

RÉSUMÉ

TITRE	Chimiothérapie à base de bevacizumab adaptée à la pharmacocinétique du bevacizumab en 1 ^{ère} ligne de traitement du cancer colorectal métastatique non résécable : étude de phase 3 randomisée multicentrique en double aveugle.
VERSION	Version n°1.3 du 23/07/2024
PROMOTEUR	CHRU TOURS
INVESTIGATEUR COORDONNATEUR	Pr Thierry LECOMTE, MD, PhD
CONTEXTE / JUSTIFICATION	Le bevacizumab est un médicament standard du cancer colorectal métastatique (CCRM) en association avec une chimiothérapie cytotoxique. Toutefois, une variabilité pharmacocinétique inter-individuelle a été observée pour le bevacizumab et une relation exposition-réponse pour l'efficacité a été décrite pour le bevacizumab chez les patients atteints de CCRM traités par une chimiothérapie de 1 ^{ère} ligne à base de bevacizumab. En effet, nous avons précédemment rapporté qu'une concentration de bevacizumab $\leq 15,5$ mg/L à J14 du début du traitement est associée à une survie plus courte chez les patients atteints de CCRM traités par une chimiothérapie à base de bevacizumab par rapport à ceux dont la concentration est $> 15,5$ mg/L. Cette relation concentration-efficacité soulève la question de savoir si une dose accrue de bevacizumab permettrait d'augmenter l'efficacité du traitement tout en maintenant une tolérance acceptable chez les patients initialement sous-exposés. Des essais comparatifs sur l'adaptation de la dose de bevacizumab à sa pharmacocinétique doivent être menés afin de personnaliser l'administration du bevacizumab dans le but d'une efficacité accrue. Le but de ce projet est d'évaluer si une chimiothérapie de 1 ^{ère} ligne basée sur une double dose de bevacizumab (10 mg/kg tous les 14 jours), par rapport à une dose standard (5 mg/kg tous les 14 jours), augmente l'efficacité chez les patients atteints de CCRM présentant une concentration de bevacizumab $\leq 15,5$ mg/L à J14 de la 1 ^{ère} administration de bevacizumab.
OBJECTIF PRINCIPAL	L'objectif principal est d'évaluer l'effet du doublement de la dose de bevacizumab chez les patients atteints de CCRM traités en 1 ^{ère} ligne par un schéma de chimiothérapie à base de bevacizumab dont la concentration sérique résiduelle de bevacizumab est $\leq 15,5$ mg/L à J14 de la 1 ^{ère} administration de bevacizumab sur la survie sans progression (SSP).
OBJECTIFS SECONDAIRES	Les objectifs secondaires seront : 1. Evaluer la sécurité (NCI-CTCAEv5.0), 2. Evaluer la survie globale, 3. Evaluer le taux de meilleure réponse tumoral objective (selon RECIST v1.1), 4. Evaluer la profondeur de la réponse tumorale, 5. Evaluer le taux de résection secondaire, 6. Evaluer la qualité de vie, 7. Etudier la pharmacocinétique du bevacizumab dans le CCRM selon la dose administrée. 8. Analyse médico-économique : évaluer l'efficacité du doublement de la dose de bevacizumab chez les patients atteints de CCRM dont la concentration sérique résiduelle initiale de bevacizumab est $\leq 15,5$ mg/L, à partir d'une modélisation.
SCHEMA D'ETUDE	Essai multicentrique, de phase III, en double aveugle, randomisé, en deux groupes parallèles.

CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL	Le critère de jugement principal est la survie sans progression (SSP)
CRITERES DE JUGEMENT SECONDAIRES	1. Profil de sécurité défini par le nombre d'événements indésirables classés selon la classification NCI-CTCAE5.0. En particulier centré sur des EI qui sont connus pour être potentiellement liés au bevacizumab : HTA, protéinurie.... 2. Survie globale définie comme le temps écoulé entre la date de la randomisation et le décès (toutes causes confondues), 3. Taux de meilleure réponse tumorale objective selon les critères RECIST v1.1 (évaluée sur toute la durée de traitement). 4. Profondeur de la réponse tumorale définie comme le pourcentage de réduction de la tumeur observé au point le plus bas. 5. Résection secondaire de métastases (évaluée sur toute la période de traitement) 6. Qualité de vie : EORTC QLQ-C30 et EQ5D-5L. 7. Concentrations sériques de bevacizumab à J14 de la 1ère administration, et à 2 mois de la randomisation (= à 3 mois du J1 du premier cycle). 8. Analyse médico-économique : estimation du Ratio Différentiel Coût-Utilité exprimé en coût par QALY gagné (année de vie ajustée sur la qualité) et du Ratio Différentiel Coût-Efficacité exprimé en coût par année de vie gagnée.
CRITERES D'INCLUSION DES PERSONNES SE PRETANT A LA RECHERCHE (PHASE DE SCREENING)	- Patients adultes ≥18 ans - ECOG Performance status (PS) 0-2 - Ayant un adénocarcinome colorectal métastatique histologiquement prouvé (sur tumeur primitive et/ou métastases) inopérable bien documentée, c'est à dire non compatible avec une résection carcinologique complète à l'inclusion - Pour lesquels un traitement par bevacizumab est indiqué - Pour les femmes en âge de procréer : contraception hautement efficace pendant le traitement et au moins 6 mois après la fin du traitement par bevacizumab Pas de traitement préalable par chimiothérapie palliative de la maladie métastatique (en cas de traitement adjuvant, intervalle entre la fin de la chimiothérapie et la rechute > 6 mois) - Au moins une lésion évaluable ou mesurable évaluée par tomomodensitométrie (TDM) selon les critères RECIST v1.1 - Espérance de vie estimée supérieure à 3 mois - Paramètres biologiques hématologiques, rénaux et hépatiques adéquates : . Neutrophiles $\geq 1.5 \times 10^9/L$; . Plaquettes $\geq 100 \times 10^9/L$; . Hémoglobine ≥ 9 g/dL ; . Créatininémie $< 150 \mu\text{mol/L}$; . Bilirubinémie ≤ 1.5 x limite supérieure de la normale (LSN), . Phosphatase alcaline $< 5 \times \text{LSN}$; . Protéinurie $< 2+$ (bandelette urinaire) ou ≤ 1 g/24h - Signature du consentement libre, écrit et éclairé par le patient ; - Affiliation à un régime de sécurité sociale français. Critères de randomisation à la phase expérimentale : - 1ère concentration sérique résiduelle (Cres) de bevacizumab $\leq 15,5$ mg/L mesurée juste avant la 2^{ème} perfusion de bevacizumab (J14).

CRITERES DE NON-INCLUSION DES PERSONNES SE PRETANT A LA RECHERCHE	- Patient avec une contre-indication à la chimiothérapie de première intention à base de bevacizumab (les investigateurs devront se référer au RCP des produits utilisés dans cet essai pour la chimiothérapie (5-fluorouracile, oxaliplatine, irinotécan ou acide folinique). Fonction hématologique, hépatique ou rénale inadéquate - Contre-indication au bevacizumab (chirurgie majeure dans les 28 jours, risque de thrombose artérielle, risque hémorragique, thrombose veineuse profonde sans traitement anti-coagulant efficace ou traitement anti-coagulant non équilibré) - En cas de métastases cérébrales, leur traitement (chirurgie et/ou radiothérapie), doit être terminé depuis plus de 4 semaines avant le 1^{er} cycle de chimiothérapie à l'étude - Plaie grave ne cicatrisant pas, ulcère actif ou fracture osseuse non traitée : ° Autre néoplasie (antécédent récent ou en cours), exceptées carcinome in situ du col utérin traité de manière adéquate, carcinome basocellulaire ou épidermoïde de la peau localisé pris en charge à visée curative ° Néoplasie en rémission complète depuis plus de 5 ans. - Autre maladie, qui d'après le médecin, engagent le pronostic vital du patient et/ou qui sont non contrôlées - Tumeur primitive en place et symptomatique (occlusion, hémorragie) - Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 du RCP du bevacizumab (Dihydrate de tréhalose, phosphate de sodium, polysorbate 20, Eau pour préparations injectables). - Hypersensibilité aux produits cellulaires d'ovaire de hamster chinois (CHO) ou à d'autres anticorps humains ou humanisés recombinants. - Hypertension non contrôlée. - Réactions thromboemboliques artérielles antérieures, notamment accidents vasculaires cérébraux, accidents ischémiques transitoires et infarctus du myocarde. - Patients incapables de donner leur consentement - Patient sous tutelles, curatelles ou sauvegarde de justice.
INTERVENTION	<u>Groupe expérimental</u> : Les patients inclus dans ce groupe continueront avec une dose plus élevée de bevacizumab (10 mg/kg en perfusion IV à J1) selon un schéma bimensuel. Les patients recevront le traitement jusqu'à progression, refus du patient ou toxicité inacceptable <u>Groupe contrôle</u> : Les patients inclus dans ce groupe continueront avec la dose conventionnellement recommandée de bevacizumab (5 mg/kg en perfusion IV à J1) selon un schéma bimensuel. Les patients recevront un traitement jusqu'à progression, refus du patient ou toxicité inacceptable.
DEROULEMENT DE L'ETUDE	<u>Inclusion des patients</u> - Schéma de chimiothérapie standard bimensuel à base de bevacizumab (1 cycle J1=J14). - Avant le 1^{er} cycle (J-28- J-1) prélèvement sanguin (« dosage sérique du bevacizumab ») pour vérifier l'absence d'interférence chez le patient ou d'exposition antérieure au bevacizumab - Dosage de la 1^{ère} concentration sérique résiduelle de bevacizumab (Cres) juste avant le 2^{ème} cycle (J14 du 1^{er} cycle).

	- Récupération des résultats dans l'inter-cycle (entre le 2^{ème} et 3^{ème} cycle = J14 à J28). - Randomisation 24 à 48 heures avant le 3^{ème} cycle si Cres $\leq$ 15,5 mg/L ; sortie d'étude pour les autres patients. - Concentrations sériques de bevacizumab 2 mois après la randomisation (= à 3 mois du J1 du 1^{er} cycle). - Evaluation de la qualité de vie (QLQ-C30 et EQ5D-5L) à l'inclusion, à la randomisation et lors de chaque bilan d'évaluation (tous les 2 ou 3 mois). - Evaluation de la réponse objective tumorale (RECIST v1.1) tous les 3 mois à compter du 1^{er} cycle.
RANDOMISATION ET AVEUGLE	- La randomisation sera effectuée de manière centralisée et électronique (au plus tard 24 à 48 heures avant le J1 du 3^{ème} cycle). Elle sera stratifiée en fonction des paramètres suivants : schéma de chimiothérapie cytotoxique associé au bevacizumab (mono- versus bi- ou tri-chimiothérapie), et nombre de sites de métastases (1 versus > 1). - L'attribution de la dose de bevacizumab tout au long de l'étude, sauf dans des circonstances spécifiques comme dans les cas d'urgence sera faite en aveugle pour les patients et les investigateurs.
NOMBRE DE SUJETS	244 patients seront inclus et 61 patients seront randomisés par bras (122 patients au total). <i>L'objectif est de randomiser 122 patients, et les inclusions s'arrêteront lorsque cet objectif sera atteint.</i>
DUREE DE LA RECHERCHE	48 mois dont : - 36 mois de recrutement et, - 12 mois de suivi minimum après le premier cycle (tous les patients seront suivis jusqu'à la date de point fixée comme étant égale à la date d'inclusion du dernier patient + 12 mois).
FAISABILITE	Tous les nouveaux patients atteints d'un cancer colorectal métastatique non résécable pourront participer à l'étude s'ils répondent aux critères d'inclusion. Les patients seront identifiés de manière prospective lors des réunions de concertation pluridisciplinaire de chaque centre participant. Chaque année, on recense environ 42 000 nouveaux cas de cancers colorectaux en France. Environ la moitié des patients ont ou auront une maladie métastatique et une maladie à dominante hépatique non résécable représente 25 % de tous les cancers colorectaux métastatiques. La population ciblée est d'environ 5 000 patients chaque année. Ainsi, la présélection des 244 patients et l'inclusion des 122 patients sur 3 ans seront possible sans difficulté. Nous prévoyons d'inclure un patient tous les 3 mois dans chaque centre participant. Tous les centres participants ont été sélectionnés car ils ont une grande expérience en oncologie digestive (participation régulière à des essais thérapeutiques avec ces traitements dans le cancer colorectal métastatique). Le rationnel scientifique fort avec l'approche innovante d'utilisation du bevacizumab est un argument supplémentaire pour assurer le bon recrutement. Le soutien du groupe coopérateur PRODIGE assure également la faisabilité du projet.
RETOMBES ATTENDUES	Cette étude sera la première à évaluer un doublement de la dose de bevacizumab sur la base d'une concentration résiduelle faible $\leq$ 15,5 mg/L de bevacizumab à l'issue de la 1^{ère} administration de bevacizumab, afin d'augmenter l'efficacité d'une chimiothérapie systémique de 1^{ère} ligne à base de bevacizumab chez les patients atteints d'un CCRm. Une telle médecine personnalisée basée sur la pharmacocinétique est réalisable en pratique

	clinique puisque cette analyse biologique est déjà disponible dans certains centres.
--	--