

SYNOPSIS – PROTOCOLE AFU-GETUG 20

A) IDENTIFICATION DE L'ESSAI CLINIQUE	
NUMERO DE CODE PROMOTEUR : UC-0160/1003 AFU-GETUG 20	
VERSION ET DATE : VERSION N° 7.0 – 19 JANUARY 2015	
TITRE DE L'ESSAI : Etude de phase III randomisée évaluant le bénéfice d'un traitement hormonal adjuvant par leuproréline acétate (Eligard® 45 mg) pendant 24 mois après prostatectomie totale chez des patients à haut risque de récurrence.	
TITRE ABREGE : AFU-GETUG 20	
COORDONNATEUR : Dr François ROZET Institut Montsouris, 42 Bd Jourdan, 75014 PARIS, France Tél : 00 33 1 56 61 66 21 - Fax : 00 33 1 56 61 66 38 E-mail : francois.rozet@imm.fr	
CO-COORDONNATEUR : Pr Stéphane CULINE CHU SAINT LOUIS, 1, AVENUE DE VELLEFAUX, 75010 PARIS, FRANCE TEL.: 00 33 1 42 49 42 47 - FAX: 00 33 1 42 49 98 95 Email: stephane.culine@sls.aphp.fr	
NOMBRE DE CENTRES ESTIMES : 40 (dont certains à l'étranger)	NOMBRE DE PATIENTS : 700

B) IDENTIFICATION DU PROMOTEUR
NOM DE L'ORGANISME : UNICANCER
PERSONNE A CONTACTER : MME Muriel HABIBIAN Adresse: R&D UNICANCER 101 rue de Tolbiac - 75654 PARIS CEDEX 13 Tel: 01.76.64.78.07 - Fax: 01.44.23.55.69 – Email: m-habibian@unicancer.fr

C) INFORMATION GENERALE SUR L'ESSAI
INDICATION : ADENOCARCINOME PROSTATIQUE A HAUT RISQUE DE RECIDIVE.
METHODOLOGIE : Phase III, randomisée, ouverte, multicentrique évaluant le bénéfice d'un traitement hormonal adjuvant par leuproréline acétate (Eligard® 45 mg) pendant 24 mois après prostatectomie totale chez des patients à haut risque de récurrence.
OBJECTIF PRINCIPAL : Evaluation de l'efficacité en terme de survie sans métastases à 10 ans d'un traitement hormonal adjuvant par leuproréline acétate (Eligard® 45 mg) pendant 24 mois après prostatectomie totale chez des patients à haut risque de récurrence.
OBJECTIF(S) SECONDAIRE(S) : - Evolution du PSA - Evaluation de la testostéronémie - Survie spécifique - Survie globale - Tolérance - Qualité de vie (QLQ-C30)

CRITERES D'INCLUSION :

1. Patients ayant reçu la note d'information et ayant signé le consentement
2. ≥ 18 ans avec une espérance de vie d'au moins 10 ans
3. Performance Status (ECOG) ≤ 2
4. Prostatectomie totale (PT) avec ou sans lymphadenectomie pelvienne étendue dans les 3 mois précédant l'inclusion
5. Adénocarcinome prostatique prouvé histologiquement
6. Patients R0 et N0 ou Nx ou N+ (≤ 2 ganglions au curage ganglionnaire), M0, avec au moins un des critères suivants :
 - score de Gleason post-opératoire > 7 ;
 - score de Gleason post-opératoire = 7 avec un foyer de haut grade Gleason 5 ;
 - patients pT3b.
7. PSA post-opératoire < 0.1 ng/mL (dosage réalisé dans les 2 mois après la chirurgie)
8. PNN $\geq 1500/\text{mm}^3$, plaquettes $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$
9. Bilirubine \leq LNS (limite normale sup); ASAT et ALAT ≤ 1.5 fois LNS; Créatinine < 140 $\mu\text{mol/l}$ (ou clairance $> 60\text{mL/min}$)
10. Patient affilié à un régime de sécurité sociale

CRITERES DE NON INCLUSION :

1. Traitements antérieurs pour adénocarcinome prostatique (HT ou orchidectomie ou CT)
2. Présence de métastases :
 - scintigraphie osseuse positive y compris les patients avec une compression médullaire
 - scanner ou IRM abdomino-pelvien montrant une atteinte ganglionnaire et/ou viscérale.
3. Antécédents de cancers, à l'exception d'un carcinome baso-cellulaire cutané ou de tout autre cancer traité dans les 5 ans avant l'inclusion et en rémission complète.
4. Traitement(s) concomitant(s) incompatible(s),
5. hypersensibilité aux autres agonistes de la GnRH et/ou à l'un des excipients de l'Eligard®
6. Toute maladie ou problème y compris géographique, psychiatrique ou psychique incompatible avec un suivi dans l'essai
7. Personnes privées de liberté ou sous tutelle (y compris la curatelle),
8. Patient déjà inclus dans un autre essai thérapeutique avec une molécule expérimentale ou ayant reçu une molécule expérimentale dans un délai de 30 jours.

CRITERE D'EVALUATION PRINCIPAL : Le critère principal est l'évaluation de l'efficacité en terme de survie sans métastase à 10 ans du traitement adjuvant par leuproréline acétate (Eligard® 45 mg) pendant 24 mois après prostatectomie radicale.

En cas de récurrence biologique, l'apparition de métastases sera évaluée par un scanner abdomino-pelvien (ou une IRM) et une scintigraphie osseuse.

CRITERES D'EVALUATION SECONDAIRES :

- Evaluation de l'évolution du PSA
- Evaluation de la testostéronémie
- Evaluation de la survie spécifique
- Evaluation de la survie globale
- Evaluation de la tolérance au traitement
- Evaluation de la qualité de vie (QLQ-C30)

D) DESCRIPTION DES MEDICAMENTS EXPERIMENTAUX

MEDICAMENTS :

Nom du médicament (DCI)	Nom de la Spécialité ⁽¹⁾	Forme pharmaceutique	Voie d'administration	Posologie par administration
Leuproréline Acétate	Eligard® 45mg	Poudre+solvant pour solution injectable -45 mg	Injection sous cutanée	1 injection tous les 6 mois pendant 24 mois

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

SCHEMA THERAPEUTIQUE :

Le traitement sera attribué par randomisation entre 2 groupes aux patients ayant reçu la note d'information et ayant signé leur consentement, et pour lesquels les critères d'éligibilité auront été vérifiés :

- **Bras A:** Surveillance

- **Bras B:** Leuproréline Acétate (Eligard®), 1 injection sous-cutanée tous les 6 mois pendant 24 mois (soit 4 administrations) avec la première injection à la randomisation

La radiothérapie post opératoire immédiate est autorisée.

Dans les 2 bras, les patients qui présenteront une récurrence biologique, c'est-à-dire un PSA >0,2 ng/mL ne seront pas considérés comme cliniquement progressifs. Ils seront suivis selon les guidelines EAU en vigueur et devront faire un bilan paraclinique (scanner abdomino-pelvien ou IRM et une scintigraphie osseuse) chaque année. Ces patients seront suivis selon le protocole.

En cas de modification thérapeutique, les patients devront faire un bilan clinique avant l'introduction de nouveau traitement.

En cas de douleurs osseuses, une scintigraphie sera pratiquée tous les ans, même si il n'y a pas eu de rechute biologique (augmentation significative du PSA)

DUREE DE TRAITEMENT : 24 mois

E) CONSIDERATIONS STATISTIQUES

CALCUL DU NOMBRE DE SUJETS NECESSAIRES :

Le critère d'évaluation principal est la survie sans métastases. Le but est d'augmenter la survie de 10%, augmentation jugée cliniquement significative, pour passer de 60% à 70% ce qui correspond à un hazard ratio de 0.7. Un total de 700 patients (350 dans chaque bras) et 250 évènements sont nécessaires pour avoir une puissance de 80% de détecter une différence avec un test Logrank bilatéral avec un niveau de signification de 5% ($\alpha = 0.05$ et $\beta = 0.02$).

Basé sur le taux de recrutement de patients qui ont le profil requis pour cet essai, par les centres d'investigations, soit 175 patients par an, les inclusions devraient être terminées en 5 ans.

Une analyse intermédiaire est prévue pour tester l'hypothèse nulle. Les règles de décisions seront déterminées par les frontières O'Brien-Fleming au moment de l'analyse. L'analyse intermédiaire est prévue 125^{ème} évènements (50% des évènements) à 6.5 ans après le début de l'essai.

L'analyse finale est prévue à 13 ans après l'inclusion du premier patient.

METHODE D'ANALYSE STATISTIQUE :

Les variables catégoriques seront représentées par les fréquences, les pourcentages et les intervalles de confiance et seront comparés entre les groupes par un test Chi2 ou un test exact de Fisher.

Les variables continues seront représentées par les moyennes, les déviations standard, les médianes, l'étendue et seront comparées entre groupe par le test non-paramétrique de Wilcoxon.

Les taux de survie seront estimés par la méthode de Kaplan-Meier et présentés avec un intervalle de confiance de 95%. Le test du Logrank, ajusté aux facteurs de stratification, sera utilisé pour comparer les taux de survie entre les groupes. Les temps de survie seront calculés à partir de la date de randomisation.

Les analyses multivariées seront réalisées en utilisant le modèle de régression « Cox proportional hazards » ajusté aux facteurs de stratification et appliqué pour étudier les facteurs de prédiction et déterminer les facteurs pronostiques de la survie. Les hazard ratios estimés seront présentés avec des intervalles de confiance à 95%.

Tous les tests statistiques sont bilatéraux et un $p < 0.05$ est considéré comme significatif. Le logiciel Capture/System (Clinsight) sera utilisé pour le data management et les analyses statistiques seront faites avec STATA 10.0 (Stata Corporation, College Station, TX, USA).

F) MATERIELS BIOLOGIQUES COLLECTES POUR LA RBM

TYPES D'ECHANTILLON(S) : NA

G) DUREE PREVUE DE L'ESSAI

PERIODE D'INCLUSION : 5 ANS

PERIODE DE TRAITEMENT : 24 MOIS

PERIODE DE SUIVI : 8 ans

DUREE ENVISAGEE JUSQU'A L'ANALYSE DE L'OBJECTIF PRINCIPAL : 13 ANS

DUREE GLOBALE DE L'ESSAI (PERIODE DE SUIVI INCLUSE) : 13 ANS

H) TABLEAU RECAPITULATIF DES INVESTIGATIONS

VISITES	Période de traitement ¹					Suivi après traitement							
	V0	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10	V11	V12
Dates des visites	J0 Bilan inclusion	M6	M12	M18	M24	M36	M48	M60	M72	M84	M96	M108	M120
Critères d'inclusion / non inclusion	X												
Consentement éclairé signé	X												
Randomisation (R)	X												
EXAMEN CLINIQUE													
Taille, Poids, PS (OMS)	X	X	X	X	X								
Signes vitaux	X	X	X	X	X								
Examen clinique		X	X	X	X								
Toxicité		X	X	X	X	X							
EXAMENS PARACLINIQUES													
Scanner abdomino-pelvien (ou IRM)	X		X ³		X ³	X ³	X ³	X ³	X ³	X ³	X ³	X ³	X ³
Scintigraphie osseuse	X		X ³		X ³	X ³	X ³	X ³	X ³	X ³	X ³	X ³	X ³
BILAN BIOLOGIQUE													
NFS, Plaquettes	X	X	X	X	X								
Ionogramme sanguin	X	X	X	X	X								
Bilan hépatique	X	X	X	X	X								
Bilan rénal	X	X	X	X	X								
PSA	X	X	X	X	X	X ²	X ²	X ²	X ²	X ²	X ²	X ²	X ²
Testostéronémie	X	X	X	X	X								
Bilan lipidique: cholestérol total, HDL, LDL, triglycérides	X	X	X	X	X								
Glycémie à jeun	X	X	X	X	X								
TRAITEMENT (Bras B)													
Leuproréline	X	X	X	X									
RECHERCHE TRANSLATIONNELLE													
QUESTIONNAIRE QUALITE DE VIE													
QLQC30	X	X	X	X	X	X	X						

1- Visites à réaliser pour les patients des 2 bras. Les patients du bras A ne recevront pas le traitement.

2- Examens à faire tous les 6 mois.

3- Examens à faire seulement pour les patients avec un PSA > 0.2 ng/mL ou qui ont des douleurs osseuses (même si le PSA n'a pas significativement augmenté)