



SYNOPSIS – GETUG-AFU 23 UC-0160/1202

A) IDENTIFICATION DE L'ESSAI CLINIQUE

CODE PROMOTEUR DU PROTOCOLE: UC-0160/1202

EUDRACT N°: 2012-000566-38

VERSION ET DATE: VERSION 5.0 DU 2 FEVRIER 2017

TITRE DE L'ESSAI: Etude de phase III, randomisée, d'évaluation du cabazitaxel et d'une radiothérapie pelvienne chez des patients présentant un cancer de prostate localisé à haut risque de rechute, selon un plan factoriel.

TITRE ABBREGE: PEACE 2

COORDONNATEUR:

PR KARIM FIZAZI

Gustave Roussy, Cancer Campus Grand Paris

Département d'Oncologie

114 rue Edouard Vaillant

94805 Villejuif, France

Tél. : + 33 (0)1 42 11 43 17 - Fax : + 33 (0) 42 11 52 11

e-mail : karim.fizazi@gustaveroussy.fr

CO-COORDONNATEUR:

Dr Pierre BLANCHARD

Gustave Roussy, Cancer Campus Grand Paris

Département of Radiothérapie

114 rue Edouard Vaillant

94805 Villejuif, France

Tél. : + 33 (0)1 42 11 41 25 - Fax : + 33 (0) 1 42 11 41 25

e-mail : Pierre.blanchard@gustaveroussy.fr

NOMBRE DE CENTRES ESTIME: ENVIRON 40 CENTRES EN FRANCE ET 80
A L'ETRANGER

NOMBRE DE PATIENTS: 1048

B) IDENTIFICATION DU PROMOTEUR

NOM DE L'ORGANISME:

UNICANCER Tél: + 33 (0)1.44.23.04.04 – Fax: + 33 (0)1.44.23.55.69

PERSONNE A CONTACTER : Madame Muriel HABIBIAN

Adresse: 101, rue de Tolbiac - 75654 PARIS Cédex 13 - France

Tél: + 33 (0)1.76.64.78.07 - Fax: + 33 (0)1.44.23.04.69

E-mail: m-habibian@unicancer.fr

C) INFORMATION GENERALE SUR L'ESSAI

INDICATION: Patients atteints de cancer de la prostate localisé et à haut risque de rechute.

METHODE: Etude de phase III, multicentrique, internationale, randomisée, d'évaluation selon un plan factoriel, ouverte, en 2 étapes :

Première étape (200 patients) : phase initiale de faisabilité pendant laquelle un comité indépendant de surveillance des données (IDMC) se réunira après l'inclusion, dans chacun des bras de l'étude, des 20 et 50 premiers patients afin d'évaluer la tolérance du traitement néoadjuvant par cabazitaxel chez ces patients.

Deuxième étape : En fonction des résultats de la phase de faisabilité et de tout nouveau résultat clinique pertinent dans cette population de patient, les patients supplémentaires (n=848) seront inclus.

OBJECTIF PRINCIPAL:

Evaluation, selon un plan factoriel 2 x 2, des effets d'un traitement néoadjuvant par cabazitaxel et d'une radiothérapie pelvienne associée à la déprivation androgénique combinée à une radiothérapie prostatique, sur la survie sans progression clinique chez les patients avec un cancer de la prostate localisé, à haut risque de rechute (stricte sélection de patients qui présentent au moins 2 facteurs de haut risque).

OBJECTIFS SECONDAIRES:

- Réponse du PSA à 3 mois
- Survie sans progression biochimique
- Survie sans métastases
- Survie sans rechute locale
- Survie globale
- Survie spécifique
- Toxicité aiguë
- Impact du traitement sur la testostérone sérique
- Toxicité à long terme (y-compris toxicité liée à la radiothérapie)
- Marqueurs biologiques prédictifs d'efficacité du traitement
- Qualité de vie

CRITÈRES D'INCLUSION :

- 1) Adénocarcinome de la prostate, quel que soit le stade T, histologiquement confirmé.
- 2) Absence de métastase cliniquement ou radiologiquement suspectée et absence de ganglion pelvien étendu (> 1 cm sur le plus petit diamètre)
- 3) Score de Gleason ≥ 6
- 4) Présence d'au moins 2 des critères de haut risque suivants:
 - score de Gleason ≥ 8
 - stade T3 ou T4 (T3 définie par IRM acceptable)
 - antigène-Prostatique spécifique (PSA) ≥ 20 ng/mL
- 5) Absence de traitement antérieur du cancer de la prostate excepté un curage ganglionnaire (patients pN- et pN+ peuvent être inclus) ou l'ADT (débuté dans les 6 semaines avant inclusion).
- 6) 18 ans \leq âge \leq 75 ans
- 7) Indice de performance ECOG de 0 à 1
- 8) Espérance de vie de plus de 10 ans
- 9) Neutrophiles $\geq 1.5 \times 10^9/L$
- 10) Plaquettes $\geq 100 \times 10^9/L$
- 11) Hémoglobine ≥ 9.0 g/dL
- 12) Fonction hépatique : bilirubine ≤ 1 ULN (sauf en cas de syndrome de Gilbert); ASAT et ALAT $\leq 2.5 \times$ LNS
- 13) Fonction rénale (clairance de la créatinine calculée par la formule CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology group) ≥ 60 mL/min).
- 14) Les patients susceptibles de procréer doivent accepter d'utiliser une méthode contraceptive efficace pendant toute la durée du traitement et pendant 6 mois après la fin du traitement.
- 15) Les patients doivent être affiliés à un régime de sécurité sociale.
- 16) Les patients doivent avoir reçu la note d'information et signé le formulaire de consentement éclairé.
- 17) Les patients doivent accepter le protocole de l'étude et être en mesure de se rendre aux visites de suivi planifiées, de se conformer au traitement de l'étude, d'accepter les prélèvements sanguins et autres procédures de l'étude.

CRITÈRES DE NON-INCLUSION :

- 1) Toute maladie sévère connue, concomitante ou incontrôlée, qui pourrait compromettre la participation du patient à l'essai, telle que :
 - a-infection,
 - b-maladie cardiaque telle qu'une hypertension artérielle non contrôlée, une insuffisance cardiaque congestive, une arythmie ventriculaire, une ischémie cardiaque, un infarctus du myocarde dans l'année précédant, FEVG > grade 2,
 - c-diabète incontrôlé,
 - d-maladie hépatique ou biliaire évolutive (exception faite du syndrome de Gilbert, de calculs biliaires asymptomatiques ou d'une maladie hépatique chronique stable - selon l'évaluation du médecin investigateur),
 - e-maladie rénale,
 - f-ulcère gastrointestinal évolutif, syndrome de malabsorption, maladie affectant significativement la fonction gastro-intestinale, ablation de l'estomac ou de l'intestin grêle. Les sujets ayant une colite ulcéreuse d'évolution incontrôlée sont aussi exclus,
 - g-fonction respiratoire gravement altérée (spirométrie et DLCO $\leq 70\%$ de la normale et saturation en O₂ $\leq 88\%$ au repos dans l'air ambiant).
- 2) Antécédent de cancer survenu dans les 5 ans précédents, à l'exception des cancers basocellulaires cutanés.
- 3) Toute condition physique ou psychologique empêchant le patient de se conformer à l'étude
- 4) Hypersensibilité au cabazitaxel (réaction d'hypersensibilité allergique de grade ≥ 3), à un autre taxane, ou à tout excipient contenu dans la formulation dont le polysorbate 80.
- 5) Toute altération significative de l'état mental qui puisse empêcher le patient de comprendre l'étude, ou toute condition psychologique, familiale, sociologique ou géographique pouvant potentiellement entraver la bonne participation du patient au protocole de l'étude et au visites de suivi; ces conditions doivent être discutées avec le patient avant son inclusion dans l'essai.
- 6) Patient ayant reçu d'autres médicaments expérimentaux dans les 30 jours précédant l'administration du cabazitaxel.
- 7) Irradiation pelvienne antérieure empêchant l'irradiation de la prostate.
- 8) Troubles gastro-intestinaux empêchant l'irradiation pelvienne.
- 9) Patient déjà inclus dans un autre essai thérapeutique impliquant un médicament expérimental.
- 10) Individu privé de liberté ou sous tutelle.
- 11) Tout traitement concomitant prohibé. Traitement concurrent ou prévu comportant un inhibiteur fort ou un inducteur fort du cytochrome P450 3A4/5 (voir Annexe 6 du protocole). Une période de sevrage d'une semaine doit être observée pour les patients qui sont déjà sous traitement avec une molécule de ce type.

CRITERE D'EVALUATION PRINCIPAL:

Survie sans progression clinique (cPFS), avec comme évènements : la rechute métastatique, la progression locale avérée (soit par biopsie ou résultat d'imagerie non-équivoque) et le décès du patient (toute cause).

L'évaluation de la cPFS sera faite chaque année, sauf en l'absence de rechute biochimique (critère de Phoenix), et sera également répétée en cas de progression du PSA selon les critères de Phoenix et à chaque progression de PSA subséquente.

CRITÈRES SECONDAIRES:

- La réponse à 3 mois du taux de PSA définie par le taux sérique (≤ 0.2 ng/mL).
- La survie sans progression biochimique est définie comme l'intervalle de temps entre la randomisation et la date de rechute du PSA (évaluée selon les critères de Phoenix, i.e. nadir + 2 ng/mL) ou le décès du patient.
- La survie sans métastase est définie par l'intervalle de temps entre la randomisation et la date d'apparition de métastases par imagerie (principalement scintigraphie osseuse et CT-scan) ou le décès du patient.
- La survie sans rechute locale est définie comme le temps entre la randomisation et la date d'apparition de la première récurrence locale ou de décès du patient.
- La survie globale sera calculée à partir de la date de randomisation jusqu'à la date du décès quelle qu'en soit la cause, ou la date du dernier suivi.
- La survie spécifique sera calculée à partir de la date de randomisation jusqu'à la date de décès due au cancer de la prostate.
- La toxicité aiguë (i.e. pendant la période traitement) sera évaluée selon les critères NCI-CTC v4.0.
- L'impact du traitement sur la testostérone sérique sera évalué à l'inclusion, à 6 mois puis chaque année.
- La toxicité à long terme (impuissance, toxicité cardiaque, bouffées de chaleur et les toxicités retardées liées à la radiothérapie ou la chimiothérapie) sera évaluée à 1 an, 2 ans et 5 ans. La toxicité reliée à la radiothérapie sera évaluée avec les critères NCI-CTC v4.0.
- Les marqueurs biologiques prédictifs de l'efficacité au traitement seront établis sur les prélèvements biologiques archivés (biopsies).
- La qualité de vie sera évaluée par les questionnaires QLQ –C30 et PR25 à l'inclusion, à 6 mois et chaque année pendant 5 ans.

D) DESCRIPTION DES PRODUITS DE L'ESSAI

PRODUITS:

| Nom de la molécule (INN) | Nom commercial(1) | Forme pharmaceutique | Voie d'administration | Dosage |
|--------------------------|-------------------|---|-----------------------|--------|
| Cabazitaxel | Jevtana® | Concentré et solvant pour solution pour perfusion | IV | 60 mg |

SCHEMATHERAPEUTIQUE :

Les 4 bras de randomisation sont :

- Bras A : ADT + RT prostatique seule
- Bras B : ADT + RT pelvienne
- Bras C : ADT + CT+ RT prostatique seule
- Bras D : ADT + CT + RT pelvienne

Traitement systémique de base :

- ADT : hormonothérapie anti-androgénique (Androgen Deprivation Therapy, ADT) : pendant une durée totale de 3 ans
 - traitement par agoniste de la LHRH commençant à J1 (peut être remplacé par un antagoniste de LHRH)
 - anti-androgène périphérique (Bicalutamide 50 mg/j recommandé), Jour 1 à 21, pour inhiber un possible effet rebond

Les patients débutés l'ADT (+/- un anti-androgène) depuis 6 semaines ou mois peuvent être inclus dans l'étude. En cas d'anti-androgène périphérique associé à l'ADT and (i) soit depuis plus de 21 jours, il sera alors arrêté lors de la randomisation, (ii) ou depuis moins de 21 jours, il pourra être poursuivi pour une durée totale de 21 jours.

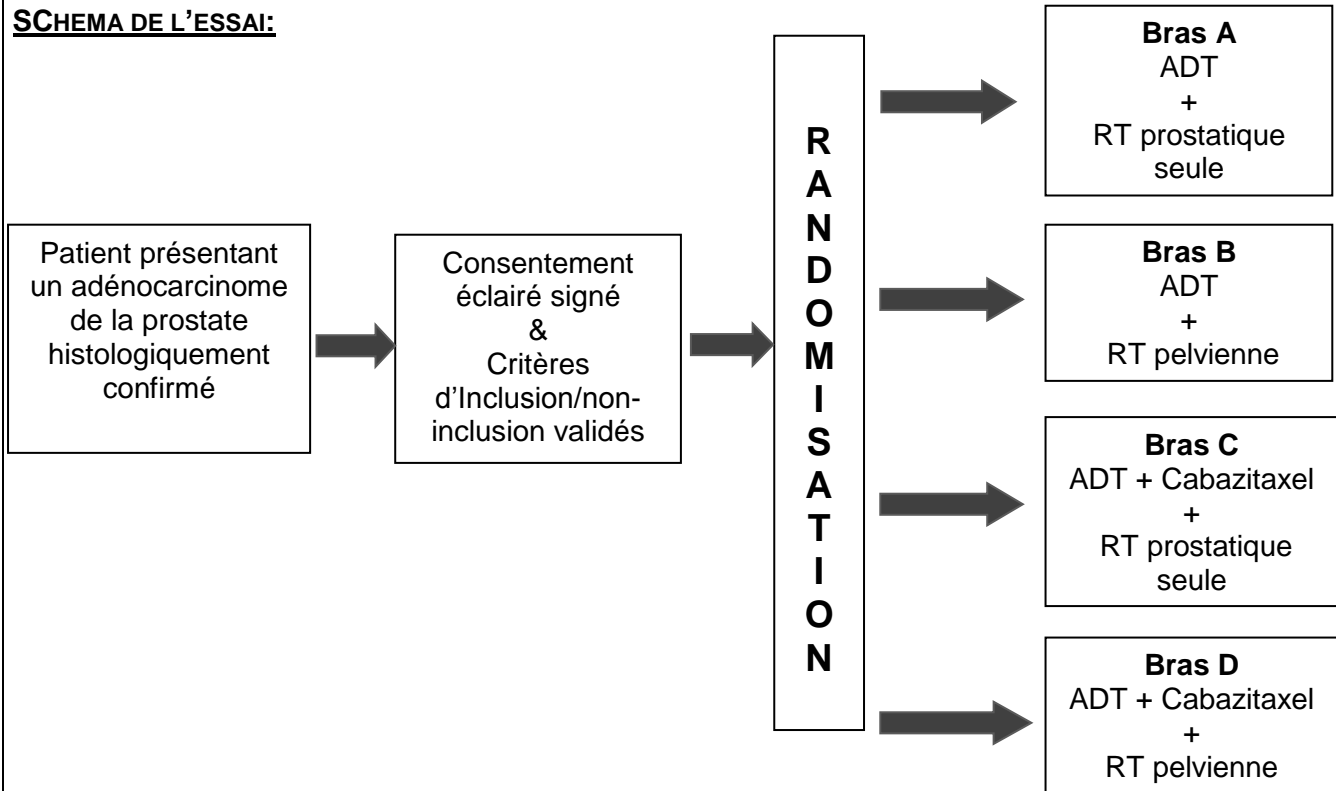
- ADT + CT (Chimiothérapie) : 4 cycles de CT (cabazitaxel) + ADT pendant une durée totale de 3 ans (agoniste ou antagoniste de LHRH commençant au jour 1).
- Anti-androgène périphérique (Bicalutamide 50 mg/j recommandé), Jours 1-21, pour inhiber un possible effet rebond
- Cabazitaxel 20mg/m² à J1 toutes les 3 semaines (1 cycle = 21 jours ; 4 cycles)

Radiothérapie (RT) :

La radiothérapie sera réalisée **3 mois après le début du traitement systémique**. Une radiothérapie à modulation d'intensité (IMRT) est obligatoire, mais la possibilité d'utiliser la radiothérapie guidée par imagerie (IGRT) est laissée au choix de chaque centre investigateur selon leur convenance (le protocole IGRT doit cependant rester le même dans les deux bras de traitement).

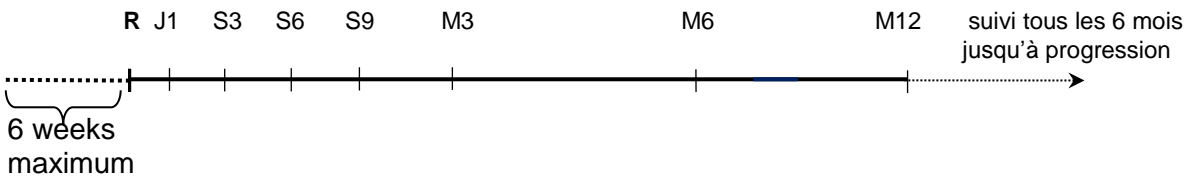
- RT prostatique seule (fractions de 2 Gy, 5 fois par semaine) :
 - Phase 1 : radiothérapie prostatique + vésicules séminales (46 ou 50 Gy selon le centre)
 - Phase 2 : boost sur la prostate seule (EBRT) jusqu'à 74-78 Gy
- RT sur prostate+pelvis (fractions de 2 Gy, 5 fois par semaine) :
 - Phase 1 : radiothérapie pelvienne (prostate, vésicules séminales, ilio-obturbateurs et ganglions lymphatiques présacrés) (46 ou 50 Gy selon le centre)
 - Phase 2 : boost sur la prostate seule (EBRT) jusqu'à 74-78 Gy

SCHEMA DE L'ESSAI:



SCHEMA DE TRAITEMENT:

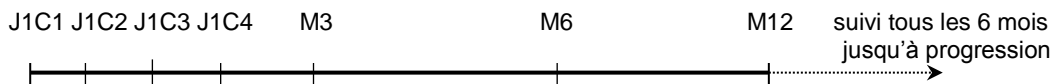
ADT:



RT:



CT:



R = Randomisation; S = Semaine; M= Mois; J= jour; C= cycle; SU= Suivi.

Le délai entre la randomisation et le début du traitement ne doit pas excéder 14 jours.

L'évaluation de la cPFS sera faite tous les ans, sauf en l'absence de rechute biochimique (critère de Phoenix), et sera également répétée en cas de progression du PSA.

DURÉE DU TRAITEMENT: 3 ans

E) PLAN STATISTIQUE

TAILLE DE L'ECHANTILLON:

L'évaluation du nombre de patients nécessaire est basée sur les résultats de PSF clinique (cPFS) obtenus pour le bras contrôle (ADT + radiothérapie) de l'essai GETUG 12, après sélection exclusive des patients présentant au moins deux facteurs de risque de rechute, comme définis précédemment (enrichissant ainsi la population des patients à risque de rechute ou de décès).

La moitié de ces patients a reçu une RT sur la prostate seule et la moitié une RT sur la prostate et le pelvis.

La cPFS de ces patients était de 84% (SD: 3%) à 4 ans, 82% (SD: 4%) à 5 ans, et 72% (SD: 6%) à 6 ans.

Ces données mettent en avant l'importance de la nécessité d'évaluer l'efficacité du traitement pendant au minimum 6 ans pour ce type de patients, car les récurrences cliniques sont rares, rendant difficile la démonstration du bénéfice possible de la chimiothérapie ou de la RT pelvienne, si toutefois il existe vraiment.

Un taux de cPFS de 72% à 6 ans est pris comme hypothèse dans le bras sans CT.

Nous supposons qu'il n'y a aucune interaction entre la radiothérapie et la chimiothérapie.

1- Comparaison CT (bras A et B versus bras C et D)

Avec un total de 1048 patients et 247 évènements, un test bilatéral à 5%, pour une distribution de survie exponentielle, aura une puissance de 80% de détecter une différence de cPFS entre le bras ADT (cPFS à 6 ans = 72%) et le bras ADT+CT (cPFS à 6 ans = 79.5%), avec un 'hazard ratio' constant égal à 0.70. Nous planifions une période d'inclusion de 4 ans, avec un suivi maximum de 8 ans au moment de l'analyse et aucune sortie d'étude.

2- Comparaison RT pelvienne (bras A et C versus bras B et D)

Le nombre total de 1048 patients nous permettra aussi de détecter une différence absolue de cPFS à 6 ans de 7.5% (test bilatéral à 5%, puissance=80%)

Au total, 262 patients seront inclus dans chacun des 4 bras de l'étude.

ANALYSES STATISTIQUES:

L'analyse principale de la PFS sera déterminée par le nombre d'événements observés (>247). Elle aura vraisemblablement lieu quand le suivi médian sera approximativement de 6 ans, i.e. 4 ans après l'inclusion du dernier patient (en supposant une période d'inclusion de 4 ans). L'analyse à long terme (permettant le calcul solide de PFS et OS) sera également faite quand le suivi aura atteint approximativement 10 ans. Le timing exact sera discuté par le comité de pilotage de l'étude et l'IDMC.

Une analyse intermédiaire du critère principal est prévue. Elle sera effectuée au niveau 0.001 (Peto) après que 50% des événements auront été observés (i.e. 125).

Pour chaque comparaison (comparaison de la CT et comparaison de la RT pelvienne), les deux courbes de PFS seront comparées au moyen du test logrank ajusté (test bilatéral): logrank ajusté sur la RT pelvienne pour la comparaison de la CT et de la RT pelvienne. Une analyse multivariée sera aussi effectuée en utilisant le modèle de Cox.

COMITE INDEPENDANT DE SURVEILLANCE DES DONNEES (IDMC):

Un comité indépendant de surveillance des données (IDMC) composé d'experts internationaux (au moins 2 médecins et 1 statisticien) sera constitué.

L'IDMC se réunira après l'inclusion de 20 patients (puis après l'inclusion de 50 patients) dans le bras cabazitaxel + RT pelvienne, pour évaluer la tolérance, (i.e. après l'inclusion approximativement de 80 et 200 patients). En fonction des résultats de la phase de faisabilité et de tout nouveau résultat clinique pertinent dans cette population de patient, les patients supplémentaires (n=848) seront inclus.

Au cours de la seconde étape de l'étude, l'IDMC se réunira environ tous les 2 ans pendant la phase d'inclusion pour évaluer le recrutement de l'étude, les toxicités et examiner les résultats de l'analyse intermédiaire d'efficacité du traitement aux vues des résultats d'études similaires.

RANDOMISATION:

Une fois le formulaire de consentement éclairé signé et les critères d'inclusion/non-inclusion validés, les patients éligibles pourront être randomisés via le site web TENALEA qui assurera la centralisation du processus de randomisation.

La randomisation entre les 4 bras sera effectuée selon un ratio 1:1:1:1.

La randomisation sera stratifiée (par minimisation) selon le nombre de facteurs de risque (2 vs.3), l'étendue de la maladie (pN- vs. pN+ vs. pNx) et le site.

La minimisation sera définie avec un poids similaire pour les 3 facteurs de stratification et une probabilité d'assignement du traitement, qui minimise le déséquilibre, égale à 80%.

F) DUREE ESTIMÉE DE L'ESSAI

INCLUSION : 6ANS

DURÉE DU TRAITEMENT : 3 ANS

DUREE DU SUIVI (PAR PATIENT) : 10 ANS APRES LA FIN DU TRAITEMENT

SUIVI MÉDIAN ESTIMÉ AVANT L' ANALYSE DU CRITÈRE PRINCIPAL : 6 ANS

DUREE GLOBALE DE L'ESSAI : 13 ans minimum

| VISITES | INCLUSION (dans les 14 jours avant la 1ère administration du traitement) | PERIODE de TRAITEMENT (démarré à J1, M1) | EVALUATION à FIN du TRAITEMENT SYSTEMIQUE⁴ (M3) | SUIVI après TRAITEMENT (tous les 6 mois jusqu'à progression clinique) | SUIVI après PROGRESSION (tous les ans jusqu'à 10 ans après la fin du traitement) |
|---|---|---|---|--|---|
| Signature du formulaire de consentement /Notice Information | X | | | | |
| Critères de Inclusion/Non-Inclusion | X | | | | |
| Randomisation | X | | | | |
| Antécédents médicaux | X | | | | |
| EXAMENS MEDICAUX | | | | | |
| Examen médical complet & signes vitaux | X | X | X | X | |
| Indice de performance ECOG | X | | | | |
| Traitements concomitants | X | X | X | X | |
| Evaluation des toxicités/évènements indésirables/ signes et symptômes | X | X | X | X | X |
| Statut vital | | | | | X |
| BILANS SANGUINS | | | | | |
| Hématologie: NFS, plaquettes | X ¹³ | X ²⁻¹² | X | X ¹⁰ | |
| Niveaux sériques: GGT, ALAT, ASAT, PAL, bilirubine totale, albumine, créatinine | X ¹³ | X ¹² | X | X ¹⁰ | |
| PSA | X ¹⁴ | X ⁹ | X | X ⁶ | |
| Testostérone sérique | X ¹⁴ | | X | X ³ | |
| EXAMEN PARACLINIQUE | | | | | |
| Electrocardiogramme (ECG à 12 dériviations) | X ¹³ | X ¹¹ | X ¹¹ | | |
| TRAITEMENT | | | | | |
| Cabazitaxel 20 mg/m ² (Bras C et D) | | X ¹⁵ | | | |
| Radiothérapie prostatique (Bras A et C) ou pelvienne (Bras B et D) | | | X ⁴ | | |
| Déprivation androgénique (Bras A, B, C et D) | | X ⁸ | X ⁸ | X ⁸ | X ⁸ |
| EVALUATION TUMORALE | | | | | |
| Scanner abdomino-pelvien (ou IRM) | X ¹ | X ⁷ | X ⁷ | X ⁷ | X |
| Scintigraphie osseuse | X ¹ | X ⁷ | X ⁷ | X ⁷ | X |
| QUESTIONNAIRE 'QUALITE DE VIE' | | | | | |
| QLQ-C30 et PR25 | X | | X | X ⁵ | |

1. Dans les 60 jours avant la randomisation 2. Examen à réaliser toutes les semaines pendant les 2 premiers cycles dans les bras C et D 3. A 6 mois, 12 mois puis tous les ans. 4. Visite de fin de période de traitement par chimiothérapie/début de la radiothérapie pour 6 (radiothérapie prostatique) ou 7 semaines (radiothérapie pelvienne) 5. A 6 mois puis tous les ans pendant 5 ans. 6. Tous 6 mois. 7.Examens à ne pas réaliser si le PSA ne montre pas de rechute (ré-élévation confirmée après une diminution initiale). 8. Traitement pour 3 ans pouvant être initié 6 semaines avant au maximum avant la randomisation. 9. A J1C3 pour les patients des bras C et D et à S6 pour les patients des bras A et B. 10. A M6. 11. A réaliser en cas de signes cliniques de troubles cardiaques. 12. Ces examens ne sont pas à réaliser au J1 du cycle 1 (soit 14 jours maximum après la randomisation). 13. Soit dans les 14 jours avant la 1^{ère} administration de traitement (ADT et/ou cabazitaxel si l'ADT n'a pas encore été initié ou Cabazitaxel pour les bras C et D, ADT est déjà débuté ou non) OU dans les 14 jours avant la randomisation pour les bras A et B si l'ADT est déjà initié. 14. Avant l'initiation de l'ADT 15 Après 1 cycle, l'investigateur peut augmenter la dose à 25 mg / m² s'il l'estime nécessaire et si les toxicités sont acceptables.