



**Les derniers résultats de l'étude SIRFLOX montrent que les patients atteints de métastases hépatiques non résécables issues d'un cancer colorectal présentent une profondeur de réponse tumorale significativement plus élevée lorsqu'ils sont traités avec SIR-Spheres®, microsphères en résine marquées à l'yttrium-90**

Barcelone, Espagne (1er juillet 2016) --

De nouvelles données de l'étude SIRFLOX récemment publiées, présentées à l'oral par le Professeur Volker Heinemann lors du 18e congrès mondial sur le cancer gastro-intestinal de la Société européenne d'Oncologie médicale (ESMO), suggèrent que les patients atteints de mCRC à prédominance hépatique traités en première ligne par une combinaison de mFOLFOX6 et de SIR-Spheres, microsphères en résine marquées à l'yttrium-90, présentent une réponse bien plus profonde au traitement que ceux ayant bénéficié d'une chimiothérapie seule.<sup>1</sup>

Selon l'analyse de la profondeur de réponse (PdR), une méthodologie relativement récente qui s'est révélée être corrélée à la survie globale (SG) et à la survie post-progression (SPP) dans de précédentes études du mCRC (cancer colorectal métastatique), la profondeur de réponse était significativement plus importante (75,0 % vs. 67,8 % de réduction moyenne de la masse tumorale hépatique ;  $p=0.039$ ) chez les patients ayant reçu SIR-Spheres, microsphères en résine marquées à l'yttrium-90 associé à la chimiothérapie. Les patients avaient également une différence significative du délai de profondeur de réponse maximale ou de réduction tumorale maximale (médiane 266 vs 206 jours ;  $p<0.001$ ), par rapport aux patients ayant bénéficié d'une chimiothérapie seule.

L'analyse révèle également que l'effet du traitement par SIR-Spheres, microsphères en résine marquées à l'yttrium-90 était plus évident chez les patients avec une masse tumorale hépatique importante au moment de l'inclusion (>12 % du foie remplacé par des tumeurs, une limite statistique prédéterminée pour identifier des indicateurs potentiels de la PdR). Ce groupe de patients en phase plus avancée, représentant plus de la moitié des patients de SIRFLOX, a présenté une augmentation de la profondeur de réponse statistiquement significative de 20 % (77,5 % vs. 57,2 % ;  $p=0.003$ ) et un délai d'atteinte de la profondeur de réponse maximale de plus de trois mois supérieur (médiane 298 vs. 196 jours ;  $p<0.001$ ) comparé à ceux ayant bénéficié d'une chimiothérapie seule. Le traitement par SIR-Spheres, microsphères en résine marquées à l'yttrium-90 a également été associé à un doublement de la médiane de survie sans progression (SSP) dans le foie chez ces patients selon le modèle des risques concurrents (27,2 vs. 13,1 mois ;  $p=0.003$ ).

Réciproquement, les patients présentant une faible masse tumorale hépatique ( $\leq 12$  %) au moment de l'entrée dans l'étude ont eu plus de six fois plus de chance de connaître une réponse complète ou une disparition de toutes les tumeurs hépatiques suite au traitement par SIR-Spheres, microsphères en

résine marquées à l'yttrium-90, que ceux n'ayant bénéficié que d'une chimiothérapie (11,3 % vs. 1,7 % ; p=0.003).

Le Prof. Heinemann, professeur d'oncologie médicale au Centre de lutte contre le cancer de l'université Ludwig-Maximilian, Munich, Allemagne, et investigateur principal européen de l'étude SIRFLOX, a déclaré que « les progrès réalisés en matière de traitement du cancer colorectal métastatique ont permis de multiplier par quatre l'espérance de vie. Mais cette amélioration de la survie a engendré en retour des exigences accrues pour prouver l'efficacité des nouvelles thérapies ou combinaisons de thérapies. »

« Les oncologues ont depuis un certain temps observé que la survie sans progression, ou SSP, n'est pas toujours un bon indicateur de la survie globale des patients atteints de cancer colorectal métastatique, notamment à travers certaines études impliquant des agents biologiques » a-t-il expliqué. « Pour cette raison, nous avons constaté ces dernières années une importante augmentation des activités cherchant à trouver des marqueurs de substitutions pour la survie globale en cas de mCRC, tout particulièrement en ce qui concerne l'effet du traitement sur la profondeur de réponse des patients. L'amélioration de la profondeur de réponse et du temps de réponse maximal suite à l'utilisation de SIR-Spheres, microsphères en résine marquées à l'yttrium-90, ainsi qu'une plus longue SSP dans le foie, sont très encourageants et accroissent nos attentes vis-à-vis des données sur la survie que nous espérons découvrir en 2017. »

Le concept de PdR et la méthodologie y afférente ont été développés par le Prof. Heinemann et ses collègues de Munich, en collaboration avec d'autres experts dans le traitement du cancer colorectal. Pour l'analyse de la PdR réalisée dans le cadre de SIRFLOX, un nouveau modèle volumétrique a été utilisé pour estimer le volume sphérique de la tumeur hépatique de chaque patient, sur la base de la longueur de jusqu'à cinq tumeurs cibles du foie, sélectionnées durant un examen indépendant centralisé et à l'aveugle d'imageries des patients à l'inclusion et d'images radiographiques subséquentes. La PdR a ensuite été mesurée en faisant le suivi de la diminution de la masse tumorale jusqu'à ce qu'elle atteigne son point le plus bas, appelé nadir. Lors de précédentes analyses réalisées au cours de l'étude FIRE-3 avec l'agent biologique cetuximab, le Prof. Heinemann a observé une corrélation statistiquement significative entre la PdR et la survie globale.<sup>2</sup> Cette observation a également été étayée par une évaluation de l'étude TRIBE.<sup>3</sup>

« Nous avons été en mesure de réaliser cette analyse de la PdR car la méthodologie d'origine de SIRFLOX inclut des données radiographiques complètes pour déterminer la réponse au traitement grâce aux critères RECIST traditionnels. Et c'est là toute la beauté de cette méthodologie ; lorsque le bon jeu de données est disponible, nous n'avons besoin d'aucune autre information pour estimer les volumes et apporter un nouvel éclairage potentiellement important sur les découvertes d'origine », a ajouté le Prof. Heinemann.

La valeur prédictive de cette approche pourrait être corroborée lors de la publication en 2017 des données sur la survie globale des études combinées SIRFLOX, FOXFIRE et FOXFIRE Global sur l'association de mFOLFOX6 et de SIR-Spheres, microsphères en résine marquées à l'yttrium-90 pour le traitement de première ligne des métastases hépatiques issues d'un cancer colorectal.

## À propos de SIRFLOX

L'étude SIRFLOX est la plus vaste étude randomisée du monde en radiologie interventionnelle dans le domaine de l'oncologie avec 530 patients recrutés.<sup>4</sup> SIRFLOX a étudié l'utilisation en première ligne de SIR-Spheres, microsphères en résine marquées à l'yttrium-90, en association avec une chimiothérapie standard chez des patients nouvellement diagnostiqués atteints de tumeurs hépatiques non résecables issues d'un cancer colorectal s'étant propagées depuis l'intestin. Il s'agissait d'une étude prospective, ouverte, multicentrique, randomisée et contrôlée, réalisée dans des sites en Australie et en Nouvelle Zélande, en Europe, au Moyen-Orient et en Amérique du Nord.

Le critère principal de l'étude SIRFLOX était la survie sans progression (SSP) de la maladie sur tous les sites, tel que déterminé par l'examen indépendant d'imagerie de tomодensitométrie ou d'une IRM. La SSP correspond à la période pendant laquelle une personne survit sans que son cancer continue d'évoluer. Chez les patients atteints de tumeurs secondaires issues d'un cancer de l'intestin, une SSP implique généralement une meilleure survie globale.<sup>5-7</sup> Le critère secondaire de l'étude SIRFLOX était la SSP médiane dans le foie, les autres critères étant le taux de réponse de la tumeur dans le foie ; le taux de réponse de la tumeur sur tous les sites ; le taux d'exérèse des métastases hépatiques ; le taux de récurrence hépatique et extra-hépatique ; la qualité de vie liée à la santé ; la toxicité et la sécurité du traitement et la durée de survie globale.

Les patients recrutés pour l'étude SIRFLOX avaient des métastases hépatiques non résecables issues d'un cancer colorectal, et 40 % d'entre eux présentaient également des métastases dans les poumons et/ou les ganglions lymphatiques et 45 % d'entre eux avaient des tumeurs colorectales primaires intactes. Environ 90 % des patients souffraient de tumeurs synchrones, c'est-à-dire que la dissémination du cancer vers des parties éloignées du corps avait été confirmée au même moment que le diagnostic de la tumeur primaire. Les patients atteints d'affections synchrones ont un pronostic comparativement moins optimiste que ceux qui présentent une dissémination vers des sites éloignés quelque temps après le diagnostic de la tumeur primaire et sa résection par un traitement chirurgical.<sup>8</sup>

Les résultats de l'étude SIRFLOX ne montrent pas de différence statistiquement significative de la survie sans progression (SSP) sur tous les sites chez les patients ayant reçu une chimio-radiothérapie. Cela n'a rien de surprenant étant donné que le traitement par SIR-Spheres, microsphères en résine marquées à l'yttrium-90 cible le foie et n'a par conséquent aucun effet sur les métastases situées en dehors du foie. Cependant, les investigateurs ont rapporté une nette augmentation de la SSP médiane dans le foie selon le modèle des risques concurrents - d'une médiane de 12,6 mois pour le groupe contrôle contre 20,5 mois ( $p=0,002$ ) pour le groupe ayant bénéficié de SIR-Spheres, microsphères en résine marquées à l'yttrium-90, soit une réduction de 31% du risque de progression tumorale dans le foie, organe ciblé par la radiothérapie.

Les résultats de survie globale qui seront publiés plus tard prendront en compte l'analyse combinée des données de deux études randomisées contrôlées supplémentaires. Ces études de conception similaire à SIRFLOX sont l'étude FOXFIRE, menée au Royaume-Uni, et l'étude internationale FOXFIRE Global. Ces deux études ont porté sur 573 patients, en plus de ceux participant à SIRFLOX. La mise en commun des données de plus de 1.100 patients fournira une puissance statistique suffisante pour permettre d'examiner le bénéfice de survie dû à l'ajout de SIR-Spheres, microsphères en résine marquées à l'yttrium-90 à la chimiothérapie classique. La divulgation des résultats des trois études combinées est attendue pour 2017.

## À propos des SIR-Spheres, microsphères en résine marquées à l'yttrium-90

SIR-Spheres, microsphères en résine marquées à l'yttrium-90, est approuvé pour le traitement de tumeurs du foie inopérables en Argentine, en Australie, au Brésil, dans l'Union Européenne (marquage CE), en Suisse, en Turquie et plusieurs pays d'Asie. Aux USA, SIR-Spheres, microsphères en résine marquées à l'yttrium-90 a reçu un agrément de précommercialisation (Pre-Market Approval – PMA) de la FDA et est indiqué dans le traitement des métastases hépatiques non résécables issues d'un cancer primitif colorectal, en combinaison avec une chimiothérapie intra-artérielle hépatique (CIAH) utilisant de la floxuridine (FUDR).

## À propos de Sirtex

Sirtex Medical Limited (ASX: SRX) est une société internationale, spécialisée dans la santé, dont le siège social est basé en Australie, qui travaille à améliorer les résultats obtenus chez les personnes atteintes d'un cancer. Actuellement, le produit phare de Sirtex est un traitement de radiothérapie ciblée utilisé dans les tumeurs du foie appelé SIR-Spheres, microsphères en résine marquées à l'yttrium-90. Environ 61 000 doses ont été fournies à plus de 1000 centres médicaux pour le traitement des patients atteints d'un cancer du foie dans plus de 40 pays. Pour tout complément d'information, veuillez consulter le site [www.sirtex.com](http://www.sirtex.com).

SIR-Spheres® est une marque commerciale déposée de Sirtex SIR-Spheres Pty Ltd.

## Informations média

Contact :

Bianca Lippert, PhD      [blippert@sirtex.com](mailto:blippert@sirtex.com)      +49 228 1840 783  
Kenneth Rabin, PhD      [krabin@sirtex.com](mailto:krabin@sirtex.com)      +48 502 279 244

## Références

1. Heinemann V, van Hazel GA, Sharma NK *et al.* Evaluation of depth of response within a volumetric model in patients with metastatic colorectal cancer: Results of the SIRFLOX study. *Annals of Oncology* 2016; **27** (Suppl 2): Abs. O-014.
2. Heinemann V, Stintzing S, Modest DP *et al.* Early tumour shrinkage (ETS) and depth of response (DpR) in the treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC). *European Journal of Cancer* 2015; **51**: 1927–1936.
3. Cremolini C, Loupakis F, Antoniotti C *et al.* Early tumor shrinkage and depth of response predict long-term outcome in metastatic colorectal cancer patients treated with first-line chemotherapy plus bevacizumab: results from phase III TRIBE trial by the Gruppo Oncologico del Nord Ovest. *Annals of Oncology* 2015; **26**: 1188–1194.
4. van Hazel GA, Heinemann V, Sharma NK *et al.* SIRFLOX: Randomized phase III trial comparing first-line mFOLFOX6 (plus or minus bevacizumab) versus mFOLFOX6 (plus or minus bevacizumab) plus selective internal radiation therapy in patients with metastatic colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2016; **34**: 1723–1731.
5. Sherrill B, Kaye J, Sandin R *et al.* Review of meta-analyses evaluating surrogate endpoints for overall survival in oncology. *OncoTargets and Therapy* 2012; **5**: 287–296.
6. Shi Q, de Gramont A, Grothey A *et al.* Individual patient data analysis of progression-free survival versus overall survival as a first-line end point for metastatic colorectal cancer in modern randomized trials: Findings from the analysis and research in cancers of the digestive system database. *Journal of Clinical Oncology* 2015; **33**: 22–28.

7. Petrelli F, Barni S. Correlation of progression-free and post-progression survival with overall survival in advanced colorectal cancer. *Annals of Oncology* 2013; **24**: 186–192.
8. Kumar R, Price TJ, Beeke C *et al*. Colorectal cancer survival: An analysis of patients with metastatic disease synchronous and metachronous with the primary tumor. *Clinical Colorectal Cancer* 2014; **13**: 87–93.

342-EUA-0616