

SORCE - SYNOPSIS

TITRE	Etude de phase III randomisée, multicentrique, en double aveugle, versus placebo évaluant l'efficacité et la tolérance du sorafénib (Nexavar [®]) chez des patients atteints d'un carcinome rénal (CCR) primaire réséqué partiellement ou totalement ayant un risque élevé ou intermédiaire de rechute.	
INDICATION THERAPEUTIQUE	Carcinome rénal réséqué	
PROMOTEUR	Medical Research Council (UK) MRC Centre London, 2 nd Floor Stephenson House ; 158-160 North Gower Street , London	
NUMERO DE L'ETUDE	N° EudraCT : 2006-006079-19	
VERSION ET DATE	N°3 – SEPTEMBRE 2010	
INVESTIGATEUR-COORDONNATEUR	<p>Dr Bernard ESCUDIER Institut Gustave Roussy Rue Camille Desmoulins, 94805 VILLEJUIF Cedex E-mail : bernard.escudier@igr.fr</p>	<p>Pr Arnaud MEJEAN Hôpital Necker, Service d'Urologie 149 rue de Sèvres 75015 Paris arnaud.mejean@nck.aphp.fr</p> <p>CENTRE DE COORDINATION POUR LA FRANCE: Dr David PEROL Unité de Biostatistiques et d'Evaluation des thérapeutiques Centre Léon Bérard 28 rue Laënnec, 69373 Lyon cedex 08</p>
TYPE D'ETUDE	Etude de phase III randomisée, contrôlée, multicentrique, en double aveugle en première ligne de traitement du cancer du rein réséqué, avec 3 bras parallèles : <ul style="list-style-type: none"> - Bras A : 3 ans de placebo ; - Bras B : 1 an de sorafénib suivi de 2 ans de placebo - Bras C : 3 ans de sorafénib. 	
RATIONNEL	<p>903 patients avec un carcinome à cellules rénales résistant à une thérapie standard ont été randomisés pour recevoir soit un traitement oral continu par sorafénib (à la dose de 400 mg deux fois par jour) soit du placebo : 451 patients ont reçu du sorafénib et 452 du placebo. L'objectif principal était la survie globale. Une unique analyse prévue de la survie sans progression en janvier 2005 a montré un bénéfice statistiquement significatif du sorafénib par rapport au placebo. Par conséquent, un cross-over du placebo au sorafénib a été autorisé à partir de mai 2005. La médiane de survie sans progression était de 5,5 mois dans le groupe sorafénib et de 2,8 mois dans le groupe placebo (données censurées en janvier 2005 – hazard ratio pour la progression dans le groupe sorafénib, 0,44; IC à 95 %, 0,35 à 0,55; p<0,01). La première analyse intermédiaire de la survie globale en mai 2005 a montré que le sorafénib réduisait le risque de décès par rapport au placebo (HR=0,72 ; IC 95 %, 0,54 à 0,97 ; p=0,02), bien que ce bénéfice ne soit pas statistiquement significatif selon le seuil de O'Brien-Fleming. Des réponses partielles ont été reportées comme meilleure réponse chez 10 % des patients sous sorafénib et 2 % des patients sous placebo (p<0,001).</p> <p>Compte-tenu des résultats prometteurs du sorafénib utilisé dans le cas de maladie avancée, un essai en adjuvant paraissait opportun et digne d'intérêt.</p> <p>Une analyse récente par Leibovich de 1671 patients ayant subi une néphrectomie radicale pour CCR localisé entre 1970 et 2000 a démontré qu'en utilisant un système simple de cotation, impliquant le stade TNM, le grade et la présence de nécrose, il était possible d'identifier une cohorte à haut risque (374 patients ou 22 % de l'échantillon) qui avait une survie sans métastase à 3 ans de 80 %. Un bénéfice important de système de cotation est qu'il représente peu de travail supplémentaire pour l'anatomo-pathologiste, à part connaître ces facteurs et leurs définitions. D'où la décision d'utiliser ce score dans cette étude SORCE.</p>	

OBJECTIFS DE L'ETUDE	<p>Les objectifs de SORCE sont de répondre à 2 questions :</p> <ul style="list-style-type: none"> (i) un traitement d'au moins 1 an de sorafénib augmente t'il la survie sans rechute (DFS) par rapport au placebo ? (ii) Durée de traitement : DFS augmentée avec trois ans de traitement par rapport à 1 an ? <p><u>Objectif principal</u> Comparer la survie sans rechute (DFS) après au moins un an de sorafénib par rapport au placebo et après 3 ans de sorafénib par rapport à un an de sorafénib.</p> <p><u>Objectifs secondaires</u> pour les 3 stratégies thérapeutiques :</p> <ul style="list-style-type: none"> ➔ Estimer le temps jusqu'au décès dû au CCR ➔ Estimer la survie globale ➔ Evaluer leur profil de tolérance ➔ Etudier les caractéristiques biologiques des CCR réséqués ➔ Evaluer le coût ➔ Corroborer le score de pronostic de Leibovitch
CRITERES D'EVALUATION	<p><u>Critère principal</u> Le critère de jugement principal est la survie sans rechute (DFS) (c'est-à-dire le délai entre la randomisation et l'apparition d'une progression locale ou de métastases à distance ou du décès lié au CCR).</p> <p><u>Critères secondaires</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ➔ Survie sans métastase (MFS) : délai entre randomisation et 1^{ère} apparition des métastases ou décès dû au CCR ➔ Temps de survie spécifique au CCR : délai entre randomisation et décès dû au CCR ➔ Survie globale : délai entre randomisation et décès quelle qu'en soit la cause ➔ Toxicités ➔ Rapport coût/efficacité évalué par un questionnaire EQ-5D ➔ Caractéristiques biologiques de la tumeur primitive réséquée : marqueurs VHL, VEGFR2, FGF2, B-RAF, MEK, ERK (TRANSORCE) ➔ Corrélation avec le score de pronostic de Leibovich
NOMBRE DE PATIENTS	120 pour la France (1656 au total : 414 bras A, 621 bras B et 621 bras C)
NOMBRE DE CENTRES	25 en France
TRAITEMENT DE L'ETUDE	<p>Les patients sont randomisés selon un ratio 2 : 3 : 3 entre les 3 bras suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Bras A : 3 ans de placebo - Bras B : 1 an de sorafénib puis 2 ans de placebo - Bras C : 3 ans de sorafénib <p>Les patients prendront 400 mg de Sorafénib (2*200 mg) ou de placebo une fois / jour pendant 21 jours.</p> <p>A la visite de la 3^{ème} semaine, ➔ augmentation de la dose à 400 mg deux fois par jour, sauf</p> <ul style="list-style-type: none"> ↳ si toxicité dermatologique >grade 1, ↳ ou si toute autre toxicité >grade 2, ↳ ou si contre-indication pour l'investigateur (par exemple, plusieurs toxicités de bas grade). <p>Si reportée, l'escalade de dose devra être envisagée à la visite de la 6^{ème} semaine.</p> <p>Ensuite les doses peuvent être réduites ou suspendues en fonction du type et de la gravité des toxicités. La ré-escalade de doses est permise mais non obligatoire. En général, il n'est pas attendu de suspension de traitement supérieur à 3 semaines. Si une période de récupération plus longue semble nécessaire, contacter le MRC pour avis.</p> <p>En cas de chirurgie majeure planifiée, il est recommandé d'arrêter le traitement 48h avant et pendant 4 semaines après la chirurgie.</p> <p>Les patients qui reçoivent du placebo (Bras A ou B) et qui progressent dans les 3 ans qui suivent le début du traitement pourront recevoir du sorafénib jusqu'à nouvelle progression ou toxicité. Ceci sera considéré pendant toute la durée du protocole comme une administration de sorafénib en ouvert.</p> <p>Durée du traitement : Au maximum de 3 ans pour tous les bras pendant la période en double-aveugle</p>

**POPULATION DE
L'ETUDE**

Critères d'inclusion

- 1)** Carcinome à cellules rénales (CCR) prouvé histologiquement (de toute forme, à l'exception des oncocytomes rénaux purs. Pas de résidu macroscopique au TDM TAP post-op après la résection du CCR. Les patients avec CCR à cellules claires ou non sont éligibles.
- 2)** Maladie non métastatique. Les patients avec un nodule pulmonaire < 5 mm stable depuis au moins 3 mois (confirmé par TDM) peuvent être inclus.
- 3)** Patient à risque élevé ou intermédiaire de récurrence selon le score de Leibovitch (score de 3 à 11)
- 4)** Homme ou femme > 18 ans
- 5)** Pour les femmes en âge de procréer, test de grossesse négatif et nécessité d'une méthode contraceptive pendant la durée de l'essai et les 9 mois qui suivent. *Les femmes qui souhaitent allaiter ne peuvent être incluses.*
- 6)** Constantes hématologiques, paramètres fonctionnels rénaux et hépatiques tels que les numérations sanguines ou taux sériques conformes, dans les 14 jours précédant la randomisation, aux valeurs suivantes :
 - Leucocytes > 3,4 G/L
 - Plaquettes > 99 G/L
 - Créatinine sérique < 2,5 fois la limite supérieure de la normale (LSN)
 - Bilirubine totale < 1,5 fois la limite supérieure de la normale (LSN)
 - ALAT et ASAT < 1,5 fois la LSN
- 7)** Néphrectomie réalisée entre J-28 et J-91 (3 mois) avant le début du traitement
- 8)** Amylase sérique < 1,5 fois la LSN
- 9)** TP, INR et TTP < 1,5 fois la LSN
- 10)** Performance Status Eastern Cooperative Oncology Group (PS ECOG) ≤ 1
- 11)** Consentement éclairé de participation daté et signé

Critères d'inclusion spécifiques pour la France

- 12)** Affiliation à un régime de sécurité sociale
- 13)** Patient capable de comprendre, de lire et d'écrire le français

Critères de non inclusion

- 1)** Traitement antérieur anti-tumoral pour cancer du rein autre que la néphrectomie
- 2)** Maladie métastatique
- 3)** Arythmie cardiaque nécessitant un traitement autre que les β-bloquants et la digoxine ; ischémie ou maladie artérielle symptomatique ; infarctus du myocarde dans les 6 mois précédant la randomisation ; insuffisance cardiaque congestive > classe 2 de la New York Heart Association (NYHA)
- 4)** Patient présentant une infection fongique ou bactérienne grave
- 5)** Patient porteur du VIH ou des hépatites B et C
- 6)** Femme enceinte ou allaitante. Un test de grossesse sérique ou urinaire doit être négatif dans les 7 jours précédant le début du traitement. Une méthode contraceptive fiable est nécessaire pour les hommes et les femmes en âge de procréer.
- 7)** Antécédents d'autre cancer (hormis un cancer in situ du col utérin, ou un carcinome cutané basocellulaire traité de manière curative)
- 8)** Traitement/substance concomitant(e) ayant des interactions avec le sorafénib, tels que : rifampicine, ritonavir, kétoconazole, itraconazole, millepertuis (traitement par warfarine toléré ; mais passage sous HBPM préféré ; surveillance hebdomadaire pendant les 2 premiers mois pour tous patients sous anti-coagulant)
- 9)** Hypertension non contrôlée
- 10)** Patient privé de liberté par décision de justice ou administrative.

DEROULEMENT DE L'ETUDE	<p>L'investigateur, après avoir vérifié l'éligibilité du patient, l'informer sur l'étude, et recueillera son consentement après un délai de réflexion suffisant.</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ <u>Dans les 28 jours précédant la randomisation</u> <ul style="list-style-type: none"> - TDM TAP postopératoire - Confirmation de l'éligibilité du patient (sauf bilans sanguin et urinaire à faire dans les 14 jours précédant la randomisation + test urinaire de grossesse à faire dans les 7 jours précédant la randomisation) - Examen clinique et antécédents - Performance Status - Baseline des symptômes selon la classification NCI Common Toxicity Criteria for Adverse Events (CTCAE) ➤ <u>Dans les 14 jours précédant la randomisation</u> <ul style="list-style-type: none"> - Bilan sanguin et urinaire (NFP, iono, biochimie) - TA ➤ <u>Dans les 7 précédant la randomisation</u> <ul style="list-style-type: none"> - Test urinaire de grossesse ➤ <u>Randomisation</u> Par téléphone ou par internet à l'adresse www.TrialLine.com ➤ <u>Suivi des patients</u> <ul style="list-style-type: none"> - Un scan TAP sera fait tous les 6 mois pendant les 3 premières années - Une radio du thorax sera faite à 3 mois puis tous les 6 mois pendant les 5 premières années puis annuellement - La survie des patients et la tolérance (TA, toxicités, PS, bilans sanguins et biochimiques) seront évaluées : semaine 3, semaine 6, 3 mois, puis tous les 3 mois pendant 3 ans ; après 3 ans tous les 6 mois jusqu'à la 5^{ème} année puis annuellement.
METHODES STATISTIQUES	<p><u>Calcul du nombre de sujets nécessaires</u></p> <p>Question 1 : Le nombre de sujets nécessaires a été calculé de manière à montrer une amélioration cliniquement significative de la DFS à 3 ans de 63,5 % à 71 % (HR=0,75) pour les patients recevant au moins 1 an de sorafenib par rapport aux patients sous placebo, en utilisant le logiciel ART avec un hazard ratio présumé de 0.75 entre le bras A et les bras B et C combinés et en supposant que les 2 années supplémentaires de sorafenib du bras C n'augmentent pas la DFS par rapport au bras B. La DFS à 3 ans estimée pour le bras A est supposée être égale à 63,5 %.</p> <p>Sous l'hypothèse d'une période de recrutement de 5 ans et d'un suivi minimum de 3 ans, il est nécessaire de recruter 1656 patients (414 bras A, 621 dans chacun des bras B et C), avec un risque α à 5 % et une puissance de 90 % en situation bilatérale pour observer 608 événements au moment de l'analyse finale.</p> <p>Pour répondre à la 2^{ème} question (durée du traitement), la taille de l'échantillon est le nombre de patients des bras B et C encore sous traitement 1 an après la randomisation et est estimé à 1030. Avec un risque α à 5 %, la puissance pour détecter un HR de 0,75 entre les bras B et C est de 51 % (ou 66 % si le suivi est étendu à 5 ans supplémentaires). Si le nombre de patients est 927 (10 % de sorties d'étude dans la 1^{ère} année), la puissance est réduite à 47 % (62 % pour un essai de 13 ans).</p> <p><u>Analyses statistiques</u></p> <p>Toutes les analyses seront réalisées dans la population en intention de traiter.</p> <p>Deux analyses intermédiaires sont prévues à 1/3 et 2/3 des 608 événements attendus, soit environ à 3-4 ans et 5-6 ans.</p>
CALENDRIER	<p>Début des inclusions :</p> <p>Durée d'inclusion : 5 ans</p> <p>Durée de suivi par patient : 3 ans au minimum</p>