

SYNOPSIS – GETUG-AFU 18

| A) IDENTIFICATION DE L'ESSAI CLINIQUE | |
|--|---------------------------------|
| NUMERO DE CODE DU PROTOCOLE PROMOTEUR : UC-0160/0706 GETUG-AFU 18 VERSION ET DATE : Version n°6 – 16 novembre 2011 | |
| TITRE DE L'ESSAI : Etude de phase III comparant une irradiation à la dose de 80 Gy à une irradiation de 70 Gy dans les cancers de prostate du groupe défavorable en association avec une hormonothérapie longue. | |
| COORDONNATEUR : Pr. Christophe. HENNEQUIN <i>Adresse :</i> Service de Cancérologie-Radiothérapie, Hôpital Saint-Louis, 1 av. Claude Vellefeaux 75475 Paris Cedex 10 Tél : 01 42 49 90 24 - Fax : 01 42 49 40 81 – E mail : christophe.hennequin@sls.aphp.fr | |
| NOMBRE DE CENTRES ESTIMES : 40 | NOMBRE DE PATIENTS : 500 |
| B) IDENTIFICATION DU PROMOTEUR | |
| NOM DE L'ORGANISME : UNICANCER | |
| PERSONNE A CONTACTER : Muriel HABIBIAN <i>Adresse :</i> R&D UNICANCER 101 rue de Tolbiac - 75654 PARIS CEDEX 13 Tél : 01.76.64.78.07 - Fax : 01.44.23.55.69 – E-mail m-habibian@unicancer.fr | |
| C) INFORMATION GENERALE SUR L'ESSAI | |
| INDICATION : Cancer de la prostate | |
| METHODOLOGIE : Essai ouvert de phase III, multicentrique, randomisé en 2 groupes parallèles comparant un bras radiothérapie 80 Gy versus un bras radiothérapie 70 Gy en association avec une hormonothérapie longue (agonistes de la LH-RH pendant <u>3 ans maximum</u>) dans les cancers de la prostate du groupe défavorable. La radiothérapie sera réalisée par technique conformationnelle incluant ou non l'IMRT. | |
| OBJECTIF PRINCIPAL : L'objectif principal de l'essai est l'évaluation de l'impact d'une augmentation de dose de 10 Gy sur la survie sans progression clinique ou biochimique à 5 ans. | |
| OBJECTIF(S) SECONDAIRE(S) : <ul style="list-style-type: none"> - Evaluer la survie globale et spécifique, - Evaluer les toxicités aiguës et tardives des différentes modalités (conformationnelle ou IMRT), - Evaluer les toxicités de cette augmentation de dose en association avec l'hormonothérapie, - Evaluer la qualité de vie (QLQ C30 + PR 25). | |

CRITERES D'INCLUSION :

- 1) Adénocarcinome de la prostate prouvé histologiquement,
- 2) Adénocarcinome du groupe défavorable défini par au moins un des facteurs suivants:
 - un stade clinique T3 ou T4
 - un score de Gleason ≥ 8
 - un taux de PSA sérique ≥ 20 ng/ml et ≤ 100 ng/ml
- 3) Patient pN0 en cas de curage ganglionnaire réalisé avant la mise sous hormonothérapie,
- 4) Absence d'adénopathie pelvienne ≥ 15 mm sur le scanner ou l'IRM,
- 5) Absence de métastase osseuse,
- 6) Traitement hormonal débutant au plus tard le jour de la radiothérapie et au maximum 6 mois avant l'irradiation,
- 7) Absence de radiothérapie pelvienne préalable,
- 8) Absence de traitement chirurgical du cancer de prostate sauf une résection trans-urétrale réalisée dans les 3 ou 4 mois minimum,
- 9) 18 ans < Age < 80 ans,
- 10) Performance status ECOG ≤ 1 ,
- 11) Espérance de vie > 5 ans,
- 12) Affiliation à un régime de sécurité sociale,
- 13) Patient ayant reçu l'information et ayant signé un consentement éclairé.

CRITERES DE NON INCLUSION :

- 1) Patient ayant un cancer de la prostate d'histologie autre qu'adénocarcinome,
- 2) Patient ayant une atteinte ganglionnaire après curage (pN1)
- 3) Antécédents de cancer (sauf un épithélioma baso-cellulaire cutané) traité et/ou ayant récidivé dans les 5 années précédant la randomisation,
- 4) Patient présentant une hypertension artérielle grave non contrôlée par un traitement adapté (≥ 160 mm Hg en systolique et/ou ≥ 90 mm Hg en diastolique),
- 5) Contre indication aux Agonistes de la LH-RH,
- 6) Contre indication à une irradiation pelvienne (ex : sclérodémie, maladie inflammatoire chronique du tube digestif etc....),
- 7) Prothèse de hanche unilatérale ou bilatérale, en cas d'irradiation de type conformationnelle (prothèse autorisée en cas d'irradiation par IMRT ou par tomothérapie)
- 8) Patient déjà inclus dans une autre étude interventionnelle ayant nécessité l'accord d'un CPP, au moment de son screening dans le protocole Getug-AFU 18,
- 9) Personnes privées de liberté ou sous tutelle,
- 10) Impossibilité de se soumettre au suivi médical de l'essai pour des raisons géographiques, sociales ou psychiques.

CRITERE D'EVALUATION PRINCIPAL: Survie sans progression biochimique ou clinique à 5 ans

CRITERE D'EVALUATION SECONDAIRE: Survie globale et spécifique, toxicités aiguës et tardives, qualité de vie.

D) DESCRIPTION DES MEDICAMENTS EXPERIMENTAUX

MEDICAMENTS :

| Nom du médicament (DCI) | Nom de la Spécialité ⁽¹⁾ | Forme pharmaceutique | Voie d'administration | Posologie par administration |
|-------------------------|-------------------------------------|----------------------|-----------------------|------------------------------|
| NA | NA | NA | NA | NA |

(1) Dans le cas de médicament générique, indiquer uniquement la DCI, la spécialité est laissée au choix du centre investigateur.

SCHEMA THERAPEUTIQUE :

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

➤ **Bras A : Radiothérapie 80 Gy + Hormonothérapie**

Irradiation du pelvis et des vésicules séminales à la dose de 46 Gy par fractions de 2 Gy, 5 séances par semaine avec une surimpression du volume prostatique en irradiation externe (conformationnelle ou par IMRT) à la dose de 80 Gy.

➤ **Bras B : Radiothérapie 70 Gy + Hormonothérapie**

Irradiation du pelvis et des vésicules séminales à la dose de 46 Gy et de la prostate (conformationnelle ou par IMRT) à la dose de 70 Gy, par fractions de 2 Gy, 5 séances par semaine.

Une **hormonothérapie** par agoniste de la LH-RH d'une durée maximale de 3 ans sera administrée à **tous les patients** quelque soit le bras de traitement.

Tous les patients inclus dans le protocole et n'ayant aucune hormonothérapie seront traités de préférence avec du Zoladex[®] (1 injection tous les 3 mois).

DUREE DE TRAITEMENT :

Durée de l'hormonothérapie : l'analogue LH-RH sera administré pour une durée de **3 ans**.

Il pourra être débuté au **maximum 6 mois avant et au plus tard le jour même de l'irradiation**.

Durée de la radiothérapie : La radiothérapie délivrée en fractions de 2 Gy, à raison de 5 fractions par semaine, soit une **durée de 7 ou 8 semaines** selon le bras de traitement au minimum

E) METHODOLOGIE STATISTIQUE

NOMBRE DE SUJETS NECESSAIRES :

Le nombre de sujets nécessaire est de **500** en espérant une amélioration de 10% en termes de survie sans récurrence biochimique ou clinique à 5 ans. Le taux attendu dans le bras contrôle est de 65%, ce qui correspond à un hazard ratio de HR=0,67 pour un taux espéré de 75% dans le bras expérimental et une randomisation 1 :1. Un total de cent quatre vingt dix-sept (197) événements sont nécessaires pour un risque alpha de 5% et une puissance de 80%. Ces événements devraient être observés au bout de 9,6 ans si 100 patients par an pendant 5 ans sont inclus.

ANALYSE STATISTIQUE :

Le plan d'analyse statistique détaillé sera rédigé avant le gel de la base de données. Les variables qualitatives seront présentées avec leurs fréquences et pourcentages dans chaque bras et comparés entre les deux bras pour leurs caractéristiques initiales par le test du chi-2 ou par le test de Fisher selon les valeurs des effectifs attendus sous l'hypothèse nulle. Les variables quantitatives seront présentées avec leurs moyennes, écart-types, médianes et étendues dans chaque bras et comparées entre les deux bras pour leurs caractéristiques initiales par le test t de Student si les conditions de son application sont remplies, sinon par le test non-paramétrique de Kruskal-Wallis. Les taux de survie sans progression seront estimés par la méthode de Kaplan-Meier et comparés entre les deux groupes par le test du logrank ajusté sur les facteurs de stratification.

F) DUREE DE L'ESSAI

PERIODE D'INCLUSION : 5 ANS

PERIODE DE TRAITEMENT : 7 OU 8 SEMAINES DE RADIOTHERAPIE + 3 ANS D'HORMONOTHERAPIE

PERIODE DE SUIVI : 10 ans