

## PAC GETUG

Programme d'Actions Concertées du Groupe d'Etude des Tumeurs Uro-Génitales

**PROTOCOLE GETUG 17/0702**

**EudraCT N° : 2007-002495-34**

**Étude randomisée multicentrique comparant une radiothérapie adjuvante immédiate associée à une hormonothérapie courte par analogue LH-RH (Décapeptyl® LP) vs une radiothérapie différée à la rechute biochimique associée à une hormonothérapie courte par analogue LH-RH (Décapeptyl® LP) chez les patients opérés d'un cancer de la prostate pT3 R1 pN0 ou pNX, de risque intermédiaire**

Version n°5 contenant l'amendement n°07 – 16 novembre 2009

Version n°5 acceptée par le CPP le 16 décembre 2009

Version n°5 acceptée par l'ASSAPS le 03 février 2010

<b>INVESTIGATEUR COORDONNATEUR</b>	<p><b>Dr. Pierre RICHAUD</b>  Institut Bergonié Service de Radiothérapie  229 cours de l'Argonne 33076 BORDEAUX cedex  Tél. : 05 56 33 33 20 Fax : 05 56 33 33 76  Email : richaud@bergonie.org</p>
<b>INVESTIGATEUR CO-COORDONNATEUR</b>	<p><b>Pr. Vincent RAVERY</b>  Hôpital Bichat Service d'urologie  46 rue Henri Huchard 75877 PARIS cedex 18  Email : vincent.ravery@bch.aphp.fr</p>
<b>PROMOTEUR</b>	<p><b>Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC)</b>  101, rue de Tolbiac - 75654 PARIS CEDEX 13 - FRANCE  Tel. +33.1.44.23.04.04 - Fax: +33.1.44.23.55.69</p>

*Toute reproduction partielle ou totale du présent document est interdite sans autorisation de la FNCLCC*

## APPROBATION ET SIGNATAIRES DU PROTOCOLE GETUG 17/0702 CONTENANT L'AMENDEMENT N°2 N° EudraCT : 2007-002495-34

*Étude randomisée multicentrique comparant une radiothérapie adjuvante immédiate associée à une hormonothérapie courte par analogue LH-RH (Décapeptyl® LP) vs une radiothérapie différée à la rechute biochimique associée à une hormonothérapie courte par analogue LH-RH (Décapeptyl® LP) chez les patients opérés d'un cancer de la prostate pT3 R1 pN0 ou pNX, de risque intermédiaire.*

<b>AUTORITE COMPETENTE</b>	<b>Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps)</b>	<b>Date d'autorisation :</b> 11/12/2007  <b>Réf. Afssaps :</b> A70673-42
<b>COMITE DE PROTECTION DES PERSONNES</b>	<b>CPP Sud-Ouest et Outre Mer III</b>	<b>Date d'avis :</b> 28/11/2007  <b>Réf. CPP :</b> 2007/53

<b>COMITE DE REDACTION</b>	Dr Christian CARRIE (Lyon), Dr Pascal POMMIER (Lyon), Pr. Jean-Léon LAGRANGE (Créteil), Pr Dominique ROSSI (Marseille), Pr. Michel SOULIE (Toulouse), Pr. Vincent RAVERY (Paris), Dr David PEROL (Lyon), Dr Simone MATHOULIN-PELISSIER (Bordeaux), Christine MONTOTO-GRILLOT (Paris)
--------------------------------	--

NOMS ET TITRES DES RESPONSABLES	COORDONNEES	DATE (JJ-MM-AA)	SIGNATURE
<b>Directeur du BECT (FNCLCC)</b>  <b>Dr. Jean GENEVE</b>	FNCLCC/BECT 101 rue de Tolbiac 75654 Paris cedex 13 Tel : 01.44.23.55.52 Fax : 01.44.23.55.69 <a href="mailto:j-geneve@fnclcc.fr">E-mail : j-geneve@fnclcc.fr</a>		
<b>Chef de Projets (FNCLCC)</b>  <b>Muriel HABIBIAN</b>	FNCLCC/BECT 101 rue de Tolbiac 75654 Paris cedex 13 Tel : 01.76.64.78.07 Fax : 01.44.23.55.69 <a href="mailto:m-habibian@fnclcc.fr">E-mail : m-habibian@fnclcc.fr</a>		
<b>Investigateur Coordonnateur</b>  <b>Dr. Pierre RICHAUD</b>	Institut Bergonié 229, cours de l'Argonne 33076 BORDEAUX cedex Tél. : 05.56.33.33.20. Fax : 05.56.33.33.76. <a href="mailto:richaud@bergonie.org">E-mail : richaud@bergonie.org</a>		
<b>Data Management</b>  <b>Dr. Simone MATHOULIN- PELISSIER</b>	Institut Bergonié 229, cours de l'Argonne 33076 BORDEAUX cedex Tél. : 05.56.33.33.20. Fax : 05.56.33.33.76. <a href="mailto:mathoulin@bergonie.org">E-mail : mathoulin@bergonie.org</a>		
<b>Biostatisticien</b>  <b>Dr. David PEROL</b>	Centre Léon Bérard U.B.E.T. Tél. : 04.78.78.27.52 Fax : 04.78.78.27.15 <a href="mailto:perol@lyon.fnclcc.fr">E-mail : perol@lyon.fnclcc.fr</a>		

## SYNOPSIS – PROTOCOLE GETUG 17/0702

### A) IDENTIFICATION DE L'ESSAI CLINIQUE

**NUMERO DE CODE DU PROTOCOLE PROMOTEUR :** GETUG 17/0702

**EUDRACT N° :** 2007-002495-34

**VERSION ET DATE :** VERSION N°3 DU 10 MARS 2008 (CONTENANT AMENDEMENT N° 2)

**TITRE DE L'ESSAI :** Étude randomisée multicentrique comparant une radiothérapie adjuvante immédiate associée à une hormonothérapie courte par analogue LH-RH (Décapeptyl® LP) vs une radiothérapie différée à la rechute biochimique associée à une hormonothérapie courte par analogue LH-RH (Décapeptyl® LP) chez les patients opérés d'un cancer de la prostate pT3 R1 pN0 ou pNX, de risque intermédiaire.

**TITRE ABREGE :** NA

**COORDONNATEUR :** Dr. Pierre RICHAUD  
Institut Bergonié Service de Radiothérapie  
229 cours de l'Argonne  
33076 BORDEAUX cedex  
Tél. : 05 56 33 33 20 Fax : 05 56 33 33 76  
[Email : richaud@bergonie.org](mailto:richaud@bergonie.org)

**Co-COORDONNATEUR :** Pr. Vincent RAVERY  
Hôpital Bichat Service d'urologie  
46 rue Henri Huchard  
75877 PARIS cedex 18  
[Email : vincent.ravery@bch.aphp.fr](mailto:vincent.ravery@bch.aphp.fr)

**NOMBRE DE CENTRES ESTIMES :** 40 à 60

**NOMBRE DE PATIENTS :** 718

### B) IDENTIFICATION DU PROMOTEUR

**NOM DE L'ORGANISME :** Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC)-Bureau d'Etudes Cliniques et Thérapeutiques (BECT)

**PERSONNE A CONTACTER :** Muriel HABIBIAN

**Adresse :** 101 rue de Tolbiac - 75654 PARIS CEDEX 13

**Tél :** 01 76 64 78 07, **Fax :** 01.44.23.04.69 [Email : m-habibian@fnclcc.fr](mailto:m-habibian@fnclcc.fr)

### C) INFORMATION GENERALE SUR L'ESSAI

**INDICATION :** Adénocarcinome de la prostate réséqué

**METHODOLOGIE :** Essai ouvert de phase III, multicentrique, randomisé en 2 groupes parallèles, comparant un bras radiothérapie précoce + hormonothérapie courte versus un bras radiothérapie + hormonothérapie courte différées à la rechute biochimique.

**OBJECTIF PRINCIPAL :** Comparer l'efficacité de l'apport d'une radio-hormonothérapie immédiate après prostatectomie pour lésion pT3 R1 pN0 ou pNx au même traitement donné en situation de récurrence biochimique sur la survie sans événement à 5 ans.

**OBJECTIF(S) SECONDAIRE(S) :**

- Evaluer la survie globale.
- Evaluer la survie spécifique sans métastase.
- Evaluer les toxicités aiguës et tardives.
- Evaluer la qualité de vie.
- Evaluer la dépendance fonctionnelle chez les patients de plus de 75 ans.

**CRITERES D'INCLUSIONS :**

- 1) Patient traité par chirurgie exclusive pour un adénocarcinome prostatique localisé,
- 2) pT3a, pT3b (ou pT4 par atteinte du col vésical) et R1,
- 3) Taux de PSA  $\leq 0,1$  ng/ml après la prostatectomie (dosage à 1 mois confirmé),
- 4) Patient pouvant être traité dans les 6 mois suivant la chirurgie,
- 5) Présence de marges positives (présence des glandes tumorales au contact du contour encré) sur la pièce opératoire,
- 6) Patient pN0 ou pNx : curage ganglionnaire au moment de la prostatectomie négatif ou absence de curage ganglionnaire,
- 7) Patient sans aucun signe clinique ou biochimique de maladie évolutive,
- 8) Patient âgé de plus de 18 ans avec une espérance de vie  $\geq 10$  ans,
- 9) Performance status ECOG = 0 ou 1,
- 10) Affiliation à un régime de sécurité sociale,
- 11) Patient ayant reçu l'information et ayant signé un consentement éclairé

**CRITERES D'EXCLUSIONS :**

- 1) Patient ayant un cancer de la prostate d'histologie autre qu'adénocarcinome,
- 2) Patient avec un Gleason  $\geq 8$  et avec atteintes des vésicules séminales,
- 3) Patient pN1 : envahissement ganglionnaire prouvé histologiquement lors du curage initial,
- 4) Patient pT2,
- 5) Castration chirurgicale ou chimique,
- 6) Patient ayant eu un traitement antérieur par hormonothérapie,
- 7) Pas de traitement par radiothérapie dans les 3 mois suivant la prostatectomie radicale,
- 8) Patient ayant des antécédents de radiothérapie pelvienne,
- 9) Antécédents de cancer (sauf un épithélioma baso-cellulaire cutané) ayant récidivé dans les 5 années précédant la chirurgie,
- 10) Patient présentant une hypertension artérielle grave non contrôlée par un traitement adapté ( $\geq 160$  mm Hg en systolique et/ou  $\geq 90$  mm Hg en diastolique).
- 11) Patient ayant une hypersensibilité connue à la GnRH ou à ses analogues,
- 12) Contre indication aux IM (Intra musculaire)
- 13) Patient déjà inclus dans une autre étude interventionnelle ayant nécessité l'accord d'un CPP,
- 14) Personnes privées de liberté ou sous tutelle ou impossibilité de se soumettre au suivi médical de l'essai pour des raisons géographiques, sociales ou psychiques

**CRITERE D'EVALUATION PRINCIPAL:** Survie sans événement (progression clinique, progression biochimique, décès)

**CRITERE D'EVALUATION SECONDAIRE:** Survie globale, survie spécifique sans métastases, toxicités aiguës et tardives, qualité de vie des patients, dépendance fonctionnelle des patients de plus de 75 ans.

**D) DESCRIPTION DES MEDICAMENTS EXPERIMENTAUX**

**MEDICAMENTS :**

Nom du médicament (DCI)	Nom de la Spécialité <sup>(1)</sup>	Forme pharmaceutique	Voie d'administration	Posologie par administration
Triptoréline	Décapeptyl® LP 11,25 mg	Poudre et solvant pour suspension injectable  Forme à libération prolongée sur 3 mois	Intra Musculaire	Une injection tous les 3 mois  Traitement maximal de 6 mois (2 injections)

#### SCHEMA THERAPEUTIQUE :

Après sélection et randomisation des patients, deux stratégies thérapeutiques seront comparées :

➤ **Bras A : traitement différé**

Association concomitante d'une hormonothérapie courte (6 mois) par un analogue LH-RH (Décapeptyl® LP) à une radiothérapie conformationnelle de la loge de prostatectomie à 66 Gy (7 semaines).

La mise en traitement se fera **au moment de la rechute biochimique** c'est-à-dire dès que le PSA sera > 0.2 ng/ml confirmé par un dosage en élévation à au moins 1 mois d'intervalle et impérativement avant que le PSA soit > 1 ng/ml. Il faut donc confirmer par 1 dosage, le PSA quand il atteint  $PSA \geq 0.2 \text{ ng/mL}$ .

➤ **Bras B : traitement immédiat**

Association concomitante d'une hormonothérapie courte (6 mois) par un analogue LH-RH (Décapeptyl® LP) à une radiothérapie conformationnelle de la loge de prostatectomie à 66 Gy (7 semaines).

La mise sous traitement se fera **dans les 6 mois suivant la chirurgie**.

#### DOSES :

**Hormonothérapie** : Décapeptyl® LP à 11.25 mg

**Radiothérapie** : 66 Gray délivrée en 33 fractions de 2 Gy.

#### DUREE DE TRAITEMENT :

**Durée de l'hormonothérapie** : 2 injections d'un analogue LH-RH (Décapeptyl® LP) soit un maximum de **6 mois** de traitement

**Durée de la radiothérapie** : Elle devra débuter pour les deux bras de préférence en même temps que l'hormonothérapie ou au plus tard dans les deux mois suivant le début de cette hormonothérapie.

Radiothérapie de 66 Gray délivrée en 33 fractions de 2 Gy, à raison de 5 fractions par semaine, soit une durée de **7 semaines**.

#### E) ANALYSE STATISTIQUE

##### CALCUL DU NOMBRE DE SUJETS NECESSAIRES:

Avec une procédure de surveillance comportant une analyse intermédiaire et une analyse de clôture, le nombre de patients à inclure, en supposant une période de recrutement de 5 ans et une analyse finale de 2 ans et demi après l'inclusion du dernier patient, est de 359 patients par groupe, soit un total de **718 patients**, avec un risque **alpha fixé à 5%** et une puissance de 80% en situation bilatérale. Sous cette hypothèse, 242 événements devraient être notifiés au moment de l'analyse finale.

##### ANALYSE DU CRITERE PRINCIPAL :

Le critère de jugement principal est la **survie sans événement**, calculée de la date de randomisation jusqu'à la date de première mise en évidence d'une progression documentée ou jusqu'à la date de décès quelle qu'en soit la cause, ou jusqu'à la date de dernières nouvelles (données censurées).

La survie sans événement sera évaluée dans chaque bras en utilisant la méthode de Kaplan-Meier . Le test du log-rank sera utilisé pour comparer la survie sans progression entre les 2 bras de traitement. Le test statistique sera réalisé en situation bilatérale et au seuil de significativité de 5%.

Une analyse multivariée en utilisant le modèle des risques proportionnels de Cox sera réalisée. Une procédure de sélection des variables pas à pas descendante sera utilisée afin de conserver dans le modèle les facteurs indépendants liés à la survie. Les caractéristiques de base des patients ainsi que les variables pronostiques connues seront introduites dans le modèle initial.

#### ANALYSES DES CRITERES SECONDAIRES :

- La **survie globale** sera calculée de la date de randomisation jusqu'au décès quelle qu'en soit la cause ou jusqu'à la date de dernières nouvelles et sera estimée par la méthode de Kaplan-Meier .
- La **survie spécifique sans métastases** sera calculée de la date de randomisation jusqu'à la date de l'apparition de métastases à distance.
- Des statistiques descriptives seront utilisées pour caractériser et analyser **la toxicité aiguë et tardive**.
- La **qualité de vie** sera évaluée à l'aide du questionnaire QLQ-C30 de l'EORTC assorti du module PR25 . Une variation absolue des scores de qualité de vie de 10 points sur une échelle de 100 entre l'inclusion et les évaluations ultérieures sera considérée comme cliniquement pertinente.
- Les **scores de dépendance fonctionnelle** à l'inclusion, au décours et à distance de l'irradiation seront calculés selon les recommandations propres à l'échelle IADL de Lawton .

#### F) DUREE DE L'ESSAI

**PERIODE D'INCLUSION : 5 ANS (SOIT 150 PATIENTS PAR AN)**

**PERIODE DE TRAITEMENT :** Même durée de traitement dans les deux bras, immédiat et différé.  
6 mois de traitements par hormonothérapie concomitante à 7 semaines de radiothérapie

**PERIODE DE SUIVI :** de l'inclusion jusqu'au décès

**DUREE GLOBALE DE L'ESSAI : 10 ANS**

## TABLE DES MATIERES

<b>1. INTRODUCTION ET RATIONNEL DE L'ESSAI</b> .....	<b>9</b>
1.1 Synthèse des résultats antérieurs.....	9
1.2 Données du traitement à évaluer .....	10
<b>2. OBJECTIFS DE L'ESSAI</b> .....	<b>10</b>
2.1 Objectif principal .....	11
2.2 Objectifs secondaires .....	11
<b>3. METHODOLOGIE</b> .....	<b>11</b>
<b>4. SELECTION DES PATIENTS</b> .....	<b>13</b>
4.1 Critères d'inclusions.....	13
4.2 Critères d'exclusions.....	13
<b>5. RANDOMISATION DES PATIENTS</b> .....	<b>14</b>
<b>6. TRAITEMENTS</b> .....	<b>15</b>
6.1 Description des traitements à l'essai.....	15
6.2 Conditionnement et étiquetage .....	15
6.3 Distribution et comptabilité .....	16
6.4 Déroulement du traitement .....	16
6.4.1 Radiothérapie conformationnelle cf. Annexe n°5 .....	17
6.4.2 Volumes traités : Loge prostatique cf. Annexe n°5.....	17
6.4.3 Doses cf. Annexe n°5 .....	17
6.4.5 Administration de l'hormonothérapie : Décapeptyl® LP .....	17
6.5 Traitements concomitants.....	18
6.6. Traitements de rattrapage.....	18
<b>7. BILAN D'INCLUSION ET DE SUIVI DES PATIENTS</b> .....	<b>18</b>
7.1. Bilan d'inclusion .....	18
7.2. Bilans de suivi avant le traitement uniquement pour les patients du bras A .....	19
7.3. Bilans de suivi pendant le traitement .....	19
7.4. Bilans de fin de traitement par radiothérapie.....	19
7.5. Bilan de suivi après le traitement pendant 2.5 ans .....	20
7.6. Bilan de surveillance après 2.5 ans et jusqu'au décès .....	21
7.7. Suivi après progression .....	22
<b>8. ARRET PREMATURE DU TRAITEMENT</b> .....	<b>22</b>
<b>9. CRITERES D'ARRET DE L'ESSAI</b> .....	<b>22</b>
<b>10. CRITERE D'EVALUATION</b> .....	<b>22</b>
10.1 Critère principal : .....	22
10.2 Critères secondaires :.....	23
<b>11. DETERMINATION DU NOMBRE DE PATIENTS ET ANALYSE STATISTIQUE</b> .....	<b>23</b>
11.1 Nombre de sujets nécessaires.....	23
11.2 Analyse statistique.....	24
11.2.1 Définitions des populations d'analyse .....	24

11.2.2 Comparabilité des bras de traitement .....	24
11.2.3 Analyse du critère de jugement principal .....	24
11.2.4 Analyse des critères de jugement secondaires .....	25
11.3 Analyses intermédiaires et surveillance de l'essai.....	25
<b>12 EVENEMENTS INDESIRABLES GRAVES.....</b>	<b>26</b>
12.1 Définition Générale.....	26
12.2 Définition d'un événement indésirable grave attendu (EIG-A).....	26
12.3 Définition d'un événement indésirable grave inattendu (EIG-I) .....	26
12.4 Critère d'intensité.....	26
12.5 Conduite à tenir en cas d'événement indésirable grave .....	27
12.6 Suivi des EIG.....	28
<b>13. COMITE INDEPENDANT DE SURVEILLANCE DE L'ESSAI .....</b>	<b>28</b>
<b>14. ASSURANCE QUALITE .....</b>	<b>28</b>
<b>15. GESTION OPERATIONNELLE DE L'ETUDE.....</b>	<b>28</b>
<b>16. PROPRIETES DES DONNEES ET CONFIDENTIALITE.....</b>	<b>29</b>
<b>17. REGLES DE PUBLICATIONS .....</b>	<b>29</b>
<b>18. ASPECTS ETHIQUES ET REGLEMENTAIRES .....</b>	<b>30</b>
18.1 Comité de Protection des Personnes.....	30
18.2 Autorité compétente.....	31
18.3 Information et Consentement des participants .....	31
18.4 Responsabilités du promoteur .....	31
18.5 Responsabilités des investigateurs.....	32
18.6 Fédération des Comités de Patients pour la Recherche Clinique en Cancérologie .....	33
<b>19. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....</b>	<b>34</b>
Annexe 1 – Tableau récapitulatif des investigations .....	37
Annexe 2 – Note d'information patient.....	38
Annexe 3 – Consentement patient.....	48
Annexe 4 – Evaluation de l'état général- Classification de Karnofsky .....	50
Annexe 5 – Réalisation Pratique de la radiothérapie .....	51
Annexe 6 – Tableau récapitulatif des EIG Attendus.....	57
Annexe 7 - Notification d'un Evénement Indésirable Grave .....	58
Annexe 8 – Critères de toxicité (CTCAE).....	60
Annexe 9 – Résumé des Caractéristiques du Décapeptyl LP® .....	61
Annexe 10 – Questionnaire de la qualité de vie EORTC QLQ-C30 (version 3.0) et module PR 25..	62
Annexe 11 – Echelle d'évaluation de l'autonomie instrumentale par le patient (Echelle IADL de Lawton) .....	66

## 1. INTRODUCTION ET RATIONNEL DE L'ESSAI

### 1.1 Synthèse des résultats antérieurs

La prostatectomie radicale est l'un des traitements standard du cancer de la prostate à un stade localisé. Cependant, 15 à 40% des patients présenteront une rechute ; les facteurs pronostiques pré et per thérapeutiques qui vont conditionner la rechute sont maintenant mieux connus. Pour certains il s'agira d'une rechute métastatique, notamment lorsque le score de Gleason initial est  $\geq$  à 8 et/ou en cas d'envahissement des vésicules séminales ; pour d'autres, il s'agira d'une rechute locale, notamment en cas de marges positives (1, 2).

La présence de marges positives sur un spécimen de prostatectomie totale peut exposer à un risque de récurrence biochimique puis de récurrence clinique. Le risque de récurrence biochimique à 5 ans varie cependant de 50 à 80% selon le type de marges positives. La probabilité de récurrence biochimique et clinique liée à l'existence de marges positives augmente avec le stade tumoral (pT3 > pT2), le caractère multifocal et l'étendue de ces marges (3).

Trois essais thérapeutiques randomisés ont montré une réduction du risque de progression biochimique avec une radiothérapie post-opératoire réalisée dans les trois mois qui suivent la prostatectomie radicale (EORTC 22911, ARO 9602, SWOG 8794).

L'étude 22911 de l'EORTC a inclus 1005 patients pT2-3 N0 avec une atteinte capsulaire et/ou une (des) marge positive et/ou une invasion des vésicules séminales : 503 patients ont été surveillés et 502 patients ont reçu une radiothérapie adjuvante à la dose de 60 Gy en 30 fractions (4). Avec un suivi médian de 5 ans il est noté une amélioration de la survie sans récurrence biochimique et une diminution du taux de rechute locale et régionale dans le bras qui reçoit une radiothérapie adjuvante: 52,6% à 74,0% ( $p < 0.0001$ ) et 15,4% à 5,4% ( $p = 0.0009$ ) respectivement. Les effets secondaires étaient plus fréquents dans le bras traité mais sans qu'il y ait de différence de séquelle grade 3. Il n'y a pas actuellement de différence en survie globale.

L'étude ARO 9602/AUO AP 09/95 présentée à l'ASCO 2005 a comparé chez 385 patients après prostatectomie totale une radiothérapie conformationnelle immédiate (60 Gy/30 fractions) à une surveillance. Tous les patients avaient un PSA indosable en post-opératoire (5). Il existe une différence significative en survie sans récurrence biochimique à 5 ans (81% vs 60% ;  $p = 0.001$ ) sans différence en survie globale.

Enfin l'essai RTOG 90-19/ SWOG 8794 a inclus 473 patients pT3 avec soit marges positives soit atteinte des vésicules séminales (6). Avec un recul de 9,7 ans, on retrouve également une différence en survie sans récurrence biochimique (bDFS) sans différence ni en survie sans métastase, ni en survie globale.

Il apparaît donc qu'une radiothérapie adjuvante diminue (ou retarde) le risque de rechute biochimique par rapport à la surveillance. Cependant les patients inclus dans l'essai américain et dans les essais européens n'avaient pas tous un PSA indosable après la chirurgie et les critères d'inclusion étaient très larges. Certains de ces patients avaient des facteurs de risque de rechute à distance élevés (Gleason = 8 et/ou envahissement des vésicules séminales) et pour ceux là un traitement général par hormonothérapie et/ou chimiothérapie est probablement plus justifié. D'autres n'auraient jamais rechuté (cf. bras témoin) et ont donc reçu une radiothérapie inutile (40 à 50% des patients qui ont des marges positives sur la pièce de prostatectomie ne rechutent jamais).

Enfin, dans le bras surveillance beaucoup de patients n'ont pas bénéficié au moment de la rechute biochimique d'un traitement de rattrapage à visée éradicatrice dont on sait qu'il peut rattraper 50 à 70% d'entre eux. En effet, en cas de récurrence, environ 80% des patients, avec une augmentation isolée du PSA et un bilan métastatique négatif, vont répondre à une radiothérapie externe et 50 à 70% de ces patients auront une réponse complète et resteront en vie, indemnes, 5 ans après une radiothérapie de rattrapage.

## 1.2 Données du traitement à évaluer

La question d'un traitement immédiat versus un traitement différé à la rechute biochimique reste donc posée.

Les études préalables ont montré que la dose minimale efficace est de 60 à 66 grays, ce qui correspond à la dose recommandée par l'ASTRO lors de la conférence de consensus de 1997.

Plusieurs essais thérapeutiques contrôlés ont montré qu'une hormonothérapie courte (< à 6 mois) améliorerait les résultats d'une radiothérapie dans les cancers de prostate non opérés. L'essai de D'Amico a comparé une radiothérapie conformationnelle (RTC) à la même RTC associée à une hormonothérapie (HT) de 6 mois (7). Avec un recul médian de 4,5 ans les patients qui recevaient une RTC et une HT ont une amélioration de la survie sans récurrence biochimique (82% vs 57% ;  $p=0,002$ ) et de la survie globale (88% vs 78% ;  $p=0,04$ ). L'étude 86-10 du RTOG montre chez 456 patients qu'une hormonothérapie courte de 4 mois associée à une radiothérapie améliore la survie sans récurrence biochimique pour tous les patients ( $p < 0.0001$ ) et la survie globale lorsque le score de Gleason est < 7 (70% vs 52% ;  $p=0,015$ ) (8).

En situation post-opératoire, deux études randomisées (RTOG 9601 et GETUG 16) testent une association d'hormono-radiothérapie versus une radiothérapie seule en cas de rechute biochimique ; la première vient de se terminer et la seconde est actuellement ouverte aux inclusions. Les résultats ne sont pas encore disponibles (9, 10).

Cet essai de phase III, randomisé, ouvert, multicentrique a pour but de comparer une radiothérapie associée à une hormonothérapie courte en situation adjuvante (trois mois après la prostatectomie radicale) au même traitement délivré précocement en situation de rechute biochimique minimale après prostatectomie radicale (PSA compris entre 0,2 et 2 ng/ml).

L'objectif principal est de vérifier qu'un traitement immédiat diminue le risque d'événement par rapport à un traitement différé au moment de la rechute biochimique et améliorer la survie. Une étude annexe est prévue pour évaluer l'impact des deux stratégies sur la dépendance fonctionnelle chez les hommes de plus de 75 ans qui constituent une proportion importante de ces malades.

## 2. OBJECTIFS DE L'ESSAI

L'étude s'adresse aux patients opérés par prostatectomie radicale pour un cancer de prostate pT3 R1 pN0 ou pNx et avec un PSA post-opératoire indosable. Elle vise à comparer l'efficacité sur la survie sans événement d'un traitement adjuvant post-opératoire systématique par hormonothérapie courte et radiothérapie de la loge de prostatectomie au même traitement délivré au moment de la récurrence biochimique (0,2 ng/ml < PSA < 1 ng/ml).

## 2.1 Objectif principal

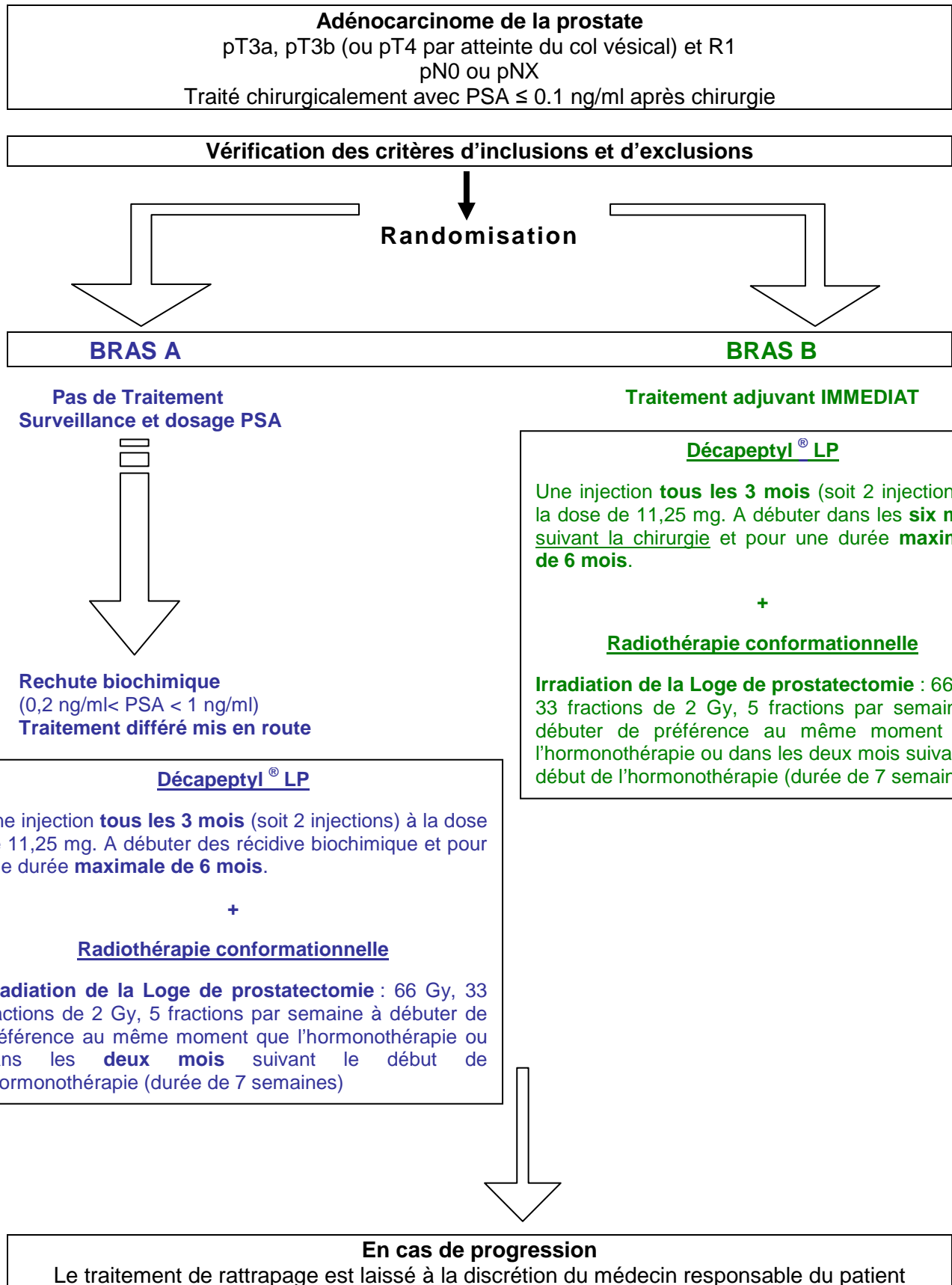
Comparer l'**efficacité** d'une radio-hormonothérapie immédiate après prostatectomie pour lésion pT3 R1 pN0 ou pNX au même traitement donné en situation de récurrence biochimique **sur la survie sans événement à 5 ans**. L'événement d'intérêt est défini par la survenue d'une progression clinique et/ou biochimique documentée ou d'un décès. La survenue d'une première récurrence biochimique isolée dans le bras A « traitement différé » ne sera pas considérée pas comme un événement puisque conditionnant la mise en place de la stratégie thérapeutique : radiothérapie + hormonothérapie différée.

## 2.2 Objectifs secondaires

- Evaluer la survie globale.
- Evaluer la survie spécifique sans métastase.
- Evaluer les toxicités aiguës et tardives.
- Évaluer la qualité de vie.
- Evaluer la dépendance fonctionnelle chez les patients > 75 ans

## 3. METHODOLOGIE

Il s'agit d'un essai ouvert de phase III, multicentrique, randomisé en 2 groupes parallèles **comparant** un bras radiothérapie 66 Gy + hormonothérapie Decapeptyl® LP **précoce** versus un bras radiothérapie 66 Gy + hormonothérapie Decapeptyl® LP **différées à la rechute biochimique**.



## 4. SELECTION DES PATIENTS

### 4.1 Critères d'inclusions

- 1) Patient traité par chirurgie exclusive pour un adénocarcinome prostatique localisé,
- 2) pT3a, pT3b (ou pT4 par atteinte du col vésical) et R1,
- 3) Taux de PSA  $\leq 0,1$  ng/ml après la prostatectomie (dosage à 1 mois confirmé),
- 4) Patient pouvant être traité dans les 6 mois suivant la chirurgie,
- 5) Présence de marges positives (présence des glandes tumorales au contact du contour encré) sur la pièce opératoire,
- 6) Patient pN0 ou pNx : curage ganglionnaire au moment de la prostatectomie négatif ou absence de curage ganglionnaire,
- 7) Patient sans aucun signe clinique ou biochimique de maladie évolutive,
- 8) Patient âgé de plus de 18 ans avec une espérance de vie  $\geq 10$  ans,
- 9) Performance status ECOG = 0 ou 1,
- 10) Affiliation à un régime de sécurité sociale,
- 11) Patient ayant reçu l'information et ayant signé un consentement éclairé

### 4.2 Critères d'exclusions

- 1) Patient ayant un cancer de la prostate d'histologie autre qu'adénocarcinome,
- 2) Patient avec un Gleason  $\geq 8$  et avec atteintes des vésicules séminales,
- 3) Patient pN1 : envahissement ganglionnaire prouvé histologiquement lors du curage initial,
- 4) Patient pT2,
- 5) Castration chirurgicale ou chimique,
- 6) Patient ayant eu un traitement antérieur par hormonothérapie,
- 7) Pas de traitement par radiothérapie dans les 3 Mois suivant la prostatectomie radicale,
- 8) Patient ayant des antécédents de radiothérapie pelvienne,
- 9) Antécédents de cancer (sauf un épithélioma baso-cellulaire cutané) ayant récidivé dans les 5 années précédant la chirurgie,
- 10) Patient présentant une hypertension artérielle grave non contrôlée par un traitement adapté ( $\geq 160$  mm Hg en systolique et/ou  $\geq 90$  mm Hg en diastolique).
- 11) Patient ayant une hypersensibilité connue à la GnRH ou à ses analogues,
- 12) Contre indication aux IM (Intra musculaire)
- 13) Patient déjà inclus dans une autre étude interventionnelle ayant nécessité l'accord d'un CPP,
- 14) Personnes privées de liberté ou sous tutelle ou Impossibilité de se soumettre au suivi médical de l'essai pour des raisons géographiques, sociales ou psychiques

## 5. RANDOMISATION DES PATIENTS

Après vérification des critères d'inclusions et d'exclusions, les patients éligibles ayant signé le formulaire de consentement (annexes 2 et 3) seront randomisés.

La randomisation sera réalisée **au plus tôt 3 mois après la prostatectomie radicale**, et au plus tard **6 mois après cette chirurgie** (validation d'un taux de PSA post-opératoire  $\leq 0,1$  ng/ml sur 2 dosages à 2 mois d'intervalle : 1<sup>er</sup> et 3<sup>ème</sup> mois post-chirurgie).

La randomisation sera réalisée grâce au logiciel TenAléa, par connexion Internet à l'adresse suivante : <https://fr.tenalea.net/rca>. Une fois la randomisation réalisée par l'investigateur déclaré dans l'étude, celui-ci recevra une confirmation automatique par mail sous format pdf. Cette confirmation sera également envoyée automatiquement, à l'Institut Bergonié ainsi qu'au Bureau d'Etudes Cliniques et Thérapeutiques de la Fédération des Centres.

En cas de problème lors de la randomisation, ou d'impossibilité de se connecter au site Internet, l'investigateur contactera l'Institut Bergonié par téléphone ou par fax afin de réaliser la randomisation.

### Unité de Recherche et d'Epidémiologie Cliniques – Institut Bergonié

Fax : 05 56 33 33 81

du lundi au vendredi de 9h à 17h

#### Contacts :

Mme C. DUPOUY (ARC) Tél : 05 56 33 32 53 – e-mail : [dupouy@bergonie.org](mailto:dupouy@bergonie.org)

Mr A. GOBERNA (ARC) Tél : 05 56 33 32 53 – e-mail : [goberna@bergonie.org](mailto:goberna@bergonie.org)

Afin de réaliser la randomisation sur internet, l'investigateur devra renseigner son login et son mot de passe qui lui auront été communiqués lors de la visite de mise en place au centre. Le traitement sera alloué selon les deux modalités suivantes :

- ❶ Bras A : Radiothérapie + hormonothérapie à la rechute Biochimique,
- ❷ Bras B : Radiothérapie + hormonothérapie adjuvante.

Les sujets seront randomisés selon un ratio 1:1. La randomisation sera stratifiée selon :

- Le centre d'inclusion,
- Le stade pT3A versus pT3B,
- Le grade sur pièce de prostatectomie (Gleason grade 4 non prédominant versus grade 4 prédominant).

Du fait du nombre de strates envisagées, une méthode de randomisation par minimisation sera utilisée afin d'éviter un déséquilibre important entre les bras.

Les quelques pourcents de patients pT4 par atteinte du col vésical inclus dans cette étude seront analysés dans le même groupe que les pT3a.

Après la randomisation, le traitement débutera :

- ❶ Bras A : dès la récurrence biochimique,
- ❷ Bras B : au plus tard 6 mois après la prostatectomie.

## 6. TRAITEMENTS

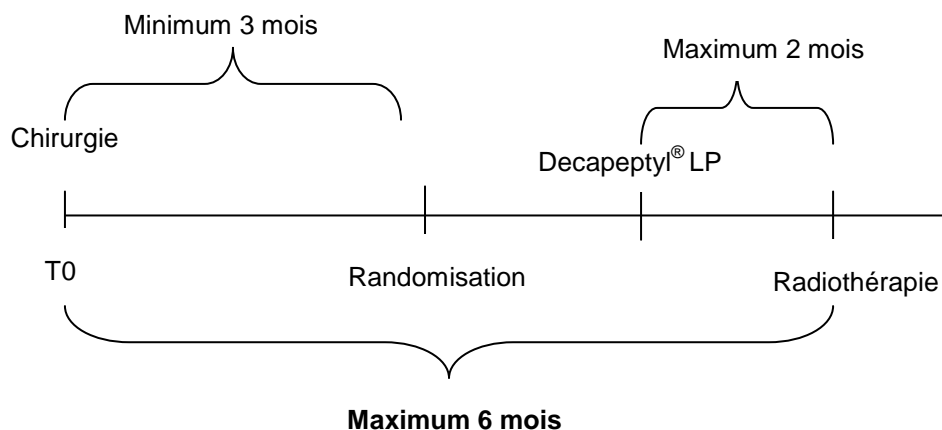
### 6.1 Description des traitements à l'essai

Les patients ayant signé leur consentement reçoivent, à l'issue de l'inclusion, un numéro de randomisation et un bras de traitement lui est alloué.

Dans **le bras A**, le traitement (radiothérapie conformationnelle associée à une hormonothérapie courte de 6 mois par Decapeptyl® LP) devra débuter dès documentation de la récurrence biochimique c'est-à-dire dès que le **PSA sera > 0,2 ng/ml** confirmé par un dosage en élévation à au moins 1 mois d'intervalle et impérativement avant que le PSA soit > 1 ng/ml. Il faut donc confirmer par 1 dosage, le PSA quand il atteint  $PSA \geq 0.2ng/mL$ .

Dans **le bras B**, le même traitement (radiothérapie conformationnelle + hormonothérapie de 6 mois Decapeptyl® LP) devra débuter dans les **6 mois suivant la chirurgie**. La radiothérapie devra débuter de préférence en même temps que l'hormonothérapie et au plus tard dans les **2 mois suivant l'hormonothérapie**.

Tous les patients auront une irradiation de la Loge de prostatectomie : 66 Gy, 33 fractions de 2 Gy, 5 fractions par semaine débutée dans les deux mois suivant le début de l'hormonothérapie (7 semaines)



### 6.2 Conditionnement et étiquetage

L'agoniste de la LHRH (Decapeptyl® LP) sera fournie par le promoteur et en collaboration avec les laboratoires IPSEN.

➔ Ce produit sera conditionné et étiqueté conformément à l'article R.5123 du Code de la Santé Publique et aux Recommandations de l'annexe 13 du guide communautaire des Bonnes Pratiques de Fabrication (révisées et adoptées en juillet 2003 par la Commission Européenne).

→ Le conditionnement, l'étiquetage et les expéditions seront réalisés par Les laboratoires IPSEN qui fournissent le traitement de l'étude.

→ Ce produit sera distribué aux différentes pharmacies des établissements de soins selon les Bonnes Pratiques de Distribution (BPD).

**Une traçabilité du produit utilisé dans le cadre de cette étude clinique, fourni par le promoteur, devra être assurée pendant toute la durée de l'étude.**

Lors des mises en place de l'étude dans les centres il sera remis 2 traitements d'avances permettant de traiter deux patients. Les réapprovisionnements pour les patients randomisés dans le bras B « Traitement immédiat » seront réalisés automatiquement par le promoteur au moment de la randomisation.

En revanche pour les patients du bras A « Traitement différé » une demande de traitement sera à effectuer par fax auprès du promoteur, par le radiothérapeute, dès que les dosages de PSA confirme la première rechute (**PSA sera > 0,2 ng/ml** confirmé par deux dosages en élévation et impérativement avant que le **PSA soit > 1 ng/ml**).

### 6.3 Distribution et comptabilité

La distribution du Decapeptyl® LP aux différentes pharmacies des établissements de santé sera réalisée par les laboratoires IPSEN conformément aux Bonnes Pratiques de Distribution.

Le pharmacien de l'établissement de soins accuse réception de tous les envois en retournant au distributeur un accusé de réception dûment complété.

Les médicaments expérimentaux doivent être stockés dans un local fermé à clés et à accès limité et selon les recommandations du fabricant.

Le pharmacien de l'établissement établira une comptabilité des médicaments délivrés, utilisés, inutilisés et/ou retournés par le patient.

L'attaché de recherche clinique mandaté par le promoteur vérifiera la comptabilité des médicaments fournis et s'assurera qu'un formulaire de comptabilité a été validé et signé par le pharmacien de l'établissement avant toute demande de destruction.

Il sera adressé aux pharmacies des centres investigateurs, 48h après la visite de mise en place, deux traitements d'avance soit 4 injections de Decapeptyl® LP. Un des deux traitements permettra de traiter le premier patient inclus dans le bras B. Le second permettra aux centres d'avoir toujours un traitement d'avance pour le premier patient inclus dans le bras A.

Chaque randomisation d'un nouveau patient dans le bras B entrainera un réapprovisionnement automatique qui sera envoyé par IPSEN directement aux centres.

Comme les patients randomisés dans le bras A seront traités lors de la rechute, il est demandé aux investigateurs des centres d'utiliser le formulaire de **« demande de traitement pour les patients du bras A »** afin que les 2 injections de Decapeptyl® LP soient adressées au plus vite à la pharmacie du centre.

### 6.4 Déroulement du traitement

#### **Bras A : Traitement différé au moment de la récurrence biochimique**

Une surveillance après prostatectomie totale est obligatoire.

Les patients seront suivis par dosage de PSA et examen clinique à 3 mois, 6 mois puis tous les 6 mois.

En **cas de récurrence biochimique** (PSA > 0,2 ng/ml) les patients seront mis sous traitement et recevront une radiothérapie conformationnelle à 66 Gy et une hormonothérapie courte Decapeptyl® LP d'une durée de 6 mois.

**Le traitement devra débuter avant que le PSA ne dépasse 1 ng/ml.**

### **Bras B : Traitement immédiat après randomisation**

les patients tirés au sort dans ce bras de traitement recevront le **même traitement que les patients du bras A** mais cette fois-ci sans **attendre la rechute biochimique. Les patients devront recevoir la radiothérapie dans les 6 mois maximum après la chirurgie.** Le traitement est une association d'une radiothérapie conformationnelle à 66 Gy à une hormonothérapie courte Decapeptyl® LP d'une durée de 6 mois.

#### **6.4.1 Radiothérapie conformationnelle cf. Annexe n°5**

Les patients recevront une radiothérapie conformationnelle qui devra débuter si possible en même temps que l'hormonothérapie ou au plus tard dans les deux mois suivant le début de l'hormonothérapie.

Tous les patients recevront une irradiation de la loge de prostatectomie à la dose de 66 Gy.

**L'irradiation de la loge de prostatectomie** se fera selon les modalités suivantes :

- dose de 66 Gy,
- 33 fractions de 2 Gy,
- 5 fractions par semaine,
- l'irradiation doit être conduite par photons d'énergie au minimum égale à 10MV,
- la technique balistique utilisée est une radiothérapie conformationnelle à quatre champs coplanaires minimums,
- l'homogénéité doit respecter les recommandations de l'ICRU 50/60 (-5, +7%),
- les volumes sont similaires à ceux choisis par le RTOG 96-01 pour faciliter l'interprétation des résultats,
- tous les faisceaux seront traités tous les jours de traitement,
- il est conseillé une irradiation « vessie non vide » et « rectum vide ».

#### **6.4.2 Volumes traités : Loge prostatique cf. Annexe n°5**

Le volume cible anatomo-clinique est basé sur la localisation pré-opératoire de la prostate supposée de volume normal, déterminée sur l'imagerie pré-opératoire et les données anatomo-pathologiques.

#### **6.4.3 Doses cf. Annexe n°5**

La dose par fraction est de 2 Gy délivrée 5 fois consécutivement par semaine pour une dose totale de 66 Gy prescrite à l'isocentre sur la loge prostatique, et en cas d'irradiation pelvienne de 46 Gy sur le pelvis.

#### **6.4.5 Administration de l'hormonothérapie : Décapeptyl® LP**

Les patients recevront une hormonothérapie par un agoniste de la LH-RH appelé le Décapeptyl® LP pendant 6 mois (2 injections à 3 mois d'intervalle) qui débutera dans les 6 mois suivant la chirurgie dans le bras à « traitement immédiat » (bras B) ou après confirmation de la récurrence biochimique (PSA > 0,2 ng/ml) dans le bras « traitement différé » ( bras A).

Le Décapeptyl® LP à 11,25mg se présente sous forme d'une poudre et solvant (Flacon de 2 ml + 1 seringue et 2 aiguilles) pour suspension injectable IM, forme à libération prolongée sur 3 mois.

L'investigateur devra remettre au patient randomisé dans le bras B (traitement immédiat) lors du bilan d'inclusion une première ordonnance correspondant à la première injection, puis une seconde ordonnance correspondant à la seconde injection lors du bilan de fin de radiothérapie. Cette seconde injection sera faite 3 mois après la première soit environ 1 mois et demi après la fin de la radiothérapie.

### 6.5 Traitements concomitants

Tous les traitements de confort sont laissés au libre choix de l'investigateur. Aucun autre traitement anticancéreux cytotoxique ne peut être administré.

### 6.6. Traitements de rattrapage

La prescription d'un traitement de rattrapage est laissée à la discrétion du médecin responsable du patient, mais devra être consignée dans le CRF du patient. En cas de mise en route d'un traitement de rattrapage le patient passera en phase de suivis.

## 7. BILAN D'INCLUSION ET DE SUIVI DES PATIENTS

La surveillance des patients depuis la date d'inclusion jusqu'à la fin de l'étude et le calendrier des évaluations des patients sont décrits en annexe 1.

### 7.1. Bilan d'inclusion

Les patients éligibles pour l'essai et ayant signé leur consentement de participation devront bénéficier d'un bilan initial dans le mois précédant la randomisation. Ce bilan comportera :

- **Examen clinique**
  - Détermination du poids, de la taille, de la tension artérielle,
  - Recueil des antécédents et des co-morbidités,
  - Histoire de la maladie (date de la chirurgie, anatomopathologie, classification, score de Gleason),
  - Indice de performance ECOG (annexe 4),
  - Toucher Rectal.
- **Bilan biologique**
  - Taux sérique de PSA (un dosage postopératoire 1mois après la prostatectomie totale confirmé par un deuxième dosage),
  - Testostéronémie.
- **Bilan d'extension (réalisé avant la chirurgie)**
  - Scanner abdomino-pelvien (facultatif)
  - Scintigraphie osseuse (facultatif)
- **Évaluation de la qualité de vie et de la dépendance fonctionnelle (annexe 10 et 11)**
  - Evaluation de la qualité de vie par auto-questionnaire (EORTC QLQ-C30 et module PR 25)

- Evaluation de la dépendance fonctionnelle par l'échelle IADL de Lawton chez les patients de plus de 75 ans.

Ce(s) questionnaire(s) sera(ont) remis au patient lors de son bilan d'inclusion. Le remplissage devra être fait dans le centre et remis le jour même à l'investigateur ou à l'ARC chargé(e) de l'étude, avant la consultation.

**Pour les patients inclus dans le bras B, ce bilan permettra à l'investigateur de remettre aux patients une ordonnance correspondant à l'administration d'une injection de Decapeptyl® LP à réaliser de préférence en début de radiothérapie. La radiothérapie devra être mise en place dans les 6 mois au plus suivant la chirurgie.**

## 7.2. Bilans de suivi avant le traitement uniquement pour les patients du bras A

Les patients randomisés dans le bras A recevront le traitement à la rechute biochimique. Pour cela des bilans réguliers doivent être institués.

Ces patients seront donc revus pour des bilans de suivi avant traitement (surveillance et traitement différé) : à 3 mois, 6 mois puis tous les 6 mois après la randomisation et ce jusqu'à ce que le PSA  $\geq 0,2$  ng/ml soit confirmé par un dosage supplémentaire en élévation à au moins 1 mois d'intervalle sans dépasser les 2 ng/ml.

- **Examen clinique**
  - Détermination du poids, tension artérielle,
  - Indice de performance ECOG (annexe 4),
  - Toucher Rectal.
- **Bilan biologique**
  - Taux sérique de PSA.

## 7.3. Bilans de suivi pendant le traitement

Les patients seront revus par le radiothérapeute **toutes les semaines** pendant la durée de la radiothérapie, environ 7 semaines de traitement.

- **Examen clinique**
  - Détermination du poids, tension artérielle,
  - Indice de performance ECOG (annexe 4),
  - Recueil des toxicités aiguës selon l'échelle CTC-AE V3 (annexe 8).

Cependant, en fonction de la tolérance, des visites de consultation supplémentaires seront possibles. Tous les examens révélant une toxicité liée au traitement doivent être répétés périodiquement jusqu'à réversion de la toxicité ou jusqu'à ce qu'elle soit présumée irréversible.

## 7.4. Bilans de fin de traitement par radiothérapie

Cette visite sera effectuée la semaine suivant la fin de la radiothérapie soit environ 8 semaines après le début de la radiothérapie

- **Examen clinique**

- Détermination du poids, tension artérielle,
- Indice de performance ECOG (annexe 4),
- Recueil des toxicités aiguës liées à la radiothérapie (CTC-AE V3) (annexe 8),
- Recueil des toxicités liées à l'hormonothérapie (CTC-AE V3) (annexe 8).

- **Examens biologiques**

- Dosage du PSA,
- Dosage de la testostéronémie.

**Au cours de ce bilan qui sera effectué environ 8 semaines après le début de la radiothérapie, l'investigateur remettra aux patients une ordonnance correspondant à l'administration de la seconde et dernière injection de Decapeptyl® LP.**

### **7.5. Bilan de suivi après le traitement pendant 2.5 ans**

Les patients sont suivis tous les **6 mois** après la fin de la radiothérapie et **pendant 2.5 ans** en alternance entre l'urologue référent et le radiothérapeute.

**ATTENTION : La visite de suivi à un an et à deux ans après la fin de la radiothérapie, doivent être effectuées par le radiothérapeute.**

- **Examen clinique**

- Détermination du poids,
- Indice de performance ECOG (annexe 4),
- Recueil des toxicités tardives liées à la radiothérapie (CTC-AE V3) (annexe 8),
- Recueil des toxicités liées à l'hormonothérapie (CTC-AE V3) (annexe 8),
- Toucher Rectal.

- **Bilan biologique**

- Taux sérique de PSA ,
- Testéronémie uniquement à la première consultation de suivi à 6 mois.

En cas de douleurs osseuses non expliquées par une affection intercurrente, **la scintigraphie osseuse est obligatoire.**

En cas d'élévation du PSA après le traitement il est recommandé de réaliser :

→ Scintigraphie osseuse

→ Scanner abdomino-pelvien

Le traitement de rattrapage est laissé à la discrétion du médecin responsable du patient et il sera renseigné dans le CRF du patient.

- **Évaluation de la qualité de vie et de la dépendance fonctionnelle (annexe 10 et 11)**

- L'évaluation de la qualité de vie sera réalisée par l'auto questionnaire EORTC QLQ C30 et le module PR25 qui seront remis aux patients lors de la visite de suivis correspondant à l'évaluation qui aura lieu **2 ans** après la fin de la radiothérapie.

- L'évaluation de la dépendance fonctionnelle sera réalisée par l'échelle IADL chez les patients

de plus de 75 ans à l'inclusion et sera remis aux patients lors de la visite de suivis correspondant à l'évaluation qui aura lieu **2 ans** après la fin de la radiothérapie.

**Pour l'évaluation à 2 ans qui aura lieu lors de la consultation chez le radiothérapeute, les questionnaires seront donnés aux patients avant la consultation et devront être remis après remplissage, au radiothérapeute ou à l'ARC chargé(e) de l'étude, le jour même.**

## 7.6. Bilan de surveillance après 2.5 ans et jusqu'au décès

Après 2.5 ans, les suivis se feront tous **les ans jusqu'au décès**.

- **Examen clinique**

- Détermination du poids,
- Indice de performance ECOG (annexe 4),
- Recueil des toxicités tardives liées à la radiothérapie (CTC-AE V3) (annexe 8),
- Recueil des toxicités liées à l'hormonothérapie (CTC-AE V3) (annexe 8),
- Toucher Rectal.

- **Bilan biologique**

- taux sérique de PSA.

En cas de douleurs osseuses non expliquées par une affection intercurrente, **la scintigraphie osseuse est obligatoire**.

En cas d'élévation du PSA après le traitement il est recommandé d'effectuer :

→ Scintigraphie osseuse

→ Scanner abdomino-pelvien

Le traitement de rattrapage est laissé à la discrétion du médecin responsable du patient et il sera renseigné dans le CRF du patient.

- **Évaluation de la qualité de vie et de la dépendance fonctionnelle (annexe 10 et 11)**

- L'évaluation de la qualité de vie sera réalisée par l'auto questionnaire EORTC QLQ C30 et le module PR25 qui seront remis aux patients lors de la visite de suivis correspondant à l'évaluation qui aura lieu **durant la cinquième année** après la fin du traitement.

- L'évaluation de la dépendance fonctionnelle sera réalisée par l'échelle IADL chez les patients de plus de 75 ans à l'inclusion et sera remis aux patients lors de la visite de suivis correspondant à l'évaluation qui aura lieu **durant la cinquième année** après la fin du traitement.

**Pour l'évaluation à 5 ans qui aura lieu lors de la consultation chez le radiothérapeute, les questionnaires seront donnés aux patients avant la consultation et devront être remis après remplissage, au radiothérapeute ou à l'ARC chargé(e) de l'étude, le jour même.**

## 7.7. Suivi après progression

Après progression, les patients continueront à être suivis pour le recueil de la survie globale au moins 1 fois par an.

## 8. ARRET PREMATURE DU TRAITEMENT

Le traitement peut être arrêté prématurément pour les raisons suivantes :

- toxicité,
- progression de la maladie,
- retrait de consentement,
- perdu de vue,
- violation majeure de protocole.

Dans la mesure du possible, les patients ayant arrêté prématurément leur traitement seront suivis selon les mêmes modalités que les autres patients.

## 9. CRITERES D'ARRET DE L'ESSAI

L'essai peut être suspendu ou arrêté par le promoteur en concertation avec le coordonnateur à la demande de l'Autorité Compétente et /ou du Comité de Protection des Personnes (CPP) pour les raisons suivantes :

- une fréquence et/ou une sévérité inattendue de la toxicité,
- un recrutement insuffisant de patients,
- une qualité de recueil de données insuffisante,
- sur l'avis de l'IDMC ou du Comité de Pilotage de l'étude

## 10. CRITERE D'EVALUATION

### 10.1 Critère principal :

**Le critère principal de jugement est la survie sans événement**, définie par la survenue d'une progression clinique et/ou biochimique documentée ou par la survenue d'un décès.

**La progression biochimique** est définie par : un dosage de PSA  $\geq 0,4$  ng/ml constaté à 6 mois ou plus après la fin de la radiothérapie ou de l'hormonothérapie et confirmé par un nouveau dosage réalisé dans le même laboratoire. **La date du premier dosage anormal sera retenue comme date de progression**

Seront considérés comme échec biochimique :

-une augmentation du Taux de PSA  $\geq$  2ng/ml constatée avant la mise en route du traitement de l'étude

-un dosage de PSA  $\geq$  0.4 ng/ml constaté à 6 mois ou plus après la fin du traitement de l'étude

**L'échec clinique** sera documenté par tout moyen adapté (la scintigraphie osseuse et/ou le scanner abdomino-pelvien ne sont pas obligatoires après une élévation du PSA  $>$  0.4 ng/ml).

En cas de difficulté pour déterminer la date de la progression, un comité indépendant d'experts sera constitué pour procéder à une revue des dossiers litigieux.

**La non réalisation du traitement prévue dans le protocole ou la mise en route d'un traitement non prévu dans le protocole sera considérée comme un échec.**

## 10.2 Critères secondaires :

- La **survie globale** est définie par le temps écoulé entre la date de randomisation et la date du décès quelle qu'en soit la cause. En l'absence de notification de décès, les données de survie seront censurées à la dernière date de dernières nouvelles du patient.
- La **survie spécifique sans métastase** est définie par le temps écoulé entre la date de randomisation et la date retenue pour l'apparition de métastases à distance documentée par imagerie ou biopsie (ou à défaut la date de dernières nouvelles).
- La **toxicité aiguë** sera évaluée au cours et au décours de radiothérapie (à 3 mois) et rapportée grâce à la classification des effets aigus de l'échelle CTCAE. (annexe 8)
- La **toxicité tardive** sera évaluée à chaque bilan de suivi (échelle CTCAE). La toxicité tardive attendue porte principalement sur le rectum et la vessie. L'impact sur la fonction sexuelle, les éventuelles conséquences osseuses, intestinales ou urétrales seront prises en compte également. (annexe 8)
- La **qualité de vie** avant la randomisation à 2 ans et à 5 ans sera évaluée à l'aide de l'auto-questionnaire QLQ-C30 de l'EORTC assorti du module PR25 destiné aux formes localisées du cancer de la prostate. (annexe 10)
- La **dépendance fonctionnelle** avant la randomisation à 2 ans et à 5 ans de l'irradiation sera évaluée à l'aide de l'échelle IADL de Lawton chez les patients âgés de plus de 75 ans au moment de l'inclusion. (annexe 11)

Les questionnaires concernant la qualité de vie, la dépendance fonctionnelle (patient de plus de 75 ans) seront analysés en études annexes.

## 11. DETERMINATION DU NOMBRE DE PATIENTS ET ANALYSE STATISTIQUE

### 11.1 Nombre de sujets nécessaires

D'après les résultats des études EORTC trial 22911 ou ARO 96-02, il est raisonnable de penser que la radiothérapie adjuvante permettrait d'améliorer la survie sans événement à 5 ans de 10 par rapport à la radiothérapie différée (70% versus 60% ) En conséquence, avec une analyse intermédiaire et une analyse de clôture le nombre de patients à inclure, en supposant une période de recrutement de 5 ans et une analyse finale 2 ans ½ après l'inclusion du dernier patient, est de 359 patients par groupe, soit **un total de 718 patients**, avec un

risque alpha fixé à 5% et une puissance de 80% en situation bilatérale. Sous cette hypothèse, **242 événements devraient être notifiés au moment de l'analyse finale (11, 12).**

## 11.2 Analyse statistique

Les analyses statistiques principales seront réalisées à l'Unité de Biostatistique et d'Évaluation des Thérapeutiques (UBET) du Centre Léon Bérard à Lyon, sous la responsabilité de Sylvie Chabaud, responsable statistique, et du Dr David Pérol, responsable de l'UBET.

Des analyses complémentaires pourront être réalisées par l'Unité de recherche et d'épidémiologie cliniques de l'institut Bergonié en collaboration avec l'UBET après avis du comité de rédaction.

### 11.2.1 Définitions des populations d'analyse

L'analyse principale d'efficacité sera réalisée selon le principe de l'intention de traiter, c'est-à-dire l'analyse de tous les patients randomisés dans le bras dans lequel ils ont été alloués lors de la randomisation.

Une analyse per protocole sera également réalisée pour évaluer le critère principal sur les patients ne présentant pas de déviation majeure au protocole.

L'analyse de tolérance sera réalisée sur tous les patients traités.

De manière générale, les données qualitatives seront décrites par leur fréquence et leur pourcentage. Le nombre de données manquantes sera présenté si nécessaire.

Les données quantitatives seront décrites par le nombre de présent, la moyenne, l'écart type, la médiane, le minimum et le maximum, et le nombre de données manquantes si nécessaire.

La date de randomisation sera considérée comme date de référence dans tous les calculs de délai sauf précision contraire.

La durée médiane de suivi sera décrite et comparée entre les bras. Le calcul du recul (suivi) médian des patients sera réalisé selon la méthode de Kaplan-Meier inversée (14).

### 11.2.2 Comparabilité des bras de traitement

Les caractéristiques des patients lors de l'inclusion (démographie, antécédents, histoire de la maladie, bilan biologique) seront analysées. Aucun test statistique ne sera effectué sur ces caractéristiques sauf en cas d'hétérogénéité flagrante entre les deux bras de traitement.

### 11.2.3 Analyse du critère de jugement principal

Le critère de jugement principal est la survie sans événement, calculée de la date de randomisation jusqu'à la date de première mise en évidence d'une progression documentée (telle que définie dans le paragraphe n° 10.1) ou jusqu'à la date de décès quelle qu'en soit la cause, ou jusqu'à la date de dernières nouvelles (données censurées).

La survie sans événement sera évaluée dans chaque bras en utilisant la méthode de Kaplan-Meier (15). Le test du log-rank (16) sera utilisé pour comparer la survie sans progression entre les 2 bras de traitement. Le test statistique sera réalisé en situation bilatérale et au seuil de significativité de 5%. La durée médiane de la survie sans événement sera présentée pour chacun des bras de traitement.

Une analyse multivariée en utilisant le modèle des risques proportionnels de Cox (17) sera réalisée. Une procédure de sélection des variables pas à pas descendante sera utilisée afin de conserver dans le modèle les facteurs indépendants liés à la survie. Les caractéristiques de base des patients ainsi que les variables pronostiques connues seront introduites dans le modèle initial.

#### 11.2.4 Analyse des critères de jugement secondaires

La survie globale sera calculée de la date de randomisation jusqu'au décès quelle qu'en soit la cause ou jusqu'à la date de dernières nouvelles et sera estimée par la méthode de Kaplan-Meier (15).

La survie spécifique sans métastases sera calculée de la date de randomisation jusqu'à la date de l'apparition de métastases à distance.

Des statistiques descriptives seront utilisées pour caractériser et analyser la toxicité aiguë et tardive. Les taux de patients présentant une toxicité par grade, un décès toxique, ou un événement indésirable grave sera décrit.

La qualité de vie sera évaluée à l'aide du questionnaire QLQ-C30 de l'EORTC (18, 19) assorti du module PR25 (20). Une variation absolue des scores de qualité de vie de 10 points sur une échelle de 100 entre l'inclusion et les évaluations ultérieures sera considérée comme cliniquement pertinente (21, 22).

Les scores de dépendance fonctionnelle à l'inclusion, au décours et à distance de l'irradiation seront calculés selon les recommandations propres à l'échelle IADL de Lawton (23).

#### 11.3 Analyses intermédiaires et surveillance de l'essai

Une analyse intermédiaire de l'efficacité et de la tolérance sera réalisée après que la moitié des événements attendus dans l'essai soit apparu (soit après 121 événements). La décision d'arrêt prématuré de l'essai sera prise par un Comité indépendant de surveillance (IDMC), constitué de radiothérapeutes, d'urologues et de statisticiens. Le seuil d'arrêt utilisé lors de l'analyse intermédiaire est défini selon la règle de Peto soit  $\alpha = 0,001$  (13). Le risque de première espèce utilisé pour l'analyse finale sera de  $\alpha = 0,05$ .

Les objectifs de l'analyse intermédiaire sont :

- de permettre un arrêt précoce de l'étude en cas d'apparition de différences importantes au niveau de l'efficacité tout en préservant un seuil de significativité proche de 0,05 pour l'analyse finale. Si l'analyse intermédiaire met en évidence une différence statistiquement significative entre les deux bras de traitement au niveau de la survie sans événement, ou de la survie spécifique sans métastase, le Comité indépendant de surveillance informera le Promoteur de l'éventualité d'un arrêt de l'essai ;
- d'examiner la conformité entre les hypothèses initiales et le taux observé de progression à 5 ans et d'envisager un réajustement du nombre de patients à inclure dans l'essai. Le Comité indépendant de surveillance informera alors le Promoteur de la conduite à tenir vis-à-vis de la poursuite de l'essai ;
- d'examiner les données de tolérance. Si les résultats de l'analyse intermédiaire mettent en évidence l'apparition de problèmes préoccupants au niveau de la tolérance

des traitements de l'essai, le Comité Indépendant de Surveillance informera le Promoteur

## 12 EVENEMENTS INDESIRABLES GRAVES

### 12.1 Définition Générale

***Est considéré comme un événement indésirable grave (EIG) tout événement :***

- Entraînant le décès,
- Mettant en jeu le pronostic vital,
- Entraînant une hospitalisation ou une prolongation d'hospitalisation,
- Provoquant une invalidité permanente ou une incapacité temporaire grave,
- Provoquant une anomalie congénitale, une malformation fœtale ou un avortement,
- Médicalement significatif.

Les termes *invalidité et incapacité* correspondent à tout handicap physique ou psychique temporaire ou permanent, cliniquement significatif et retentissant sur l'activité physique et/ou la qualité de vie du patient.

Est considéré comme *médicalement significatif* tout événement clinique ou résultat de laboratoire considéré comme grave par l'investigateur et ne correspondant pas aux critères de gravité définis ci-dessus. Ils peuvent faire courir un risque au patient et nécessitent une intervention médicale pour prévenir une issue correspondant à l'un des critères de gravité mentionné précédemment (*exemples : surdosages, seconds cancers, grossesses et faits nouveaux peuvent être considérés comme médicalement significatifs*).

***N'est pas considéré comme un événement indésirable grave (EIG) :***

- Une hospitalisation < à 24 heures,
- Une hospitalisation programmée préalablement au début de l'essai et/ou prévue par le protocole (biopsie, chimiothérapie..).

### 12.2 Définition d'un événement indésirable grave attendu (EIG-A)

Un EIG-A est un événement déjà mentionné dans la version la plus récente de la brochure investigateur ou dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) pour les médicaments *ayant déjà une autorisation de mise sur le marché (AMM)*. Cette définition s'applique également au médicament de l'essai lorsqu'il est administré *pour une même population hors indication de l'AMM*.

### 12.3 Définition d'un événement indésirable grave inattendu (EIG-I)

Un EIG-I est un événement non mentionné ou différent par sa nature, son intensité, son évolution par rapport à la brochure investigateur ou au résumé des caractéristiques du produit (RCP) pour les médicaments ayant une autorisation de mise sur le marché (AMM).

### 12.4 Critère d'intensité

Le critère d'intensité ne doit pas être confondu avec le critère de gravité qui sert de guide pour définir les obligations de déclaration.

L'intensité des événements sera estimée selon l'extrait de la classification CTC-AE version 3.0 (cf. annexe 8). L'intensité des événements indésirables non listés dans cette classification sera appréciée selon les qualificatifs suivants :

**Légère (grade 1)** : n'affecte pas l'activité quotidienne habituelle du patient

**Modérée (grade 2)** : perturbe l'activité quotidienne habituelle du patient

**Sévère (grade 3)** : empêche l'activité quotidienne habituelle du patient

**Très Sévère (grade 4)** : impose des mesures de réanimation/ menace le pronostic vital

**Décès (grade 5)**

## 12.5 Conduite à tenir en cas d'événement indésirable grave

L'investigateur informe la pharmacovigilance du Bureau d'Etudes Cliniques et Thérapeutiques (PV-BECT) de tous les **Evènements Indésirables Graves** qu'ils soient imputables ou non à la recherche, qui se produisent durant l'étude ou dans les 30 jours suivant la dernière administration du traitement (radiothérapie et/ou hormonothérapie). Dans l'étude Getug 17 /0702 le traitement étant à libération prolongé sur 3 mois, les EIG doivent être reportés jusqu'à 4mois, après la dernière injection.

Tous les Événements Indésirables Graves retardés (survenant après cette période de 30 jours) considérés comme raisonnablement liés au(x) traitement(s) protocolaire ou à la recherche doivent être déclarés sans limitation de délai.

La déclaration des EIG se fait par envoi par fax, dans les **48 heures** ouvrées suivant leur constatation, à la PV du BECT,

### Bureau d'Etudes Cliniques et Thérapeutiques (BECT) Pharmacovigilance

Tél. : 01 44 23 04 16 – Fax : 01 44 23 55 70

Courriel : [pv-bect@fnclcc.fr](mailto:pv-bect@fnclcc.fr)

**du formulaire de notification d'un EIG** (cf. annexe 7).

L'investigateur notera pour chaque évènement :

- Sa description aussi clairement que possible selon la terminologie médicale,
- L'intensité,
- La date de début et de fin de l'évènement,
- Les mesures entreprises et la nécessité ou non d'un traitement correcteur,
- Si le traitement de l'essai a été interrompu,
- Son évolution. En cas d'évènement non fatal, l'évolution devra être suivie jusqu'à la guérison ou le retour à l'état antérieur ou à la stabilisation d'éventuelles séquelles,
- La relation de causalité entre cet évènement et le traitement à l'essai ou une contrainte liée à la recherche (période sans traitement, examens complémentaires demandés dans le cadre de la recherche etc...),
- La relation de causalité avec le(s) médicaments de l'essai, la pathologie traitée, une autre pathologie ou un autre traitement. L'investigateur doit également joindre au rapport d'évènement indésirable grave, à chaque fois que possible :
  - Une copie du compte-rendu d'hospitalisation ou de prolongation d'hospitalisation,
  - Une copie du rapport d'autopsie,
  - Une copie de tous les résultats d'examens complémentaires réalisés, y compris les résultats négatifs pertinents en y joignant les valeurs normales du laboratoire,
  - Tout autre document qu'il juge utile et pertinent.

Tous ces documents doivent être anonymisés.

Des compléments d'informations pourront être demandés (par fax, par téléphone ou lors d'une visite) par le moniteur.

**Néanmoins, tout événement attendu mais différent par son intensité, son évolution ou sa fréquence sera considéré comme inattendu par la pharmacovigilance.**

## 12.6 Suivi des EIG

L'investigateur est responsable du suivi médical approprié des patients jusqu'à la résolution ou la stabilisation de l'effet ou jusqu'au décès du patient. **Cela peut impliquer parfois que ce suivi se prolonge après la sortie du patient de l'essai.**

Il transmet les informations complémentaires à la PV du BECT à l'aide d'un formulaire de déclaration des EIG (en cochant la case Suivi n° X pour préciser qu'il s'agit d'un follow-up et non d'un rapport initial) dans les 48 heures suivant leur obtention. Il transmet également le dernier suivi à la résolution ou à la stabilisation de l'EIG.

Il conserve les documents concernant l'effet indésirable présumé afin de permettre, en cas de nécessité de compléter les informations précédemment transmises.

Il répond aux demandes d'informations complémentaires de la PV du BECT afin de documenter l'observation initiale.

## 13. COMITE INDEPENDANT DE SURVEILLANCE DE L'ESSAI

La constitution d'un **comité de surveillance de l'essai (IDMC = Independent Data Monitoring Committee)** sera mis en place afin de garantir la protection des patients, de s'assurer que l'essai est conduit de façon éthique, d'évaluer le rapport bénéfice/risque de l'essai et d'assurer la revue indépendante des résultats scientifiques en cours ou à la fin de l'essai. Le rôle de ce comité est consultatif auprès du Promoteur à qui il revient de prendre la décision finale de la mise en place des recommandations proposées par ce comité.

L'étude sera encadrée et surveillée par un **comité de pilotage** composé de membres participants à l'étude (oncologues, radiothérapeutes, chirurgiens, urologues, radiologues, pathologistes, statisticien, attaché de recherche clinique) qui s'assure de la mise en place et du suivi régulier de l'étude. Il garantira la protection des patients, s'assurera que l'étude est conduite de façon éthique, évaluera le rapport bénéfice/risque de l'étude

## 14. ASSURANCE QUALITE

Afin de garantir l'authenticité et la crédibilité des données conformément aux BPC, le promoteur met en place un système d'assurance qualité qui comprend :

- la gestion de l'essai selon les procédures de la Fédération,
- le contrôle qualité des données du site investigateur par le moniteur dont le rôle est de vérifier la concordance et la cohérence des données du cahier d'observation par rapport aux documents-sources,
- l'audit éventuel de centres investigateurs,
- la revue centralisée de certains critères du protocole (ex : date de l'événement).

## 15. GESTION OPERATIONNELLE DE L'ETUDE

La **gestion opérationnelle** de l'étude sera assurée par Le Bureau d'Etudes Clinique et



Centre  
d'Investigation  
Clinique en  
Cancérologie

PAC GETUG – GETUG 17/0702 - N°EudraCT : 2007-002495-34



Thérapeutique (BECT) de la Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC)

La **randomisation** sera effectuée par les centres directement sur internet.

La **gestion des données** (saisie + data management) sera assurée par l'Unité de Recherche et d'Epidémiologie Cliniques de l'Institut Bergonié. Elle sera réalisée par le logiciel Macro. Le traitement des données sera réalisé conformément aux principes directeurs annexes des systèmes informatiques du Guide des Bonnes Pratiques Cliniques de la Communauté Européenne

Le **recueil des données**, sera réalisé, dans un cahier d'observation. Seuls les investigateurs, ainsi que les attachés de recherche clinique (ARC) désignés par le centre, seront habilités à renseigner les données du CRF.

Le **Monitoring** de l'étude sera réalisé par un ARC désigné par le promoteur. Il sera à la disposition des investigateurs pour la conduite de l'étude et s'assurera que l'étude se déroule conformément au protocole. L'ARC promoteur fera une visite de mise en place de l'étude dans chaque centre ayant signé une convention avec le promoteur. Il réalisera également des visites de monitoring en fonction du nombre de patient inclus dans le centre. Lors de ces visites, il vérifiera 100% des données reportées dans le cahier d'observation par rapport au dossier source. Le consentement ainsi que les critères de sélection seront également contrôlés. Une fois conformes, il récupérera les pages du cahier d'observation (CRF) qu'il transmettra au data management. L'ARC mettra à jour également les classeurs centres et fera des visites à la pharmacie des centres afin de comptabiliser les traitements administrés et en stocks.

## 16. PROPRIETES DES DONNEES ET CONFIDENTIALITE

L'investigateur s'engage, pour lui-même et pour toutes les personnes amenées à suivre le déroulement de l'essai, à garantir la confidentialité de toutes les informations fournies par la Fédération Nationale de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC) jusqu'à la publication des résultats de l'essai. Cette obligation de confidentialité ne s'appliquera pas aux renseignements que l'investigateur sera amené à communiquer aux patients dans le cadre de leur participation à l'essai ni aux informations déjà publiées.

L'investigateur s'engage à ne pas publier, divulguer ou utiliser, de quelque façon que ce soit, directement ou indirectement, les informations scientifiques ou techniques en relation avec l'essai.

Néanmoins, conformément à l'article R 5121-13 du Code de la Santé Publique, le centre et l'investigateur pourront donner des informations relatives à l'essai :

- au ministre chargé de la santé,
- aux médecins inspecteurs de santé publique,
- aux pharmaciens inspecteurs de santé publique,
- au Directeur Général et aux inspecteurs de l'Afssaps.

L'essai ne pourra faire l'objet d'aucun commentaire écrit ou oral sans l'accord du promoteur ; l'ensemble des informations communiquées ou obtenues pendant la réalisation de l'essai appartenant de plein droit à la Fédération Nationale de Lutte Contre le Cancer qui pourra librement en disposer.

## 17. REGLES DE PUBLICATIONS



Centre  
d'Investigation  
Clinique en  
Cancérologie

PAC GETUG – GETUG 17/0702 - N°EudraCT : 2007-002495-3 4



Toutes les informations résultant de cet essai sont considérées comme confidentielles, au moins jusqu'à ce que l'analyse appropriée et le contrôle par le promoteur, l'investigateur coordonnateur et le statisticien de l'essai soient achevés.

Toutes publications, abstracts ou présentations comprenant les résultats de l'essai doivent être soumis pour approbation au promoteur (FNCLCC).

Par ailleurs, toutes communications, manuscrits ou présentations doivent comporter une rubrique qui mentionne impérativement la FNCLCC, la Ligue nationale Contre le Cancer, toutes les institutions, les investigateurs, les groupes coopérateurs, les sociétés savantes qui ont contribué à la réalisation de l'essai, de même que les organismes qui ont supporté financièrement la recherche.

L'investigateur coordonnateur de l'essai sera le signataire principal de la communication et le rédacteur du document, il peut éventuellement déléguer cette tâche à une autre personne.

Les investigateurs suivants seront cités au prorata du nombre de patients recrutés quelque soit le groupe coopérateur et ensuite un représentant de chaque groupe coopérateur parmi les centres investigateurs ayant le plus recrutés.

Le ou les statisticiens de l'essai ainsi qu'un représentant du promoteur seront également cités.

De même, les publications des résultats annexes (étude sur la qualité de vie ou dépendances fonctionnelle) comporteront le nom de la personne ayant réalisé le travail annexe ainsi que les noms de toutes les autres personnes concernées par ce travail annexe.

## **18. ASPECTS ETHIQUES ET REGLEMENTAIRES**

L'essai clinique doit être conduit conformément :

- aux principes éthiques de la dernière version en vigueur de la déclaration d'Helsinki,
- aux Bonnes Pratiques Cliniques de la Conférence Internationale d'Harmonisation (ICH–E6, 17/07/96),
- à la Directive Européenne (2001/20/CE) sur la conduite des essais cliniques,
- à la loi Huriet (n° 88-1138) du 20 décembre 1988 relative à la Protection des Personnes se prêtant à la Recherche Biomédicale et modifiée par la loi de Santé Publique (n° 2004-806) du 9 août 2004,
- à la loi Informatique et Libertés n° 78-17 du 6 janvier 1978 modifiée par la loi n° 2004-801 du 6 août 2004 relative à la protection des personnes physiques à l'égard des traitements de données à caractère personnel,
- à la loi bioéthique n° 2004-800 du 6 août 2004.

### **18.1 Comité de Protection des Personnes**

Avant de réaliser une recherche biomédicale sur l'être humain, le promoteur est tenu d'en soumettre le projet à l'avis de l'un des comités de protection des personnes compétents pour le lieu où l'investigateur coordonnateur exerce son activité.

La demande d'avis du projet de recherche biomédicale est adressée au comité par le promoteur.



Centre  
d'Investigation  
Clinique en  
Cancérologie

PAC GETUG – GETUG 17/0702 - N°EudraCT : 2007-002495-3 4



Les demandes de modifications substantielles des projets initiaux sont également adressées par le promoteur du comité pour avis.

## 18.2 Autorité compétente

Avant de réaliser ou de faire réaliser une recherche biomédicale le promoteur de cette recherche adresse une demande d'autorisation à l'autorité compétente.

Le délai d'instruction de la demande d'autorisation, à l'exception des produits de thérapie cellulaire dont le délai est de 90 jours et les produits de thérapie génique dont le délai est de 120 jours, ne peut excéder 60 jours à compter de la date de réception du dossier complet. Dans les 30 jours à compter de la date de réception du dossier complet l'autorité compétente notifie au promoteur si elle a des objections motivées à la mise en œuvre de la recherche et en informe le comité de protection des personnes concerné.

## 18.3 Information et Consentement des participants

Préalablement à la réalisation d'une recherche biomédicale sur une personne, le consentement libre, éclairé et écrit de celle-ci doit être recueilli après qu'elle ait été informée, par l'investigateur lors d'une consultation et après un délai de réflexion suffisant.

**L'information destinée aux participants** de l'essai doit comprendre l'ensemble des éléments définis dans la loi de santé publique du 9 août 2004 et doit être écrite de façon simple, dans un langage compréhensible par le patient (cf. annexe 2). Après en avoir pris connaissance, le participant devra parapher toutes les pages de cette fiche d'information, l'original sera classé dans le classeur investigateur et le double sera remis au participant à la recherche.

**Le formulaire de consentement** doit être daté et signé personnellement par le participant à la recherche et l'investigateur (original archivé par l'investigateur, une copie sera remise au participant à la recherche).

**Les formulaires d'information et de consentement éclairé** (annexe 2 et 3) doivent être associés sur un même document afin de s'assurer que la totalité de l'information est donnée au participant à la recherche

## 18.4 Responsabilités du promoteur

Le promoteur de l'essai clinique est la personne physique ou morale qui prend l'initiative de la recherche biomédicale sur l'être humain, en assure la gestion et vérifie que son financement est prévu.

Le promoteur doit être établi dans la communauté européenne ou à défaut disposer d'un représentant légal dans un état membre.

Les principales responsabilités du promoteur sont :

- l'obligation de souscription d'une assurance de responsabilité civile,
- l'enregistrement de l'essai dans la base de données européenne et l'obtention du n° **EudraCT** (European Drug Regulatory Authorities Clinical Trials),
- la demande d'avis du projet initial et des amendements substantiels auprès du comité de protection des personnes (CPP),
- la demande d'autorisation du projet initial et des amendements substantiels auprès de l'autorité compétente,

- l'information de l'essai aux directeurs d'établissements, aux investigateurs et aux pharmaciens,
- la déclaration à l'autorité compétente Afssaps et EMEA (base de données européenne de pharmacovigilance, **Eudravigilance**) de toute suspicion d'évènement indésirable grave inattendu en relation avec un des traitements de l'essai et la transmission de cette information au CPP et aux investigateurs de l'essai,
- la déclaration annuelle du rapport de sécurité à l'autorité compétente et au CPP,
- la déclaration à l'autorité compétente du début et de la fin de l'essai,
- la rédaction du rapport final de l'essai
- l'information des résultats de l'essai à l'autorité compétente, au CPP et aux participants à la recherche,
- l'archivage des documents essentiels de l'essai dans le classeur promoteur pour une durée minimale de 15 ans après la fin de la recherche.

### 18.5 Responsabilités des investigateurs

L'investigateur principal de chaque établissement concerné s'engage à conduire l'essai clinique conformément au protocole qui a été approuvé par le CPP et l'autorité compétente.

L'investigateur ne doit apporter aucune modification au protocole sans l'autorisation écrite du promoteur et sans que le CPP et l'autorité compétente ait donné leur autorisation sur les modifications proposées.

Il est de la responsabilité de l'investigateur principal :

- de fournir au promoteur son curriculum vitae ainsi que ceux des co-investigateurs,
- d'identifier les membres de son équipe qui participent à l'essai et de définir leurs responsabilités,
- d'assurer le recrutement des patients après autorisation du promoteur,

Il est de la responsabilité de chaque investigateur :

- de recueillir le consentement éclairé daté et signé personnellement par le participant à la recherche avant toute procédure de sélection spécifique à l'essai,
- de compléter régulièrement les cahiers d'observation (CRF) pour chacun des patients inclus dans l'essai et de laisser à l'Assistant de Recherche Clinique (ARC) mandaté par le Promoteur un accès direct aux documents-source afin que ce dernier puisse valider les données du CRF,
- de dater, corriger et de signer les corrections des CRF pour chacun des patients inclus dans l'essai,
- d'accepter les visites régulières du moniteur et éventuellement celles des auditeurs mandatés par le promoteur ou des inspecteurs des autorités de tutelle.

Toute la documentation relative à l'essai (protocole, consentements, cahiers d'observation, dossier investigateur, etc...), ainsi que les documents originaux (résultats de laboratoire, radiologies, comptes-rendus de consultations, rapports d'exams cliniques, etc.) est considérée comme confidentielle et doit être détenue dans un lieu sûr. L'investigateur Principal devra conserver les données ainsi qu'une liste d'identification des patientes pendant une durée minimale de 15 ans après la fin de l'étude



Centre  
d'Investigation  
Clinique en  
Cancérologie

PAC GETUG – GETUG 17/0702 - N°EudraCT : 2007-002495-3 4



## 18.6 Fédération des Comités de Patients pour la Recherche Clinique en Cancérologie

La Fédération des Comités de Patients pour la Recherche Clinique en Cancérologie (FCPRCC) a été créée à l'initiative de la Fédération des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC) et de la Ligue Nationale Contre le Cancer afin de relire les protocoles d'essais cliniques en cancérologie. Cette Fédération des Comités de Patients, coordonnée par le Bureau d'Etudes Cliniques et Thérapeutiques (BECT) de la FNCLCC, regroupe à la fois les comités de patients de la Ligue ainsi que d'autres établissements de santé. Elle s'engage à relire le protocole et à proposer des améliorations portant notamment sur la qualité de la lettre d'information, la mise à disposition d'un plan de traitement et de surveillance, la suggestion de mesures visant à améliorer le confort des patients.

## 19. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Kupelian PA, Katcher J, Levin HS, Klein EA. Stage T1–2 prostate cancer: a multivariate analysis of factors affecting biochemical and clinical failures after radical prostatectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997 ; 37: 1043-52.
2. Grossfeld GD, Chang JJ, Broering JM, Miller DP, Yu J, Flanders SC, Henning JM, Stier DM, Carroll PR. Impact of positive surgical margins on prostate cancer recurrence and the use of secondary cancer treatment : data from the capsure database. *J Urol* 2000 ; 163 : 1171-1177.
3. Han M, Partin AW, Zahurak M, Piantadosi S, Epstein JI, Walsh PC. Biochemical (prostate specific antigen) recurrence probability following radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. *J Urol* 2003 ; 169 : 517-523.
4. Bolla M, van Poppel H, Collette L, et al. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy (EORTC Trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005 ; 366 : 572-78.
5. Wiegel T, Bottke D, Willich N, Piechota HJ, Souchon R, Stoeckle M, Ruebe C, Hinke A, Hinkelbein W, Miller K. Phase III results of adjuvant radiotherapy (RT) versus « wait and see » (WS) in patients with pT3 prostate cancer following radical prostatectomy (RP) (ARO 96-02/AUO AP 09/95). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005. *J Clin Oncol* 2005 ; 23 : 16S (suppl) : 4513.
6. Swanson G, Thompson I, Tangen C, Miller G, Lucia M, Troyer D, Paradelo J, Chin J, Messing E, Canby-Higano E. Phase III Randomized Study of Adjuvant Radiation Therapy versus Observation in Patients with Pathologic T3 Prostate Cancer (SWOG 8794). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005 ; 63 : S1-S1.
7. D'Amico AV, Manola J, Loffredo M, et al. 6-Month androgen suppression plus radiation therapy vs radiation therapy alone for patients with clinically localized prostate cancer: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004 ; 292 : 821-827.
8. Pilepich M, Winter K, John M, et al. Phase III radiation therapy oncology group (RTOG) trial 86-10 of androgen deprivation adjuvant to definitive radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001 ; 50 : 1243-1252.
9. GETUG 16 (<http://www.fnclcc.fr>).
10. <http://www.controlled-trials.com/isrctn/trial/PROSTATE%7CCANCER/0/24991896.html>
11. Lakatos E, Lan KKG. A comparison of sample size methods for the log-rank statistics. *Stat Med* 1992, 11:179-91.
12. Collett D. *Modelling Survival Data in Medical Research*. Chapman & Hall, 1994. Section 9.2.
13. Geller NL, Pocock SJ. Interim analyses in randomized clinical trial: ramifications and guidelines for practitioners. *Biometrics* 1987; 43: 213-23,
14. Schemper M, Smith TL. A note on quantifying follow-up in studies of failure time. *Control Clin Trials* 1996; 17: 343-6.
15. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958; 53: 457-81.
16. Peto R, Pike MC, Armitage P, et al. Design and analysis of randomized clinical trials requiring prolonged observation of each patient. II. Analysis and examples *Br J Cancer* 1977; 35: 1-39.
17. Cox DR, Regression model and lifer tables (with discussion). *J R Stat Soc [B]* 1972; 34: 187-220.
18. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85:365-76.
19. EORTC QLQ-C30 scoring manual 2nd edition. EORTC Quality of Life Study Group. Brussels 1999.
20. Borghede G, Sullivan M. Measurement of quality of life in localized prostatic cancer patients treated with radiotherapy. Development of a prostate cancer-specific module



Centre  
d'Investigation  
Clinique en  
Cancérologie

PAC GETUG – GETUG 17/0702 - N°EudraCT : 2007-002495-3 4



- supplementing the EORTC QLQ-C30. Qual Life Res 1996; 5:212-22.
21. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. J Clin Oncol 1998; 16:139-44.
  22. Osoba D, Bezjak A, Brundage M, Zee B, Tu D, Pater J. Quality of Life Committee of the NCIC CTG. Analysis and interpretation of health-related quality-of-life data from clinical trials: basic approach of The National Cancer Institute of Canada. Eur J Cancer 2005 41:280-7.
  23. Lawton MP. Instrumental Activities of Daily Living (IADL) Scale: Self-reported version. Psychopharmacol Bull 1988;24:789-91.



Centre  
d'Investigation  
Clinique en  
Cancérologie

PAC GETUG – GETUG 17/0702 - N°EudraCT : 2007-002495-3 4



# ANNEXES

### Annexe 1 – Tableau récapitulatif des investigations

VISITES	Bilan inclusion	Bilan de surveillance Avant trt	Bilan de suivi pendant le traitement BRAS A et B							Bilan de fin radio	Suivis pdt 2.5 ans	Suivis Après 2.5 ans	Suivis après Progression
			Uniquement BRAS A <sup>(3)</sup>	V1	V2	V3	V4	V5	V6				
Visites n°	V0	Uniquement BRAS A <sup>(3)</sup>	Sem1	Sem2	Sem3	Sem4	Sem5	Sem6	Sem7	BRAS A et B			
DATES DES VISITES	J0												
Critères d'inclusion / non inclusion	X												
Consentement éclairé signé	X												
Randomisation (R)	X												
<b>TRAITEMENT</b>													
Radiothérapie 66 Gy			X	X	X	X	X	X	X				
Decapeptyl® LP			X (2 injections à 3 mois d'intervalle)										
<b>EXAMEN CLINIQUE</b>													
Poids / ECOG	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
ATCD / co-morbidités/histoire maladie	X												
Tension Artérielle	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			
Effets indésirables aigus et/ou tardifs			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Toucher Rectal	X										X	X	
Statut vital du patient													X
<b>EXAMEN PARACLINIQUE</b>													
Scanner abdomino-pelvien*	X(1)										X	X	
Scintigraphie osseuse**	X(1)										X	X	
<b>BILAN BIOLOGIQUE</b>													
PSA	X(2)	X(3)								X	X	X	
Testostéronémie	X									X	X(4)		
<b>QUESTIONNAIRES</b>													
QLQ-C30 et PR 25	X										X***	X***	
IADL pour les patients de plus de 75 ans	X										X***	X***	

- (1) facultatif, fait avant chirurgie
- (2) Taux sérique de PSA (un dosage post op 1 mois après la prostatectomie totale confirmé par un deuxième dosage).
- (3) Bras A uniquement = à 3 mois 6 mois puis tous les 6 mois après la randomisation et jusqu'à rechute biochimique
- (4) uniquement à la première consultation de suivis à 6 mois
- (5) bilan réalisé environ 8 semaines après le début de la radiothérapie
- \* Facultatif à l'inclusion, recommandée en cas d'augmentation du PSA.
- \*\* Facultatif à l'inclusion, recommandée en cas d'augmentation du PSA ou en cas de douleurs osseuses non expliquées par une affection intercurrente
- \*\*\* Auto-questionnaires remis aux patients à 2 ans et durant la cinquième année après la fin de la radiothérapie par le radiothérapeute

## Annexe 2 – Note d'information patient

### NOTE D'INFORMATION<sup>(1)</sup> DESTINÉE AUX PERSONNES PARTICIPANT AU PROTOCOLE DE RECHERCHE BIOMÉDICALE (GETUG 17 / 0702 N° EUDRACT = 2007-002495-34)

(1) *Toutes les pages de cette note d'information doivent être paraphées par le participant à la recherche et l'investigateur.*

**Titre de l'essai :** *Étude randomisée multicentrique comparant une radiothérapie adjuvante immédiate associée à une hormonothérapie courte par analogue LH-RH (Décapeptyl® LP) vs une radiothérapie différée à la rechute biochimique associée à une hormonothérapie courte par analogue LH-RH (Décapeptyl® LP) chez les patients opérés d'un cancer de la prostate pT3 R1 pN0 ou pNX, de risque intermédiaire.*

Promoteur : Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC), 101 rue de Tolbiac, 75654 PARIS cedex 13

Investigateur coordonnateur : Dr Pierre RICHAUD, Institut Bergonié, service de radiothérapie, 229 cours de l'Argonne 33076 Bordeaux ;

Monsieur,

Votre médecin vous a proposé de participer au protocole de recherche biomédicale Getug 17/0702 concernant le traitement de votre maladie.

Nous vous proposons de lire attentivement cette note d'information qui tente de répondre aux questions que vous seriez susceptible de vous poser avant de prendre votre décision de participation.

Vous pourrez à tout moment durant l'essai vous adresser à votre médecin pour lui poser toutes questions complémentaires.

#### **1) Quel est l'objectif de la recherche ?**

Votre médecin vous a expliqué que vous êtes porteur d'un cancer de la prostate qui a été traité par prostatectomie (ablation de la prostate). Un traitement complémentaire à la chirurgie peut être indiqué dans votre cas. Ce traitement est basé sur une radiothérapie (7 semaines) associée à une hormonothérapie courte (6 mois). Le moment opportun de ce traitement n'est pas encore établi avec certitude. On ne sait pas actuellement s'il est préférable en terme d'efficacité et de tolérance d'effectuer ce traitement systématiquement quelques mois après la chirurgie ou si au contraire, il est préférable de surveiller votre état de santé, par des examens cliniques et des dosages de PSA régulier et de ne débiter le traitement que lorsque le PSA dépasse 0,2 ng/ml.

*Paraphe participant : .....*

**Document en duplicate : conserver l'original signé dans le classeur investigateur et remettre le double au participant à la recherche**

L'objectif de cette recherche est donc d'étudier l'intérêt de débiter ce traitement de façon précoce (c'est-à-dire avant tout signe de récurrence biochimique) plutôt qu'au moment de la récurrence, ceci pour éviter l'éventuelle progression de votre maladie.

## **2) Quelle est la méthodologie ?**

Il s'agit d'un essai national, randomisé, de phase III, associant une hormonothérapie courte à une radiothérapie concomitante. La moitié des patients recevront ce traitement immédiatement après leur entrée dans l'étude, l'autre moitié ne recevront le traitement que lorsque le PSA deviendra dosable. Cette étude prévoit de traiter 718 malades porteurs de la même maladie que vous. Vous serez tous traités avec la même séquence thérapeutique. Cet essai sera conduit dans plusieurs établissements de soins en France environ une quarantaine et la durée d'inclusion dans l'étude est estimée à cinq ans.

## **3) Quels sont les bénéfices attendus ?**

Si certaines des études antérieures ont montré que l'adjonction d'une hormonothérapie à une radiothérapie retardait l'évolution de la maladie dans certaines formes de cancer de la prostate, le moment opportun pour démarrer ce type de traitement dans votre cas n'est pas encore établi avec certitude.

Le bénéfice que vous pourriez obtenir de votre participation à l'étude pourrait être d'augmenter les chances de stopper ou de retarder l'évolution de votre maladie et ainsi d'augmenter votre survie sans maladie à 5 ans.

## **4) Quel est le déroulement du traitement de l'étude ?**

Après la chirurgie et selon les résultats de l'analyse de votre prostate un bilan sera réalisé avec un dosage de PSA. Si vous décidez de participer à l'étude, après signature du consentement éclairé et s'il n'existe pas de contre-indication il vous sera alors proposé après un tirage au sort soit le :

- **BRAS de traitement A** = Une surveillance régulière de votre PSA et de votre état clinique général jusqu'à ce que votre PSA dépasse les 0,2 ng/ml. A ce moment, un traitement par hormonothérapie courte (6 mois) par Décapeptyl<sup>®</sup> LP associé à une radiothérapie de la région prostatique à 66 Gy vous sera instauré.
- **BRAS de traitement B** = Un traitement immédiat, le même traitement que le bras A, associant une hormonothérapie courte (6 mois) Décapeptyl<sup>®</sup> LP à une radiothérapie de la région prostatique à 66. Ce traitement devra débiter dans les 6 mois suivant votre chirurgie de la prostate et sera indépendant de votre taux PSA.

*Paraphe participant : .....*

**Document en duplicate : conserver l'original signé dans le classeur investigateur et remettre le double au participant à la recherche**

**La radiothérapie** est un traitement local du cancer qui a pour but de détruire les cellules cancéreuses localisées au niveau de la prostate au moyen de rayons. Ces rayons sont produits par une source radioactive externe et sont dirigés vers la prostate. La technique d'irradiation employée, utilisée en pratique courante dans l'irradiation de la prostate, permet de visualiser de la façon la plus précise possible les tissus à traiter et les organes à protéger (radiothérapie dite conformationnelle). L'utilisation d'un scanner en position de traitement permettra de déterminer au mieux le volume d'irradiation.

**La durée du traitement par radiothérapie est d'environ 7 semaines**, à raison de 5 séances de radiothérapie par semaine. La dose d'irradiation à chaque séance sera de 2 Gy (le Gray (Gy) est l'unité de dose de rayonnement absorbé par vos tissus). La **dose totale** d'irradiation pour l'ensemble du traitement sera de **66 Gy**.

Les séances de **radiothérapie** seront effectuées en **ambulatoire**, et sauf exception, ne nécessiteront aucune hospitalisation. Vous serez suivi chaque semaine que durera la radiothérapie par votre médecin radiothérapeute référent. En fonction de votre état, votre médecin vous prescrira un mode de transport approprié pour vous rendre aux séances de radiothérapie (véhicule personnel, transports en commun, VSL).

**L'hormonothérapie** est un traitement qui agit sur l'ensemble du corps et qui est généralement utilisé le cancer de la prostate. Le cancer de la prostate est un cancer hormonosensible, c'est-à-dire que le développement des cellules cancéreuses est stimulée par une hormone appelée testostérone. Dans le cadre de cette recherche, le traitement hormonal consiste en l'administration d'un médicament appelé Décapeptyl® LP .Il agit en bloquant la production de testostérone afin de ralentir ou de stopper la croissance de la tumeur.

**Deux injections de Décapeptyl® LP par voie intramusculaire** seront effectuées à trois mois d'intervalle, la première injection étant réalisée de préférence au début de la radiothérapie, la seconde 3 mois après la première injection.

Bien entendu ce traitement vous sera fourni gratuitement par la pharmacie de l'Établissement (il vous faudra rapporter les boîtes de médicaments vides ou non utilisées à la fin du traitement).

### **5) Quels sont les risques prévisibles ?**

La radiothérapie comme tous les médicaments peuvent être responsables d'effets secondaires indésirables. Ceux-ci sont connus par les médecins qui vous surveilleront et vous donneront soit des traitements préventifs (anti-nauséeux, anti-vomissements, crème locale), soit des traitements curatifs. Signalez tout effet auprès de votre médecin.

**Paraphe participant :** .....

**Document en duplicata : conserver l'original signé dans le classeur investigateur et remettre le double au participant à la recherche**

**Au cours de la radiothérapie**, les organes proches de la prostate, particulièrement la vessie et le rectum, reçoivent une irradiation à l'origine d'inconfort ou d'effets secondaires (besoins d'uriner plus fréquents, gêne ou sensation de brûlure en urinant, selles plus fréquentes ou plus molles que d'habitude, gaz abondants). Ces symptômes disparaissent en quelques jours ou semaines après la fin de la radiothérapie.

Dans les années qui suivent l'irradiation, des saignements du rectum, le plus souvent peu abondants et transitoires peuvent survenir. Ces saignements peuvent justifier des examens complémentaires tels que la fibroscopie pour vérifier qu'ils sont bien la conséquence de la radiothérapie. Si nécessaire un traitement local vous sera prescrit (lavements, lasers, ...).

Par ailleurs, la radiothérapie peut être associée à une diminution de la fréquence et de la qualité des érections.

**L'hormonothérapie** par Décapeptyl® LP utilisé depuis plus de 20 ans a des effets secondaires bien connus qui disparaissent le plus souvent à la fin du traitement. Cette molécule entraîne fréquemment une absence de désir et une impuissance. Elle peut entraîner également des bouffées de chaleur, une prise de poids, une sensation de tension des seins, des variations de la tension artérielle, des éruptions cutanées. Habituellement ces troubles disparaissent au cours du traitement ou après son arrêt. Enfin des épisodes de douleurs articulaires ont été décrits.

**La radiothérapie comme l'hormonothérapie** peuvent être responsables d'une sensation de fatigue en général modérée et transitoire.

Tous les effets décrits sont attendus. Dans tous les cas, parlez-en à votre médecin. Pendant toute la durée de l'irradiation, vous serez vu chaque semaine par votre médecin radiothérapeute qui vous interrogera sur la tolérance et les effets secondaires des traitements. Il vous proposera une prise en charge adaptée de ces effets secondaires, le plus souvent par des conseils diététiques et d'hygiène de vie, parfois des médicaments anti septique urinaire, anti diarrhéique ou des antalgiques et anti-inflammatoires pourront vous être prescrit afin de faire disparaître les symptômes, ou tout au moins de les atténuer pour les rendre acceptables.

## **6) Quelle sera la durée de votre participation ?**

La durée totale du traitement est de 6 mois pour l'hormonothérapie dont 7 semaines pour la radiothérapie. L'hormonothérapie est délivrée sous forme retard, avec une première injection au début du traitement puis une seconde injection 3 mois après la première. Le traitement hormonal est donc actif pendant une durée totale de 6 mois.

Le suivi médical et biologique régulier est programmé pour une période d'au moins 5 ans.

**Paraphe participant : .....**

**Document en duplicata : conserver l'original signé dans le classeur investigateur et remettre le double au participant à la recherche**

## **7) Quel est votre calendrier de suivi médical ? Quelles sont les contraintes liées à la recherche ?**

### **Visite de sélection :**

Si vous décidez de participer à cette recherche, un bilan sera réalisé à la première visite, dite bilan d'inclusion. Cette visite permettra à votre médecin radiothérapeute de déterminer si votre état de santé est compatible avec votre entrée dans l'étude. Votre médecin vous examinera (prise du poids, auscultation, prise de la tension artérielle, toucher rectal) après avoir posé des questions en relation avec vos antécédents médicaux et votre maladie. Une prise de sang sera réalisée pour doser votre taux de testostérone.

Le scanner abdomino-pelvien et/ou une scintigraphie osseuse qui vous ont été faite avant la chirurgie de la prostate seront utilisés par votre médecin pour évaluer l'extension de votre maladie.

Il vous sera enfin demandé de répondre à un questionnaire de qualité de vie pour savoir comment vous supportez votre maladie avant de débuter votre traitement, et si vous avez plus de 75 ans, à des questions portant sur votre autonomie dans la vie quotidienne.

### **Surveillance avant le début du traitement pour les patients tirés au sort dans le bras A:**

Après le tirage au sort, il sera proposé une surveillance à 3 mois à 6 mois puis tous les 6 mois et ce jusqu'à élévation du taux de PSA > 0,2ng/ml. Un examen clinique avec une prise de tension artérielle, un toucher rectal et un dosage de PSA sera effectués.

### **Surveillance pendant le traitement :**

Pendant toute la durée de la radiothérapie, un examen clinique de surveillance (prise du poids, auscultation, et prise de la tension artérielle), sera réalisé chaque semaine. Après la dernière séance de radiothérapie, cet examen clinique sera complété par une prise de sang pour doser votre taux de PSA et votre taux de testostérone.

### **Surveillance après la fin du traitement :**

Par la suite, vous serez revu tous les 6 mois en alternance par votre urologue et par votre radiothérapeute, **et ce pendant 2,5 ans**. Un examen clinique avec toucher rectal sera réalisé, complété par une prise de sang pour doser votre taux de PSA. En cas d'augmentation du taux de PSA, ou de douleurs osseuses non expliquées un scanner abdomino-pelvien et une scintigraphie osseuse seront réalisés. Cette attitude est celle actuellement recommandée dans la prise en charge de votre maladie. Un questionnaire de qualité de vie vous sera remis 2 ans après la fin de la radiothérapie, ainsi qu'un questionnaire évaluant votre autonomie si vous avez plus de 75 ans.

**Paraphe participant : .....**

**Document en duplicate : conserver l'original signé dans le classeur investigateur et remettre le double au participant à la recherche**

Par la suite vous serez suivis tous les ans de la même manière en alternance avec par votre urologue et par votre radiothérapeute. Les mêmes examens vous seront effectués. Un questionnaire de qualité de vie vous sera remis au court de la cinquième année après la fin de la radiothérapie ainsi qu'un questionnaire évaluant votre autonomie si vous avez plus de 75 ans.

### **8) Quelles sont les éventuelles alternatives médicales?**

En dehors des deux traitements proposés dans cet essai, il n'y a actuellement pas de traitement de référence pour votre maladie. Si vous ne participez pas à cette étude le médecin vous traitera en fonctions des meilleurs standards du moment.

### **9) Quelles sont les modalités de prise en charge médicale prévues en fin de recherche?**

A l'issue des 5 années de surveillance prévues dans le cadre de cette étude, la surveillance se fera au rythme d'une consultation par an.

Vous êtes libre de vous retirer de l'étude avant le terme prévu sans que votre responsabilité soit engagée et sans que cela nuise à la qualité de la relation avec votre médecin. De même, votre médecin garde la possibilité d'interrompre le traitement de l'étude s'il juge que cela est dans votre intérêt.

### **10) Quels sont les aspects réglementaires : obligations des deux parties ?**

Pour participer à cette étude, vous devez être bénéficiaire d'un régime de sécurité sociale en tant qu'assuré ou ayant-droit. Vous ne serez inclus dans l'étude que si vous signez et paraphes ce consentement qui vous est remis. Vous ne pourrez participer en même temps a une autre recherche biomédicale. Vous pouvez ensuite vous retirer à tout moment de l'essai sans justification, sans conséquence sur la suite de votre traitement ni sur la qualité des soins qui vous seront fournis et sans conséquence sur la relation avec votre médecin ; vous pourrez être suivi par la même équipe médicale.

Le promoteur de cet essai qui en assure la gestion et la responsabilité est la Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC) située au 101, rue de Tolbiac, 75654 Paris Cedex 13 – France. Elle en assure également la prise en charge globale.

*Paraphe participant : .....*

***Document en duplicate : conserver l'original signé dans le classeur investigateur et remettre le double au participant à la recherche***

La FNCLCC a pris toutes les dispositions prévues par la loi sur les Recherches Biomédicales (anciennement Loi Huriet- décret d'application 2006-477 du 26 avril 2006 modifiant le titre II du livre 1 du Code de la Santé Publique) relative à la protection des personnes se prêtant à des recherches biomédicales.

La FNCLCC devant assumer l'indemnisation des éventuelles conséquences dommageables de la recherche biomédicale pour la personne qui s'y prête, a souscrit une assurance de recherches biomédicales, conformément à la législation en vigueur (n° de contrat 168090681 Protocole Getug 17/0702), auprès de la Société Gerling France (111-113 rue de Longchamp, 75016 Paris – Tél. 01 44 05 56 00)

Lorsque la responsabilité du promoteur n'est pas engagée, les participants peuvent être indemnisés auprès de l'ONIAM, (Office National d'Indemnisation des Accidents Médicaux, 36, Avenue du Général de Gaulle, 93175 BAGNOLET Cedex , N° Vert : 0800 779 887).

Les modalités de ce protocole ont été soumises à autorisation de 2 instances lesquelles ont pour mission de vérifier la pertinence scientifique de l'essai, les conditions requises pour votre protection et le respect de vos droits :

- 1) L'Autorité Compétente (Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé- Afssaps) a autorisé cet essai le 25 septembre 2007 sous le n° A7067342.
- 2) Le Comité de Protection des Personnes (CPP) Sud-Ouest et Outre-Mer III a rendu un avis délibératif favorable le 29 Août 2007.

Ce protocole a été relu par la Fédération des Comités de Patients pour la Recherche Clinique en Cancérologie (FCPRCC) de la Fédération Nationale des Centres de Lutte contre le Cancer et de la Ligue Nationale Contre le Cancer.

Votre dossier médical restera confidentiel et ne pourra être consulté que sous la responsabilité du médecin s'occupant de votre traitement ainsi que par les autorités de santé et par des personnes dûment mandatées par le promoteur de l'essai et soumises au secret professionnel.

Dans le cadre de la recherche biomédicale à laquelle il vous est proposé de participer, un traitement automatisé et anonymisé de vos données personnelles va être mis en œuvre pour permettre d'analyser les résultats de la recherche au regard de l'objectif de cette dernière qui vous a été présenté.

**Paraphe participant : .....**

**Document en duplicate : conserver l'original signé dans le classeur investigateur et remettre le double au participant à la recherche**

A cette fin, les données médicales vous concernant et les données relatives seront transmises au Promoteur de la recherche ou aux personnes ou sociétés agissant pour son compte, en France ou à l'étranger. Ces données seront identifiées par un numéro de code et/ou vos initiales. Ces données pourront également, dans des conditions assurant leur confidentialité, être transmises aux autorités de santé françaises ou étrangères.

Conformément aux dispositions de loi relative à l'informatique et aux libertés (loi n°78-17 du 6 janvier 1978 modifiée par la loi n° 2004-801 du 6 août 2004) vous disposez d'un droit d'accès, de rectification et d'opposition relatif au traitement de vos données personnelles. Ces droits s'exercent auprès du médecin en charge de la recherche qui seul connaît votre identité. Vous pouvez également accéder directement ou par l'intermédiaire d'un médecin de votre choix à l'ensemble de vos données médicales en application des dispositions de l'article L 1111-7 du Code de la Santé Publique.

Les informations concernant votre identité seront tenues confidentielles par votre médecin.

De plus, vous serez informé, à votre demande auprès du médecin qui vous a pris en charge, des résultats globaux de l'essai par l'investigateur.

Enfin, il est également important de vous signaler que vous pouvez avoir accès à des informations sur l'essai en consultant le site Internet de la Fédération (<http://www.fnclcc.fr/>)

### **11) A qui devez-vous vous adresser en cas de questions ou de problèmes?**

En cas de problèmes, d'événements indésirables en cours d'essai ou de questions, vous pouvez-vous adresser aux personnes suivantes

<b>Coordonnées du médecin référent du patient</b>	<input type="checkbox"/> Investigateur <input type="checkbox"/> Autre
..... .....	
<b>Vos contacts dans l'étude</b> <b>(titre, nom, prénom, adresse et téléphone) :</b>	
..... .....	

**Paraphe participant : .....**

**Document en duplicate : conserver l'original signé dans le classeur investigateur et remettre le double au participant à la recherche**

### **Glossaire :**

\***Essai de phase III** : Essai clinique réalisé sur un grand groupe de malade, pendant une longue période de temps, comparant deux traitements dans le but d'évaluer l'efficacité thérapeutique et les effets secondaires de l'un par rapport à l'autre.

\***Essai randomisé** : Essai clinique comparatif d'une thérapie dans lequel la distribution des sujets dans les groupes comparés composant l'échantillon se fait par aléation, une méthode qui réduit au minimum le biais relatif à la répartition des sujets.

\***Examen clinique** : examen pratiqué par un médecin qui, après avoir posé des questions en relation avec la maladie, examine le patient (auscultation, palpation, etc.).

\***Gy** : Unité de dose absorbée, adoptée dans le système international

\***Récidive** : rechute de la maladie

\***Scanner** : examen qui permet des images d'une partie du corps à l'aide de rayons X. Les images sont reconstituées par un ordinateur, ce qui permet une analyse précise.

\***Scintigraphie** : technique d'examen qui montre des images des organes. Cette technique d'imagerie utilise des produits faiblement radioactifs qui, une fois injectés, se fixent temporairement sur les organes ciblés. Une scintigraphie des os s'appelle une scintigraphie osseuse et du cœur, une scintigraphie cardiaque.

Le site de la Fédération Nationale des Centres de Lutttes Contre le Cancer <http://www.fnclcc.fr/> et plus particulièrement les SOR Savoir Patient, vous permettent d'accéder à des informations concernant votre maladie et son traitement.

**Paraphe participant : .....**

**Document en duplicate : conserver l'original signé dans le classeur investigateur et remettre le double au participant à la recherche**

**CALENDRIER DES TRAITEMENTS ET DES EXAMENS**

VISITES	Bilan inclusion	Bilan de surveillance Avant trt	Bilan de suivi pendant le traitement Bras A et B							Bilan de fin radio	Suivis pdt 2.5 ans	Suivis Après 2.5 ans	Suivis après Progression
			Uniquement BRAS A <sup>(3)</sup>	V1	V2	V3	V4	V5	V6				
Visites n°	V0									(5)	Tous les 6 mois après la fin de la radiothérapie	Tous les ans	Tous les ans
DATES DES VISITES	J0		Sem1	Sem2	Sem3	Sem4	Sem5	Sem6	Sem7	Bras A et B			
Critères d'inclusion / non inclusion	X												
Consentement signé /tirage au sort	X												
<b>TRAITEMENT</b>													
Radiothérapie 66 Gy			X	X	X	X	X	X	X				
Decapeptyl® LP			X (2 injections à 3 mois d'intervalle)										
<b>EXAMEN CLINIQUE</b>													
Poids / ECOG /Tension Artérielle	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
ATCD / co-morbidités/histoire maladie	X												
Effets indésirables aigus et/ou tardifs			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Toucher Rectal	X										X	X	
Statut vital du patient													X
<b>EXAMEN PARACLINIQUE</b>													
Scanner */ Scintigraphie osseuse**	X(1)										X	X	
<b>BILAN BIOLOGIQUE + Questionnaires</b>													
PSA	X(2)	X(3)								X	X	X	
Testostéronémie	X									X	X(4)		
Questionnaires	X										X***	X***	

- (1) facultatif, fait avant chirurgie
- (2) Taux sérique de PSA (un dosage post op 1 mois après la prostatectomie totale confirmé par un deuxième dosage.
- (3) Bras A uniquement = à 3 mois 6 mois puis tous les 6 mois après la randomisation et jusqu'à rechute biochimique
- (4) uniquement à la première consultation de suivis à 6 mois
- (5) bilan réalisé environ 8 semaines après le début de la radiothérapie
- \* Facultatif à l'inclusion, recommandée en cas d'augmentation du PSA. \*\* Facultatif à l'inclusion, recommandée en cas d'augmentation du PSA ou en cas de douleurs osseuses non expliquées par une affection intercurrente
- \*\*\* Auto-questionnaires remis aux patients à 2 ans et durant la cinquième année après la fin de la radiothérapie par le radiothérapeute

**Paraphe participant : .....**

**Document en duplicate : conserver l'original signé dans le classeur investigateur et remettre le double au participant à la recherche**

### Annexe 3 – Consentement patient

## FORMULAIRE DU RECUEIL DE CONSENTEMENT (GETUG 17 / 0702 N° EUDRACT = 2007-00 2495-34)

**Titre de l'essai :** *Étude randomisée multicentrique comparant une radiothérapie adjuvante immédiate associée à une hormonothérapie courte par analogue LH-RH (Décapeptyl® LP) vs une radiothérapie différée à la rechute biochimique associée à une hormonothérapie courte par analogue LH-RH (Décapeptyl® LP) chez les patients opérés d'un cancer de la prostate pT3 R1 pN0 ou pNX, de risque intermédiaire.*

Promoteur : Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC), 101 rue de Tolbiac, 75654 PARIS cedex 13

Investigateur coordonnateur : Dr Pierre RICHAUD, Institut Bergonié, service de radiothérapie, 229 cours de l'Argonne 33076 Bordeaux ;

Je soussigné(e) : Nom : .....Prénom : .....

Adresse : .....

Ai pris connaissance de la note d'information m'expliquant le protocole de recherche mentionné ci-dessus.

J'ai reçu et j'ai bien compris les informations qui m'ont été remises par le Dr ..... qui m'a expliqué l'objectif et le déroulement de cette recherche biomédicale.

J'ai pu poser toutes les questions que je voulais, j'ai reçu des réponses adaptées et j'ai pu disposer d'un temps de réflexion suffisant entre l'information et ma décision de participer à cet essai.

J'ai bien noté que je serai libre à tout moment d'arrêter ma participation, j'en informerai par écrit le Dr.....

J'ai bien noté le droit d'accès prévu par la loi "Informatique et Libertés" du 6 janvier 1978, modifiée par les lois n°94-548 du 1er juillet 1994, n°2002-3 03 du 4 mars 2002 et n°2004-801 du 6 août 2004. Le droit d'accès est prévu article 39 et le droit de rectification article 40 et s'exerce à tout moment auprès du médecin en charge de la recherche, qui seul connaît mon identité.

J'ai été informé(e) et j'accepte que certaines données nominatives me concernant et issues de la recherche feront, pour cette étude, l'objet d'un traitement informatisé par le promoteur ou pour son compte conformément à la loi n° 2004-801 du 6 août 2004 relative à la protection des personnes physiques à l'égard des traitements de données à caractère personnel et modifiant la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés.

J'ai été informé(e) de mon droit de m'opposer au traitement automatisé des données nominatives me concernant.

J'ai été informé(e) et j'accepte que certaines données me concernant et issues de la recherche génétique fasse l'objet d'éventuelles publications scientifiques. Seules les informations ne faisant mention, ni de mon nom, ni de mon adresse, peuvent être utilisées. Les données qui me concernent resteront strictement confidentielles.

- J'ai bien noté que le promoteur a pris toutes les dispositions prévues par la loi sur les Recherches Biomédicales (anciennement Loi Huriot- décret d'application 2006-477 du 26 avril 2006 modifiant le titre II du livre 1 du Code de la Santé Publique) relative à la protection des personnes se prêtant à des recherches biomédicales.
- J'ai bien noté que le droit d'accès et de rectification, que m'ouvrent les textes susvisés, pourra s'exercer à tout moment auprès du Dr.....et que les données me concernant pourront m'être communiquées par l'intermédiaire d'un médecin de mon choix.
- Je certifie sur l'honneur être affilié à un régime de Sécurité Sociale ou bénéficiaire d'un tel régime.
- Je m'engage à ne participer à aucun autre protocole pendant cette étude
- J'ai bien noté que cette étude a reçu l'autorisation de l'Afssaps et du CPP Sud-ouest et outre mer III.
- J'ai compris que les données de cette étude resteront strictement confidentielles. Je n'autorise leur consultation que par les personnes qui collaborent à la recherche, désignées par le promoteur.
- J'ai bien noté que j'ai le droit d'être informé des résultats globaux de cette recherche selon les modalités qui ont été précisées dans la note d'information.
- J'ai lu et reçu un exemplaire signé de ce document et j'accepte de participer au présent protocole.

<b>Compte-tenu des informations qui m'ont été transmises : cocher les cases appropriées en fonction de votre volonté (OUI/NON)</b>	<b>OUI</b>	<b>NON</b>
<b>J'accepte librement et volontairement de participer à la recherche biomédicale <sup>(a)</sup> <sup>(b)</sup> de l'essai GETUG 17 / 0702 N°EUDRACT = 2007-002495-34</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

<sup>(a)</sup> . loi sur les Recherches Biomédicales (anciennement Loi Huriot- décret d'application 2006-477 du 26 avril 2006 modifiant le titre II du livre 1 du Code de la Santé Publique) ».

<sup>(b)</sup> loi n° 2004-801 du 6/08/2004 relative à la protection des personnes physiques à l'égard des traitements de données à caractère personnel et modifiant la loi n°78-17 du 6/01/1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés.

**Mon consentement ne décharge pas les organisateurs de la recherche de leurs responsabilités. Je conserve tous mes droits garantis par la loi.**

<b>Partie à remplir par le participant à la recherche</b>	<b>Partie à remplir par le médecin investigateur</b>
Nom et prénom	Nom et prénom
Signature :	Signature :
Date :	Date :

<sup>(1)</sup> **un exemplaire cosigné doit être remis à la personne qui participe à la recherche**

## Annexe 4 – Evaluation de l'état général- Classification de Karnofsky

### EVALUATION DE L'ETAT GENERAL EN FONCTION DE LA CLASSIFICATION ECOG

ETAT GENERAL ECOG-ZUBROD/WHO	ECHELLE
Activité normale, sans restriction.	0
Restreint pour des activités physiques importantes mais patient ambulatoire et capable de fournir un travail léger.	1
Ambulatoire et capable de se prendre en charge, mais incapable de fournir un travail pendant plus 50% de son temps.	2
Capacité de prise en charge propre beaucoup plus limitée. Passe plus de 50% de son temps au lit ou dans une chaise.	3
Complètement grabataire. Incapable de se prendre en charge. Le patient reste totalement couché au lit ou sur une chaise.	4

## **Annexe 5 – Réalisation Pratique de la radiothérapie**

Dans les deux bras de traitement, doit se faire selon les recommandations suivantes :

- L'irradiation doit être conduite par photons d'énergie au minimum égale à 10MV.
- La technique balistique utilisée est une radiothérapie conformationnelle à quatre champs coplanaires minimums.
- L'homogénéité doit respecter les recommandations de l'ICRU 50/60 (-5, +7%).
- Les volumes sont similaires à ceux choisis par le RTOG 96-01 pour faciliter l'interprétation des résultats.
- Tous les faisceaux seront traités tous les jours de traitement.
- Il est conseillé une irradiation « vessie non vide » et « rectum vide ».

### **1- PREPARATION DE L'IRRADIATION**

- Repositionnement fiable du patient (< 0,5 cm par direction).
- Scanner en position de traitement (injection de produit de contraste recommandée).
- Radiothérapie conformationnelle par 4 à 6 incidences d'emblée et 5 à 6 ensuite.  
Acquisition par scanner : les coupes devront être jointives de 5 mm d'épaisseur. (coupes plus fines autorisées)  
L'injection d'iode est recommandée :

### **2- DOSE**

La dose par fraction est de 2 Gy délivrée 5 fois consécutivement par semaine pour une dose totale de 66 Gy prescrite à l'isocentre sur la loge prostatique, et en cas d'irradiation pelvienne de 46 Gy sur le pelvis.

L'emplacement des vésicules séminales ne sera irradié qu'en cas d'envahissement initial et sera traité à la dose de 46 Gy.

#### **Doses aux organes critiques**

- La portion inférieure de la vessie reçoit la même dose que le CTV de même que la paroi antérieure du rectum.
- Le rectum sur sa totalité ne doit pas recevoir plus de 50 Gy sur sa totalité ou plus de 60 Gy sur 50% du volume contouré jusqu'à la jonction recto-sigmoïdienne.
- La dose aux têtes fémorales est limitée à 44 Gy.

### **3- VOLUME TRAITÉ**

Calcul du volume cible anatomo-clinique (CTV) : il est déterminé sur l'imagerie pré-opératoire (ou à défaut sur la localisation supposée de la prostate supposée de volume normal) et sur les données anatomo-pathologiques.

- **limite supérieure du CTV** : doit inclure la zone d'anastomose, le col vésical et latéralement les ailerons prostatiques. Elle se situe classiquement à 5,5 cm du bec de l'urogramme : 4 cm (urètre prostatique) plus 1 cm (distance entre le bec et la limite inférieure de l'urètre prostatique) plus 0,5 cm (extension supérieure de la capsule du lobe médian au dessus de l'urètre prostatique proximal).
- **limite postérieure du CTV** : elle est représentée par la paroi antérieure du rectum.
- **limite antérieure du CTV** : la face postérieure de la symphyse doivent être incluses dans le CTV.
- **limites latérales** : elles sont représentées par le plan musculaire des releveurs.
- **limite inférieure** : habituellement 1 cm au dessus du bulbe pénién.

Ces limites devront être adaptées aux données du bilan initial pré-opératoire (examen clinique, imagerie, nombre et siège des biopsies positives) et aux données de l'examen anatomopathologique de la pièce opératoire: siège et extension de la tumeur dans la prostate, atteinte des vésicules séminales, importance et localisations des marges tumorales.

**Le passage du CTV au volume cible planifié (PTV) se fera en fonction de la dose cumulée :**

- **Jusqu'à 46 Gy**, le PTV1 sera égal au CTV plus adjonction isotropique d'une marge de 0,5 cm pour les erreurs de repositionnement, à laquelle il sera ajouté 1cm de marge en arrière (variations vacuité rectum) et 1 cm en hauteur (variations de vacuité rectale et vésicale), soit 1,5 cm en arrière et en supérieur et 5 mm dans les autres directions.
  - o Soit au total : Droite/Gauche : 5 mm
  - Tête : 15 mm
  - Pieds : 5 mm
  - Antérieur : 5 mm
  - Postérieur : 15 mm
- **De 46 à 66 Gy**, le PTV2 sera égal au CTV avec une marge de sécurité qui sera ramenée en arrière et en supérieur à 0,5 cm isotropique.
  - o Soit au total : Droite/Gauche : 5 mm
  - Tête : 10 mm
  - Pieds : 5 mm
  - Antérieur : 5 mm
  - Postérieur : 10 mm

Les marges représentées sur la figure 1 et 2 sont représentées pour un patient ayant une taille moyenne de la prostate (4 cm urètre prostatique) avant prostatectomie, sans atteinte des vésicules séminales.

Toutes les portes d'entrée doivent être vérifiées (imagerie portale ou gammagraphie) de façon hebdomadaire et être traitées tous les jours.

**Figure 1**  
 The anterior and posterior fields for a patient with an average size prostate (4.0 cm in urethral length) prior to prostatectomy with no documented microscopic involvement of the seminal vesicles. This line diagram shows the bladder outlined as well as the outline of the retrograde urethrogram showing the apex or beak at the GU diaphragm. (see Section 6.2).

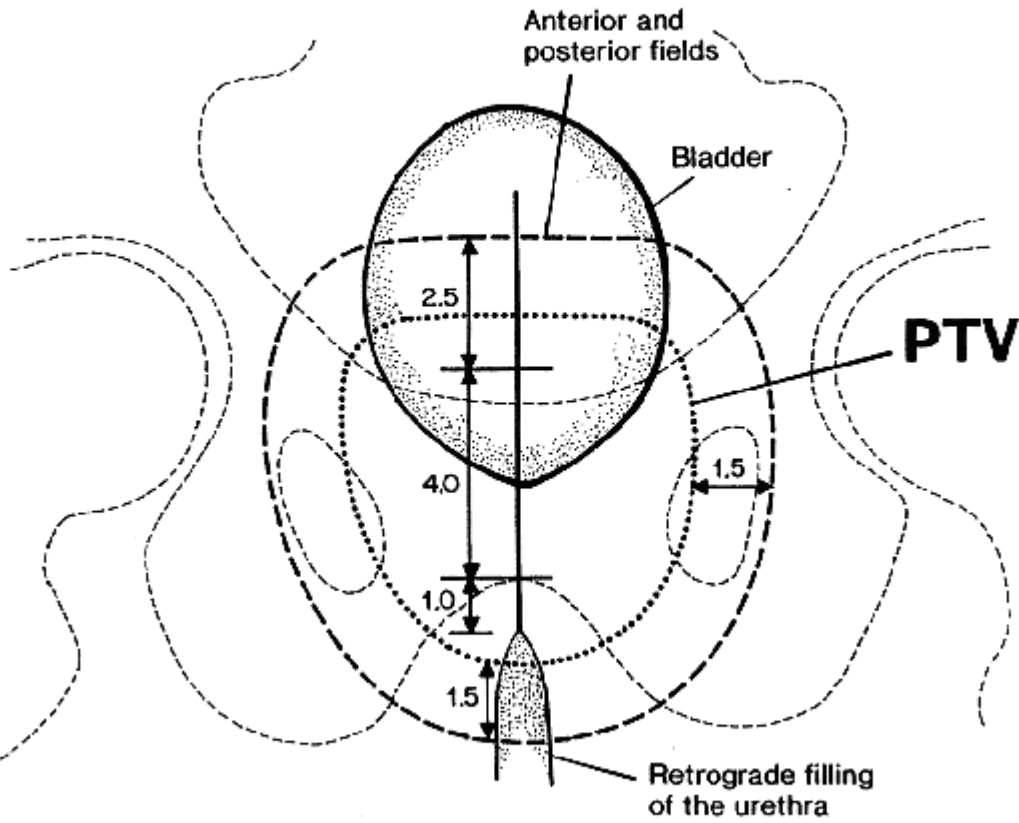
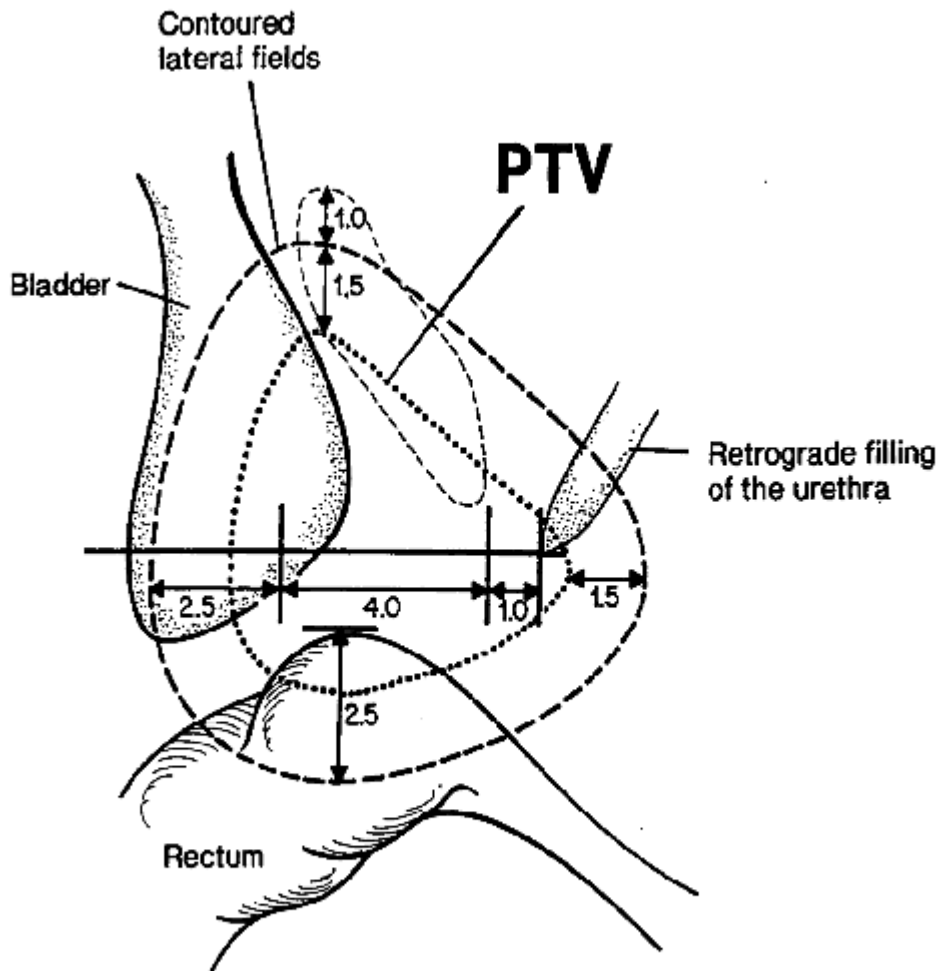


Figure 2

A line diagram of the right and left lateral fields for a patient with an average sized prostate (4.0 cm urethral length) and without microscopic involvement of the seminal vesicals. The line diagram shows outline of the bladder, the rectum and the dye in the penile urethra under pressure showing an apex or beak at the GU diaphragm. (see Section 6.2).



#### 4- TECHNIQUE D'IRRADIATION

##### Préparation du traitement :

##### Acquisition des données anatomiques

Une vessie non vide et une évacuation rectale sont recommandées avant le scanner et avant chaque séance.

Le positionnement en procubitus et la confection d'un système de contention individualisé sont recommandés.

L'acquisition scannographique des images est faite en position de traitement, avec les accessoires de contention. Une injection intraveineuse de produit de contraste est conseillée en l'absence de contre-indication. Des coupes scannographiques jointives d'au plus 5mm d'épaisseur sont réalisées entre la base des sacro-iliaques et les petits trochanters.

### **Identification des volumes cible et des organes sains**

Les volumes cibles anatomocliniques sont dessinés par le radiothérapeute sur toutes les coupes scannographiques.

Les organes à risque sont également dessinés sur les coupes scannographiques : têtes et cols fémoraux jusqu'à la partie supérieure du petit trochanter, contour externe du rectum (du canal anal au sigmoïde éventuellement concerné) jusqu'à 2 cm au-dessus et en dessous du CTV1, contour externe de la vessie sur l'ensemble des coupes où celle-ci apparaît. Le volume vésical est le volume compris entre le contour externe et un contour interne à 7 mm du premier. Le volume rectal est le volume compris entre le contour externe et un contour interne de 5 mm. Il n'est pas envisagé de définir des marges autour des organes à risque.

### **Planification dosimétrique**

Les faisceaux sont définis et positionnés en simulation virtuelle (" B.E.V. ") avec délimitation automatique des zones à protéger par les lames du collimateur multilames. Une image numérique de chaque champ simulé pourra être obtenue (" D.R.R. ").

La répartition de dose est calculée en 3 dimensions et représentée sous forme d'histogrammes dose - volume pour les organes à risque et les volumes cibles. La dose est calculée sans prendre en compte les hétérogénéités de densité.

## **5- MOYENS TECHNIQUES**

Les moyens techniques nécessaires pour participer à l'étude sont les suivants :

- Un scanner pour l'acquisition d'un examen complet et précis de la zone d'intérêt.
- Un simulateur en l'absence de logiciel produisant des DRR.
- Un système de planification du traitement et de calcul tridimensionnel de la dose avec possibilité de :
  - utiliser plus de 30 coupes scanner,
  - délimiter automatiquement les volumes cibles prévisionnels (PTV) et (éventuellement) les parois internes des organes à risque,
  - délimiter la forme des champs d'irradiation,
  - permettre l'évaluation objective d'un plan de traitement par le moyen d'outils statistiques (dose minimale, maximale et moyenne reçue par chaque organe, homogénéité de la distribution de la dose dans le volume cible) et d'histogrammes dose volume,
  - calculer des images radiographiques reconstruites (DRR) (facultatif). Un accélérateur linéaire avec une énergie de rayons X  $\geq 10$  MV équipé d'un collimateur multilames (ou d'un système de caches focalisés et personnalisés). La vérification du positionnement du patient au poste de traitement (films ou dispositif d'imagerie électronique des faisceaux) est nécessaire. Elle est faite sur 2 faisceaux orthogonaux pour les 3 premières séances, puis, chaque semaine en l'absence d'anomalie. Tous les faisceaux et leur collimation sont vérifiés à la première séance. La vérification in vivo de la dose délivrée (par diodes ou TLD) est recommandée. L'utilisation d'un logiciel d'enregistrement et de

vérification du traitement est également recommandée.

## **6- CONTROLE DE QUALITE**

### **Procédures internes à chaque site participant :**

Chaque site participant devra assurer la qualité des traitements au moyen de contrôles de qualité périodiques concernant tous les appareils et logiciels impliqués dans la procédure du traitement. Chaque site utilisera ses propres procédures de contrôle.

## Annexe 6 – Tableau récapitulatif des EIG Attendus Par rapport au CTC AE

*(Ce tableau a été établi à partir des RCP des différents produits de l'essai et la liste de ces événements est susceptible d'être  
modifiée en fonction de la mise à jour des RCP)*

Système Organe-Classe	DECAPEPTYL® LP
<b>Sexuel/fonction reproductive</b>	- Libido
<b>Endocrine</b>	- Gynécomastie - Sensibilité mammaire - Bouffée de chaleur - Sueurs
<b>Douleurs</b>	- osseuses
<b>Troubles dermatologiques/peau</b>	- ecchymoses au site d'injection - éruptions cutanées
<b>Troubles du système nerveux</b>	- Paresthésie - Compression médullaire
<b>Troubles cardiaques</b>	- Hypertension - Hypotension
<b>Troubles musculaires</b>	- Faiblesse musculaire
<b>Allergie</b>	- Hypersensibilité
<b>Urogénital</b>	- Obstruction des voies urinaires
<b>Maladie Musculaires, osteoarticulaires et du tissu conjonctif</b>	- Faiblesse - Densité minérale osseuse - Arthralgie

## Annexe 7 - Notification d'un Evénement Indésirable Grave

FORMULAIRE DE NOTIFICATION D'UN EVENEMENT INDESIRABLE GRAVE						beC		Centre d'Investigation Clinique en Cancérologie	
A FAXER A LA PHARMACOVIGILANCE - PARIS TELEPHONE N° + 33 (0)1 44 23 55 70						FNC-C.C.			
N° PROTOCOLE:		N° EUDRACT:		PAYS:					
(NE PAS REMPLIR)						CENTRE INVESTIGATEUR:		N°:	
N° IDENTIFICATION PROMOTEUR BECT-									
<b>1. IDENTIFICATION DU PATIENT</b>									
N° INCLUSION:		NOM (3 LETTRES):		PRENOM (2 LETTRES):		DATE DE NAISSANCE:     /     /			
SEXE: F <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/>		POIDS (KG):		TAILLE (CM):		BRAS DE TRAITEMENT:			
RAPPORT INITIAL <input type="checkbox"/>			RAPPORT DE SUIVI N°			RAPPORT FINAL <input type="checkbox"/>			
<b>2. TYPE D'EVENEMENT</b>									
DATE DE SURVENUE:     /     /			TOXICITE (GRADE NCI - CTC V3):			1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/>			
DIAGNOSTIC OU SYMPTOMES PRINCIPAUX: .....									
DESCRIRE L'EVENEMENT ET LE TRAITEMENT DONNE (JOINDRE LES RESULTATS DE LABORATOIRE SIGNIFICATIFS): .....									
<b>3. CRITERES DE GRAVITE</b>									
<input type="checkbox"/> DECES..... DATE     /     /			<input type="checkbox"/> INVALIDITE/CAPACITE TEMPORAIRE OU PERMANENTE						
<input type="checkbox"/> MISE EN JEU DU PROGNOSTIC VITAL			<input type="checkbox"/> AUTRE CANCER: .....						
<input type="checkbox"/> HOSPITALISATION OU PROLONGATION (> 24H): DATE D'ADMISSION     /     /			<input type="checkbox"/> ANOMALIE CONGENITALE OU MALFORMATION FOETALE						
<input type="checkbox"/> MEDICALEMENT SIGNIFICATIF, PRECISER: .....									
<b>4. EVOLUTION</b>									
<input type="checkbox"/> EVENEMENT EN COURS			<input type="checkbox"/> DECES EN RELATION AVEC L'EVENEMENT, DATE:     /     /						
<input type="checkbox"/> RESOLUTION SANS SEQUELLE, DATE     /     /			<input type="checkbox"/> DECES SANS RAPPORT AVEC L'EVENEMENT, DATE:     /     /						
<input type="checkbox"/> RESOLUTION AVEC SEQUELLES, DATE     /     /			<input type="checkbox"/> INCONNU						
NATURE DES SEQUELLES: .....			<input type="checkbox"/> AUTOPSIE			Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>			
DATE DE FIN D'HOSPITALISATION:     /     /									
<b>5. MEDICAMENT(S) EXPERIMENTAL (AUX)</b>									
TRAITEMENT(S)		DATES		DOSES & UNITES				IMPUTABILITE	
MEDICAMENT EXPERIMENTAL (INDIQUER LES NOMS COMMERCIAUX DES TRAITEMENTS ADMINISTRES)		DATE DE LA PREMIERE ADMINISTRATION (1 <sup>er</sup> JOUR DU 1 <sup>er</sup> CYCLE)	DATE DE LA DERNIERE ADMINISTRATION AVANT APPARITION DE L'EVENEMENT	DERNIERE DOSE ADMINISTREE AVANT L'EVENEMENT		DOSE CUMULATIVE DEPUIS LA 1 <sup>re</sup> ADMINISTRATION		0: EXCLU 1: DOUTEUX 2: PLAUSIBLE 3: VRAISEMBLABLE 4: TRES VRAISEMBLABLE 5: NE PEUT CONCLURE	
				DOSE	UNITE	DOSE	UNITE	INVESTIGATEUR	PROMOTEUR
1.								<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.								<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.								<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4.								<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5.								<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6.								<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7.								<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
UN (OU DES) TRAITEMENT(S) ONT-ILS ETE ARRETE(S)?					UN (OU DES) TRAITEMENT(S) ONT-ILS ETE REINTRODUIT(S)?				
<input type="checkbox"/> Oui N°     N°     N°     N°     <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> NA					<input type="checkbox"/> Oui N°     N°     N°     N°     <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> NA				
DISPARITION DE L'EVENEMENT APRES ARRET D'UN (OU DES) PRODUIT(S)?					REAPPARITION DE L'EVENEMENT APRES REINTRODUCTION D'UN (OU DES) PRODUIT(S)?				
<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> NA					<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> NA				

FORMULAIRE DE NOTIFICATION D'UN EVENEMENT INDESIRABLE GRAVE							
A FAXER A LA PHARMACOVIGILANCE – PARIS TELEPHONE N° + 33 (0) 1 44 23 55 70							
N° PROTOCOLE:		N° EUDRACT:		PAYS:			
(NE PAS REMPLIR)				CENTRE INVESTIGATEUR:			
N° IDENTIFICATION PROMOTEUR BECT-				N°			
1. IDENTIFICATION DU PATIENT							
N° INCLUSION:		NOM (3 LETTRES):		PRENOM (2 LETTRES):		DATE DE NAISSANCE:     /     /	
6. TRAITEMENTS CONCOMITANTS – (EXCLUANT CEUX UTILISES POUR TRAITER L'EVENEMENT)							
TRAITEMENTS CONCOMITANTS	VOIE	DATE DE DEBUT	DATE D'ARRET	EN COURS	INDICATION	IMPUTABILITE	
1.		DU	AU	<input type="checkbox"/>		OUI	NON
2.		DU	AU	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.		DU	AU	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4.		DU	AU	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5.		DU	AU	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. ANTECEDENTS MEDICAUX (E.X. DIAGNOSTICS, ALLERGIES, GROSSESSE AVEC LA DATE DES DERNIERES REGLES, ETC...)							
8. IMPUTABILITE GLOBALE, SELON VOUS, CET EVENEMENT EST PLUTOT LIE :							
<input type="checkbox"/> TRAITEMENT(S) DE L'ESSAI, (PRECISER LE(S) N° DE TRAITEMENT(S).....				<input type="checkbox"/> PROGRESSION DE LA MALADIE			
<input type="checkbox"/> PROTOCOLE DE L'ESSAI				<input type="checkbox"/> AUTRE(S) MALADIE(S) CONCOMITANTE(S).....			
<input type="checkbox"/> AUTRE(S) TRAITEMENT(S) CONCOMITANT(S).....				<input type="checkbox"/> AUTRE(S), PRECISER.....			
9. EVENEMENT INDESIRABLE GRAVE ATTENDU				INVESTIGATEUR	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>	PROMOTEUR
EVENEMENT INDESIRABLE GRAVE INATTENDU (SUSAR)				INVESTIGATEUR	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>	PROMOTEUR
OUI <input type="checkbox"/>				NON <input type="checkbox"/>	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
10. INVESTIGATEUR							
NOM ET FONCTION DU NOTIFICATEUR				DATE     /     /			
ADRESSE :				NOM ET SIGNATURE DE L'INVESTIGATEUR / CO-INVESTIGATEUR :			
TEL :	FAX :						
E-MAIL :							

## Annexe 8 – Critères de toxicité (CTCAE)

**Se référer à l'échelle d'évaluation de la toxicité CTCAE qui est joint séparément et que l'on peut télécharger sur le site du NCI**



<http://ctep.cancer.gov/>

**Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE)  
(Publish Date December 12, 2003)**

**CTCAE v3.0, a new version of the CTEP, NCI CTC v2.0, includes Adverse Events applicable to all oncology clinical trials regardless of chronicity or modality.**

## Annexe 9 – Résumé des Caractéristiques du Décapeptyl LP®

Les RCP des produits (à préciser) sont joints séparément.

Se référer aux dernières versions en vigueur sur le site des agences réglementaires Afssaps, EMEA ou sur le site du VIDAL :

<http://agmed.sante.gouv.fr/>

<http://www.emea.eu.int/>

<http://www.vidalpro.net/>

## Annexe 10 – Questionnaire de la qualité de vie EORTC QLQ-C30 (version 3.0) et module PR 25

Nous nous intéressons à vous et à votre santé.

**Répondez vous-même à toutes les questions en entourant le chiffre qui correspond le mieux à votre situation. Il n'y a pas de bonne ou de mauvaise réponse.**

Ces informations sont strictement confidentielles.

**VOS INITIALES** .....        
(3 premières lettres du nom / 2 premières lettres du prénom)

**DATE DE NAISSANCE (jour/mois/année)**.....    /   /

**DATE DE REMPLISSAGE (jour/mois/année)**.....    /   /

	pas du tout	un peu	assez	beaucoup
1. Avez-vous des difficultés à faire certains efforts physiques pénibles comme porter un sac à provision chargé ou une valise ?.....	1	2	3	4
2. Avez-vous des difficultés à faire une <u>longue</u> promenade ?	1	2	3	4
3. Avez-vous des difficultés à faire un <u>petit</u> tour dehors ?.....	1	2	3	4
4. Etes-vous obligé de rester au lit ou dans un fauteuil pendant la journée ?.....	1	2	3	4
5. Avez-vous besoin d'aide pour manger, vous habiller, faire votre toilette ou aller aux WC ? .....	1	2	3	4

### AU COURS DE LA SEMAINE PASSEE :

	pas du tout	un peu	assez	beaucoup
6. Avez-vous été gêné pour faire votre travail ou vos activités de tous les jours ?.....	1	2	3	4
7. Avez-vous été gêné dans vos activités de loisirs ?.....	1	2	3	4
8. Avez-vous eu le souffle court ? .....	1	2	3	4
9. Avez-vous eu mal ? .....	1	2	3	4
10. Avez-vous eu besoin de repos ? .....	1	2	3	4
11. Avez-vous eu des difficultés pour dormir ? .....	1	2	3	4
12. Vous êtes-vous senti faible ?.....	1	2	3	4
13. Avez-vous manqué d'appétit ? .....	1	2	3	4
14. Avez-vous eu des nausées (mal au coeur) ? .....	1	2	3	4
15. Avez-vous vomi ? .....	1	2	3	4

Passez à la page suivante S.V.P.



## **MODULE EORTC QLQ - PR25**

Les patients signalent parfois qu'ils présentent les symptômes suivants.

**Veillez indiquer l'importance des symptômes que vous auriez ressentis durant la semaine passée. Pour répondre, veuillez entourer le chiffre qui correspond le mieux à votre expérience.**

### **AU COURS DE LA SEMAINE PASSEE,**

	<b>pas du tout</b>	<b>un peu</b>	<b>assez</b>	<b>beaucoup</b>
1. Avez-vous dû uriner fréquemment <b>pendant la journée</b> ? .	1	2	3	4
2. Avez-vous dû uriner fréquemment <b>pendant la nuit</b> ?.....	1	2	3	4
3. Lorsque vous avez eu envie d'uriner, avez-vous dû vous précipiter aux toilettes ? .....	1	2	3	4
4. Avez-vous manqué de sommeil parce que vous deviez vous lever fréquemment la nuit pour uriner ?.....	1	2	3	4
5. Est-ce que sortir de chez vous a été un problème parce que vous deviez vous trouver à proximité de toilettes ? ....	1	2	3	4
6. Avez-vous laissé échapper de l'urine sans le vouloir ?.....	1	2	3	4
7. Avez-vous eu mal en urinant ? .....	1	2	3	4

### **REPONDEZ A CETTE QUESTION UNIQUEMENT SI VOUS PORTEZ UNE PROTECTION POUR L'INCONTINENCE OU UN AUTRE SYSTEME RECUEILLANT L'URINE :**

8. Le fait de porter une protection ou un autre système recueillant l'urine a-t-il été un problème pour vous ?.....	1	2	3	4
9. Avez-vous été limité dans vos activités quotidiennes à cause de vos problèmes urinaires ?.....	1	2	3	4
10. Avez-vous été limité dans vos activités quotidiennes à cause de vos problèmes intestinaux ? .....	1	2	3	4
11. Avez-vous laissé échapper des selles sans le vouloir ? ....	1	2	3	4
12. Avez-vous eu du sang dans vos selles ? .....	1	2	3	4
13. Vous êtes-vous senti ballonné ?.....	1	2	3	4
14. Avez-vous eu des bouffées de chaleur ? .....	1	2	3	4
15. Avez-vous eu les seins ou les mamelons douloureux ou gonflés ? .....	1	2	3	4
16. Avez-vous eu les jambes ou les chevilles gonflées ? .....	1	2	3	4

Passez à la page suivante

**AU COURS DES 4 DERNIERES SEMAINES...**

	<b>pas du tout</b>	<b>un peu</b>	<b>assez</b>	<b>beaucoup</b>
17. <b>Perdre</b> du poids a-t-il été un problème pour vous ?.....	1	2	3	4
18. <b>Prendre</b> du poids a-t-il été un problème pour vous ? .....	1	2	3	4
19. Vous êtes-vous senti moins homme du fait de votre maladie ou de votre traitement ? .....	1	2	3	4
20. Vous êtes-vous intéressé à la sexualité ? .....	1	2	3	4
21. Avez-vous eu une activité sexuelle quelconque (avec ou sans rapport ? .....	1	2	3	4

**REPONDEZ AUX QUATRE QUESTIONS SUIVANTES UNIQUEMENT SI VOUS AVEZ EU UNE ACTIVITE SEXUELLE AU COURS DES 4 DERNIERES SEMAINES :**

22. L'activité sexuelle vous a-t-elle procuré du plaisir ?.....	1	2	3	4
23. Avez-vous eu des difficultés à avoir une érection ou à rester en érection ? .....	1	2	3	4
24. Avez-vous eu des problèmes d'éjaculation (par exemple : « éjaculation sans émission de sperme ») ? .....	1	2	3	4
25. Vous êtes-vous senti mal à l'aise à l'idée d'avoir des relations intimes avec quelqu'un ou lorsque vous avez eu .....des relations intimes avec quelqu'un ?				1
.....	2	3	4	

© Copyright 1999 EORTC Groupe d'étude sur la qualité de la vie, Tous droits réservés. (phase III module)

## Annexe 11 – Echelle d'évaluation de l'autonomie instrumentale par le patient (Echelle IADL de Lawton)

DATE DE REMPLISSAGE (jour/mois/année) ..... |\_|\_|/|\_|\_|/|\_|\_|

**Merci d'entourer le chiffre correspondant à la situation actuelle**

Activité	Score
<b>Préparez-vous vos repas ?</b> <input type="checkbox"/> Sans aide <input type="checkbox"/> Avec de l'aide <input type="checkbox"/> Etes-vous complètement incapable de préparer vos repas ?	1 0.5 0
<b>Entretenez-vous votre maison (faire le lit ou la vaisselle, faire du petit bricolage, ...) ?</b> <input type="checkbox"/> Sans aide <input type="checkbox"/> Avec de l'aide <input type="checkbox"/> Etes-vous complètement incapable d'effectuer de petites tâches ménagères ?	1 0.5 0
<b>Pouvez-vous vous occuper de votre linge ?</b> <input type="checkbox"/> Sans aide <input type="checkbox"/> Avec de l'aide <input type="checkbox"/> Etes-vous complètement incapable de vous occuper de votre linge ?	1 0.5 0
<b>Pouvez-vous prendre vos médicaments ?</b> <input type="checkbox"/> Sans aide <input type="checkbox"/> Avec de l'aide (par exemple quelqu'un vous prépare les médicaments ou doit vous rappeler les horaires et les quantités) <input type="checkbox"/> Etes-vous complètement incapable de prendre vos médicaments sans aide ?	1 0.5 0
<b>Pouvez-vous utiliser les différents moyens de transport (voiture, taxi, transports en commun, ...) ?</b> <input type="checkbox"/> Sans aide <input type="checkbox"/> Avec de l'aide <input type="checkbox"/> Pouvez-vous déplacer seulement s'il y a des aménagements particuliers	1 0.5 0
<b>Pouvez-vous faire vous-même vos courses ?</b> <input type="checkbox"/> Sans aide <input type="checkbox"/> Avec de l'aide <input type="checkbox"/> Etes-vous complètement incapable de faire des achats ?	1 0.5 0
<b>Pouvez-vous gérer vous-même votre argent ?</b> <input type="checkbox"/> Sans aide <input type="checkbox"/> Avec de l'aide <input type="checkbox"/> Etes-vous complètement incapable de gérer votre argent ?	1 0.5 0
<b>Pouvez-vous utiliser le téléphone ?</b> <input type="checkbox"/> Sans aide <input type="checkbox"/> Avec de l'aide (par exemple pour les opérations bancaires) <input type="checkbox"/> Etes-vous complètement incapable d'utiliser le téléphone ?	1 0.5 0