

9<sup>E</sup> 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 bévacizumab, un anticorps anti-VEGF = traitement de référence de 1<sup>ère</sup> 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



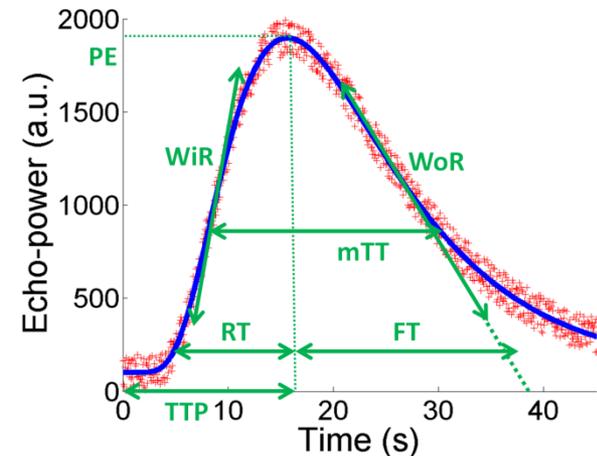
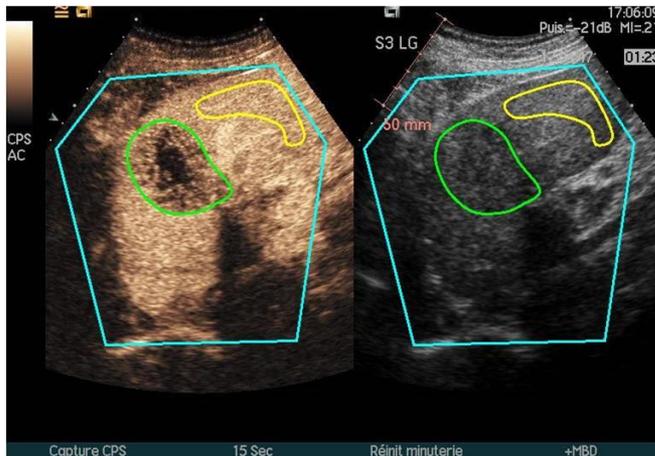
# Objectifs principaux

- 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

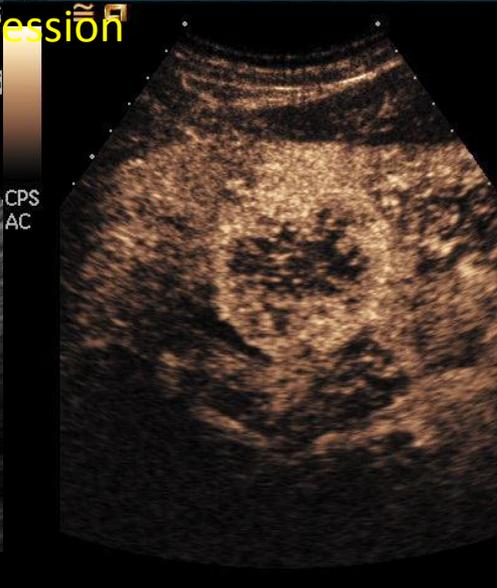
# Patients et méthodes (1)

- 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%

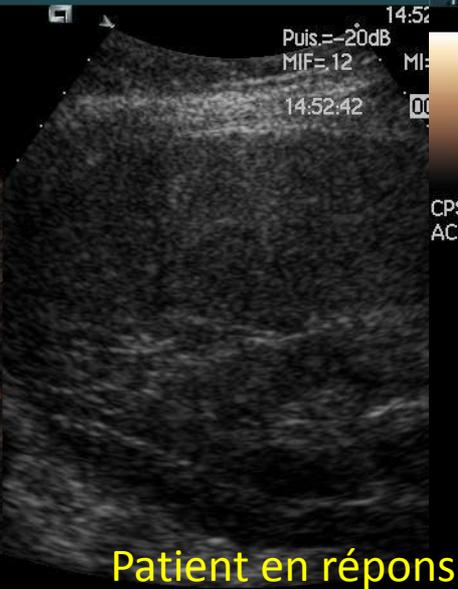
- Evaluation de la réponse tumorale : RECIST avant et après 2 mois de traitement par scanner
- ECUS avec injection de Sonovue® à J0, J1, J15, J30 et J60
- Quantification : utilisation du logiciel VueBox™ (Bracco), à partir d'une courbe modélisée de l'intensité du signal en fonction du temps, extraction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

Capture CPS 15 Sec Réinit minuterie +MBD

Capture CPS 5 Sec Réinit minuterie +MBD

Capture CPS 15 Sec Réinit minuterie +MBD

16:50:45  
Puis.=-21dB MI=17  
16:50:30 00:15

17:18:13  
Puis.=-21dB MI=17  
17:17:56 00:17

14:52:42  
Puis.=-20dB MIF=12 MI=14.5  
14:52:42 00:15

10:59:07  
Puis.=-20dB MIF=18 MI=23  
10:58:51 00:16

CPS AC

CPS AC

CPS AC

CPS AC

CPS AC

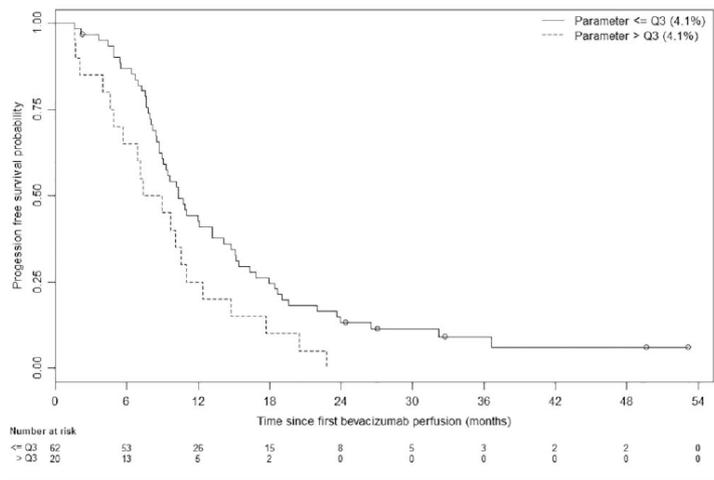
CPS AC

V

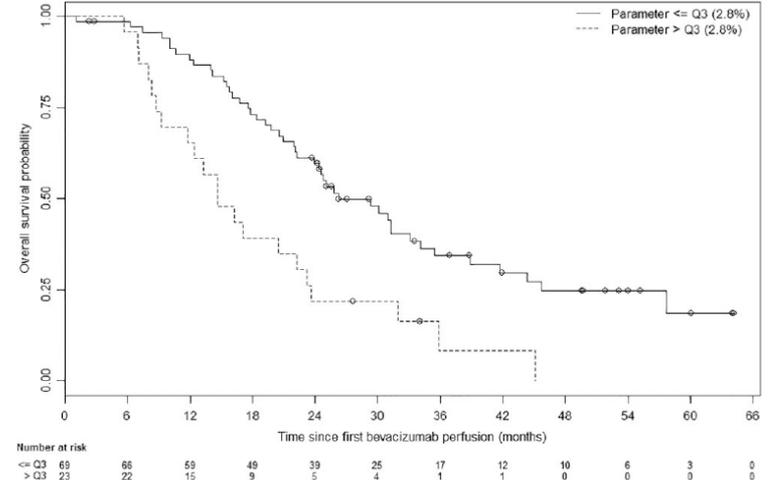
# Plan d'analyse statistique

- **Analyse des paramètres ECUS**
  - Réponse tumorale : distribution des valeurs en quartiles / comparaison par test Wilcoxon / AUC ROC )
  - Survie sans Progression
  - Survie Globale
- **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<sup>e</sup> quartile vs les autres
    - Paramètres temporels à J0 ou évolution JX-J0 inférieurs au 1<sup>er</sup> 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 Tranquart<sup>1</sup>, Paul-Armand Dujardin<sup>2</sup>, Olivier Bouché<sup>3</sup>, Claude Marcus<sup>4</sup>, Christophe Borg<sup>5</sup>, Philippe Manzoni<sup>6</sup>, Jean-Yves Douillard<sup>7</sup>, Catherine Labbe-Devilliers<sup>8</sup>, Eric Terrebonne<sup>9</sup>, Denis Smith<sup>9</sup>, Herve Trillaud<sup>10</sup>, Olivier Capitain<sup>11</sup>, Cristophe Aubé<sup>12</sup>, Jean-Philippe Spano<sup>13</sup>, Olivier Lucidarme<sup>14</sup>, Aurélie Ferru<sup>15</sup>, Jean-Pierre Tasu<sup>16</sup>, Sylvain Manfredi<sup>17</sup>, Aurore Bleuzen<sup>18</sup>, Julie Léger<sup>2</sup>, Thierry Lecomte<sup>19</sup>

# 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<sup>1,2</sup> · Thierry Lecomte<sup>1,2</sup> · Olivier Bouché<sup>3</sup> · Jérôme Rollin<sup>2,4</sup> ·  
Valérie Gouilleux-Gruart<sup>2,5</sup> · Nicolas Azzopardi<sup>2</sup> · Julie Léger<sup>6</sup> · Christophe Borg<sup>7</sup> ·  
Jean-Yves Douillard<sup>8</sup> · Sylvain Manfredi<sup>9</sup> · Denis Smith<sup>10</sup> · Olivier Capitain<sup>11</sup> ·  
Aurélien Ferru<sup>12</sup> · Driffa Moussata<sup>2</sup> · Eric Terrebone<sup>13</sup> · Gilles Paintaud<sup>1,14</sup> ·  
David Ternant<sup>1,14</sup>

Clin Pharmacokinet

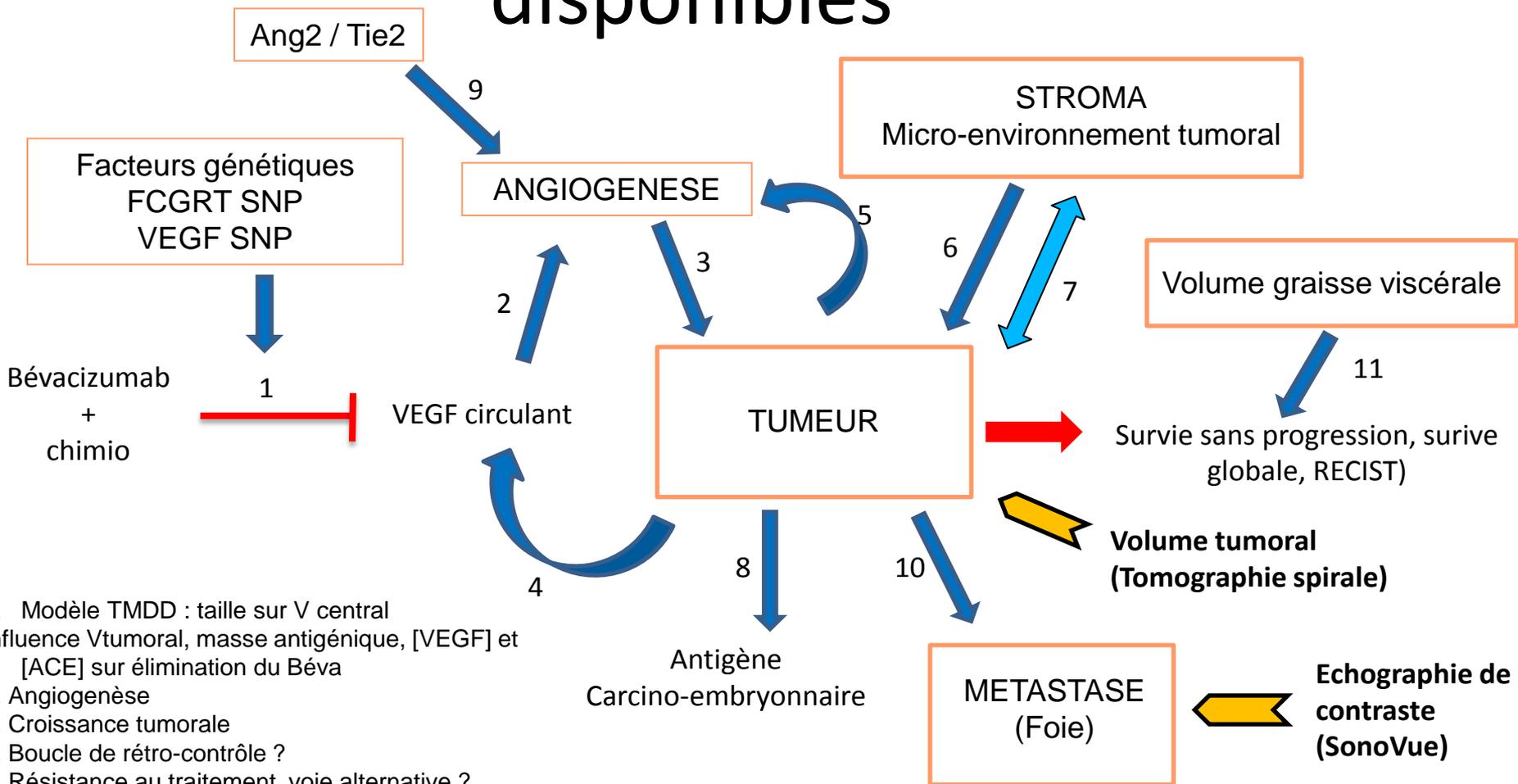
DOI 10.1007/s40262-016-0406-3

# 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 Vtumorale, 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

