



L'étude SIRFLOX publiée dans le *Journal of Clinical Oncology*

Le prestigieux journal de l'ASCO publie l'étude SIRFLOX menée sur 530 patients atteints de cancer colorectal métastatique inopérable (mCRC) avec SIR-Spheres[®], microsphères en résine marquées à l'yttrium-90

SYDNEY, Février 23, 2016 / PRNewswire

Sirtex Medical Limited (ASX: SRX) a annoncé que les résultats de l'étude SIRFLOX menée avec SIR-Spheres[®], microsphères en résine marquées à l'yttrium-90, ont été publiés en ligne dans le *Journal of Clinical Oncology* (JCO), la publication de premier plan évaluée par des pairs de l'ASCO (American Society of Clinical Oncology).¹ Les premiers résultats de l'étude avaient fait l'objet d'une présentation orale lors du congrès annuel de l'ASCO en mai 2015 à Chicago, États-Unis.

Le JCO a publié l'étude SIRFLOX dans le cadre de son programme « Rapid Communication », programme défini comme son engagement à diffuser librement les informations révolutionnaires susceptibles de changer les pratiques pour qu'elles puissent bénéficier à tous les patients et lecteurs.

Le Prof. Guy A. van Hazel de l'Université d'Australie-Occidentale (Perth, Australie), auteur principal et co-investigateur principal, a déclaré: « En ce qui concerne le critère principal de l'étude, les patients atteints d'un cancer colorectal non résecable, principalement ou uniquement métastatique dans le foie, et qui ont reçu une chimiothérapie de première ligne de type FOLFOX seule ont une médiane de survie sans progression (SSP) de la maladie sur tous les sites de 10,2 mois contre 10,7 mois pour ceux ayant reçu la même chimiothérapie plus SIR-Spheres[®], mais cette différence n'est pas statistiquement significative. Cependant, l'ajout de SIR-Spheres[®], microsphères en résine marquées à l'yttrium-90, à la chimiothérapie a significativement prolongé la survie sans progression dans le foie, avec une médiane de 12,6 mois pour le groupe contrôle contre 20,5 mois pour le groupe ayant bénéficié de SIR-Spheres[®], traduisant une réduction du risque de progression de la tumeur dans le foie de 31%. Le contrôle de la maladie à long terme est d'une importance cruciale, car les métastases hépatiques finissent par causer la mort de la majorité des centaines de milliers de patients atteints d'un cancer colorectal ne pouvant pas être retiré par une chirurgie. »

Gilman Wong, PDG de Sirtex Medical Limited, a déclaré que « La publication des résultats de l'étude SIRFLOX ce jour marque à la fois un aboutissement et un nouveau départ pour notre société. SIRFLOX représente pour nous dix ans d'efforts pour prouver de la manière la plus scientifique qui soit que SIR-Spheres[®], microsphères en résine marquées à l'yttrium-90, est une option de première ligne que les oncologues peuvent utiliser pour le traitement des mCRC. La publication de l'étude SIRFLOX dans le JCO est une reconnaissance irréfutable de la pertinence de notre technologie pour le contrôle des métastases hépatiques issues d'un cancer colorectal »

M. Wong a également ajouté : « Nous sommes confiants dans le fait que notre analyse pré-planifiée et combinée des données de SIRFLOX avec les résultats des études FOXFIRE et FOXFIRE Global, qui seront disponibles en 2017, nous donnera une indication claire du bénéfice de survie associé à l'ajout de SIR-Spheres[®], microsphères en résine marquées à l'yttrium-90, à une chimiothérapie standard. »

Résultats de SIRFLOX

L'étude SIRFLOX a porté sur 530 patients diagnostiqués pour un mCRC non résécable dans 87 centres médicaux en Australie, en Europe, en Israël, en Nouvelle-Zélande et aux États-Unis entre octobre 2006 et avril 2013. Sur ces 530 patients, 263 patients ont été randomisés pour faire partie du groupe contrôle et être traités par un protocole mFOLFOX6 à base de 5-FU, leucovorine et oxaliplatine, avec l'agent biologique bevacizumab autorisé à la discrétion de l'investigateur local. Les 267 autres patients ont été traités par Radiothérapie Interne Sélective (*Selective Internal Radiation Therapy*, SIRT) avec SIR-Spheres[®], microsphères en résine marquées à l'yttrium-90, en plus du protocole de chimiothérapie mFOLFOX6 (\pm bevacizumab).

Le critère principal de l'étude SIRFLOX était la survie sans progression (SSP) de la maladie sur tous les sites. Les patients du groupe contrôle de l'étude SIRFLOX ont eu une SSP sur tous les sites de 10,2 contre 10,7 mois pour ceux traités par SIR-Spheres[®] + mFOLFOX6, mais cette différence n'était pas statistiquement significative, avec un hazard ratio (HR) de 0,93 et une valeur de $p = 0,43$.

Cependant, le critère secondaire clé de l'étude, la SSP médiane dans le foie (l'organe directement ciblé par SIR-Spheres[®], microsphères en résine marquées à l'yttrium-90) était de 12,6 mois pour le groupe contrôle contre 20,5 mois pour les patients traités par SIR-Spheres[®] + mFOLFOX6 (competing risk analysis). Le Hazard Ratio (HR) était de 0,69 ($p = 0,002$), soit une amélioration de 31 % avec l'ajout de SIR-Spheres[®]. Par ailleurs, si le taux de réponse objective (Objective Response Rate, ORR) dans l'ensemble du corps était similaire (68,1 % pour le groupe contrôle contre 76,4 % pour les patients traités par SIR-Spheres[®] + mFOLFOX6), le taux de réponse objective (ORR) dans le foie a été amélioré avec l'ajout de SIR-Spheres[®] (contrôle : 68,8 %, SIR-Spheres[®] : 78,7 %, $p = 0,042$) et ce, avec un taux de réponse complète hépatique qui a plus que triplé (contrôle : 1,9 %, SIR-Spheres[®] : 6,0 %, $p = 0,020$)

Les évènements indésirables de grade ≥ 3 rapportés ont atteint 73,4 % pour le groupe contrôle contre 85,4 % pour le groupe SIR-Spheres[®] ($p = 0,516$), incluant les effets reconnus comme attribuables à SIR-Spheres[®]. Le profil de tolérance a été évalué par les investigateurs comme répondant aux attentes et comme étant cohérent par rapport aux précédentes études.

Le Prof. van Hazel et ses co-auteurs ont conclu que « La médiane de 20,5 mois de SSP dans le foie pour les patients traités par chimiothérapie + SIR-Spheres[®] représente une prolongation substantielle du contrôle local de la maladie par rapport à une chimiothérapie systémique seule, dont la médiane a été de 12,6 mois. »

Ils poursuivent en expliquant que SIRFLOX étant la première étude à avoir évalué la SSP dans le foie à ce jour, il n'existe aucune autre étude permettant de mettre ces découvertes en perspective. « Les résultats récents de l'étude CLOCC, qui a combiné ablation par radiofréquence et chimiothérapie systémique à base de FOLFOX pour les patients atteints de mCRC non résécable confiné dans le foie, prouvent qu'un meilleur contrôle local des métastases hépatiques a un impact substantiel sur la survie globale », ont-ils déclaré.

Le Prof. van Hazel et ses collègues font remarquer que la survie globale est un résultat secondaire de l'étude SIRFLOX et que « pendant les 7 années de la période de recrutement de l'étude, lorsqu'il est devenu évident que les meilleurs soins et les nouveaux protocoles de chimiothérapie prolongeaient la survie des patients traités par chimiothérapie de première ligne, il a été décidé de pré-planifier une analyse de survie combinée sur la base des données de SIRFLOX et de deux autres études randomisées, FOXFIRE et FOXFIRE Global. Dans ces trois études, SIR-Spheres[®] a été ajouté à des chimiothérapies à base d'oxaliplatine prodiguées à des populations de patients pratiquement identiques. Le recrutement des études FOXFIRE et FOXFIRE Global ont été complétés à ce jour, et atteint, combiné avec celui de SIRFLOX, plus de 1100 patients au total ; ce groupe fournit une

puissance statistique suffisante pour détecter un avantage en termes de survie », avec une communication de ces résultats attendue pour 2017.

À propos de SIR-Spheres[®], microsphères en résine marquées à l'yttrium-90

SIR-Spheres[®], microsphères en résine marquées à l'yttrium-90, est un dispositif médical utilisé dans une procédure de radiologie interventionnelle connue sous la dénomination de Radiothérapie Interne Sélective (Selective Internal Radiation Therapy, SIRT), ou radioembolisation (RE), qui consiste à délivrer des doses élevées de radiation ciblant directement le tissu tumoral. Le traitement consiste à délivrer des dizaines de millions de particules de résine, pas plus épaisses que le diamètre d'un cheveu, et recouvertes d'Y-90 (les rendant radioactives). Les radiologues interventionnels injectent ces particules de résine, ou microsphères, dans l'artère hépatique par le biais d'un cathéter inséré dans l'artère fémorale via une incision pratiquée dans l'aîne. Les microsphères en résine marquées à l'yttrium-90, se logent alors dans les capillaires qui entourent les tumeurs hépatiques où est délivrée une dose élevée de rayonnement bêta de courte portée (moyenne 2,5 mm ; maximum 11 mm), tout en épargnant les tissus sains du foie environnant. La densité spécifique des microsphères en résine marquées à l'yttrium-90, proche de celle des érythrocytes, permet à la circulation sanguine de répartir uniformément la radioactivité à l'intérieur et à la périphérie des tumeurs hépatiques.

SIR-Spheres[®], microsphères en résine marquées à l'yttrium-90, est approuvé pour le traitement de tumeurs hépatiques (primaires et secondaires) inopérables en Australie, dans l'Union Européenne, en Argentine au Brésil et dans plusieurs pays d'Asie, comme l'Inde, Singapour et la Turquie. Ce produit est également distribué à cette fin dans des pays comme Hong Kong, la Nouvelle Zélande, Taïwan et la Thaïlande. SIR-Spheres[®], microsphères en résine marquées à l'yttrium-90, est indiqué aux États-Unis pour le traitement des métastases hépatiques non résécables issues d'un cancer primitif colorectal, en combinaison avec une chimiothérapie intra-artérielle hépatique utilisant de la floxuridine.

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 55 000 doses ont été fournies pour traiter des patients atteints de tumeurs du foie dans plus de 900 hôpitaux et centres médicaux, et ce dans plus de 40 pays. Pour de plus amples informations, visitez le site www.sirtex.com.

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

Pour plus d'informations, veuillez contacter :

Bianca Lippert, PhD blippert@sirtex.com +49 228 18 40 783
Kenneth Rabin, PhD krabin@sirtex.com +48 502 279 244

Références:

1. van Hazel GA, Heinemann V, Sharma NK *et al* on behalf of the SIRFLOX Study Group. 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 February 22; ePub doi: 10.1200/JCO.2015.66.1181.