

9^E JOURNÉE INTERRÉGIONALE
DU GIRCI GRAND OUEST

LES ENJEUX
DE LA RECHERCHE CLINIQUE MULTICENTRIQUE

Un projet multi-centrique par l'exemple : le STIC-Avastin

Thierry Lecomte (CHU de Tours)

ETUDE INCA06 – FT/STIC-AVASTIN

Evaluation médico-économique de l'échographie de contraste pour l'appréciation précoce de l'effet du bevacizumab sur les métastases hépatiques du cancer colorectal

Coordinateur « imageur » : Pr François Tranquart

Coordinateur clinicien : Pr Thierry Lecomte

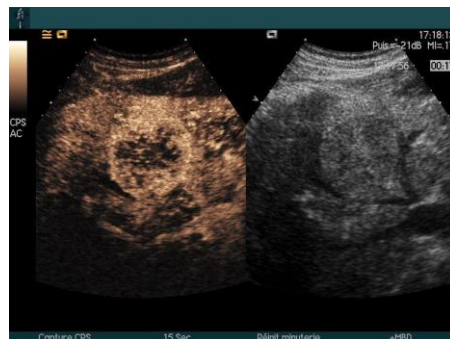
Méthodologiste : Pr Bruno Giraudeau

Economiste : Pr Emmanuel Rusch

Le contexte

- Place des traitements anti-angiogéniques en cancérologie
- L'appel d'offre : Programme de soutien aux innovations diagnostiques et thérapeutiques coûteuses 2006 (STIC)
- Thématique de l'AO : imagerie dans l'évaluation des traitements anti-angiogéniques
- Expertise de Tours dans le domaine des US (CIC-IT)
- Deux réseaux d'investigateurs identifiés par les porteurs du projets (complémentarité)

- Le bévacicumab, un anticorps anti-VEGF = traitement de référence de 1^{ère} ligne de traitement des métastases hépatiques du cancer colorectal
- Evaluation « classique » de l'efficacité : critères fondés sur la taille des tumeurs (critère RECIST)
- Echographie de contraste (ECUS) : approche fonctionnelle de la vascularisation tumorale → évaluation précoce de l'efficacité du traitement



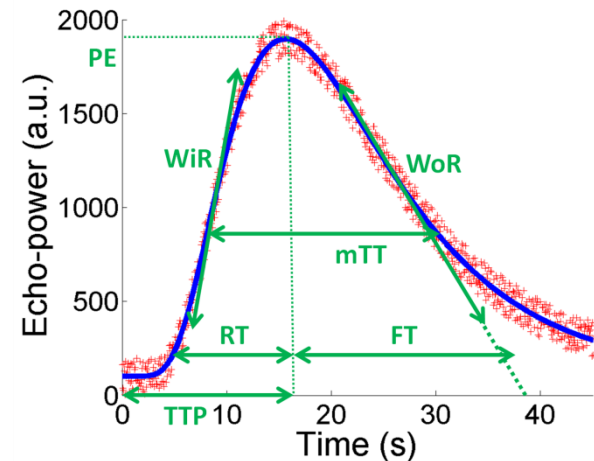
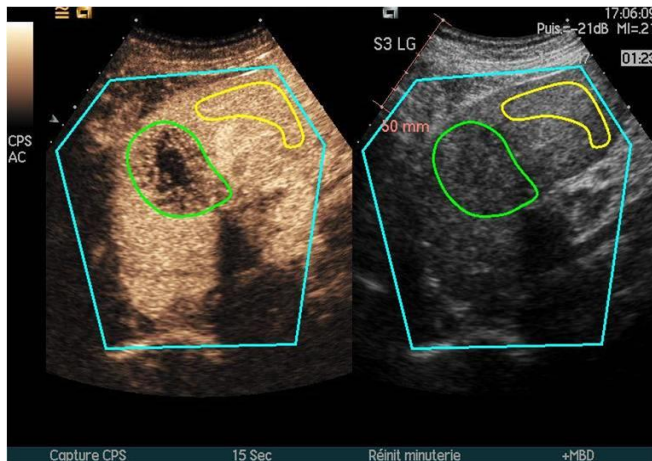
Objectifs principaux

- Analyse par ECUS des modifications vasculaires précoces sous traitement anti-angiogénique d'une lésion métastatique hépatique cible d'un cancer colorectal traité par bévacizumab
- Etude de la corrélation de ces modifications à la réponse tumorale (RECIST), à la survie sans progression et à la survie globale

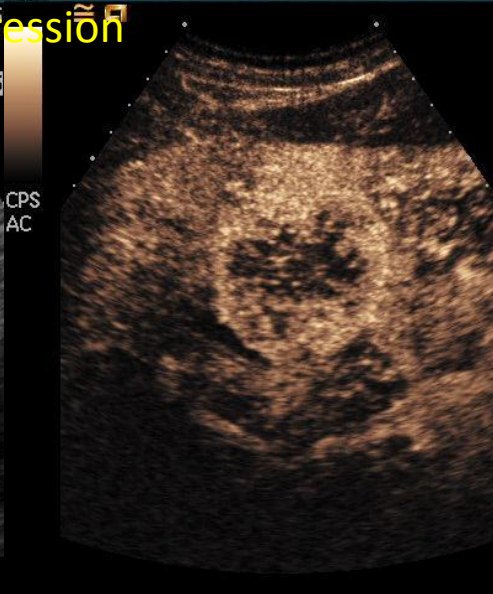
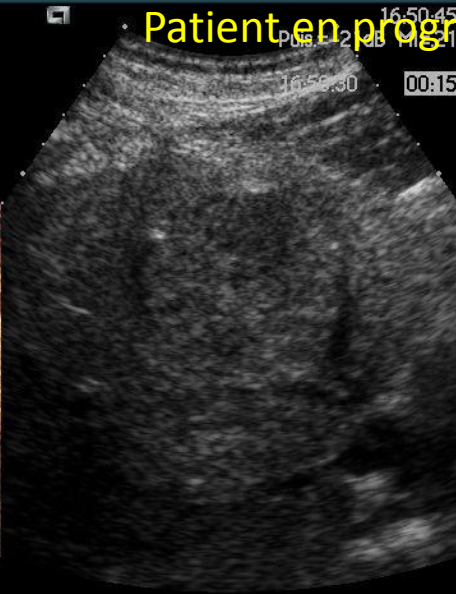
Patients et méthodes (1)

- Etude prospective, multicentrique (9 centres)
- Inclusions entre 01/2007 et 12/2010 (suivi de 2 ans)
- Critère de sélection : pts atteints d'un cancer colorectal avec au moins une lésion cible hépatique identifiable en échographie et scanner et traités par bévacizumab en L1
- Population incluse :
 - nb : 137 (200 pts prévus initialement)
 - âge médian de 65ans, statut OMS 0-1 : 95 %
 - métastases synchrones dans 73 % des cas,
 - CT associée : Folfiri 68%, Folfox 17%

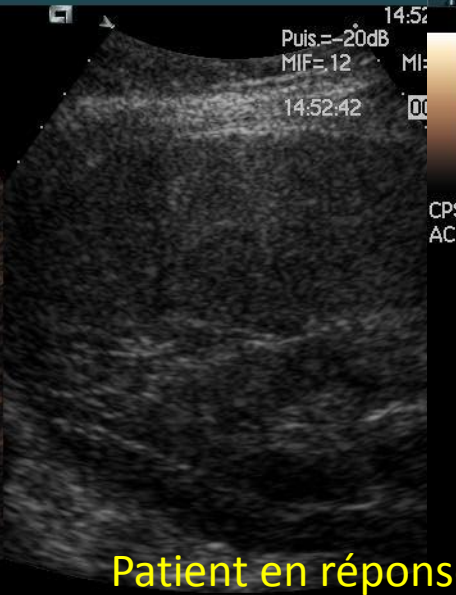
- Evaluation de la réponse tumorale : RECIST avant et après 2 mois de traitement par scanner
- ECUS avec injection de Sonovue® à J0, J1, J15, J30 et J60
- Quantification : utilisation du logiciel VueBox™ (Bracco), à partir d'une courbe modélisée de l'intensité du signal en fonction du temps, extraction de 10 paramètres : pic d'intensité (PE), aire sous la courbe de remplissage (WiAUC), Aire sous la courbe de vidange (WoAUC)



Patient en progression



J0

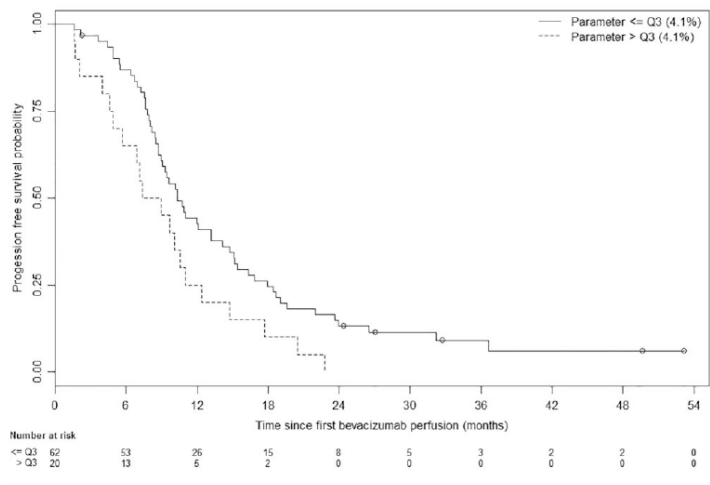


Patient en réponse partielle

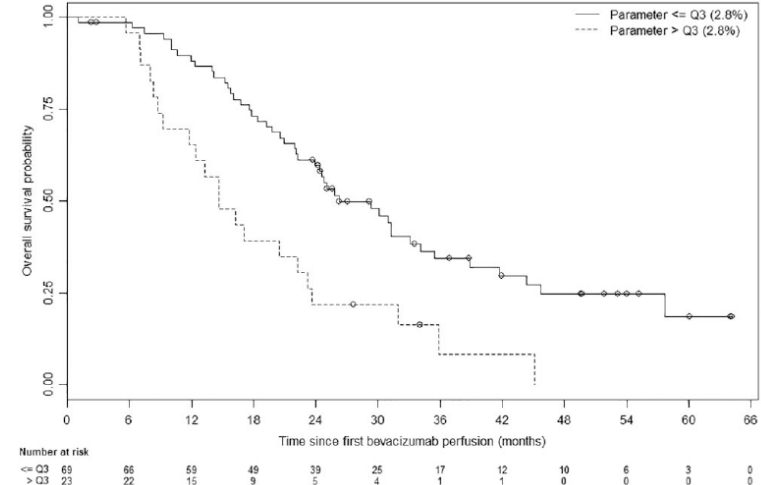
Plan d'analyse statistique

- **Analyse des paramètres ECUS**
 - Réponse tumorale : distribution des valeurs en quartiles / comparaison par test Wilcoxon / AUC ROC)
 - Survie sans Progression
 - Survie Globale] Kaplan-Meier / modèle de Cox
- **Deux approches**
 - Réponse tumorale :
 - Patients répondeurs vs non répondeurs
 - Patients en progression
 - Analyse de la survie : analyse binarisée pour paramètres avec $p < 0,05$ / hypothèse paramétrique de progression
 - Paramètres d'intensité à J0 ou évolution JX-J0 supérieurs au 3^e quartile vs les autres
 - Paramètres temporels à J0 ou évolution JX-J0 inférieurs au 1^{er} quartile vs les autres

- Valeur pronostique de paramètres ECUS



► Fig. 4 Progression-free survival curves for E3-E0 time changes in peak enhancement parameter relative to healthy liver showing a reduced PFS for a difference higher than the third quartile (solid line for values ≤ third quartile; dotted line for values > third quartile).



► Fig. 5 Overall survival curves for E2-E0 time changes in peak enhancement parameter relative to healthy liver showing a reduced OS for a difference higher than the third quartile (solid line for values ≤ third quartile; dotted line for values > third quartile).

Value of Contrast-Enhanced Ultrasound Quantification Criteria for Identifying Patients not Responding to Bevacizumab-Based Therapy for Colorectal Liver Metastases

Ultraschall in Med 2018; 39: 544–558

Authors

François Tranquart¹, Paul-Armand Dujardin², Olivier Bouché³, Claude Marcus⁴, Christophe Borg⁵, Philippe Manzoni⁶, Jean-Yves Douillard⁷, Catherine Labbe-Devilliers⁸, Eric Terrebonne⁹, Denis Smith⁹, Herve Trillaud¹⁰, Olivier Capitain¹¹, Cristophe Aubé¹², Jean-Philippe Spano¹³, Olivier Lucidarme¹⁴, Aurélie Ferru¹⁵, Jean-Pierre Tasu¹⁶, Sylvain Manfredi¹⁷, Aurore Bleuzen¹⁸, Julie Léger², Thierry Lecomte¹⁹

Etudes ancillaires biologiques

- Constitution d'une collection de sérum, de plasma et d'ADN (CRB-T)
- Etude pharmacologique (pharmacocinétique et pharmacogénétique) – Unité CNRS GICC / CePIBAC / Labex MablImprov
- Etudes collaboratives : autres bio-marqueurs sanguins (angiotensine, profil de cytokines, profil de spectre infra-rouge) - INSERM U1089 (Besançon), CNRS 6027 (Vannes)
- Valorisation : 5 publications

Bevacizumab Pharmacokinetics Influence Overall and Progression-Free Survival in Metastatic Colorectal Cancer Patients

Morgane Caulet^{1,2} · Thierry Lecomte^{1,2} · Olivier Bouché³ · Jérôme Rollin^{2,4} ·
Valérie Gouilleux-Gruart^{2,5} · Nicolas Azzopardi² · Julie Léger⁶ · Christophe Borg⁷ ·
Jean-Yves Douillard⁸ · Sylvain Manfredi⁹ · Denis Smith¹⁰ · Olivier Capitain¹¹ ·
Aurélien Ferru¹² · Driffa Moussata² · Eric Terrebone¹³ · Gilles Paintaud^{1,14} ·
David Ternant^{1,14}

Clin Pharmacokinet

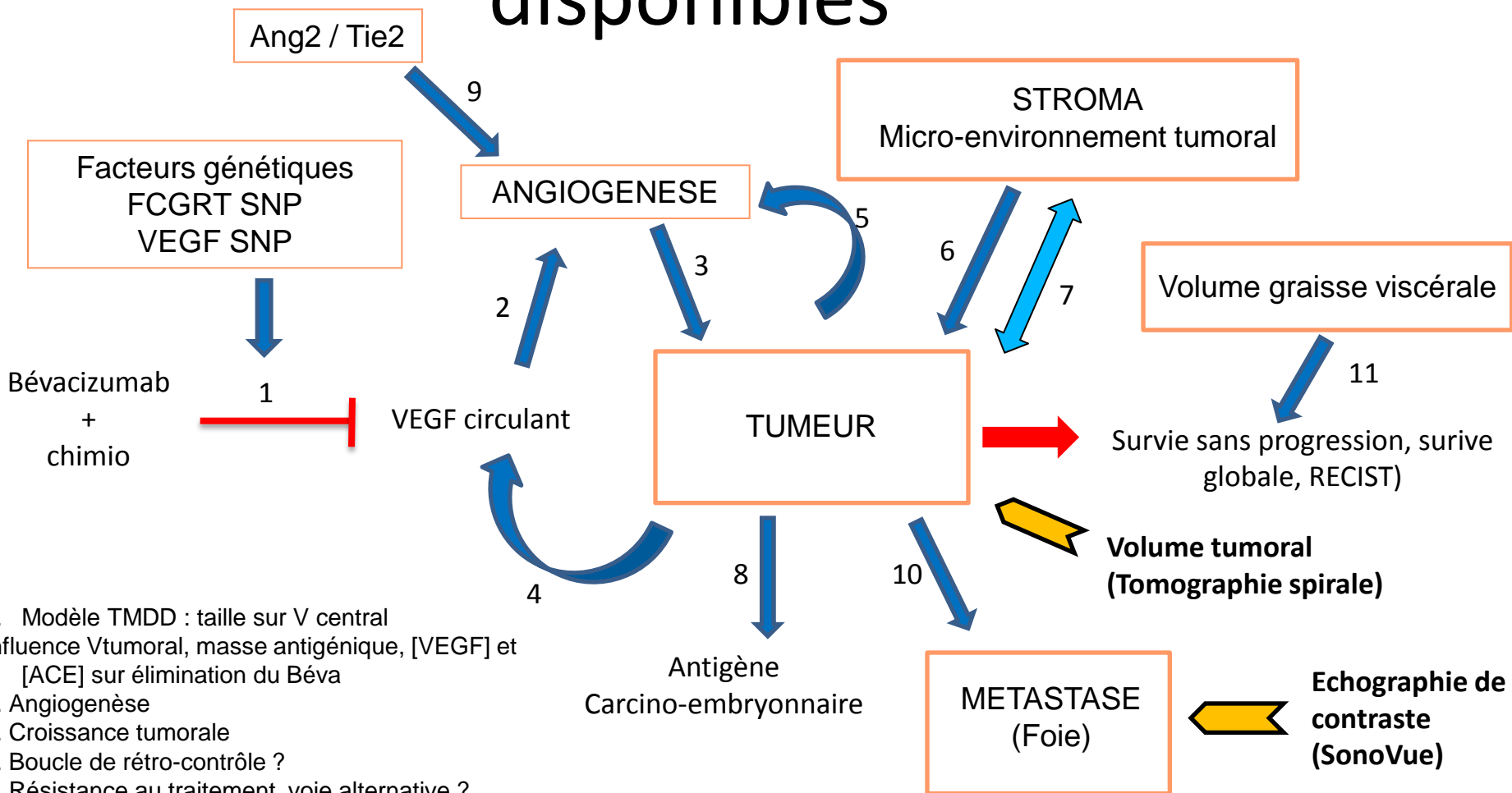
DOI 10.1007/s40262-016-0406-3

Autres études ancillaires

- Valorisation de la collection radiologique :
 - Etude de la valeur pronostique de la mesure CT de la graisse viscérale
 - Etude de la valeur pronostique de la mesure CT de la sarcopénie
 - Etude des relations entre les paramètres PK et les paramètres biométriques CT

.....

STIC AVASTIN : données disponibles



1. Modèle TMDD : taille sur V central
Influence V_{tumoral}, masse antigénique, [VEGF] et [ACE] sur élimination du Béva
2. Angiogenèse
3. Croissance tumorale
4. Boucle de rétro-contrôle ?
5. Résistance au traitement, voie alternative ?
6. Croissance tumorale
7. Interactions ?
8. Biomarqueur de routine
9. Biomarqueur : [Ang2] élevée = mauvais pronostic
10. Métastase hépatique
11. V graisse viscérale élevé = meilleur pronostic

Retour d'expérience :

les points forts (1)

- Réseaux d'investigateurs échographistes et cliniciens « motivés »
- Travail pluridisciplinaire / collaboratif
- Structures de soutien (CIC et CIC-IT) avec du personnel médical et non médical pérenne sur l'ensemble de la durée de l'étude indispensable à la finalisation des travaux
 - CIC-IT : montage du projet, respect des bonnes pratiques, aide pour les tâches non strictement médicales, personnels investis dans l'étude : ARC/ingénieur...
 - CIC (biométrie) : biostatisticienne (Dr Leger) traitement des données

Retour d'expérience : les points forts (2)

- Etudes ancillaires :
 - Collection biologique
 - Collection radiologique
- Collaborations avec plusieurs équipes de recherche (national et international) : CNRS GICC (Tours), INSERM N2C (Tours), INSERM U1089 (Besançon), CNRS 6027 (Vannes), Université d'Alberta
- La valorisation :
 - Travaux de Master 2 Recherche (n = 2) et de Doctorat (n = 1)
 - 6 publications plusieurs manuscrits en cours

Retour d'expérience : les points faibles

- Objectif d'inclusion non atteint (137)
- Analyse centralisée non prévue initialement
- Difficultés de rapatriement des données pour revue centralisée
- Difficultés d'équipement en logiciel informatique /système d'achat des CHU
- Malgré les résultats et les publications : peu ou pas d'utilisation de l'outil (centre non équipé/pas de prescription)
- Mise en commun des données avec une autre étude STIC non réalisée

Remerciements

Au Pr Tranquart : à l'initiative du projet, puis conseiller scientifique

Au Dr Bleuzen

Aux co-investigateurs (cliniciens et radiologues)

INSERM CIC 1415

Biométrie : Dr J. Leger, Pr B. Giraudeau

Promotion/Monitoring : A. Fayault, A. Fourmy, N Juteau

Centre d'Innovation Technologique: Pr F. Patat, C Roussel, P.A. Dujardin

DRC : Dr S Guyetant

CePibac : C Vignault, Pr G Paintaud

CRB-T : C Gavras

et aux patients

