

## Résumé du rapport final

RRF  
280806

1	Promoteur : Centre Oscar Lambret	
2	Dénomination du(des) médicament(s) expérimental(aux) : ZYTIGA et Acide zolédronique	
3	Dénomination de la (des) substance(s) active(s) : Acétate d'abiratéronne et Acide zolédronique	
4	Titre complet de la recherche : Impact d'un traitement par acide zolédronique sur la densité osseuse chez des patients atteints de cancer de la prostate métastatique résistant à la castration, chimio-naïfs et recevant un traitement par acétate d'abiratéronne	
5	Investigateur(s) <sup>1</sup> : Dr Nicolas PENEL, Investigateur Coordonnateur – Dr Isabelle BONNET, Investigateur principal – Dr Roxana Fournier, Investigateur Principal	
6	Lieux de recherche et centres <sup>2</sup> : 3 centres/ lieux	
7	Publications <sup>3</sup> : 0	
8	Durée de la recherche :	9. Phase d'expérimentation clinique : 2
8.1	- date de la première inclusion : Non applicable	
8.2	- date de la fin de participation de la dernière personne incluse dans la recherche : Non applicable	
10	Objectif principal et objectifs secondaires de la recherche : <b>Principal</b> : Mesurer l'évolution de la densité minérale osseuse (DMO) en g/cm <sup>2</sup> au rachis 6 mois après mise en route d'un traitement par acétate d'abiratéronne seul (bras A) ou associé à l'acide zolédronique (bras B) <b>Secondaires</b> : <ul style="list-style-type: none"><li>- Mesurer la DMO en g/cm<sup>2</sup> à 6 mois du radius non dominant (ultra-distal, distal et proximal), du col fémoral et de la hanche totale</li><li>- Mesurer la DMO en g/cm<sup>2</sup> à 12 mois du rachis, du radius non dominant (ultra-distal, distal et proximal), du col fémoral et de la hanche totale</li><li>- Mesurer l'activité du traitement par acétate d'abiraterone seul et associé à l'acide zolédronique</li><li>- Evaluer la tolérance du traitement par acétate d'abiraterone seul et associé à l'acide zolédronique.</li></ul> <b>Exploratoire</b> : Mesurer au cours du temps dans les 2 bras de traitement les paramètres biologiques suivants : PSA, phosphatases alcalines osseuses, albumine, calcémie, CTX sérique, 25-OH vitamine D.	
11	Méthodologie de la recherche <sup>4</sup> : Recherche interventionnelle, nationale, multicentrique de phase II ouverte, comparative, randomisée (1 :1)	
12	Nombre de personnes s'étant prêtées à la recherche :	
12.1	- nombre de personnes prévues : 80	
12.2	- nombre de personnes analysées : 0	
13	Condition médicale ou pathologie étudiée et principaux critères d'inclusion et de non inclusion : <b>Critères d'inclusion</b> <ul style="list-style-type: none"><li>1) Patient de 18 ans et plus</li><li>2) Présentant un adénocarcinome de la prostate histologiquement documenté</li><li>3) Présentant une dissémination secondaire osseuse de son cancer de la prostate</li><li>4) PS (OMS) = 0, 1 ou 2</li><li>5) Résistance à la castration, définie par<ul style="list-style-type: none"><li>- Castration chirurgicale ou chimique efficace (antagoniste de la LHRH ou agoniste de la LHRH) avec une testostéronémie &lt; à 0,5 ng/mL</li><li>- 2 manipulations hormonales, comprenant au moins la mise en route puis l'éventuel retrait d'un anti-androgène périphérique</li></ul></li><li>6) Maladie métastatique avérée évaluable ou mesurable</li><li>7) Avant l'entrée dans l'étude, progression de la maladie définie par :<ul style="list-style-type: none"><li>- Augmentation de taille de lésion viscérale ou ganglionnaire selon RECIST 1.1</li></ul></li></ul>	

<sup>1</sup> Si la recherche est multicentrique, indiquer le ou les noms des investigateurs coordonnateurs et le nombre total d'investigateurs.

<sup>2</sup> Indiquer le nombre de lieu(x) de recherches et de centres (s'il diffère du nombre de lieux).

<sup>3</sup> Préciser dans l'ordre : le nom des auteurs, le titre de la publication, le nom de la revue, l'année, le numéro du tome, les pages concernées.


<sup>4</sup> Préciser notamment si la recherche comporte un tirage au sort, si elle est comparative, en ouvert, en simple insu, en double insu, à groupes parallèles, en plan croisé, les types de comparateurs utilisés.

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ou apparition de 2 lésions ostéocondensantes à la scintigraphie osseuse de manière concomitante à l'élévation du taux de PSA ou l'augmentation des douleurs</li> <li>- Ou augmentation du taux de PSA au-delà du nadir et à 2 reprises, malgré une testostéronémie effondrée (&lt; à 0,5 ng/mL) avec un taux de PSA &gt; à 5 ng/mL, après recherche du syndrome de retrait des anti-androgènes</li> </ul> <p>8) Valeurs biologiques suivantes correctes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- plaquettes <math>\geq 100\ 000/\mu\text{l}</math>,</li> <li>- Albumine sérique <math>\geq 3,0\text{ g/dl}</math>,</li> <li>- Potassium sérique <math>\geq 3,5\text{ mmol/l}</math>,</li> <li>- Bilirubine totale <math>\leq 1,5 \times \text{LNS}</math> (limite normale supérieure) ou <math>\leq 10 \times \text{LNS}</math> en cas de maladie de Gilbert diagnostiquée,</li> <li>- ASAT/ALAT <math>\leq 2,5 \times \text{LNS}</math> ou <math>5 \times \text{LNS}</math> en cas de métastases hépatiques</li> <li>- Hémoglobine <math>\geq 9,0\text{ g/dl}</math> en dehors de toute transfusion</li> <li>- 25 OH vitamine D3 <math>&gt; 30\text{ ng/ml}</math></li> <li>- Normocalcémie.</li> </ul> <p>9) Affiliation à un régime de sécurité sociale</p> <p>10) Consentement éclairé et signé avant la mise en place de toute procédure spécifique à l'étude</p> <p><b>Critères de non inclusion</b></p> <p>1) Clairance à la créatinine <math>&lt; 30\text{ mL/min}</math></p> <p>2) Pathologie hypothalamo-hypophysaire ou surrénalienne connue</p> <p>3) Antécédent de traitement par Kétocozanole</p> <p>4) Antécédent de chimiothérapie (docétaxel, cabazitaxel, estracyte ou autre)</p> <p>5) Incapacité à avaler</p> <p>6) Comorbidité sévère non contrôlée</p> <p>7) Infection bactérienne ou virale évolutive (incluant infection à HIV ou hépatites virales B/C chroniques)</p> <p>8) Insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh)</p> <p>9) Cardiopathie ischémique connue : infarctus du myocarde, embolie pulmonaire ou thrombose artérielle dans les 6 mois, angine de poitrine instable, insuffisance cardiaque de classe III ou IV, ou fraction d'éjection <math>&lt; 45\%</math></p> <p>10) Traitement par bisphosphonates (acide zolédronique ou autre) antérieur, actuel, concomitant</p> <p>11) Traitement par Denosumab antérieur, actuel, concomitant</p> <p>12) Ostéopénie ou ostéoporose connue nécessitant un traitement</p> <p>13) Antécédent de fracture du poignet non dominant</p> <p>14) Antécédent de fracture des 2 hanches</p> <p>15) Antécédent de fracture de plus de 2 vertèbres lombaires entre L1 et L4</p> <p>16) Antécédent de métastase osseuse à tous les sites de l'étude</p> <p>17) Etat buccodentaire imposant des soins dentaires immédiats ou à venir après évaluation par une consultation de stomatologie (interrogatoire, examen clinique et bilan radiologique approprié)</p> <p>18) Hypertension non contrôlée</p> <p>19) Insuffisance cardiaque non contrôlée</p> <p>20) Intolérance ou hypersensibilité à l'un des traitements ou excipients (notamment lactose)</p>
14	<p>Médicament(s) expérimental(aux) étudié(s)<sup>5</sup> (dénomination, dose, voie d'administration et numéros de lots) :</p> <p><b>Bras A</b> : Acétate d'abiratéronne 1g/jour, PO</p> <p><b>Bras B</b> : Acétate d'abiratéronne 1g/jour, PO + Acide zolédronique 4 mg/mois IV</p>
15	<p>Durée du traitement<sup>6</sup> : Non applicable</p>
16	<p>Médicament(s) expérimental(aux) de référence<sup>7</sup> (dénomination, dose, voie d'administration et numéros de lots), le cas échéant :</p> <p>Non applicable</p>
17 17.1	<p>Critère(s) d'évaluation :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- d'efficacité :</li> </ul> <p><b>Principal: Variation de la DMO</b> au rachis à 6 mois (g/cm<sup>2</sup>)</p> <p><b>Secondaires:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Variation de la DMO à 6 mois</b> (g/cm<sup>2</sup>) du radius non dominant (ultra-distal, distal et proximal),</li> </ul>

<sup>5</sup> Répéter la section si la recherche porte sur plusieurs médicaments expérimentaux étudiés.

<sup>6</sup> Préciser, le cas échéant, pour chaque médicament expérimental étudié, la durée maximale de traitement pour la personne qui s'est prêtée à la recherche.

<sup>7</sup> Répéter la section si la recherche comporte plusieurs médicaments expérimentaux de référence.

	<p>du col fémoral et de la hanche totale</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Variation de la DMO à 12 mois</b> (g/cm<sup>2</sup>) du rachis, du radius non dominant (ultra-distal, distal et proximal), du col fémoral et de la hanche totale</li> <li>- <b>Mesure de l'activité du traitement</b> par diminution du taux de PSA, taux de réponse objective, temps jusqu'à progression du taux de PSA, temps jusqu'à progression radiologique, temps jusqu'au premier évènement métastatique osseux, survie globale (dans les 2 bras de traitement)</li> </ul>
17.2	- de sécurité : <b>Evaluation de la tolérance</b> : survenue d'hypo- ou d'hypercalcémie, survenue de compression médullaire ou de fracture ostéoporotique, effets secondaires selon NCI-CTC AE V4.0.
17.3	- autre(s) :
18	Analyses statistiques : Non applicable
19	Résumé – conclusions de la recherche
19.1	- Résultats de l'évaluation de l'efficacité, le cas échéant : Non applicable
19.2	- Résultats de l'évaluation de la sécurité, le cas échéant : Non applicable
19.3	- Conclusion : Non applicable
20	Date du rapport : 02/04/2015
21	Numéro EudraCT : 2013-001146-34
22	<p>Date de transmission du rapport : 02/04/2015</p> <p>Signature :</p>  <p>Nom / qualité : Marie VANSEYMORTIER / Responsable affaires réglementaires essais cliniques</p>