

SARCOME 12 - REGOBONE

Etude de phase II multicentrique, randomisée, contre placebo, évaluant l'efficacité et la tolérance du Régorafénib chez des patients ayant un sarcome des os métastatique

Phase : II, Précoce

Type d'essai : Interventionnel

Thème spécifique : Cancers Rares

Etat de l'essai : Ouvert

Objectif principal

L'objectif principal de l'essai est d'étudier l'activité anti tumorale du régorafénib en terme de survie sans progression (PFS) selon les critères RECIST (RECIST 1.1) après revue radiologique centralisée.

Objectifs secondaires

Le taux de réponse objective [défini par une réponse complète (RC) ou une réponse partielle (RP) selon les critères RECIST 2009, la version 1.1].

La survie globale (définie comme le délai entre la date de randomisation jusqu'à la date du décès quel qu'en soit la cause).

La durée de la réponse.

Le taux de contrôle de la maladie à 6 mois définit comme la proportion de patients ayant le meilleur taux de réponse de RC, RP ou une maladie stable [MS] selon les directives RECIST 1.1. SD doit être d'au moins 8 semaines.

Taux sans progression à 3 et 6 mois (PFR-3 et PFR-6), la durée jusqu'à progression.

Le profil de toxicité. Les effets secondaires seront gradés selon les critères communs de toxicité définis par le CTCAE v4.0.

L'Indice de modulation de croissance.

Identification et caractérisation de biomarqueurs.

Résumé / Schéma de l'étude

Essai en double aveugle contre placebo, avec 3 strates :

Strate A : Ostéosarcome.

Strate B : Sarcome d'Ewing.

Strate C : Chondrosarcoma.

Bras A : Régorafénib (160 mg/j) une fois par jour pendant 3 semaines suivi d'une semaine d'arrêt + traitement de soutien jusqu'à progression (selon RECIST 1.1), intolérance ou retrait de consentement.

Les patients recevant le régorafénib présentant une progression de la maladie et pour qui l'investigateur considère qu'il y a un bénéfice clinique du traitement pourront poursuivre le traitement avec l'accord du coordinateur et du promoteur.

Bras B : Placebo + traitement de soutien jusqu'à progression (selon les critères RECIST 1.1) ou toxicité inacceptable.

Les patients qui ont reçu le placebo recevront le régorafénib en ouvert après progression tumorale confirmée.

Critères d'inclusion

- 1 Patient ayant un sarcome des os confirmé histologiquement (Ostéosarcome, Sarcome d'Ewing, Chondrosarcome) avec blocs de paraffine fixés au formol (FFPE) disponibles pour revue centralisée.
- 2 Patients présentant une progression confirmée de la maladie à l'inclusion. L'évaluation radiologique doit montrer une progression selon RECIST V1.1 dans les 3 mois précédents l'inclusion pour les ostéosarcomes et les sarcomes d'Ewing et dans les 6 mois pour les chondrosarcomes. Remarque : la progression radiographique de la maladie sera basée sur au moins deux séries d'analyses (soit IRM ou TDM) à 3 mois (pour les ostéosarcomes et le sarcome d'Ewing) ou 6 mois d'intervalles pour les chondrosarcome avant l'inclusion et démontrée selon RECIST. La relecture centralisée n'est pas requise pour l'inclusion. Les examens doivent être envoyés pour la relecture centralisée dans les 10 jours suivant la randomisation.
- 3 Maladie métastatique sans possibilité de résection chirurgicale ou de radiothérapie à visée curative.
- 4 Les patients doivent avoir une maladie mesurable (en dehors des zones irradiées précédemment) définie comme au moins une lésion mesurable, uni dimensionnellement ≥ 10 mm selon RECIST V1.1.
- 5 Traitement préalable : au moins un, mais pas plus de deux (association) traitements chimiothérapie pour la maladie métastatique ; les traitements néo- adjuvant / entretien ne sont pas pris en compte pour ce critère. Délai d'au moins 4 semaines depuis la dernière chimiothérapie (6 semaines en cas de nitrosourées et mitomycine C), immunothérapie ou tout autre traitement pharmacologique et / ou radiothérapie.
- 6 Age ≥ 18 ans.
- 7 Espérance de vie > 3 mois.
- 8 Performance status ECOG < 2 (Karnofsky ≥ 60 %).
- 9 Fonction hépatique, rénal et hématologique normale dans les 7 jours qui précèdent le début du traitement telle que définie ci-dessous :
 1. Nombre de neutrophiles en valeur absolue $\geq 1,5 \times 10^9/L$.
 2. Plaquettes $\geq 100 \times 10^9/L$.
 3. Hémoglobine ≥ 9 g/dL.
 4. Créatinine sérique $\leq 1,5 \times$ LSN.
 5. Le taux de filtration glomérulaire (DFG) ≥ 30 ml/min/1.73m² selon la formule MDRD.
 6. ASAT et ALAT $\leq 2,5 \times$ LSN ($\leq 5,0 \times$ LSN ou $\leq 5 \times$ LNS pour les patients ayant une atteinte hépatique de leur cancer).
 7. Bilirubine $\leq 1,5 \times$ LSN.
 8. Phosphatase alcaline $\leq 2,5 \times$ LSN ($\leq 5 \times$ LSN si atteinte hépatique).
 9. Amylase ou lipase $\leq 1,5$ LSN.
 10. Bandelette urinaire pour recherche de protéine $< 1+$; si $> 1+$, la protéinurie des 24h devra être < 1000 mg/24h.

- 10 INR / PTT $\leq 1,5 \times$ LSN. Les patients recevant un traitement anticoagulant sont éligibles si leur INR est stable avec une valeur en adéquation avec le traitement d'anticoagulant.
- 11 Toute toxicité présente liée à un traitement antérieur de grade < 1 et/ou évoluant, excepté pour l'alopecie, l'anémie et l'hypothyroïdie.
- 12 Patients susceptibles de procréer utilisant un moyen de contraception pendant toute la durée du traitement et jusqu'à 3 mois après l'arrêt du traitement.
- 13 Les femmes en âge de procréer doivent avoir un test sérique de grossesse négatif effectué dans les 7 jours avant la randomisation, ou un test urinaire dans les 48h avant le début du traitement.
- 14 Consentement éclairé et signé.
- 15 Capacité et volonté de respecter les visites de l'étude, le traitement, les examens ainsi que le protocole.
- 16 Affiliation à un régime d'assurance maladie.

Critères de non-inclusion

- 1 Patients traités avec des inhibiteurs de VEGFR (sunitinib, sorafénib , pazopanib , bévacicumab , ou tout autre inhibiteur du VEGFR).
- 2 Sous-types histologiques de bas grade : chondrosarcomes de bas grade, ostéosarcome de bas grade , paraosteal/périosteal ostéosarcome.
- 3 Sarcome des tissus mous (y compris le sarcome d'Ewing des tissus mous).
- 4 Autre cancer (histologie différente) dans les 5 années précédant la randomisation.
- 5 Acte de chirurgie majeure, biopsie ouverte, traumatisme important, dans les 28 jours précédant la randomisation.
- 6 Anomalie cardiovasculaire :
 1. Insuffisance cardiaque congestive (New York Heart Association [NYAH]) ≥ 2 .
 2. Infarctus du myocarde < 6 mois avant l'étude.
 3. Arythmies cardiaques nécessitant un traitement (béta bloquant ou digoxine permis).
 4. Hypertension non contrôlée (PAS >150 mmHg ou PAD >90 mmHg malgré un traitement adéquate.
 5. Angor Instable (symptômes de l'angine au repos) , un début d'angine (dans les 3 derniers mois).
- 7 Evènement thromboembolique veineux ou artériel tel qu'un accident vasculaire cérébral (y compris un accident ischémique transitoire), une thrombose veineuse profonde ou une embolie pulmonaire dans les 6 mois précédant la randomisation.
- 8 Insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C).
- 9 Infection en cours $>$ grade 2 selon NCI-CTCAE v4.0.
- 10 Infection au HIV connue.
- 11 Hépatites chroniques B ou C connues.
- 12 Difficultés à avaler des gélules.
- 13 Traitement anticancéreux antérieur, y compris la radiothérapie , l'hormonothérapie , l'immunothérapie , chimiothérapie (CT) ou autres traitements expérimental dans les 4 dernières semaines (6 semaines pour nitrosourées et la mitomycine C); la radiothérapie palliative antalgique simultanée reste autorisée.
- 14 Patients déjà inclus dans une autre étude clinique recevant un produit expérimental.
- 15 Hypersensibilité connue à la substance active ou à l'un des excipients.
- 16 Les femmes enceintes, susceptibles de l'être ou en cours d'allaitement.
- 17 Personne privée de liberté ou sous tutelle.
- 18 Impossibilité de se soumettre au suivi médical de l'essai pour des raisons géographiques, familiales, sociales ou psychiques. Ces conditions doivent être discutées avec le patient avant l'enregistrement dans l'étude.
- 19 Incapacité ou refus de se conformer au protocole de l'étude ou de coopérer pleinement avec l'investigateur ou son représentant.

Calendrier prévisionnel

Lancement de l'étude : Novembre 2014
Fin estimée des inclusions : Septembre 2019
Nombre de patients à inclure : 132

Etablissement(s) participant(s)

> Centre Antoine Lacassagne (CAL)

(06) ALPES-MARITIMES

Dr. Antoine THYSS
Investigateur principal

> CHRU de Marseille

(13) BOUCHES-DU-RHÔNE

Dr. Florence DUFFAUD - La Timone
Investigateur principal

> Institut Paoli-Calmettes (IPC)

(13) BOUCHES-DU-RHÔNE

Pr. François BERTUCCI
Investigateur principal

Coordonnateur(s)

Dr. Florence DUFFAUD
CHU Marseille - La Timone
Téléphone : 04 91 38 57 08
Email : fduffaud@mail.ap-hm.fr

Promoteur(s)

UNICANCER

Mme Karine Buffard

Chef de Projet

Téléphone : 01 44 23 55 77

Email : k-buffard@unicancer.fr

Dernière mise à jour le 05 mars 2019

< PRÉCÉDENT

RETOUR AUX RÉSULTATS

SUIVANT >