

ESSAI RANDOMISE DE PHASE III EVALUANT

L'INTERET DE LA NEPHRECTOMIE

CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE CANCER DU REIN METASTATIQUE D'EMBLEE

ET TRAITES PAR UN ANTI-ANGIOGENIQUE (SUNITINIB)

ESSAI CARMENA

CAnCER du Rein Métastatique et Evaluation de la Néphrectomie à l'ère des Antiangiogéniques

P_070144

version 10 du 27 avril 2011

Promoteur:

Assistance Publique - Hôpitaux de Paris

Direction de la Recherche Clinique et du Développement

Hôpital Saint Louis

1, avenue Claude Vellefaux, 75 010 Paris

☎ : 01 44 84 17 47 / 📠 : 01 44 84 17 99

Référent projet : Dr Zakia IDIR

Investigateur Coordonnateur :

Pr Arnaud MEJEAN .

Service d'urologie

Hôpital Necker- HEGP

20 rue Leblanc ; 75908 Paris cedex 15 ☎ : 01.56.09.54.02

@ : arnaud.mejean@egp.aphp.fr

Responsable Scientifique

Pr Alain RAVAUD.

Service d'oncologie médicale et de radiothérapie.

Hôpital Saint André.

1 rue Jean Burguet. 33075 Bordeaux.

☎ : 05.56.79.58.08

@ : alain.ravaud@chu-bordeaux.fr

Unité de recherche

Unité de Recherche Clinique Paris Centre

Hôpital Necker

149, rue de Sèvres ; 75015 Paris

Référent projet : Colas Sandra

☎ : 01 71 19 64 32 / 📠 : 01 44 49 59 50

@ : sandra.colas@nck.aphp.fr

Titre	Essai randomisé de phase III évaluant l'intérêt de la néphrectomie chez les patients atteints de cancer du rein métastatique d'emblée et traités par un anti-angiogénique
Promoteur	Assistance Publique – Hôpitaux de Paris
Investigateur Coordonnateur : Responsable Scientifique :	Pr Arnaud MEJEAN Pr Alain RAVAUD.
Objectifs de la recherche	Evaluer l'intérêt de la néphrectomie première pour des patients présentant un cancer du rein métastatique et traités par un antiangiogénique
Critère de sélection (inclusion et non inclusion)	<p>CRITERES D'INCLUSION :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Obtention du consentement éclairé signé ▪ Age ≥ 18. ▪ Espérance de vie ≥ 3 mois ▪ Indice ECOG 0 à 1 ▪ Biopsie (tumeur primitive ou métastase) confirmant le diagnostic de carcinome à cellules claires ▪ Maladie métastatique documentée ▪ Absence de traitement systémique antérieur pour cancer du rein (notamment AA) ▪ Tumeur accessible à une néphrectomie (partielle ou totale), selon l'avis du chirurgien urologue responsable du patient. Les patients présentant une thrombose cave inférieure peuvent être inclus. ▪ Patients pour lequel l'indication de Sutent est retenue conformément au RCP du produit. La prescription de Sutent dans les circonstances de cette étude est considérée comme un standard ▪ Plaquettes $\geq 100 \times 10^9/L$, hémoglobine ≥ 9 g/dl, neutrophiles $\geq 1.5 \times 10^9/L$; ▪ Bilirubine ≤ 2 mg/dL, aspartate transaminase (ASAT) et alanine transaminase (ALAT) ≤ 2.5 fois la limite supérieure de la valeur normale ou ≤ 5 fois la limite supérieure de la valeur normale en présence de métastases hépatiques ▪ Patients en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception ▪ Souhait et possibilité pour le patient de suivre les contraintes du planning de consultations et d'exams du suivi de l'essai et des procédures de l'étude. ▪ Affilié à un régime de sécurité sociale <p>CRITERES DE NON INCLUSION</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Traitement systémique antérieur pour cancer du rein (notamment Antiangiogénique (AA)) ▪ Cancer du rein bilatéral ▪ Patients ayant reçu un traitement par biphosphonate par voie intraveineuse ▪ Patientes enceintes ou allaitant ▪ Coronaropathie non stabilisée ou épisode d'infarctus du myocarde ou angor sévère ou

	<p>instable dans les 6 derniers mois ainsi qu'un diabète sévère avec artériopathie périphérique sévère ou phlébite profonde ou thrombose artérielle dans les 3 derniers mois</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Anticoagulants à visée curative ▪ Perturbations médicales, générales ou psychiatriques incompatibles avec l'étude ▪ Métastase cérébrale ▪ Antécédents de pathologie gastrique ou de l'intestin grêle, syndrome de malabsorption pouvant compromettre l'absorption des AA ▪ Traitement expérimental dans les 28 jours avant l'inclusion <p>Autre cancer dans les 5 ans précédents l'inclusion (à l'exclusion des carcinomes cutanés in situ et des cancers de prostate localisé traités à PSA indétectables)</p>
Traitement à l'étude	<p>Bras A : Néphrectomie suivi d'un AA</p> <p>Bras B : AA seul</p>
Nombre de patients	<p>Cet essai est un essai de non-infériorité et il a été construit selon une méthodologie adaptée aux essais de non-infériorité avec une option pour pouvoir tester une éventuelle supériorité (Freidlin B e al, Randomized Clinical Trial Design for Assessing Noninferiority When Superiority Is Expected, JCO 2007). Ce plan d'expérience a conduit à prévoir l'inclusion de 576 patients. La modification du nombre de patients (576 patients prévus initialement) a été faite d'après de nombreuses discussions avec nos homologues britanniques, qui sont intéressés à participer à cet essai. Néanmoins, il contestait l'option d'une éventuelle supériorité du bras expérimental (thérapie ciblée) par rapport au bras contrôle (néphrectomie), ce qui a conduit à modifier le plan d'expérience pour l'ensemble de l'étude toutefois le nombre de patients à inclure en France demeure inchangé.</p> <p>En raison du point discuté ci-dessus suite à l'ouverture à l'international, il faut donc inclure 1134 patients (dont 576 en France, comme prévu initialement) :</p> <p>Le nombre de su jets nécessaires est de 1134</p> <p>-Avec un recrutement mensuel attendu de 24 patients, il faut inclure 1134 patients en environ 4 ans pour observer les 769 décès nécessaires. Ce plan prévoit 3 analyses (dont deux analyses intermédiaires) réparties de manière inégale après l'observation de 192 décès (25% du total après 27 mois et 657 patients inclus) et 384 décès (50% du total après 41 mois et 984 patients inclus). L'analyse finale est prévue 69 mois après le début des inclusions, soit 22 mois après l'inclusion du dernier patient. Sous l'hypothèse alternative, des frontières séquentielles de O'Brien-Fleming seront utilisées pour aider dans la décision d'un éventuel arrêt précoce de l'essai à la première analyse intermédiaire.</p>
Durée de la recherche	6 ans (dont 4 ans pour les inclusions)
Durée de participation de chaque	2 ans

patient	
Méthodologie	Etude multicentrique, en ouvert, randomisée de phase III
Critère d'évaluation principal et critères secondaires	<p><u>Critère d'évaluation principal</u> :</p> <p>Le critère principal est la survie globale. Elle est calculée par le délai entre la date de randomisation et la date du décès pour les patients décédés quelque soit la cause, sinon entre la date de randomisation et la date des dernières nouvelles pour les patients en vie aux dernières nouvelles.</p> <p><u>Critère d'évaluation secondaire</u> : Les critères secondaires sont évalués par l'investigateur selon les critères RECIST et reposent sur la PFS (la survie médiane sans progression) tels que déclarés par l'investigateur. La réponse objective (complète ou partielle) est évaluée selon les critères RECIST (version 1.1 Update)(Annexe II).</p> <p>Le <u>bénéfice clinique</u> (réponse complète, partielle ou stable pendant au moins 12 semaines).</p> <p>La <u>survie sans progression</u> est calculée par le délai entre la date de randomisation et la date de progression ou la date de début d'un traitement de deuxième ligne. Les patients décédés d'autres causes sont censurés à la date du décès. Les patients en vie sans progression aux dernières nouvelles sont censurés à la date de la dernière visite.</p> <p>La <u>non-compliance aux traitements</u> AA est évaluée dans le bras A (néphrectomie + AA) par le pourcentage de patients ne pouvant débuter le Traitement par AA dans les 6 semaines post opératoires et dans le bras B (AA seul) par le pourcentage de patients nécessitant une néphrectomie.</p> <p>La <u>morbidity post opératoire</u> est évalué selon les échelles Clavien (Annexe V).</p> <p>La <u>mortalité post opératoire</u> est évalué par le pourcentage de décès dans les 30 jours suivant la néphrectomie.</p> <p>L'évolution de la fonction rénale au cours du temps est évaluée par des méthodes statistiques appropriées qui seront détaillées dans le plan d'analyse statistique.</p>
Analyses Statistiques	<p>Le niveau de survie et les intervalles de confiance à 95% seront estimés par Kaplan-Meier. Les bras de traitements seront comparés avec un test de logrank. Les niveaux de toxicité seront comparés entre les bras de traitements avec un test statistique de Kruskal-Wallis. L'évolution de la fonction rénale au cours du temps sera évaluée par un modèle mixte de log-linéaire.</p>