SYNOPSIS – PROTOCOLE
GETUG-AFU 31 – STEREO-RE-PRO_01
N° UC- 0160/1618

ID RCB n°: 2017-A00008-45

A) IDENTIFICATION DE L'ESSAI	
NUMERO DE CODE DU PROTOCOLE PROMOTEUR : **N° : UC-0160/1618** VERSION : V7.0, 29 SEPTEMBRE 2023	
TITRE DE L'ESSAI : Etude de phase I/II multicentrique évaluant l'efficacité d'une ré-irradiation stéréotaxique chez des patients présentant une récidive tumorale intra-prostatique après traitement par radiothérapie externe.	
TITRE ABRÉGÉ : **STEREO-RE-PRO_01**	
INVESTIGATEUR COORDONNATEUR : Dr David PASQUIER Département de Radiothérapie Centre Oscar Lambret, Lille Téléphone: + 33 (0)3 20 29 59 11 Email: d-pasquier@o-lambret.fr CO COORDONNATEUR : PROF. LUC CORMIER Service d'Urologie CHU Dijon Hôpital Bocage Central, Dijon Téléphone: + 33 (0)3 80 29 37 61 Email: luc.cormier@chu-dijon.fr	
NOMBRE DE CENTRES PARTICIPANTS (ESTIMATION) : 15	NOMBRE DE PATIENTS : minimum 47

B) IDENTIFICATION DU PROMOTEUR	
NOM :	UNICANCER 101, rue de Tolbiac 75654 Paris Cedex 13 (France)
PERSONNE A CONTACTER :	Mme Meryem BRIHOUM R&D UNICANCER UNICANCER 101, rue de Tolbiac 75013 PARIS Téléphone : + 33 (0)1 80 50 12 95 Fax : + 33 (0)1 85 34 33 79 E-mail : m-brihoum@unicancer.fr

C) INFORMATIONS GÉNÉRALES SUR L'ESSAI
INDICATION : Patients présentant une récidive tumorale intra prostatique après traitement par radiothérapie externe initiale.

METHODOLOGIE :
Etude multicentrique de phase I/II visant à sélectionner un schéma d'administration de radiothérapie en conditions stéréotaxiques (RTCS) lors de la phase I (5 x 6 Gy, 6 x 6 Gy ou 5 x 5 Gy.) L'efficacité du schéma de RTCS sélectionné en phase I sera alors évaluée dans une étude multicentrique à bras unique de phase II.

OBJECTIF PRINCIPAL (PHASE I) :
Sélectionner la dose recommandée de RTCS de rattrapage (5 x 6 Gy, 6 x 6 Gy ou 5 x 5 Gy) selon les toxicités limitant la dose (TLD) observées durant les 18 semaines qui suivent le début de la RTCS de rattrapage.

OBJECTIF PRINCIPAL (PHASE II) :
Estimer l'efficacité de la RTCS de rattrapage en termes de survie sans rechute biochimique. (définition Phoenix : augmentation du taux de PSA total sérique ≥ 2 ng/mL au-dessus du nadir).

OBJECTIFS SECONDAIRES:

- Évaluer les toxicités uro-génitales et gastro-intestinales aiguës et tardives de la RTCS de rattrapage
- Évaluer la qualité de vie après la RTCS de rattrapage
- Estimer l'efficacité de la RTCS de rattrapage en termes de survie sans progression clinique et de survie globale

OBJECTIFS DE LA RECHERCHE TRANSLATIONNELLE :

- Évaluer les facteurs pronostiques au diagnostic de récidive
- Évaluer l'expression des gènes de fusion ERG, ARV7, identification des biomarqueurs et valider les gènes cibles ERG

DIAGNOSTIC ET CRITERES D'INCLUSION :

1. Récidive biochimique selon les critères Phœnix (nadir des PSA + 2 ng/mL.) survenant au minimum 2 ans après une radiothérapie externe visant à traiter un adénocarcinome prostatique
2. T1–T2c et PSA ≤20 ng/mL et score de Gleason ≤7 (risques bas et intermédiaire) ou présence d'une seule caractéristique du groupe à haut risque : T3a ou T3b, ou score de Gleason>7, ou PSA > 20ng/mL au diagnostic initial du cancer de la prostate avant le traitement par radiothérapie externe.
3. Récidive de l'adénocarcinome prostatique confirmé par histologie après radiothérapie par biopsies en sextant par voie transrectales ou trans périnéales des deux lobes de la prostate, avec un minimum de 12 biopsies, indépendamment du score de Gleason. Les biopsies des vésicules séminales sont facultatives.
4. Stade clinique T1-T2 à la récidive ; extension extra capsulaire unilatérale (T3a) à l'IRM autorisée sauf postérieurement en regard du rectum.
5. Volume-cible anatomoclinique (CTV) estimé / volume prostatique < 0.5 évalué sur les résultats d'imagerie et les biopsies.
6. Évaluation pelvienne et prostatique par IRM multiparamétrique.
7. Absence de récidive pelvienne ou métastatique démontrée par TEP à la choline ou TEP PSMA.
8. Indice de performance OMS 0-1.
9. Niveau des PSA ≤ 10 ng/mL au début de l'étude (avant RTCS de rattrapage)
10. Temps de doublement du PSA >6 mois :
    - Si : 6 mois < temps de doublement du PSA <10 mois : TEP-PSMA obligatoire pour exclure une rechute
    - Si : temps de doublement du PSA > 10 mois : TEP-choline OU TEP-PSMA laissée à la discrétion de l'investigateur
11. International Prostate Symptom Score ou IPSS ≤ 12.
12. Aucun autre traitement anti-cancéreux depuis la radiothérapie externe administrée comme traitement de première intention.
13. Aucun autre traitement anti-cancéreux prévu pour la récidive actuelle.
14. Aucune contre-indication à l'implantation de marqueurs radio-opaques ; les troubles hémostatiques doivent être corrigés avant l'implantation.
15. Patients de plus de 18 ans.
16. Espérance de vie supérieure ou égale à 5 ans (échelle de Lee.)
17. Patients affiliés au régime de sécurité sociale.
18. Patients ayant signés le formulaire de consentement éclairé.
19. Patients désireux et capables de se conformer aux visites programmées, au plan de traitement, aux examens biologiques et aux autres procédures de l'étude indiqués dans le protocole.

CRITERES DE NON-INCLUSION :

1. Envahissement des ganglions lymphatiques ou extension métastatique.
2. Toxicité urinaire ou gastro-intestinale tardive post-radiothérapie de grade ≥ 2 (après radiothérapie externe initiale.)
3. Autres cancers au cours des 5 dernières années à l'exception du cancer de la peau autre que le mélanome.
4. Antécédent d'affection abdominale inflammatoire.
5. Traitement anticoagulant.
6. Contre-indications à l'IRM.
7. Volume de la prostate >80 cc.
8. Résection trans-urétrale de la prostate (RTUP) au cours des 6 mois précédant la signature du consentement.
9. Présence de télangiectasie rectale de grade 3 classée selon le score de rectoscopie de Vienne
10. Antécédents de chirurgie rectale.
11. Patients qui ne sont pas en mesure de subir un suivi médical dans l'étude pour des motifs géographiques, sociaux ou psychologiques.
12. Personnes privées de liberté, en détention préventive ou sous tutelle
13. Patients participants à une autre recherche interventionnelle.

Remarque : Lors de la planification de la RTCS, les patients présentant un rapport Volume-cible anatomoclinique (CTV) / volume prostatique > 0,5 ne seront pas traités par RTCS. Ces patients seront considérés comme non-évaluable pour l'étude.

CRITERE PRINCIPAL :

Le critère principal est la progression biochimique après radiothérapie stéréotaxique selon les critères Phœnix, définis comme une augmentation du taux de PSA total sérique ≥ 2 ng/mL au-dessus du nadir après l'inclusion. Le temps de survie sans progression biochimique sera calculé à partir de l'inclusion. Les patients en vie sans progression biochimique au moment de l'analyse seront recensés à la date du dernier suivi. En cas de décès, toutes causes confondues, le patient sera considéré en échec clinique.

CRITERE(S) SECONDAIRE(S) :

- Toxicités uro-génitale et gastro-intestinale aiguës et tardives au cours des 3 premières années selon la classification CTCAE V4.03 classification (June 14th, 2010), score IPSS pour les symptômes urinaires et IIEF5 pour la fonction érectile.
- La qualité de vie sera évaluée sur la base des échelles EORTC QLQ-C30 et QLQ-PR25. Le temps jusqu'à détérioration définitive (TDD) sera calculé à partir de l'inclusion jusqu'à la première observation d'une détérioration définitive de la qualité de vie, définie comme un score réduit de 10 points (dans le cas de l'échelle de santé globale et des échelles fonctionnelles) ou augmenté de 10 points (dans le cas des échelles de symptômes) comparé au score au début de l'étude, sans amélioration ultérieure supérieure à 10 points comparé au score de départ.
- La survie sans progression clinique est définie comme l'intervalle de temps entre la date de signature du consentement et la date de progression clinique (progression locale évaluée par l'examen physique ou progression métastatique) ou du décès, toutes causes confondues.
- La survie globale est définie comme l'intervalle de temps entre la date de signature du consentement et la date du décès, toutes causes confondues.
- L'expression de la protéine de fusion ERG sera évaluée au moyen de tests d'immunohistochimie (IHC). L'expression de la protéine de fusion d'ERG et d'ARV7 sera évaluée sur des biopsies avant le premier traitement de radiothérapie (au diagnostic, si elle est disponible) et avant la radiothérapie de rattrapage après la récidive biochimique.

D) SCHEMA THERAPEUTIQUE
Cinq ou six fractions de 5 ou 6 Gy par séance (5 x 6 Gy, 6 x 6 Gy ou 5 x 5 Gy), seront administrées sur une période maximale de 12 jours (+2 jours tolérés) afin de délivrer une dose totale de 25, 30 ou 36 Gy. La RTCS de rattrapage peut être administrée avec le CyberKnife® ou un accélérateur linéaire y compris un IRM-Linac
DUREE DU TRAITEMENT : 12 jours au maximum

E) PLAN D'ANALYSE STATISTIQUE
NOMBRE REQUIS DE PATIENTS A INCLURE: 47 patients au minimum. La taille de l'échantillon dépendra du nombre de patients affectés aux différentes doses dans la phase I. Un total de 44 patients recevant la dose recommandée est requis pour l'analyse principale de la Phase II de l'essai.
ANALYSE STATISTIQUE : **PHASE I** Trois niveaux de doses de RTCS doivent être pris en compte : 5 x 6 Gy, 6 x 6 Gy et 5 x 5 Gy. La dose de départ est 5 x 6 Gy. Une méthode TITE-CRM avec un modèle de toxicité de dose empirique dans un cadre bayésien sera utilisée pour la partie de détermination des doses de l'essai pour identifier la dose recommandée. La probabilité TLD cible est fixée à p(TDL)=0,25. Les observations de patients ne présentant pas de TLD au moment de l'analyse, mais n'ayant pas terminé la période d'évaluation de la TLD seront sous-pondérées dans la probabilité, proportionnellement à la longueur du suivi ; par exemple, si le dernier patient a été recruté 8 semaines avant qu'un nouveau patient soit disponible pour traitement par RTCS et est évalué à la semaine 10 sans TLD, alors son observation recevra une pondération de 10/18=0,56. Un minimum de trois patients traités par RTCS au premier niveau de dose et entièrement évalués au cours de la période d'étude de 18 semaines sera requis avant d'atteindre le niveau de dose suivant. Les niveaux de dose de radiothérapie pour les autres patients seront définis sur la base de l'estimation de la probabilité de TLD à chaque niveau de dose en tenant compte de toutes les informations disponibles accumulées jusque-là. Les patients seront traités à la meilleure estimation du moment de la dose recommandée, c'est-à-dire la dose associée à une probabilité de TLD estimée le plus proche de la cible de 0,25. Les patients peuvent être traités à une dose inférieure à la dose recommandée par le modèle pour des raisons de sécurité. Les patients peuvent être recrutés sans intervalle de temps minimal entre les inclusions successives. Règles spécifiques : • Pas de saut de dose au cours de l'augmentation • Aucune augmentation si ≥ 1 TLD observée chez ≤ 3 patients Lors de la phase I, les données de sécurité devront être incluses dans la base de données en temps réel. Une réunion mensuelle par téléconférence se tiendra avec la participation du biostatisticien, du coordonnateur de l'essai et d'un représentant du promoteur, pour résumer les observations de toxicité et définir la dose à attribuer au(x) prochain(s) patient(s). Les données de sécurité seront examinées par un Comité indépendant de contrôle des données (CICD) à la fin de la partie d'augmentation de la dose de l'essai, ou avant si cela est nécessaire. La phase I se terminera lorsque 10 patients auront été traités et évalués à une dose identifiée comme étant la dose recommandée. D'autres patients seront ensuite ajoutés dans la cohorte d'expansion, dans laquelle les données de toxicité recueillies pendant la première période de 18 semaines et l'évaluation de la TLD seront analysées environ tous les 10 patients avec la possibilité de modifier la dose recommandée, sur la base des estimations fondées sur le modèle. **PHASE II** La phase II repose sur une analyse d'efficacité (survie de 3 ans sans rechute biochimique). En supposant que les informations seront disponibles pour tous les patients à 3 ans, le critère suit une distribution binomiale. L'analyse a donc été définie en tenant compte des tests exacts, tels que publiés par A'Hern [1].

D'après la littérature, le taux de survie sans récidive biochimique (SSRb) à 3 ans est d'environ 50 % dans cette population de patients avec diverses thérapies de rattrapage. Une SSRb à 3 ans égale ou inférieure à 0,50 est considérée comme insuffisante pour autre évaluation de cette approche [p0=0,50]. L'autre hypothèse envisagée est p1=0,70].

La Phase II de l'étude devra inclure 44 patients (y compris les patients recrutés dans la partie de détermination des doses de la phase I, affectés au niveau de dose finalement identifié comme étant la dose recommandée). Si l'ensemble des 44 patients sont évaluables à 3 ans, la stratégie de traitement sera considérée comme insuffisamment efficace si ≤ 27 patients sont vivants sans une rechute biochimique à 3 ans.
Les caractéristiques de fonctionnement de l'analyse sont :

- p0=0,50, p1=0,70
- Erreur de Type I définie = 0,05 (erreur de type I calculée de la conception = 0,048)
- Puissance définie = 0,85 (puissance calculée = 0,861)

Si certaines données patient sont recensées avant 3 ans, la SSRb à 3 ans sera estimée en utilisant la méthode de Kaplan-Meier et la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 90 % sera comparée à p0=0,50. La conclusion sera positive si nous pouvons rejeter l'hypothèse nulle p0=0,50 à un niveau alpha unilatéral à 5 %.

F) ÉCHANTILLONS COLLECTÉS POUR LA RECHERCHE TRANSLATIONNELLE

TYPES ET QUANTITES D'ECHANTILLONS
10 lames blanches de la tumeur au diagnostic initial et avant et avant RTCS de rattrapage.

G) DURÉE DE L'ESSAI

PERIODE D'INCLUSION : 5,5 ANS

PERIODE DE TRAITEMENT : 12 JOURS AU MAXIMUM

SUIVI : 6 ANS

DUREE JUSQU'A L'EVALUATION DU CRITERE PRIMAIRE : 6 ANS

DUREE GLOBALE DE L'ESSAI (INCLUANT LE SUIVI) : 11,5 ANS

H) CALENDRIER DES VISITES ET DES EXAMENS DE L'ETUDE

	Sélection	Référence	Placement des repères fiduciaires et planification de la RTCS de rattrapage	Fin de la visite de RT (à la dernière séance de RT)	Visites de suivi toxicité aiguë 6, 10 et 18 semaines (±3 jours) après démarrage RTCS				Visites de suivi 6, 9, 12, 18, 24 et 30 (±2 semaines) après démarrage RTCS						Visite de fin d'étude 36 mois (±1 mois) après démarrage RTCS	Visites de suivi supplémentaires 48, 60 et 72 mois (±1 mois) après démarrage RTCS		
Visites	**ScV**	**BV**		**Fin RT**	**W6**	**W10**	**W14[1]**	**W18**	**M6**	**M9**	**M12**	**M18**	**M24**	**M30**	**Fin de l'Étude**	**M48**	**M60**	**M72**
Critères d'éligibilité	X	X																
Formulaire de consentement éclairé signé	X																	
Inclusion dans l'étude		X																
EXAMEN CLINIQUE																		
Poids, taille[4], PS (OMS)	X	X		X	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Toucher rectal (stade clinique)	X	X[5]							X		X	X	X	X	X	X	X	X
Antécédent médical de cancer de la prostate		X																
Classement des symptômes fonctionnels digestifs, urinaires et sexuels (NCI-CTCAE V4)		X		X	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
QUESTIONNAIRES																		
QLQ-C30 et QLQ-PR25		X							X		X	X	X	X	X	X	X	X
IPSS		X						X	X		X	X	X	X	X	X	X	X
IIEF5		X						X	X		X	X	X	X	X	X	X	X
TESTS EN LABORATOIRE																		
Hémogramme complet, plaquettes		X																
PT, PTT et INR		X																
PSA		X						X		X	X	X	X	X	X	X	X	X
ÉVALUATION PATHOLOGIQUE																		
Score de Gleason ; nombre de biopsies positives, nombre total de biopsies ; longueur totale du cancer dans les biopsies ; longueur totale des biopsies	X																	
INVESTIGATION PARACLINIQUE																		
IRM multiparamétrique (pelvienne et prostatique)	X[2]																	
TEP à la choline ou TEP PSMA	X[3]																	
Évaluation TNM	X																	
RECHERCHE TRANSLATIONNELLE																		
Biopsies de tumeurs prostatiques (initiales avant tout traitement et à la récidive avant RTCS)		X[6]																

1. Les patients seront joints par téléphone 14 semaines après le démarrage de la RTCS pour évaluer la toxicité ; une visite supplémentaire peut être programmée si nécessaire. 2 Avant l'inclusion et en cas de progression biochimique après RTCS. 3. Avant l'inclusion et en cas de progression biochimique après RTCS. 4. La taille du patient ne sera mesurée qu'à la visite de sélection. 5. Uniquement si non réalisé lors de la visite de sélection. 6. Uniquement pour les patients ayant consentis à participer à la sous étude biologique ancillaire.