



Protocole UC-0160/0702 - N° EudraCT : 2007-002495-34



SYNOPSIS – PROTOCOLE GETUG-AFU 17

A) IDENTIFICATION DE L'ESSAI CLINIQUE

NUMERO DE CODE DU PROTOCOLE PROMOTEUR : UC-0160/0702

GETUG-AFU 17

EUDRACT N° : 2007-002495-34

VERSION ET DATE : VERSION N°7.0 – 04 DECEMBRE 2012

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 : UNICANCER

PERSONNE A CONTACTER : Muriel HABIBIAN

Adresse : R&D UNICANCER 101 rue de Tolbiac - 75654 PARIS CEDEX 13

Tél : 01 76 64 78 07, Fax : 01.44.23.04.69 [Email : m-habibian@unicancer.fr](mailto:m-habibian@unicancer.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 ≥ 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 ≥ 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 (≥ 160 mm Hg en systolique et/ou ≥ 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 ⁽¹⁾	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 ≥ 0.2ng/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**.



Protocole UC-0160/0702 - N° EudraCT : 2007-002495-34



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 évènements 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 : 7 ANS (SOIT 103 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