

REGOSTA

Essai randomisé, contrôlé contre placebo, en double aveugle, multicentrique évaluant l'efficacité et la tolérance du régorafénib en maintenance après la première ligne de traitement chez des patients présentant des sarcomes osseux

Phase : III

Type d'essai : Académique / Institutionnel

Thème spécifique : Adolescents - Jeunes Adultes, Cancers Rares

Etat de l'essai : Ouvert

Objectif principal

Evaluer l'efficacité du régorafénib en traitement de maintenance par rapport au placebo.
Evaluer le taux de survie sans rechute (selon RECIST v1.1).

Objectifs secondaires

Evaluer le délai jusqu'à échec du traitement.
Évaluer la survie totale.
Évaluer la qualité de vie (questionnaire EORTC QLQ-C30).
Déterminer le profil de tolérance (NCI-CTC AE version 5).
Évaluer la compliance au traitement de l'étude.

Résumé / Schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles et multicentrique.

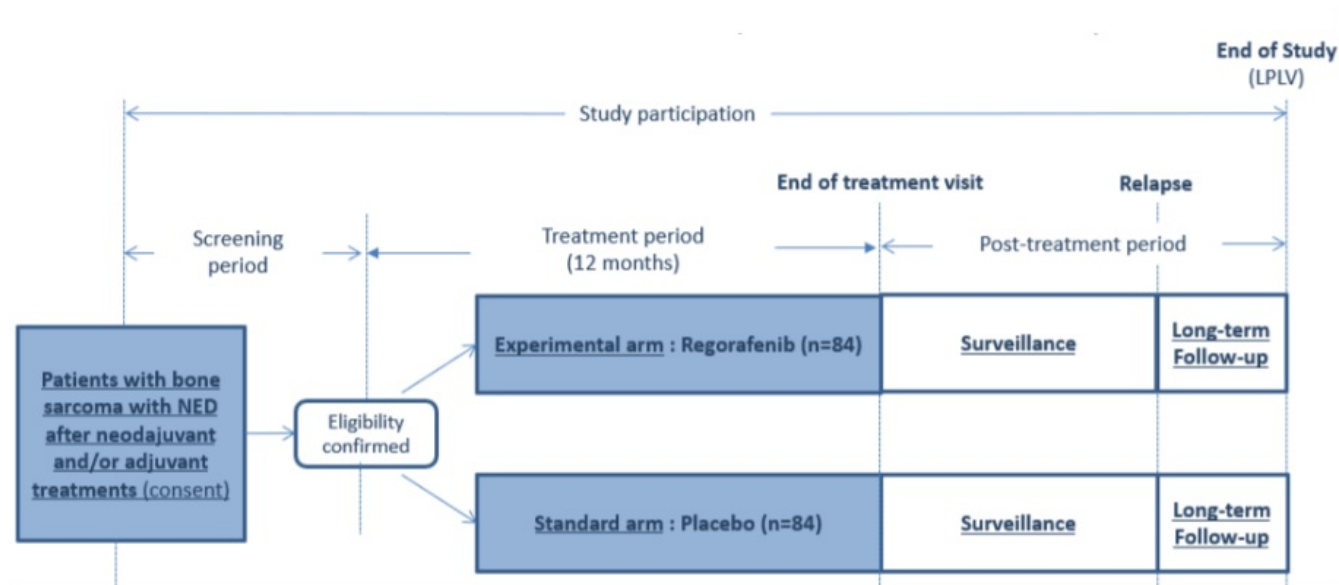
Les patients sont randomisés en 2 bras de traitement :

- **Bras A (bras expérimental)** : les patients reçoivent du régorafénib PO une fois par jour pendant 21 jours suivi de 7 jours sans traitement, pour des cures de 28 jours.
- **Bras B (bras comparateur)** : les patients reçoivent un placebo selon la même posologie.

Le traitement de maintenance par régorafénib sera administré pendant 12 mois ou jusqu'à progression, intolérance inacceptable ou refus du patient de continuer l'étude, selon le 1er évènement survenu.

A l'issue du traitement de maintenance, tous les patients entrent dans une période de surveillance jusqu'à la rechute ou

la fin de l'étude. Si la rechute intervient avant la fin de l'étude, les patients seront alors suivis pour les traitements néoplasiques ultérieurs, le statut de la maladie et le statut vital jusqu'à la fin du projet.



Critères d'inclusion

- 1 Âge ≥ 16 ans.
- 2 Diagnostic de sarcome osseux primaire histologiquement confirmé de type : ostéosarcome conventionnel, ostéosarcome intramédullaire/central de haut grade, ostéosarcome télangiectasique, ostéoarcome à cellules rondes ou ostéosarcome de surface de haut grade; sarcome osseux autre que sarcome d'Ewing, chondrosarcome et chordome.
- 3 Disponibilité de tissu tumoral fixé au formol et inclus en paraffine.
- 4 Retour à un grade 0 ou 1 de la classification NCI-CTCAE v5 ou retour à l'état initial avant le dernier traitement ou la dernière procédure (à l'exception de l'alopécie, l'anémie et l'hypothyroïdie).
- 5 Traitement antérieur du sarcome osseux terminé, en situation localisée ou métastatique dont : chimiothérapie néoadjuvante avec réponse histologique documentée; procédure locale (chirurgie ou radiothérapie si tumeur non résécable); chimiothérapie adjuvante (NB : les patients présentant un type histologique autre qu'un ostéosarcome peuvent ne pas avoir reçu de traitement adjuvant). Pour les ostéosarcomes (excepté les ostéosarcomes de la tête et du cou), la chimiothérapie néoadjuvante et/ou adjuvante doit avoir comporté du méthotrexate pour les patients.
- 6 Rémission complète confirmée, absence de maladie résiduelle documentée. Les patients présentant des micronodules pulmonaires peuvent être autorisés dans l'étude à condition qu'ils ne présentent aucun des critères suivants : au moins un nodule > 10 mm, et/ou au moins 2 nodules bien délimités de 6-9 mm, et/ou au moins 5 nodules bien délimités.
- 7 Espérance de vie > 12 mois.
- 8 Indice de performance < 2 (patients âgés de plus de 18 ans) ou Index de performance ≥ 70 (Karnofsky) (patients âgés de moins de 18 ans).
- 9 Fonction hématologique : polynucléaires neutrophiles $\geq 1,5 \times 10^9/L$, plaquettes $\geq 100 \times 10^9/L$ et hémoglobine ≥ 9 g/dL.
- 10 Fonction de coagulation : INR $\leq 1,5 \times$ LSN. Les patients recevant un traitement tel que la warfarine ou l'héparine pourront participer au projet s'il n'existe pas d'antécédent d'anormalité des paramètres de la coagulation. Un suivi rapproché, au moins hebdomadaire, sera réalisé jusqu'à stabilisation de l'INR / taux de prothrombine.
- 11 Fonction hépatique : bilirubine sérique $\leq 1,5$ LSN; transaminases $\leq 2,5 \times$ LSN ($\leq 5 \times$ LSN dans le cas de métastases hépatiques); lipase $\leq 1,5 \times$ LSN; phosphatase alcaline $\leq 2,5 \times$ LSN ($\leq 5 \times$ LSN dans le cas de métastases hépatiques). Si phosphatase alcaline $> 2,5 \times$ LSN, les isoenzymes hépatiques 5-nucleotidase ou les tests GGT (gamma glutamyl transférase) devront être réalisés, les isoenzymes hépatiques 5-nucleotidase doivent

être compris dans les valeurs normales et/ou les GGT.

- 12 Fonction rénale : créatinine sérique $\leq 1,5 \times \text{LSN}$, taux de filtration glomérulaire (GFR) $\geq 30 \text{ mL/min}$ selon la formule abrégée MDRD (Modified Diet in Renal Disease).
- 13 Protéinurie $> 1+$ sur bandelette urinaire devra être réanalysée. Si le résultat est toujours $> 1+$, une collecte des urines sur 24 heures sera réalisée.
- 14 Femme en âge de procréer et homme acceptant d'utiliser une méthode de contraception efficace pendant toute la durée de l'étude et jusqu'à 8 semaines après la fin du traitement.
- 15 Test de grossesse sérique négatif dans les 7 jours précédant la randomisation. Et /ou test de grossesse urinaire dans les 48 heures avant la première administration du traitement à l'étude.
- 16 Patient affilié ou bénéficiaire d'un régime de sécurité sociale.
- 17 Consentement éclairé signé.

Critères de non-inclusion

- 1 Tout sarcome des tissus mous (incluant mais non limités aux ostéosarcomes des tissus mous et Ewing des tissus mous), sarcome d'Ewing, chondrosarcome et chordome etc.
- 2 Antécédents de tumeurs malignes autres que celle de l'étude (à l'exception des carcinomes basocellulaires ou épidermoïdes ou carcinome in situ du col utérin) dans les 3 ans précédant la randomisation.
- 3 Dernière chimiothérapie ayant eu lieu au moins 4 semaines et jusqu'à 2 mois maximum avant la date de randomisation.
- 4 Traitement antérieur avec un inhibiteur du VEGFR (sunitinib, sorafénib, pazopanib, bévacicumab ou tout autre inhibiteur du VEGFR).
- 5 Fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG)
- 6 Événements thromboemboliques ou artériels tels qu'accident vasculaire cérébral (AVC) incluant les AVC ischémiques transitoires, thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire dans les 6 derniers mois précédant la première administration du traitement à l'étude.
- 7 Hypertension non contrôlée (PAS $> 150 \text{ mmHg}$ ou PAD $> 90 \text{ mmHg}$ malgré un traitement optimal).
- 8 Patient utilisant des traitements concomitants interdits et/ou des traitements intercurrents.
- 9 Participation en cours à un autre essai clinique portant sur des traitements expérimentaux.
- 10 Chirurgie majeure, biopsie ouverte ou blessure traumatique dans les 28 jours précédant l'administration de la première dose du traitement.
- 11 Infection en cours $>$ grade 2 de la classification NCI-CTCAE v5.
- 12 Déshydratation selon la classification NCI-CTC v5 Grade > 1 .
- 13 Hypersensibilité à la substance active ou à tout excipient des produits expérimentaux.
- 14 Patient avec antécédent de diathèse hémorragique, quelle que soit sa sévérité.
- 15 Plaie ou ulcère non cicatrisé, fracture osseuse non guérie.
- 16 Toute hémorragie ou saignement $\geq$ grade 3 de la classification CTCAE v5 dans les 4 semaines précédant la première administration du traitement.
- 17 Maladie pulmonaire interstitielle avec des signes et symptômes en cours lors du recueil du consentement informé.
- 18 Patient présentant des troubles convulsifs nécessitant un traitement.
- 19 Maladie systémique cliniquement significative (e.g. infection sévère ou dysfonction cardiaque, pulmonaire, hépatique ou autre significative) qui pourrait compromettre la capacité du patient à tolérer le traitement de l'étude ou pourrait interférer avec les procédures ou les résultats de l'étude.
- 20 Patient avec antécédent de non-compliance à des traitements ou non enclin et incapable à se conformer aux procédures du protocole ou au suivi de l'étude.
- 21 Toute condition psychologique, familiale, sociologique ou géographique qui pourrait potentiellement empêcher le patient de se conformer au protocole et au suivi de l'étude.
- 22 Patients sous tutelle ou curatelle.
- 23 Difficultés à avaler un traitement oral et/ou toute altération de la fonction gastrointestinale qui pourrait altérer de façon significative l'absorption du régorafénib (e.g. maladies ulcéreuses, nausées non contrôlées, vomissements,

diarrhées, syndrome de malabsorption, ou résection de l'intestin grêle).

- 24 Antécédent connu de VIH.
- 25 Hépatite B ou C active ou chronique nécessitant un traitement antiviral.
- 26 Femme enceinte, désireuse de mener une grossesse ou femme allaitante.

Calendrier prévisionnel

Lancement de l'étude : Mars 2020

Fin estimée des inclusions : Octobre 2024

Nombre de patients à inclure : 168

Etablissement(s) participant(s)

> AP-HM - Centre Hospitalier Universitaire de la Timone

(13) BOUCHES-DU-RHÔNE

Pr. Florence DUFFAUD
Investigateur principal

Coordonnateur(s)

Pr. Jean-Yves BLAY
Centre Léon Bérard - CLCC Lyon

Promoteur(s)

Centre Léon Bérard - CLCC Lyon

Dernière mise à jour le 30 janvier 2023
