

KYPHOPLASTIE 01

Etude de phase II multicentrique, randomisée, en ouvert, utilisant une méthode bayésienne, évaluant la faisabilité de la kyphoplastie dans le traitement local des métastases rachidiennes de tumeurs solides

N° ID-RCB : 2015-A01449-40
Clinical Trials number: NCT 02700308

Journées du GIRCI AURA – 27 mai 2019

Généralités



- Promoteur : Centre Léon Bérard
- Financement : PHRC-Interrégional
- Investigateur Coordonnateur : Dr Charles MASTIER
- Autorisation ANSM : 20 novembre 2015
- Avis favorable CPP Sud-Est IV : 20 octobre 2015
- Centres Participants :
 - Centre Léon Bérard (Dr C. MASTIER)
 - CHU Saint-Etienne (Pr F-G. BARRAL)
 - Institut de Cancérologie de l'Ouest – René Gauducheau (Dr S. VOLPI)

Rationnel

- 30% des métastases osseuses sont de localisation rachidienne : douleur, risque de fracture puis de tassement
- Traitements généraux et/ou locaux (RT, chirurgie ouverte, cimentoplastie)
- Indication de la vertébroplastie : patient(e) multi-métastatique sans déficit neurologique
- Intérêt double de la vertébroplastie:
 - mécanique : renforcement de la vertèbre
 - antalgique : amélioration rapide et durable des douleurs
- Complications de la vertébroplastie liées aux **fuites extracorporeales de ciment**
- Apport de la vertébroplastie par kyphoplastie :
 - limitation du nombre de fuites
 - amélioration du bénéfice antalgique
- Efficacité de la kyphoplastie validée en situation ostéoporotique dans la réduction des fuites

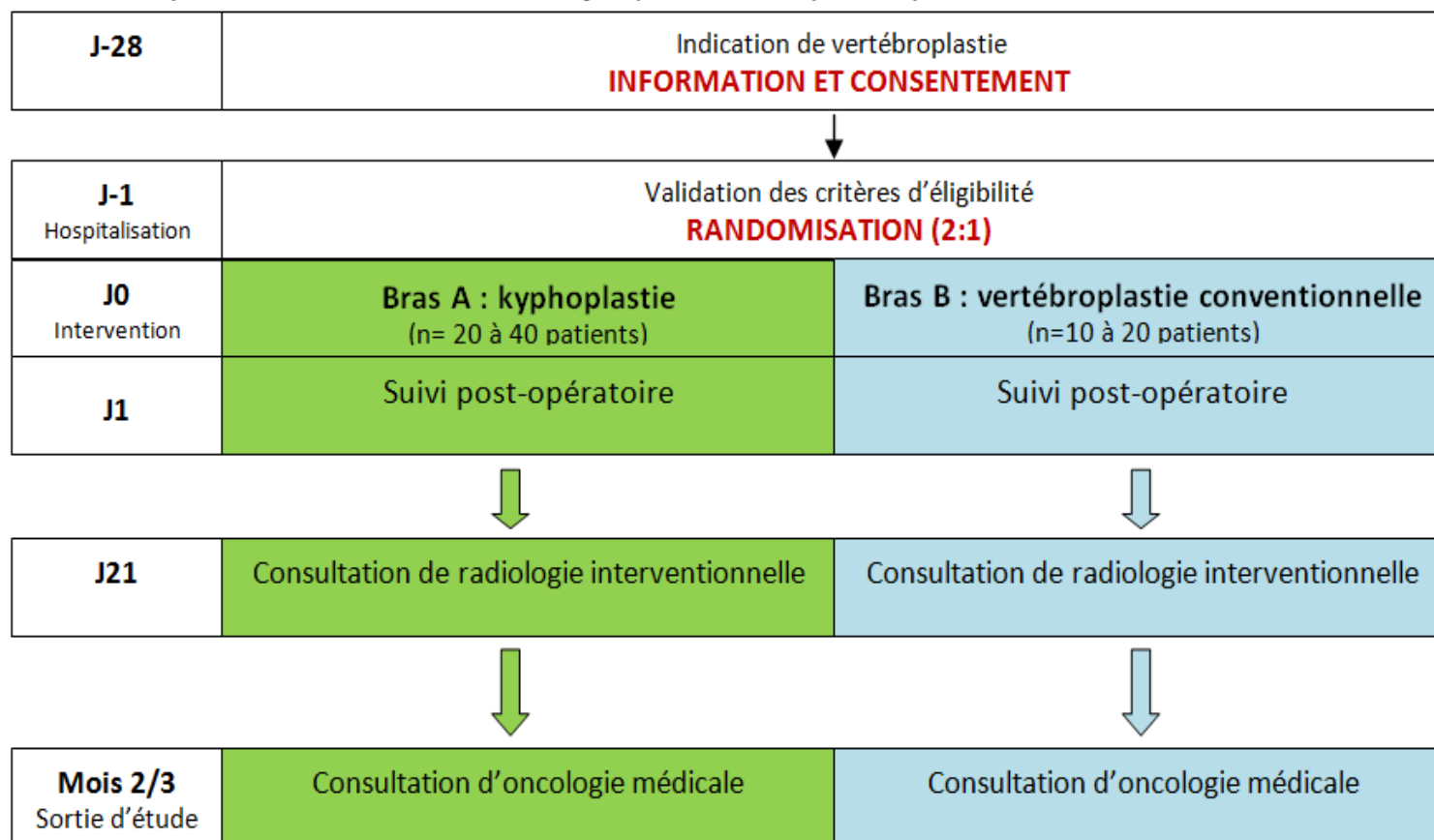
Objectif principal de l'étude

- Estimer le taux de succès d'une procédure de kyphoplastie ou de vertébroplastie conventionnelle en situation néoplasique
- Le succès est défini par l'absence de fuite extracorporeale de ciment lors de la réalisation de la procédure allouée (critère de jugement principal), une fuite étant définie par la présence de ciment en dehors du corps vertébral, indépendamment de sa localisation et de son importance

Objectifs secondaires : efficacité sur le redressement de la statique rachidienne:

- Hauteurs de la vertèbre (portion moyenne, murs postérieur et antérieur)
- Taille du patient
- Angle de cyphose au niveau de la vertèbre

Design de l'étude



Population de l'étude

- Age ≥ 18 ans à la signature du consentement
- Diagnostic de cancer histologiquement prouvé (autre que hémopathie maligne, myélome, tumeurs cérébrales, tumeurs germinales et sarcomes osseux)
- Situation multi-métastatique (≥ 2 sites métastatiques)
- **Métastase(s) rachidienne(s) avec tassement**, comprise(s) entre T1 et L5

Tassement = réduction de 20% ou plus de la somme des hauteurs du corps vertébral (mur antérieur + portion moyenne + mur antérieur) par rapport à la vertèbre sous jacente

- Indication de cimentoplastie **sur 1 à 6 vertèbres**, définie par l'un des critères suivants:
 - Score de douleur au niveau de(s) la lésion(s) $\geq 4/10$ (EVA)
 - Et/ou Vertèbre(s) instable(s) (SINS ≥ 7)
- Pas de contre indication à l'anesthésie et à la cimentoplastie

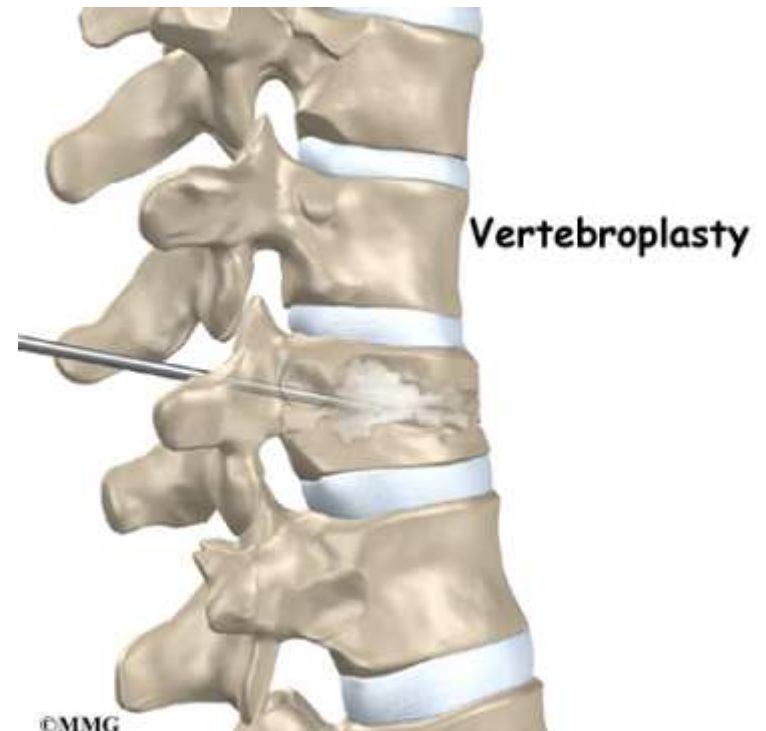
Stratégies à l'étude

- **Stratégie de référence: vertébroplastie conventionnelle**

- Recommandations de la Cardiovascular and Interventional Radiology Society of Europe *

- Pas de protocole d'analgésie standardisé dans les suites de la procédure

*: Gangi A. et al. Quality assurance guidelines for percutaneous vertebroplasty. Cardiovasc Intervent Radiol. 2006 Mar; 29(2): 173-8

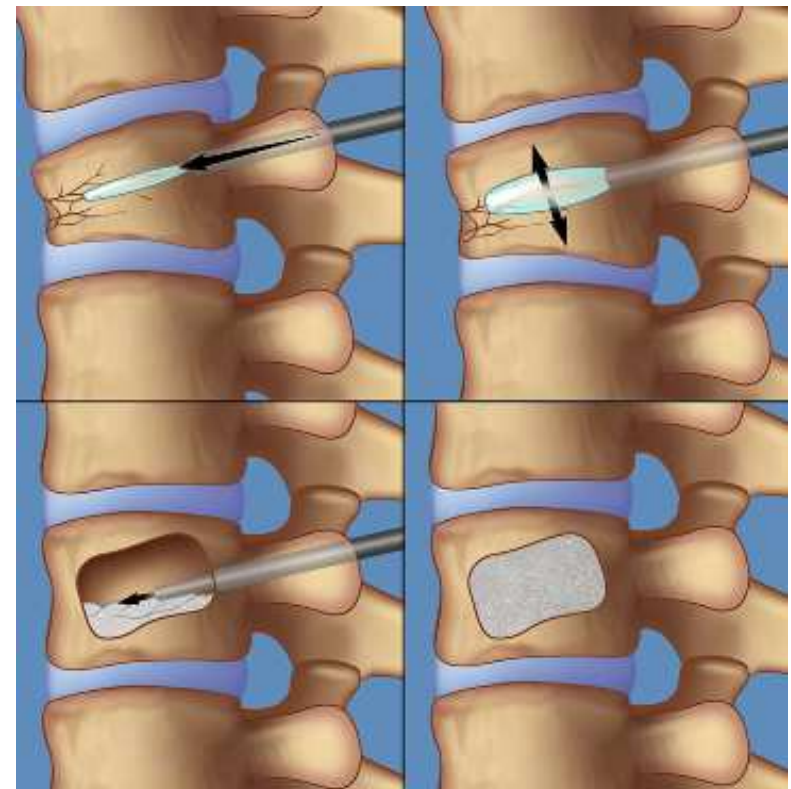


Stratégies à l'étude

■ Stratégie expérimentale: kyphoplastie

- Protocole identique à la vertébroplastie conventionnelle hormis, insertion, inflation (< 400 PSI) et retrait des ballonnets

- Pas de protocole d'analgésie standardisé dans les suites de la procédure





Méthodologie et statistiques

- Méthode séquentielle Bayésienne : distribution *a priori* des probabilités de succès, mises à jour selon les données observées dans le cadre de l'étude
- Mise à jour toutes les 10 vertèbres incluses dans le bras expérimental : 3 analyses intermédiaires maximum associées à des règles d'arrêt prédéfinies (inefficacité)
- Pas de calcul du nombre de sujets réalisé *a priori*
- Taille d'échantillon maximale fixée entre 20 et 40 patients dans le bras expérimental (1 à deux vertèbres par patient)
 - Taille d'échantillon déterminée selon un design de Fleming avec un taux de succès minimal fixé à 70% (p1) et un taux limite d'inefficacité fixé à 50% (p0), un risque alpha de 0,05 et une puissance de 83%
- Bras contrôle pour valider la mesure du taux de succès dans le bras expérimental (élimination des biais de sélection) : 10 à 20 patients dans le bras standard
- **Résultat à l'issue de la première AI : pas d'arrêt de l'étude**



Montage du projet (1/2)

- **04/04/2014** : 1^{er} contact (Dr B.RICHIOUD)
 - Sollicitation centres (CHU St Etienne) / Sollicitation industriel (remise DM)
 - Bibliographie > Choix population / Méthodologie / Concertation / Faisabilité

- **11/05/2014** : Dépôt LOI
 - Rédaction dossier final (protocole)
 - Approbation LOI le 28/05/2014

- **27/06/2014** : Soumission au PHRC-I
 - Accord de financement en octobre 2014

Délais courts +++

Montage du projet (2/2)

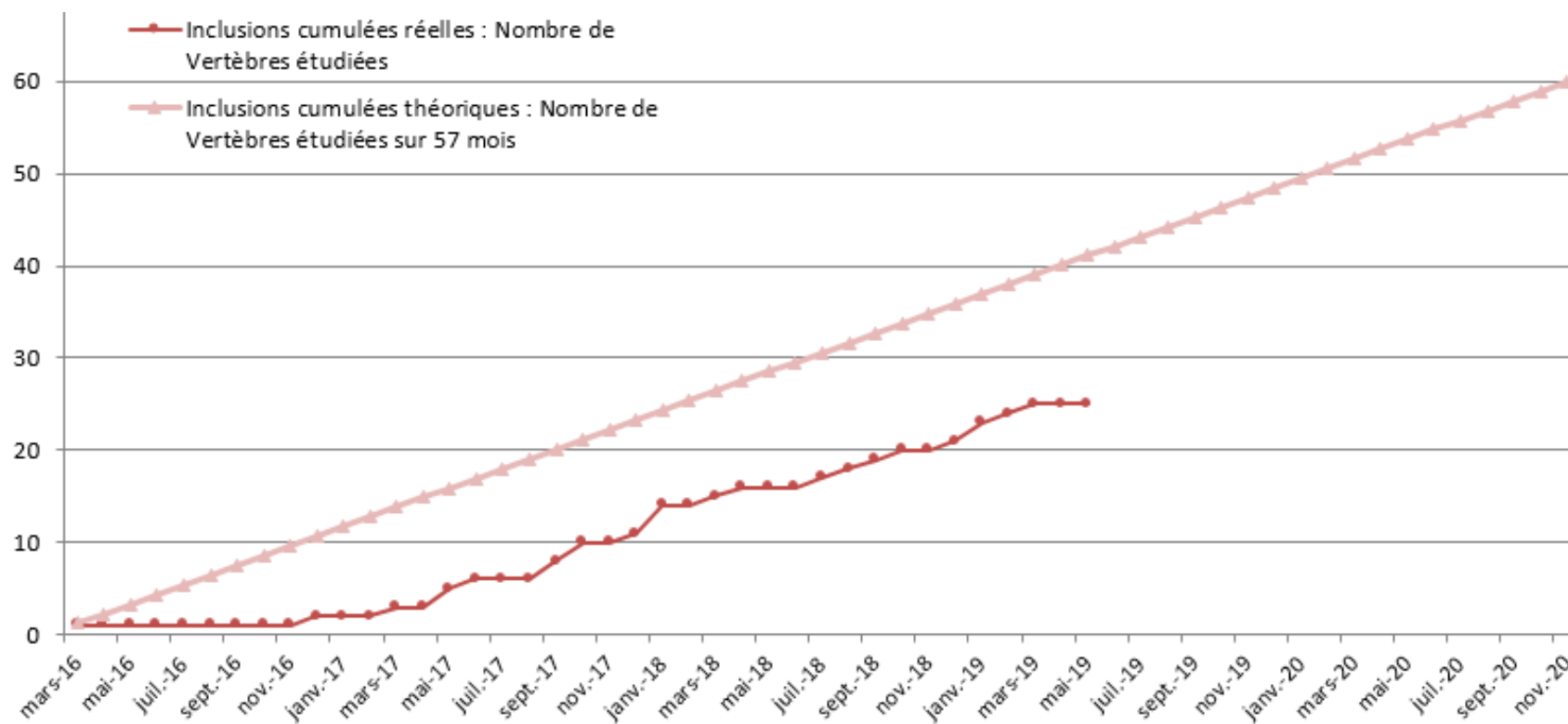
- **Octobre 2014** : Accord de financement
 - Réflexions sur l'indication (myélomes?)
 - Bibliographie / Faisabilité / Potentiel de recrutement / Conception
 - Version alternative de l'étude
 - Décision de retour à la version initiale (tumeurs solides)
 - Changement de coordonnateur (Dr Marie CUINET puis Dr Charles MASTIER)
- **Septembre 2015** : Soumissions réglementaires et enregistrements
 - Recherche centres additionnels (CH Chambéry / Centre Jean Perrin) – Sans succès
 - Avis CPP (20/10/2015) et autorisation ANSM (20/11/2015)
 - CRF (ENNOV)
- **26/02/2016** : 1^{ère} Mise en Place (CLB)
 - 1^{er} patient : 11/03/2016

Perte de temps pour réflexion sur l'indication

➤ **Maturer le projet avant les demandes de financement**

Recrutement (10.05.2019)

- Nombre de patients randomisés: 25/60
 - Bras vertébroplastie : 8/20
 - Bras kyphoplastie : 17/40



Retour d'expérience

- Contraintes des PHRC-I :

- Réactivité :
 - Calendrier de l'appel à projets
 - Rédaction protocole complet (gain de temps pour la suite)
- PHRC-I = « mini » PHRC :
 - Budgets limités (mais bon complément aux AO nationaux)
 - Nombre de centres potentiels limité (restriction des indications)
 - **Mais**, possibilité d'inclure des centres hors GIRCI (<50%) > **Recrutement +++**

- A prendre en considération :

- Evaluer précisément le potentiel de recrutement (DIM)
- Evaluer la faisabilité (PI, structures de RC)
- Maturer le projet avant la demande de financement
- Réduire au maximum les délais d'activation des centres (courbe parallèle mais avec retard +++ (valable pour tous les essais)

- Perspectives à court terme :

- Activation 1 centre du GIRCI et 1 centre Hors GIRCI
- Réalisation de la 2nde analyse intermédiaire

Centre de coordination

Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation (DRCI)
Centre Léon Bérard (CLB), Lyon

- Technicienne de Recherche Clinique: Valérie BOURNE-BRANCHU
valerie.bourne-branchu@lyon.unicancer.fr
- Data-Manager (ENNOV) et statisticienne: Céline FERLAY
celine.ferlay@lyon.unicancer.fr
- Chef de projet: Julien GAUTIER
julien.gautier@lyon.unicancer.fr
- Investigateur Principal: Dr Charles MASTIER
charles.mastier@lyon.unicancer.fr