

SYNOPSIS

PROTOCOLE GETUG-AFU 21_PEACE 1

UC-0160/1105

A) IDENTIFICATION DE L'ESSAI CLINIQUE	
<p>PROMOTEUR - NUMERO DE CODE DU PROTOCOLE : GETUG-AFU 21 - UC-0160/1105 N° EUDRACT : 2012-000142-35 VERSION ET DATE V8.0 (FRA) – 28 AVRIL 2017</p>	
<p>TITRE DE L'ESSAI :</p> <p>Etude prospective de phase III, randomisée, d'évaluation de l'association d'un traitement par déprivation androgénique avec docetaxel, avec ou sans radiothérapie avec ou sans abiraterone et prednisone chez les patients présentant un cancer de prostate métastatique hormono-naïf.</p>	
<p>TITRE ABREGE : PEACE 1</p>	
<p>COORDINATEUR INTERNATIONAL : PROF. KARIM FIZAZI Gustave Roussy, Cancer Campus Grand Paris Service de médecine oncologique 114 rue Édouard Vaillant 94805 Villejuif, France Tél. : + 33 (0)1 42 11 43 17 - Fax : + 33 (0) 1 42 11 52 11 - e-mail : karim.fizazi@gustaveroussy.fr</p>	
<p>Co-COORDINATEUR INTERNATIONAL : Dr Alberto BOSSI Gustave Roussy, Cancer Campus Grand Paris Service de radiothérapie 114 rue Édouard Vaillant 94805 Villejuif, France Tél. : + 33 (0)1 42 11 44 13 - Fax : + 33 (0) 1 42 11 52 81 – e-mail : Alberto.bossi@gustaveroussy.fr</p>	
<p>NOMBRE ESTIME DE CENTRES : ENVIRON 60 CENTRES FRANÇAIS ET ENVIRON 40 A 50 CENTRES ETRANGERS</p>	<p>NOMBRE DE PATIENTS : 1168</p>
B) IDENTIFICATION DU PROMOTEUR	
<p>NOM DE L'INSTITUTION : UNICANCER 101 rue de Tolbiac, 75654 Paris Cedex 13 Tél. : + 33 (0) 1 44 23 04 04 – Fax : + 33 (0) 1 44 23 55 69</p>	
<p>PERSONNE A CONTACTER : Mme Soazig NENAN Adresse : UNICANCER 101, rue de Tolbiac - 75654 PARIS Cedex 13 - France Tel: + 33 (0)1.85.34.31.13 - Fax: + 33 (0)1.85.34.33.79 E-mail : s-nenan@unicancer.fr</p>	

C) INFORMATIONS GÉNÉRALES SUR L'ESSAI

INDICATION : Patients atteints d'un cancer de prostate métastatique hormono-naïf.

METHODOLOGIE :

Étude multicentrique de phase III comparant le bénéfice clinique d'un traitement par déprivation androgénique en association avec le docetaxel, avec ou sans radiothérapie locale avec ou sans acétate d'abiratéron et prednisone chez des patients atteints d'un cancer de prostate métastatique hormono-naïf.

OBJECTIFS PRINCIPAUX :

Évaluer l'efficacité d'un traitement par déprivation androgénique en association avec le docetaxel, avec ou sans radiothérapie locale avec ou sans acétate d'abiratéron et prednisone en terme de survie globale (OS) et la survie sans progression (PFS).

OBJECTIFS SECONDAIRES :

- Taux de réponse du PSA
- Étude prospective de corrélation de la réponse du PSA/progression à huit mois
- Survie sans progression radiologique
- Survie spécifique
- Temps jusqu'à l'apparition ou l'augmentation de la douleur
- Temps jusqu'à un évènement squelettique subséquent
- Temps jusqu'à l'introduction d'un traitement par chimiothérapie pour les CRPC
- Temps jusqu'à l'apparition de symptômes locaux graves
- Toxicité (particulièrement celles pouvant être induites par l'utilisation de faibles doses de stéroïdes sur le long terme)

Critères d'inclusion :

- 1- Adénocarcinome de la prostate confirmé par histologie ou cytologie ;
- 2- Maladie métastatique démontrée par une scintigraphie osseuse ou une TDM ou une IRM positive. Pour les patients ayant uniquement des métastases ganglionnaires, seuls ceux présentant des ganglions lymphatiques extra-pelviens anormaux (ganglions lymphatiques situés au-dessus de la bifurcation iliaque) peuvent être inclus s'ils ont :
 - au moins un ganglion lymphatique extra-pelvien ≥ 2 cm
 - ou
 - un ou plusieurs ganglions lymphatiques extra-pelviens ≥ 1 cm et au moins un ganglion lymphatique pelvien ≥ 2 cm
- 3- ECOG ≤ 1 (les patients présentant un PS de 2 dû à des douleurs osseuses peuvent être randomisés dans l'essai) ;
- 4- Espérance de vie d'au moins six mois;
- 5- Age ≥ 18 ans;
- 6- Hémoglobine $\geq 10,0$ g/dL ;
- 7- Plaquettes $\geq 100\ 000/\mu\text{L}$;
- 8- Fonction rénale : créatinine sérique $< 1,5$ x LNS ou clairance de la créatinine ≥ 60 mL/min ;
- 9- Potassium sérique ≥ 4 mmol/L ;
- 10- Fonction hépatique : bilirubine sérique $\leq 1,5$ x LNS (sauf pour les patients atteints de la maladie de Gilbert) ; ASAT et ALAT $\leq 2,5$ x LNS (et ≤ 5 LNS en cas de métastases hépatiques) ;
- 11- Les patients peuvent avoir reçu un traitement par déprivation androgénique (ADT) débuté trois mois maximum avant la randomisation ;
- 12- Les patients peuvent avoir reçu une radiothérapie ciblant des lésions osseuses,;
- 13- Patients capables de prendre des médicaments par voie orale;
- 14- Patients ayant reçu la note d'information et signé le formulaire de consentement éclairé ;
- 15- Les patients ayant une partenaire en âge de procréer et/ou des partenaires enceintes doivent accepter d'utiliser une méthode de contraception ainsi qu'une protection de barrière adéquate considérée comme acceptable par l'investigateur au cours de l'étude et pendant 4 semaines après la dernière administration du médicament de l'étude.
- 16- Les patients doivent être disposés à et capables de se conformer aux visites programmées, au plan de traitement, aux tests de laboratoire et aux autres procédures de l'étude ;
- 17- Patients ayant une couverture sociale publique ou privée, selon les lois locales concernant la participation aux essais cliniques.
- 18- Patients aptes à recevoir une chimiothérapie par docetaxel
- 19- Neutrophile $\geq 1500/\text{mm}^3$
- 20- Fonction hépatique: AST et ALT ≤ 1.5 x ULN
- 21- Les hommes recevant le docetaxel et ayant un partenaire en âge et capable de procréer devront utiliser une double contraception. Ceci pendant toute la période de traitement et 6 mois après la dernière injection de docetaxel.

CRITERES D'EXCLUSION :

1. Traitement local antérieur du cancer de prostate (radiothérapie, curiethérapie, prostatectomie radicale ou autre). Une résection transurétrale de la prostate (RTUP) antérieure est autorisée;
2. Chimiothérapie ou traitement biologique antérieur pour le cancer de la prostate ;
3. Toute affection médicale chronique requérant une dose de corticoïdes supérieure à 5 mg 2 fois par jour de prednisone/prednisolone;
4. Infection en cours ou autre affection médicale contre-indiquant l'utilisation de la prednisone/prednisolone (corticoïdes) ;
5. Traitement antérieur du cancer de la prostate par kétoconazole pendant plus de 7 jours ;
6. Traitement systémique avec un médicament de type azole (fluconazole, itraconazole par exemple) dans les quatre semaines qui précèdent la randomisation ;
7. Hypertension artérielle non contrôlée (PA systolique \geq 160 mmHg ou PA diastolique \geq 95 mmHg) ;
8. Les patients présentant des antécédents d'hypertension non contrôlée par un traitement antihypertenseur;
9. Les patients présentant une insuffisance hépatique sévère ou modérée ne sont pas éligibles (Child – Pugh class C or B);
10. Hépatite virale active ou symptomatique ou maladie hépatique chronique (sauf maladie de Gilbert) ;
11. Antécédents de dysfonctionnement de l'hypophyse ou des glandes surrénales ;
12. Carcinome à petites cellules de la prostate ;
13. Cardiopathie clinique importante connue mise en évidence par un infarctus du myocarde ou événements thrombotiques artériels au cours des six derniers mois, angine de poitrine grave ou instable ou cardiopathie de classe II-IV selon la NYHA (New York Heart Association) ou mesure de la fraction d'éjection ventriculaire $<$ 50 % lors de la visite initiale ;
14. Fibrillation auriculaire ou autre arythmie cardiaque exigeant un traitement ;
15. Autre cancer (à l'exception d'un cancer cutané avec mélanome bénin) dont la probabilité de rechute est \geq 30 % dans les 24 mois ;
16. Allergies, hypersensibilité ou intolérance connue à l'acétate d'abiraterone ou à la prednisone ;
17. Administration d'un traitement expérimental dans les 30 jours qui précèdent D1 ;
18. Patients participant déjà à un autre essai thérapeutique impliquant la prise d'un médicament expérimental ;
19. Patients dont l'état mental est altéré de manière significative et empêche la compréhension de l'étude ou présentant des problèmes psychologiques, familiaux, sociologiques ou géographiques risquant de compromettre le respect du protocole et le calendrier de suivi ou tout problème qui, selon l'investigateur, empêcherait sa participation à cet essai. Ces questions doivent être abordées avec le patient avant sa randomisation dans l'essai;
20. Personnes privées de liberté ou sous tutelle.
21. Les patients atteints de troubles de la vision doivent subir un examen ophtalmologique complet. En cas de cystoïde maculaire, le patient ne doit pas recevoir le docetaxel.
22. Traitement concomitant par fort inhibiteur de CYP3A4 (clarithromycine, indinavir, nefazodone, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telithromycine)
23. Allergie connue au taxane

CRITERES D'EVALUATION PRINCIPAUX : Les critères d'évaluation principaux de cette étude sont la survie globale (OS) et la survie sans progression vers le stade de résistance à la castration (PFS).

La survie globale (OS) est définie comme le temps entre la randomisation et le décès, quelle qu'en soit la cause ; la survie sans progression (PFS) est définie comme le temps entre la randomisation et le stade de résistance à la castration ou au décès, quelle qu'en soit la cause.

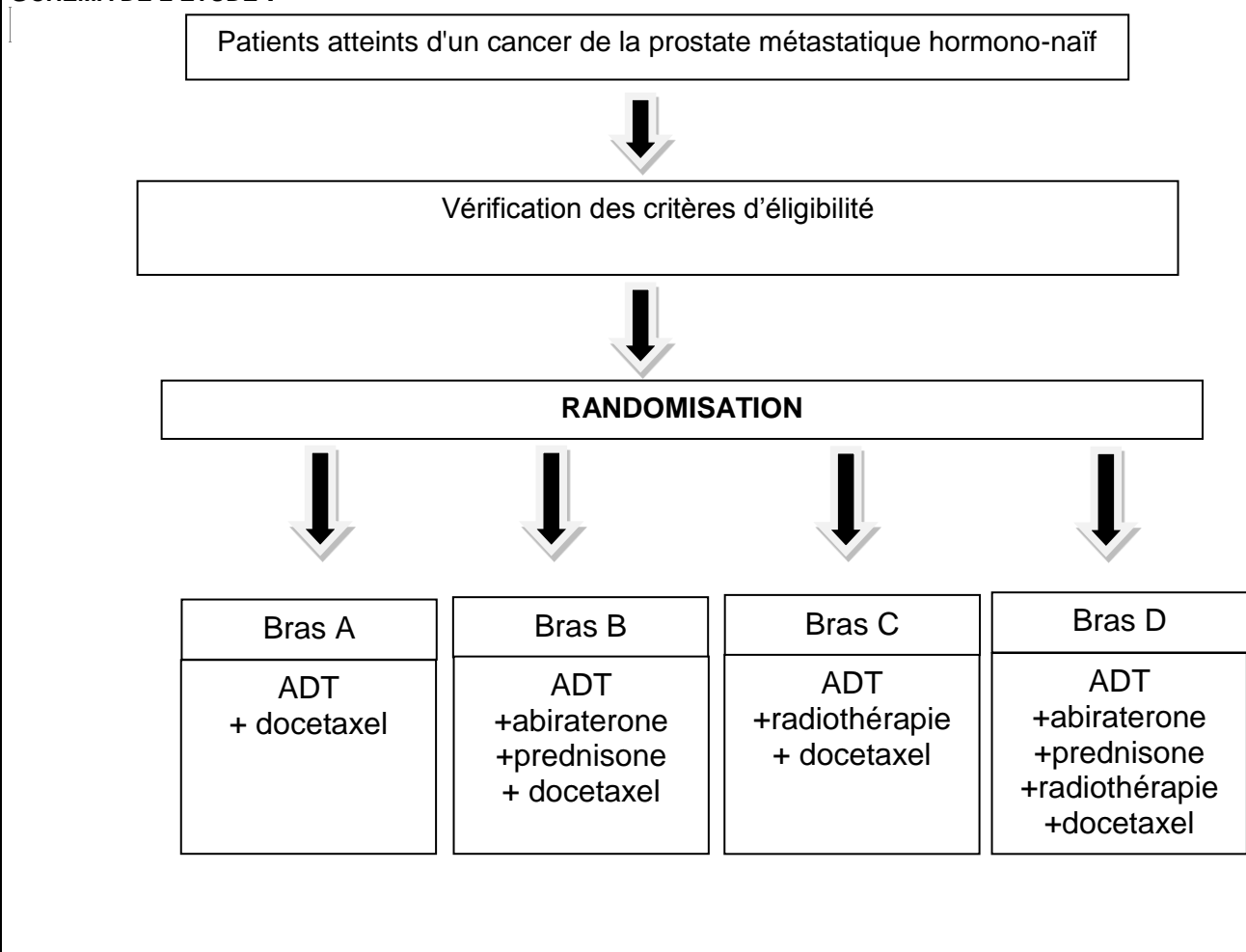
Le CRPC est défini par une progression du cancer (augmentation confirmée du PSA ou progression radiologique) accompagnée de valeurs de testostérone sérique caractéristiques de la castration (< 0,50 ng/mL).

L'augmentation du PSA est définie comme une élévation du PSA sérique lors de deux mesures successives confirmée par une troisième mesure (mesure A < B < C). **Le taux minimum de la troisième mesure du PSA doit être de 0,5 ng/mL.**

CRITERES D'EVALUATION SECONDAIRES :

- Le taux de réponse du PSA sera défini comme un taux de PSA sérique indétectable à huit mois (après l'initiation de l'ADT) ;
- L'étude prospective de corrélation de la réponse PSA/progression sera évaluée à huit mois après l'initiation de l'ADT ;
- La survie sans progression radiologique sera définie selon les critères RECIST v1.1 ou par la survenue d'au moins 2 nouvelles métastases osseuses à la scintigraphie osseuse selon les critères PCWG2 modifiés ou du décès ;
- La survie spécifique sera calculée à compter de la date de randomisation jusqu'à la date du décès dû au cancer de la prostate ;
- Le temps jusqu'à l'apparition ou l'augmentation de la douleur sera évalué à l'aide de questionnaires ;
- Le temps jusqu'à un événement squelettique subséquent sera défini par une fracture ou par une douleur osseuse requérant une radiothérapie ou encore par une compression médullaire ou une intervention chirurgicale préventive des os. Les événements seront évalués par les investigateurs. Aucune radiographie systématique ne sera réalisée ;
- Le temps jusqu'à la chimiothérapie sera calculé à compter de la date de randomisation jusqu'à la date d'introduction du traitement par chimiothérapie pour les CRPC ;
- Le temps jusqu'à l'apparition de symptômes locaux graves (événements de grades 3 et 4) liés à la progression de la tumeur et/ou aux effets secondaires à long terme de la radiothérapie sera évalué selon les critères NCI-CTCAE v4.0 ;
- L'impact du protocole de radiothérapie sur les résultats (PFS et symptômes locaux); la PFS et les symptômes locaux seront comparés entre les 2 bras avec radiothérapie combinés (C&D) et les deux bras sans radiothérapie combinés (A&B)
- La toxicité (particulièrement celles pouvant être induites par l'utilisation de faibles doses de stéroïdes sur le long terme) sera évaluée selon les critères NCI-CTCAE v4.0.

SCHEMA DE L'ETUDE :



D) DESCRIPTION DU TRAITEMENT EXPÉRIMENTAL

MÉDICAMENTS :

Nom du médicament (DCI)	Nom de spécialité ⁽¹⁾	Forme pharmaceutique	Modes d'administration	Posologie
Acétate d'abiratéronne	Zytiga®	Comprimés	Oral	250 mg

(1) Pour les médicaments génériques, fournir uniquement la DCI, le choix de la spécialité étant laissé au centre de recherche clinique.

SCHEMA THERAPEUTIQUE :

Le traitement sera administré jusqu'à la progression (résistance à la castration).

Le traitement par déprivation androgénique (ADT) intermittente n'est pas autorisé, sauf si une intolérance sévère à l'ADT survient.

Lorsque le stade de résistance à la castration est atteint, la castration (agoniste de la LHRH ou antagoniste de la LHRH) sera maintenue pour tous les patients. Les patients des bras B et D arrêteront la prise d'abiratérone.

La prise en charge des patients atteignant le stade CRPC sera laissée à la discrétion des investigateurs.

Le traitement par de l'abiratérone est possible dans les bras A et C si l'abiratérone est devenue le traitement de référence pour le CRPC lorsque ce stade est atteint.

TRAITEMENTS :

▪ ADT :

L'ADT sera utilisée de manière continue et pourra prendre l'une des formes suivantes :

- Orchidectomie bilatérale ;
- Agoniste de la LHRH tel que la triptoréline (recommandée), la goséréline ou la leuproréline, qui doit être associé au cours des premières semaines à un anti-androgène (bicalutamide ou flutamide, par exemple). N'importe quelle formule d'un agoniste de la LHRH (mensuelle, trimestrielle, semestrielle, etc.) est acceptée.
- Antagoniste de la LHRH.

Si un anti-androgène est initié avec l'ADT au moment de la randomisation, il doit être arrêté quatre semaines au maximum après l'initiation de l'ADT.

Si, au moment de la randomisation, le patient reçoit déjà un traitement par ADT avec un anti-androgène depuis plus de quatre semaines (mais moins de trois mois), l'anti-androgène doit être arrêté au plus tard lors de la randomisation.

▪ Acétate d'abiratérone et prednisone :

- Abiratérone : 4 comprimés (250 mg/comprimé) une fois par jour par voie orale à n'importe quel moment de la journée jusqu'à 22 h, mais au moins une heure avant et deux heures après un repas.

- Prednisone (ou prednisolone) : 5 mg deux fois par jour : 5 mg le matin et 5 mg entre 12h et 16 h. Il n'est pas nécessaire que la prednisone soit prise au même moment que l'acétate d'abiratérone.

▪ Docétaxel:

Le docétaxel est ajouté à l'ADT en tant que traitement de référence pour tous les patients. 6 cycles de docétaxel seront administrés au patient à une fréquence d'un cycle toute les 3 semaines. Le premier cycle devra être commencé dans les 14 jours suivant la randomisation.

La prémédication avec le docétaxel est la dexaméthasone orale 8 mg 12 heures, 3 heures et 1 heures avant la perfusion de docétaxel ou un protocole stéroïdien similaire. L'administration de G-CSF en prophylaxie chez tous les patients avant l'administration de chaque cycle de docétaxel est recommandée afin de minimiser le risque de fièvre neutropénique.

Pour les patients recevant de l'abiratérone (Bras B et D) recevant déjà une prémédication par prédnisone/prednisolone le docétaxel sera utilisé sans changement suivant la prescription ci-dessus.

▪ **Radiothérapie :**

La radiothérapie sera administrée au minimum 3 semaines après la fin du traitement par docétaxel (et au plus tard 8 semaine après la fin.) Le volume cible correspondra à la prostate uniquement (l'irradiation des vésicules séminales est laissé à la discrétion des investigateurs). 74 Gy en 37 fractions seront prescrits, sur 7 à 8 semaines.

Une radiothérapie ciblant les os est permise et ne sera pas considérée comme un évènement de progression en l'absence d'autre indication et de signes de progression (imagerie, PSA...). Ceci se justifie par le fait que certains patients répondant à l'ADT et qui présentent des métastases osseuses douloureuses au début de l'étude peuvent continuer à avoir des douleurs après plusieurs mois d'ADT et donc nécessiter une radiothérapie antalgique. La radiothérapie antalgique sera toutefois considérée comme un évènement de nature squelettique (SRE). i

DUREE DU TRAITEMENT : Jusqu'à la résistance à la castration.

E) CONSIDÉRATIONS STATISTIQUES

DETERMINATION DE LA TAILLE DE L'ECHANTILLON :

Sachant que deux critères d'évaluation principaux coexistent, l'erreur de type I sera de 4 % pour la survie globale et de 1 % pour la survie sans progression.

La survie globale médiane attendue pour les patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique hormono-naïf et traité par ADT seul est actuellement de 4-5 ans environ et dépend principalement de la taille de la tumeur au diagnostic (Glass, J Urol, 2003, vol. 169, p. 164-169 ; Millikan, J Clin Oncol, 2009, vol. 26, p. 5936-5942). Les résultats des études GETUG 15 [62,63], CHARTEED [64, 65] et STAMPEDE [66] montrent que l'addition de docetaxel à l'ADT retarde l'apparition d'évènements (décès et statut CRPC du patient) avec une médiane de la survie globale à environ 5 ans. L'hypothèse est que l'association de l'abiratéron et de l'ADT (\pm docetaxel) prolonge la survie, avec un rapport de risque de 0,75 (OS à 5 ans de 50 % à 59,5 %). La même hypothèse est posée pour l'ajout d'une radiothérapie au traitement systémique. L'hypothèse est que la combinaison ADT+docetaxel prolonge la survie, avec un rapport de risque de 0.77 par rapport à un traitement par ADT seul (Vale, Lancet Oncol 2016). Aucune interaction particulière n'est attendue entre la radiothérapie et l'abiratéron.

Par contre l'existence d'une interaction quantitative entre l'abiratéron et le docetaxel (en termes d'effets des traitements) est incertaine mais possible, étant donné que ces deux traitements conservent une activité chez les patients ayant été exposés et ayant progressé sous l'autre traitement, mais à un moindre niveau (1,2). Pour prendre en compte cette possible interaction, nous faisons l'hypothèse que la combinaison de l'abiratéron avec ADT+docetaxel augmente la survie avec un rapport de risque de 0.84 par rapport à un traitement par ADT+docetaxel. Une méthodologie 2 x 2 peut donc toujours être utilisée pour tester l'effet de l'ajout d'abiratéron et d'une radiothérapie à l'ADT avec une stratification sur l'administration du docétaxel, même en présence d'une interaction quantitative entre abiratéron et docetaxel. La perte de puissance causée par cette possible interaction peut être compensée par une augmentation de la taille de l'échantillon de l'étude.

En effet, une étude de simulation a été réalisée pour évaluer l'impact d'une telle interaction sur la taille de l'échantillon et la puissance de l'étude.

Cette étude de simulation a été réalisée sur le logiciel R (version 3.1.2).

Nous avons généré des délais de survie en utilisant des valeurs aléatoires issue d'une distribution correspondant à la fonction de risque :

$$h(t|R, A) = \lambda \exp(\beta_1 A + \beta_2 R + \beta_3 D + \delta A \cdot D),$$

où A, R et D sont codés 1 si le patient reçoit de l'abiratéron, de la radiothérapie ou du docetaxel, et 0 sinon. β_1 , β_2 , β_3 et δ sont les coefficients de régression pour l'abiratéron, la radiothérapie, le docetaxel et l'interaction abiratéron-docetaxel.

A partir des hypothèses présentées ci-dessus, nous avons pris pour le paramètre λ , la valeur : 0.1733 de la version 5.0 du protocole (avant l'amendement autorisant le docetaxel) et correspondant à un taux de survie globale à 4 ans de 50% chez les patients traités par ADT seul. Nous avons supposé un rapport de risque constant de 0.75 pour les patients avec ADT+abiratéronne ($\exp(\beta_1)$) ou ADT+radiothérapie ($\exp(\beta_2)$) par rapport aux patients traités par ADT seul. Nous avons supposé un rapport de risque constant de 0.77 pour les patients traités par ADT+docetaxel ($\exp(\beta_3)$), par rapport aux patients traités par ADT seul.

L'interaction entre abiratéronne et docetaxel a été introduite en modifiant le rapport de risque pour les patients recevant l'ADT+abiratéronne+docetaxel ($\exp(\beta_1 + \beta_3 + \delta)$) par rapport aux patients traités par ADT seul. Le paramètre ($\exp(\delta)$) a été fixé à 1.12 de telle sorte que l'interaction quantitative dilue l'effet relatif de l'abiratéronne chez les patients traités par ADT+docetaxel (HR de l'abiratéronne dans cette population=0.84).

Nous avons considéré pour la simulation une période d'inclusion de 58 mois (4.83 ans). 276 patients ont été recrutés sur une période de deux ans et n'ont pas reçu de docetaxel. Pour les 640 patients suivants, en utilisant l'information issue des formulaires de randomisation concernant l'administration de docetaxel, nous avons simulé que deux tiers des patients inclus après l'amendement autorisant l'administration du docetaxel recevraient du docetaxel et que un tiers des patients n'en recevraient pas. Enfin, nous avons simulés que les 252 patients supplémentaires recrutés recevraient tous ADT+docetaxel comme traitement standard.

En prenant en compte ces différentes hypothèses dans l'étude de simulation et avec 584 patients alloués aux bras B et D (ADT \pm docetaxel - en fonction de la période de l'essai - + abiratéronne) et 584 alloués aux bras A et C (ADT \pm docetaxel - en fonction de la période de l'essai -) et un nombre total de décès de 407, un test bilatéral avec une erreur de type I de 4 % (durée de recrutement = 4.83 ans, durée maximale de suivi = 8.3 ans, pas d'abandons, modèle exponentiel) aura une puissance de 78 % pour détecter une différence de survie globale.

La même hypothèse est posée en ce qui concerne l'amélioration de l'OS liée à l'ajout d'une radiothérapie au traitement systémique. La taille d'échantillon est par conséquent identique : 584 patients sont placés dans les bras avec radiothérapie (bras C et D) et 584 dans les bras sans radiothérapie (bras A et B). Aucune interaction particulière n'est suspectée entre la radiothérapie et l'abiratéronne.

La taille de l'échantillon sera de 1168 patients au total, correspondant à 292 patients dans chacun des quatre bras.

Une analyse intermédiaire est programmée pour l'OS uniquement. L'analyse intermédiaire sera réalisée à un niveau de 0,001 (Peto) une fois atteint le seuil de 50 % (n = 203) de décès. Les résultats de cette analyse intermédiaire seront présentés au comité indépendant de surveillance des données.

L'analyse finale sera basée sur les événements.

La randomisation sera stratifiée (par minimisation) en fonction du centre, de l'indice de performance status (0 contre 1-2), du degré d'extension de la maladie : ganglions lymphatiques uniquement vs os (avec ou sans ganglions lymphatiques) vs présence de métastases viscérales et du type de castration: agoniste de la LHRH vs antagoniste de la LHRH vs orchidectomie bilatérale.

La minimisation sera définie en attribuant un poids équivalent aux quatre facteurs de stratification et avec une probabilité d'attribution du traitement minimisant le déséquilibre de 80 %.

La randomisation répartira les patients dans le bras A (ADT + docétaxel), le bras B (ADT + docétaxel + abiratéronne), le bras C (ADT + docétaxel + radiothérapie) et le bras D (ADT + docétaxel + abiratéronne + radiothérapie) selon un ratio 1:1:1:1.

F) DURÉE PRÉVUE DE L'ESSAI

PERIODE DE RECRUTEMENT : 5 ANS

PERIODE DE TRAITEMENT : Jusqu'à la progression vers le stade de résistance à la castration

DUREE ESTIMEE JUSQU'A L'ANALYSE DES CRITERES D'EVALUATION PRINCIPAL : 6,5 ANS APRES LA 1^{RE} INCLUSION

DURÉE TOTALE ESTIMÉE DE L'ESSAI (Y COMPRIS LA PERIODE DE SUIVI) : 10 ANS

G) TABLEAU DE SYNTHÈSE DE L'ÉTUDE

VISITES	Baseline	Période de traitement ² (à compter de D1 ¹ et jusqu'au stade de CRPC)	Visite de fin de traitement	Suivi après CRPC (tous les six mois pendant 10 ans)
Formulaire de consentement signé /NI	X			
Critères d'inclusion/non-inclusion	X			
Randomisation	X ¹⁴			
Antécédents médicaux / Historique de la maladie / Facteurs de risque	X			
Traitement hormonal, cytotoxique et expérimental antérieur	X			
EXAMEN PHYSIQUE				
Examen physique complet et signes vitaux (y compris le poids)	X	X	X	X
Indice de performance ECOG	X	X	X	X
Traitements concomitants	X	X	X	X
Relevé des toxicités / évènements indésirables / signes et symptômes	X ⁷	X	X	X ¹³
ÉVALUATION BIOLOGIQUE				
Hématologie et hémogramme complet	X ⁹	X ¹²	X	
Facteurs de coagulation, biochimie du sang, glycémie à jeun, bilan lipidique	X ⁹	X ¹²	X	
Testostérone et PSA sériques ⁵	X ⁹	X	X (PSA uniquement)	
TESTS PARACLINIQUES				
Électrocardiogramme (ECG à 12 dérivations)	X ¹⁰		X	
MÉDICAMENT DE L'ÉTUDE				
Abiratérone 1000 mg/jour + prednisone		X		
ÉVALUATION RADIOLOGIQUE				
- TDM ou IRM du thorax, de l'abdomen et du pelvis - scintigraphie osseuse	X ¹⁰	X ³	X	X ⁶
QUESTIONNAIRES				
FACT-P et BPI-SF	X	X ⁴	X	
QLQ-C30	X	X ⁸		
ÉTUDE ANCILLAIRE				
Biopsie tumorale : lames non colorées de la tumeur primitive	X			
Échantillons sanguins	X	X ¹¹	X	

1. D1 peut être réalisée le même jour de la baseline si toutes les évaluations et tous les résultats de la baseline ont été réalisés et validés. 2. Tous les mois (± 5 jours) pendant les trois premiers mois, puis trois mois plus tard (à M6, ± 14 jours), puis tous les six mois (± 1 mois). 3. Des examens doivent être réalisés en cas de progression clinique suspectée ou diagnostiquée et de CRPC établi (augmentation du PSA confirmée et testostérone sérique < 0,50 ng/ml). 4. Fact-P : tous les six mois après l'inclusion ; BPI-SF : à M2, puis tous les six mois après l'inclusion. 5. Si un toucher rectal est pratiqué, le prélèvement pour le dosage du PSA doit être réalisé avant le toucher rectal. Le PSA sera mesuré également 8 mois après introduction de l'ADT. 6. Des examens doivent être réalisés tous les six mois si une progression radiologique n'a pas été constatée avant. 7. EIG, signes et symptômes. 8. À M6 et M18 uniquement. 9. Des examens réalisés 28 jours avant la randomisation pourraient être utilisés. 10. Des examens réalisés dans les trois mois avant la randomisation pourraient être utilisés. 11. À M3. 12. PAL AST, ALT, bilirubin et l'hématologie doivent être analysés avant chaque cycle de docetaxel, à la visite M6 puis tous les 6 mois. Un hémogramme complet doit être réalisé quelque soit le bras de traitement, dans les 7 jours qui suivent le premier cycle de docetaxel. 13. Tout évènement indésirable relié, sérieux ou non, qui se produit depuis la date de signature du consentement éclairé, jusqu'à 30 jours après la dernière administration du médicament expérimental (jusqu'à 90 jours dans le cas d'une radiothérapie), et tout évènement indésirable sérieux relié, quel qu'il soit le délai d'apparition (ie, y compris les évènements observés avant la période de suivi post-progression (ou plus de 30 jours après la dernière administration du médicament à l'étude/plus de 90 jours après la radiothérapie) 14. L'enregistrement de la randomisation du patient dans le système TENALEA doit avoir lieu dans les 30 jours qui suivent la signature du consentement.