information détaillée sur le protocole fournie au patient et signature du formulaire de consentement éclairé par le patient et l'investigateur.

Critères de non-inclusion

- 1 Infection active nécessitant toujours l'administration d'antibiotiques par voie intraveineuse le premier jour prévu d'administration du traitement protocolaire.
- 2 Métastase au niveau du système nerveux central, symptomatique ou non traitée.
- 3 Autre cancer dans les 5 années précédant l'inclusion dans l'étude, à l'exception d'un cancer localisé in situ, ou d'un carcinome cutané basocellulaire ou épidermoïde.
- 4 Carcinose péritonéale confirmée (lésions détectables à la TDM et/ou à l'IRM).
- 5 Maladie auto-immune active ou maladie inflammatoire chronique de l'intestin.
- 6 Antécédent d'allogreffe de moelle osseuse ou de greffe d'organe solide.
- 7 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.
- 8 Test positif pour le VIH ou autres syndromes d'immunodéficience.
- 9 Insuffisance hépatique chronique sévère qui selon l'investigateur ne permettrait pas de recevoir la SIRT en toute sécurité.
- 10 Hépatite B ou C active.
 1. Si le patient a une hépatite B, 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.
 2. Pour les patients avec une hépatite C, pour être incluables : les patients présentant un taux détectable d'ARN du VHC doivent rester sous traitement antiviral efficace continu pendant l'étude.
- 11 Tuberculose active.
- 12 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.
- 13 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 work-up et la SIRT).
- 14 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.
- 15 Radiothérapie antérieure au niveau de la région abdominale haute (foie ou vaisseaux hépatiques dans le champ d'irradiation).
- 16 Tumeur primitive en place et symptomatique.
- 17 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]).
- 18 Déficit partiel ou complet en DPD.
- 19 Hypersensibilité connue à l'un des composants du bécacizumab, 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).

20 Intervalle QT/QTc > 450 msec pour les hommes et > 470 msec pour les femmes à l'ECG.

21 $K^+ < \text{LIN}$, $Mg^{2+} < \text{LIN}$, $Ca^{2+} < \text{LIN}$.

22 Allergie aux produits de contraste ne permettant pas de réaliser la radioembolisation.

23 Hypertension artérielle non contrôlée (pression artérielle systolique > 140 mm Hg et/ou pression artérielle diastolique > 90 mm Hg).

24 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 New York Heart Association) 2 ou plus, ou arythmie cardiaque grave non contrôlée par le traitement médicamenteux ou susceptible d'interférer avec le traitement à l'étude.

25 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.

26 Maladie thrombo-embolique veineuse dans les 3 mois précédents le début du traitement protocolaire.

27 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.

28 Antécédent de fistule abdominale, de perforation gastro-intestinale, d'abcès intraabdominal ou d'hémorragie gastro-intestinale active dans les 6 mois précédant le début du traitement à l'étude.

29 Plaie délabrante non cicatrisée, ulcère actif ou fracture osseuse non traitée.

30 Protéinurie sur bandelette $\geq 2+$ ou protéinurie des 24 heures < 1 g au total.

31 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 par bévaccizumab. 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.

32 Personne privée de liberté ou sous tutelle. Impossibilité de se soumettre au suivi médical de l'étude pour des raisons géographiques, sociales ou psychologiques.

Calendrier prévisionnel

Lancement de l'étude : Octobre 2021

Fin estimée des inclusions : Octobre 2024

Nombre de patients à inclure : 52

Informations complémentaires

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. 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).

Sur le sang : ADN tumoral circulant. Pharmacocinétique de l'atézolizumab. Réponse immunitaire.

Sur la tumeur primitive : Statut mutationnel (RAS, BRAF et statut microsatellitaire). Charge mutationnelle. Score immunitaire.

Sur les selles : Microbiome.

Évaluation radiologique : TDM thoraco-abdomino-pelvienne. IRM hépatique. TEP/TDM au FDG. TEP/TDM à l'Y90.

Etablissement(s) participant(s)

> Institut Paoli-Calmettes (IPC)

(13) BOUCHES-DU-RHÔNE

Pr. Jean-Emmanuel MITRY
Investigateur principal

> AP-HM - Centre Hospitalier Universitaire de la Timone

(13) BOUCHES-DU-RHÔNE

Pr. Laëtitia DAHAN
Investigateur principal

Coordonnateur(s)

Pr. David TOUGERON
CHU Poitiers

Promoteur(s)

Federation Francophone de Cancerologie Digestive (FFCD)

Dernière mise à jour le 12 décembre 2023

< PRÉCÉDENT

^
RETOUR AUX RÉSULTATS

SUIVANT >