UNICANCER GETUG

PROTOCOLE GETUG-AFU 18

N° DGS : 2008-A00529-46
UC-0160/0706

Etude de phase III comparant une irradiation à la dose de 80 Gy à une irradiation de 70 Gy dans les cancers de prostate du groupe défavorable en association avec une hormonothérapie longue.

Version n°6 – 16 novembre 2011

INVESTIGATEUR COORDONNATEUR	**Pr. Christophe HENNEQUIN** Service de Cancérologie-Radiothérapie, Hôpital Saint-Louis, 1 av. Claude Vellefeaux 75475 Paris Cedex 10 Tél. : 01 42 49 90 24 Fax : 01 42 49 40 81 Email : christophe.hennequin@sls.aphp.fr
INVESTIGATEUR CO-COORDONNATEUR	**Pr. Luc CORMIER** Service d'Urologie Hôpital du Bocage CHU de Dijon 2, Bd. du Maréchal de Lattre de Tassigny B.P. 77909 21 079 DIJON CEDEX Tél. : 03 80 29 35 80 Fax : 03 80 29 35 03 Email : luc.cormier@chu-dijon .fr
PROMOTEUR	**UNICANCER 101, rue de Tolbiac - 75654 PARIS CEDEX 13 - FRANCE** *Tel. +33.1.44.23.04.04 - Fax: +33.1.44.23.55.69*

Toute reproduction partielle ou totale du présent document est interdite sans autorisation d'UNICANCER

APPROBATION ET SIGNATAIRES DU PROTOCOLE GETUG-AFU 18

Etude de phase III comparant une irradiation à la dose de 80 Gy à une irradiation de 70 Gy dans les cancers de prostate du groupe défavorable en association avec une hormonothérapie longue.

AUTORITE COMPETENTE	**Direction Générale de la Santé**	**Date d'autorisation : 12/07/2008** **N° DGS : *2008-A00529-46***
COMITE DE PROTECTION DES PERSONNES	**Nom du CPP : Kremlin-Bicêtre**	**Date d'avis : 22/10/2008** **Réf. CPP : 08-026**

COMITE DE REDACTION	D. Azria (Montpellier), V. Beckendorf (Nancy), B. Dubray (Rouen), R. De Crevoisier (Rennes), F. Lesaunier (Caen), E. Le Prisé (Rennes), S. Guerif (Poitiers), JL. Lagrange (Créteil), D. Peiffert (Nancy), JM. Simon (Paris), P. Pommier (Lyon), P. Richaud (Bordeaux), E. Touboul (Paris), P. Maingon (Dijon), O. Chapet (Lyon), M. Peneau (Orléans), C. Montoto-Grillot (Paris).

NOMS ET TITRES DES RESPONSABLES	COORDONNEES	DATE *(jj-mm-aa)*	SIGNATURE
Directeur Scientifique (UNICANCER) **Jocelyne BERILLE**	R&D UNICANCER 101 rue de Tolbiac 75654 Paris cedex 13 Tel :01.44.23.04.19 Fax : 01.44.23.55.69 E-mail : j-berille@unicancer.fr		
Chef de Projets (UNICANCER) **Muriel HABIBIAN**	R&D UNICANCER 101 rue de Tolbiac 75654 Paris cedex 13 Tel : 01.76.64.78.07 Fax : 01.44.23.55.69 E-mail : m-habibian@unicancer.fr		
Investigateur Coordonnateur **Pr. Christophe HENNEQUIN**	Service de Cancérologie-Radiothérapie, Hôpital Saint-Louis, 1 av. Claude Vellefeaux 75475 Paris Cedex 10 tel. : 01 42 49 90 24 Fax. : 01 42 49 40 81 E-mail : christophe.hennequin@sls.aphp.fr		
Biostatisticien **Lise ROCA**	Centre Val d'Aurelle Parc Euromédecine, Rue croix verte 34298 Montpellier cedex 5 tel : 06 67 61 37 59 fax : 04.67.61.37 18 E-mail : lise.roca@montpellier.unicancer.fr		

SYNOPSIS – GETUG-AFU 18

A) IDENTIFICATION DE L'ESSAI CLINIQUE

NUMERO DE CODE DU PROTOCOLE PROMOTEUR : UC-0160/0706 **GETUG-AFU 18**
VERSION ET DATE : Version n°6 – 16 novembre 2011

TITRE DE L'ESSAI : Etude de phase III comparant une irradiation à la dose de 80 Gy à une irradiation de 70 Gy dans les cancers de prostate du groupe défavorable en association avec une hormonothérapie longue.

COORDONNATEUR : Pr. Christophe. HENNEQUIN
Adresse : Service de Cancérologie-Radiothérapie, Hôpital Saint-Louis, 1 av. Claude Vellefeaux 75475 Paris Cedex 10
Tél : 01 42 49 90 24 - Fax : 01 42 49 40 81 – E-mail : christophe.hennequin@sls.aphp.fr

NOMBRE DE CENTRES ESTIMES : 40	**NOMBRE DE PATIENTS : 500**

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 : 01.44.23.55.69 – E-mail m-habibian@unicancer.fr

C) INFORMATION GENERALE SUR L'ESSAI

INDICATION : Cancer de la prostate

METHODOLOGIE : Essai ouvert de phase III, multicentrique, randomisé en 2 groupes parallèles comparant un bras radiothérapie 80 Gy versus un bras radiothérapie 70 Gy en association avec une hormonothérapie longue (agonistes de la LH-RH pendant 3 ans maximum) dans les cancers de la prostate du groupe défavorable. La radiothérapie sera réalisée par technique conformationnelle incluant ou non l'IMRT.

OBJECTIF PRINCIPAL : L'objectif principal de l'essai est l'évaluation de l'impact d'une augmentation de dose de 10 Gy sur la survie sans progression clinique ou biochimique à 5 ans.

OBJECTIF(S) SECONDAIRE(S) :
- Evaluer la survie globale et spécifique,
- Evaluer les toxicités aigues et tardives des différentes modalités (conformationnelle ou IMRT),
- Evaluer les toxicités de cette augmentation de dose en association avec l'hormonothérapie,
- Evaluer la qualité de vie (QLQ C30 + PR 25).

CRITERES D'INCLUSION :
1) Adénocarcinome de la prostate prouvé histologiquement,
2) Adénocarcinome du groupe défavorable défini par au moins un des facteurs suivants:
- un stade clinique T3 ou T4
- un score de Gleason ≥ 8
- un taux de PSA sérique ≥20 ng/ml et ≤ 100 ng/ml

3) Patient pN0 en cas de curage ganglionnaire réalisé avant la mise sous hormonothérapie,
4) Absence d'adénopathie pelvienne ≥ 15 mm sur le scanner ou l'IRM,
5) Absence de métastase osseuse,
6) Traitement hormonal débutant au plus tard le jour de la radiothérapie et au maximum 6 mois avant l'irradiation,
7) Absence de radiothérapie pelvienne préalable,
8) Absence de traitement chirurgical du cancer de prostate sauf une résection trans-urétrale réalisée dans les 3 ou 4 mois minimum,
9) 18 ans < Age < 80 ans,
10) Performance status ECOG ≤1,
11) Espérance de vie > 5 ans,
12) Affiliation à un régime de sécurité sociale,
13) Patient ayant reçu l'information et ayant signé un consentement éclairé.

CRITERES DE NON INCLUSION :
1) Patient ayant un cancer de la prostate d'histologie autre qu'adénocarcinome,
2) Patient ayant une atteinte ganglionnaire après curage (pN1)
3) Antécédents de cancer (sauf un épithélioma baso-cellulaire cutané) traité et/ou ayant récidivé dans les 5 années précédant la randomisation,
4) Patient présentant une hypertension artérielle grave non contrôlée par un traitement adapté (≥ 160 mm Hg en systolique et/ou ≥ 90 mm Hg en diastolique),
5) Contre-indication aux Agonistes de la LH-RH,
6) Contre-indication à une irradiation pelvienne (ex : sclérodermie, maladie inflammatoire chronique du tube digestif etc.…),
7) Prothèse de hanche unilatérale ou bilatérale, en cas d'irradiation de type conformationnelle (prothèse autorisée en cas d'irradiation par IMRT ou par tomothérapie)
8) Patient déjà inclus dans une autre étude interventionnelle ayant nécessité l'accord d'un CPP, au moment de son screening dans le protocole Getug-AFU 18,
9) Personnes privées de liberté ou sous tutelle,
10) Impossibilité de se soumettre au suivi médical de l'essai pour des raisons géographiques, sociales ou psychiques.

CRITERE D'EVALUATION PRINCIPAL: Survie sans progression biochimique ou clinique à 5 ans

CRITERE D'EVALUATION SECONDAIRE: Survie globale et spécifique, toxicités aigues et tardives, qualité de vie.

D) DESCRIPTION DES MEDICAMENTS EXPERIMENTAUX

MEDICAMENTS :

Nom du médicament (DCI)	Nom de la Spécialité (1)	Forme pharmaceutique	Voie d'administration	Posologie par administration
NA	NA	NA	NA	NA

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

SCHEMA THERAPEUTIQUE :

Après sélection et randomisation des patients, deux stratégies thérapeutiques seront comparées

- **Bras A** : **Radiothérapie 80 Gy + Hormonothérapie**

Irradiation du pelvis et des vésicules séminales à la dose de 46 Gy par fractions de 2 Gy, 5 séances par semaine avec une surimpression du volume prostatique en irradiation externe (conformationnelle ou par IMRT) à la dose de 80 Gy.

- **Bras B** : **Radiothérapie 70 Gy + Hormonothérapie**

Irradiation du pelvis et des vésicules séminales à la dose de 46 Gy et de la prostate (conformationnelle ou par IMRT) à la dose de 70 Gy, par fractions de 2 Gy, 5 séances par semaine.
Une **hormonothérapie** par agoniste de la LH-RH d'une durée maximale de 3 ans sera administrée à **tous les patients** quelque soit le bras de traitement.
Tous les patients inclus dans le protocole et n'ayant aucune hormonothérapie seront traités de préférence avec du Zoladex ® (1 injection tous les 3 mois).

DUREE DE TRAITEMENT :

Durée de l'hormonothérapie : l'analogue LH-RH sera administré pour une durée de **3 ans**.
Il pourra être débuté au **maximum 6 mois avant et au plus tard le jour même de l'irradiation**.

Durée de la radiothérapie : La radiothérapie délivrée en fractions de 2 Gy, à raison de 5 fractions par semaine, soit une **durée de 7 ou 8 semaines** selon le bras de traitement au minimum

E) METHODOLOGIE STATISTIQUE

NOMBRE DE SUJETS NECESSAIRES :

Le nombre de sujets nécessaire est de **500** en espérant une amélioration de 10% en termes de survie sans récidive biochimique ou clinique à 5 ans. Le taux attendu dans le bras contrôle est de 65%, ce qui correspond à un hasard ratio de HR=0,67 pour un taux espéré de 75% dans le bras expérimental et une randomisation 1 :1. Un total de cent quatre vingt dix-sept (197) événements sont nécessaires pour un risque alpha de 5% et une puissance de 80%. Ces événements devraient être observés au bout de 9,6 ans si 100 patients par an pendant 5 ans sont inclus.

ANALYSE STATISTIQUE :

Le plan d'analyse statistique détaillé sera rédigé avant le gel de la base de données. Les variables qualitatives seront présentées avec leurs fréquences et pourcentages dans chaque bras et comparés entre les deux bras pour leurs caractéristiques initiales par le test du chi-2 ou par le test de Fisher selon les valeurs des effectifs attendus sous l'hypothèse nulle. Les variables quantitatives seront présentées avec leurs moyennes, écart-types, médianes et étendues dans chaque bras et comparées entre les deux bras pour leur caractéristiques initiales par le test t de Student si les conditions de son application sont remplies, sinon par le test non-paramétrique de Kruskal-Wallis. Les taux de survie sans progression seront estimés par la méthode de Kaplan-Meier et comparés entre les deux groupes par le test du logrank ajusté sur les facteurs de stratification.

F) DUREE DE L'ESSAI

PERIODE D'INCLUSION : 5 ANS

PERIODE DE TRAITEMENT : 7 OU 8 SEMAINES DE RADIOTHERAPIE + 3 ANS D'HORMONOTHERAPIE

PERIODE DE SUIVI : 10 ans

DUREE GLOBALE DE L'ESSAI : 18 ANS

TABLE DES MATIERES

1. INTRODUCTION ET RATIONNEL DE L'ESSAI 8

1.1 Le traitement standard des formes localement avancées 8
1.2 L'effet dose en radiothérapie prostatique 8
1.3 L'évaluation et le traitement des aires ganglionnaires 9

2. OBJECTIFS DE L'ESSAI 10

2.1 Objectif principal 10
2.2 Objectifs secondaires 10

3. METHODOLOGIE 10

4. SELECTION DES PATIENTS 12

4.1 Critères d'inclusion 12
4.2 Critères de non inclusion 12

5. RANDOMISATION 12

6. TRAITEMENTS 13

6.1 Description des traitements à l'essai 13
6.2 Conditionnement, étiquetage et conditions de stockage 14
6.3 Distribution, comptabilité et destruction 14
6.4 Déroulement du traitement 14
6.4.1 Recommandations générales pour la radiothérapie externe 14
6.4.2 Définitions des volumes-cibles : Prostate et vésicules séminales 15
6.4.3 Définitions des volumes-cibles : aires ganglionnaires 16
6.4.4 Doses aux organes critiques 17
6.4.5 Enregistrement des données : 17
6.5 Critères d'escalade de dose 18
6.6 Adaptation des doses 18
6.7 Traitements concomitants 18
6.8 Traitements de rattrapage 18
6.9 Définition de la rechute 18

7. BILAN D'INCLUSION ET DE SUIVI DES PATIENTS 19

7.1 Bilan d'inclusion 19
7.2 Bilans de suivi pendant l'irradiation 19
7.3 Bilans de fin de radiothérapie (1 à 3 mois après la dernière séance de radiothérapie) 20
7.4 Bilans de suivi après irradiation et jusqu'à progression 21
7.5 Bilans de progression 21
7.6 Surveillance après progression ou si arrêt prématuré du traitement 22

8. ARRET PREMATURE DU TRAITEMENT 22

9. CRITERES D'ARRET DE L'ESSAI 22

10. CRITERE D'EVALUATION 22

10.1 Critère principal : Efficacité 22
10.2 Critères de jugement secondaires 23

11. DETERMINATION DU NOMBRE DE PATIENTS ET ANALYSE STATISTIQUE 23

11.1 Nombre de patients nécessaire 23
11.2 Analyse statistique 23
11.3 Non respect du protocole 24

11.4 Analyses de la tolérance ... 24
12. EFFETS INDESIRABLES GRAVES ... 24
12.1 Effets indésirables ... 24
12.2 Effets indésirables graves : Définitions Générales ... 24
12.3 Effets indésirables graves : Modalités de déclaration ... 25
12.4 Risques possibles et effets indésirables prévisibles ... 26
12.5 Modalités et durée du suivi des personnes suite à la survenue d'événements indésirables ... 27
13. CONTROLE ET ASSURANCE DE LA QUALITE ... 27
13.1 Comités de surveillance ... 27
13.1.1 Comité indépendant de surveillance de l'essai ... 27
13.1.2 Comité de pilotage ... 27
13.2 Assurance qualité ... 27
13.2.1 Recueil des données ... 27
13.2.2 Suivi de la recherche ... 28
14. GESTION OPERATIONNELLE DE L'ETUDE ... 28
15. TRAITEMENT DES DONNES ET CONSERVATION DES DOCUMENTS ET DES DONNES RELATIVES A LA RECHERCHE ... 29
15.1 Traitement des données ... 29
15.2 Conservation des documents ... 29
16. CONFIDENTIALITE ET PROPRIETE DES DONNEES ... 29
17. REGLES DE PUBLICATIONS ... 30
18. ASPECTS ETHIQUES ET REGLEMENTAIRES ... 30
18.1 Autorisation d'Essai Clinique ... 31
18.2 Information et Consentement des participants ... 31
18.3 Responsabilités du promoteur ... 31
18.4 Responsabilités des investigateurs ... 31
18.5 Fédération des Comités de Patients pour la Recherche Clinique en Cancérologie ... 32
19. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES ... 33
Annexe 1 – Tableau récapitulatif des investigations ... 36
Annexe 2 – Note d'information du patient ... 37
Annexe 3 – Consentement du patient ... 45
Annexe 4 – Evaluation de l'état général- Classification de Karnofsky ... 47
Annexe 4 bis – Indice de masse corporelle ... 47
Annexe 5 : Notification d'un effet indésirable grave ... 48
Annexe 6 – Critères de toxicité (CTCAE) ... 50
Annexe 7 – Questionnaire de la qualité de vie EORTC QLQ-C30 (version 3.0) et module PR 25 ... 51

1. INTRODUCTION ET RATIONNEL DE L'ESSAI

L'amélioration du pronostic des patients traités par radiothérapie pour un adénocarcinome de prostate est le fruit de deux approches : l'augmentation de la dose de radiothérapie délivrée et l'association à l'hormonothérapie. Si ces deux concepts sont maintenant à peu près validés chacun séparément, les essais actuels portent sur l'intérêt de les associer.

1.1 Le traitement standard des formes localement avancées

Les principaux facteurs pronostiques du cancer de prostate traités par radiothérapie sont le stade clinique, le taux de PSA initial et le score de Gleason [1]. D'autres facteurs tels le nombre de biopsies positives [2] et la vélocité du PSA pré-thérapeutique ont été plus récemment identifiés [3]. Ces facteurs permettent de définir trois groupes pronostiques. Schématiquement :

- un groupe favorable (T1-T2 et PSA ≤ 10 ng/ml et score de Gleason ≤ 6),
- un groupe intermédiaire (T1-T2 ; PSA entre 10 et 20 ng/ml ; Score de Gleason = 7)
- un groupe défavorable (T3-T4 ou PSA ≥ 20 ng/ml ou Score de Gleason ≥ 8) [4].

Au début des années 80, au vu des résultats plutôt insuffisants de la radiothérapie exclusive pour les patients présentant une tumeur localement avancée, des essais d'association hormonothérapie-irradiation ont été menés par de grands groupes coopérateurs (EORTC, RTOG) [5, 6]. Ces essais sont concordants : un bénéfice en survie globale de 10 à 15% est obtenu par l'adjonction d'une hormonothérapie prolongée (2-3 ans ou jusqu'à progression) à une irradiation conventionnelle prostato-pelvienne. Ces essais ont porté essentiellement sur des patients présentant un adénocarcinome de prostate classé cliniquement T3 ou T4. Cependant, il est raisonnable actuellement d'extrapoler ces résultats à l'ensemble du groupe défavorable.

Il semble nécessaire pour les patients du groupe défavorable que cette hormonothérapie soit prolongée : l'essai RTOG 92-02 [7] a comparé les durées de 4 mois et de 4 mois plus deux ans chez des patients qui présentaient une tumeur classée T2-T4 et un PSA ≤ 150 ng/ml. Un bénéfice significatif dans le contrôle local et à distance ainsi qu'en survie spécifique a été retrouvé pour l'hormonothérapie longue. Un bénéfice en survie globale était mis en évidence pour les patients ayant un score de Gleason ≥ 8.

Plus récemment, les résultats d'un essai EORTC comparant, chez ces patients à haut risque une hormonothérapie courte (6 mois) et une hormonothérapie longue (3 ans) montrent un bénéfice en survie sans progression et en survie globale (Bolla, ASCO 2007).

On peut considérer que la prise en charge non chirurgicale des formes localement avancées est une association d'une irradiation pelvi-prostatique jusqu'à la dose de 70 Gy sur la prostate et d'une hormonothérapie prolongée (d'un minimum de deux ans).

1.2 L'effet dose en radiothérapie prostatique

Parallèlement, les techniques d'irradiation se sont sophistiquées, avec pour but de préserver au maximum les tissus sains avoisinants et en particulier le rectum. On peut ainsi distinguer :

- la radiothérapie externe par photons, actuellement réalisée sur un mode conformationnel, et de plus en plus souvent en modulation d'intensité (IMRT).
- les associations de curiethérapie et de radiothérapie externe, la curiethérapie pouvant être réalisée à bas ou à haut débit de dose.
- les associations de radiothérapie par photons avec une surimpression par protons.

La précision balistique obtenue par ces différentes techniques permet d'augmenter la dose délivrée à la prostate. Plusieurs essais prospectifs, de phase I/II ou randomisés ont démontré que l'augmentation de la dose améliore le contrôle biochimique chez les patients traités par radiothérapie exclusive (Tableau 1). Le bénéfice de ces doses élevées est surtout probant pour les patients du groupe intermédiaire. Il est moins clairement démontré pour les patients des groupes favorable et défavorable. Ces essais ont été réalisés chez des patients traités par radiothérapie exclusive le plus souvent ou plus

rarement avec une hormonothérapie courte. On ignore si cet effet dose persiste en cas d'hormonothérapie prolongée.

Chez les patients du groupe défavorable, il importe cependant de privilégier l'association hormonothérapie-irradiation plutôt qu'une irradiation exclusive à doses élevées (≥ 75 Gy) car :

- les essais d'hormonothérapie ont montré un bénéfice en terme de survie globale, alors que pour l'instant les essais d'escalade de dose n'ont démontré un bénéfice qu'en terme de contrôle biochimique,
- les essais d'escalade de dose ont inclus essentiellement des patients du groupe intermédiaire alors que les essais d'hormonothérapie ont porté surtout sur des patients du groupe défavorable,
- le recul des essais d'hormonothérapie est bien supérieur à celui des essais d'escalade de dose.

Une étude non randomisée [8] a enregistré 416 patients traités par radiothérapie pour leur cancer de prostate. Le schéma thérapeutique était adapté aux groupes pronostiques dont la définition était schématiquement similaire à celle de d'Amico [4]:

- pour les patients du groupe favorable, radiothérapie seule,
- pour les patients du groupe intermédiaire, radiothérapie associée à une hormonothérapie courte (4-6 mois),
- pour les patients du groupe défavorable, radiothérapie associée à une hormonothérapie longue (2 ans).

La dose de radiothérapie, de même que l'indication d'irradiation pelvienne, était laissée libre. La dose était < 72 Gy chez 55% des patients et ≥ 72 Gy chez 45%. Une irradiation pelvienne n'a été réalisée que chez 32% des patients du groupe intermédiaire ou défavorable.
En prenant comme critère d'évaluation le contrôle biochimique, le seul facteur pronostique significatif était la dose totale d'irradiation (< ou ≥ 72 Gy). Si on se focalise sur le groupe à haut risque, le gain apparaît notable, puisque la survie sans récidive biochimique était de 63% à 5 ans pour une dose < 72 Gy contre 84% pour une dose ≥ 72 Gy, soit un gain de 21% (p= 0.003). Cette étude n'était pas randomisée.

Si la tolérance de la radiothérapie à doses élevées (# 80 Gy) est globalement bonne, la survenue de toxicités de grade 3-4, en particulier rectale, est cependant significativement plus fréquente qu'à une dose de 70 Gy. Une potentialisation des effets toxiques de l'irradiation par l'hormonothérapie a également été mentionnée, en particulier au niveau du rectum. **L'intérêt de réaliser une dose ≥ 70 Gy en association avec une hormonothérapie prolongée reste donc à démontrer : c'est l'objectif de cet essai.**

1.3 L'évaluation et le traitement des aires ganglionnaires

Un des facteurs pronostiques essentiels pour les patients du groupe défavorable est le statut ganglionnaire. Malheureusement, le scanner ou l'IRM n'ont qu'une faible sensibilité et spécificité. L'utilité de nouvelles modalités d'imagerie telles que l'IRM avec produits de contraste ferromagnétiques [9] ou le TEP-scan à la 18-fluoro-choline [10] est en cours d'évaluation.

L'examen de référence reste le curage ganglionnaire chirurgical. Mais les modalités de celui-ci sont discutées, le curage ilio-obturateur négligeant près de 20% des patients avec atteinte ganglionnaire [11, 12]. Il n'existe pas actuellement de critère de qualité reconnu pour cet acte chirurgical. La morbidité du geste quoique faible, n'est pas nulle. De nombreux chirurgiens sont donc réticents à proposer un tel geste avant une radiothérapie prostatique. Par ailleurs, les patients présentant un cancer de prostate sont souvent âgés et porteurs de co-morbidités, pouvant rendre difficile une anesthésie générale. Ainsi compte-tenu de l'absence d'impact démontré du **curage ganglionnaire** avant radiothérapie, celui-ci **ne sera pas exigé avant l'inclusion dans l'essai, mais simplement conseillé. Il sera par contre pris en compte dans les critères de stratification.**

Une revue générale a fait récemment le point sur le rôle de l'irradiation pelvienne [13]. Les séries rétrospectives sont contradictoires, certaines mettant en évidence un bénéfice pour l'irradiation pelvienne, d'autres ne le retrouvant pas, même pour les formes à haut risque [14]. Les essais

randomisés sont peu nombreux ; le principal est celui du RTOG (RTOG 94-13) qui met en évidence un bénéfice en terme de survie sans récidive à 4 ans (54% vs 47% ; p =0 .022), mais uniquement chez les patients ayant reçu une hormonothérapie néo-adjuvante. Aucune explication physiopathologique pour cette interaction entre la séquence hormonothérapie-radiothérapie pelvienne n'existe. Une actualisation de cet essai a été récemment publiée [15] portant sur les deux groupes ayant reçu une hormonothérapie néo-adjuvante, ce qui est méthodologiquement discutable. L'effet bénéfique de la radiothérapie pelvienne est confirmé : la survie sans récidive à 7 ans est de 40% en cas d'irradiation pelvienne étendue, de 35% en cas d'irradiation pelvienne limitée et de 27% en l'absence d'irradiation pelvienne (p= 0.02). Il apparaît donc nécessaire, en l'absence de curage ganglionnaire, de prévoir chez les patients à risque élevé une irradiation pelvienne, en débutant l'hormonothérapie avant l'irradiation. Une augmentation de la toxicité est à prévoir, et devra être compensée par une irradiation pelvienne en mode conformationnel intégrant ou non la modulation d'intensité, qui paraît réalisable même en cas de dose élevée délivrée à la prostate.

Tableau 1 : Effet-dose chez les patients traités par radiothérapie exclusive sans hormonothérapie prolongée

Auteur	Technique boost	Dose (Gy)	Pts (n)	Contrôle biochimique (%)	p
Pollack [16]	Conform.	70 78	150 151	64 70	0.03
Sathya [17]	Curieth.	66 75	53 51	39 71	0.0024
Zietman [18]	Protons	70.2 79.2	197 195	61.4 80.4	< 0.001
Dearnaley [19]	Conform.	64 74	64 62	59 71	0.1
Peeters [20]	Conform.	68 78	335 334	54 64	<0.001

2. OBJECTIFS DE L'ESSAI

2.1 Objectif principal

L'objectif principal de l'essai est l'évaluation de l'impact d'une augmentation de dose de 10 Gy sur la survie sans progression clinique ou biochimique à 5 ans.

2.2 Objectifs secondaires

- Evaluer la survie globale et spécifique,
- Evaluer les toxicités aigues et tardives des différentes modalités de traitement (conformationnelle ou IMRT),
- Evaluer les toxicités de cette augmentation de dose en association avec l'hormonothérapie,
- Evaluer la qualité de vie (QLQ-C30 + PR 25) (annexe 7).

3. METHODOLOGIE

Essai ouvert de phase III, multicentrique, randomisé en 2 groupes parallèles comparant un bras radiothérapie 80 Gy versus un bras radiothérapie 70 Gy en association avec une hormonothérapie longue (agonistes de la LH-RH pendant 3 ans maximum) dans les cancers de la prostate du groupe défavorable. La radiothérapie sera réalisée par technique conformationnelle incluant ou non l'IMRT.

Adénocarcinome de la prostate « **groupe défavorable** »
défini par **un** des facteurs suivants:

stade clinique T3 ou T4 ***ou*** *score de Gleason ≥ 8* ***ou*** *un taux de PSA sérique ≥ 20 ng/ml et ≤ 100 ng/ml*

Critères d'inclusion et de non inclusion **vérifiés**
puis **Randomisation**

Bras A

Radiothérapie Pelvienne* : 46 Gy
Volume prostatique : **80Gy**
8 semaines

Bras B

Radiothérapie Pelvienne* : 46 Gy
Volume prostatique : **70Gy**
7 semaines

+

Hormonothérapie Longue (3 ans max)
Ayant débuté dans les ***6 mois maximum avant*** *l'irradiation ou au plus tard le jour même de la radiothérapie*

En cas de **progression clinique ou biochimique**
le traitement de rattrapage est laissé à la discrétion de l'investigateur.

Les aires ganglionnaires seront systématiquement irradiées en l'absence de curage ganglionnaire

*** Les aires ganglionnaires ne seront pas irradiées en cas de curage ganglionnaire négatif***

L'irradiation sera conformationnelle ou en modulation d'intensité (IMRT),
L'irradiation des aires ganglionnaires et des vésicules séminales se fera à la dose de 46 Gy,
L'irradiation de la prostate se fera par fractions de 2 Gy, 5 séances par semaine.

4. SELECTION DES PATIENTS

4.1 Critères d'inclusion

1) Adénocarcinome de la prostate prouvé histologiquement
2) Adénocarcinome du groupe défavorable défini par au moins un des facteurs suivants:
   - un stade clinique T3 ou T4,
   - un score de Gleason ≥ 8,
   - un taux de PSA sérique ≥ 20 ng/ml et ≤ 100 ng/ml.
3) Patient pN0 en cas de curage ganglionnaire réalisé avant la mise sous hormonothérapie,
4) Absence d'adénopathie pelvienne ≥ 15 mm sur le scanner ou l'IRM,
5) Absence de métastase osseuse,
6) Traitement hormonal débutant au plus tard le jour de la radiothérapie et au maximum 6 mois avant l'irradiation,
7) Absence de radiothérapie pelvienne préalable,
8) Absence de traitement chirurgical du cancer de prostate sauf une résection trans-urétrale réalisée dans les 3 ou 4 mois minimum,
9) 18 ans < Age < 80 ans,
10) Performance status ECOG ≤1,
11) Espérance de vie > 5 ans,
12) Affiliation à un régime de sécurité sociale,
13) Patient ayant reçu l'information et ayant signé un consentement éclairé.

4.2 Critères de non inclusion

1) Patient ayant un cancer de la prostate d'histologie autre qu'adénocarcinome,
2) Patient ayant une atteinte ganglionnaire après curage (pN1)
3) Antécédents de cancer (sauf un épithélioma baso-cellulaire cutané) traité et/ou ayant récidivé dans les 5 années précédant la randomisation,
4) Patient présentant une hypertension artérielle grave non contrôlée par un traitement adapté (≥ 160 mm Hg en systolique et/ou ≥ 90 mm Hg en diastolique),
5) Contre-indication aux Agonistes de la LH-RH,
6) Contre-indication à une irradiation pelvienne (ex : sclérodermie, maladie inflammatoire chronique du tube digestif etc.…),
7) Prothèse de hanche unilatérale ou bilatérale, en cas d'irradiation de type conformationnelle (prothèse autorisée en cas d'irradiation par IMRT ou par tomothérapie)
8) Patient déjà inclus dans une autre étude interventionnelle ayant nécessité l'accord d'un CPP, au moment de son screening dans le protocole Getug-AFU 18,
9) Personnes privées de liberté ou sous tutelle,
10) Impossibilité de se soumettre au suivi médical de l'essai pour des raisons géographiques, sociales ou psychiques.

5. RANDOMISATION

Après avoir lu et paraphé la lettre d'information du patient (annexe 2), le patient signe le formulaire de consentement (annexe 3). Puis, après validation médicale des résultats du bilan initial d'inclusion, les patients éligibles pourront être randomisés.

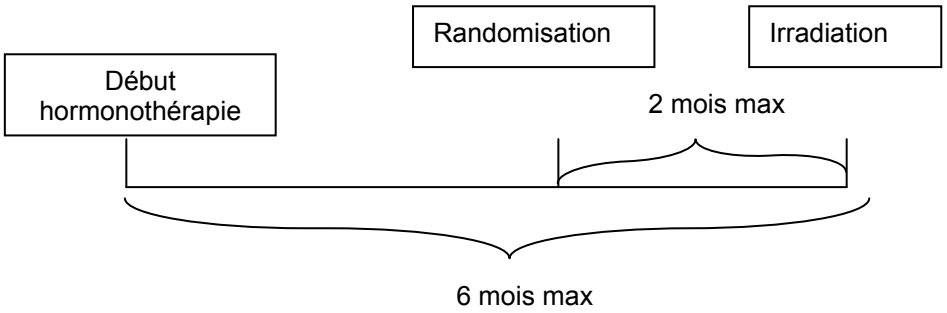
La randomisation sera réalisée grâce au logiciel Tenalea par connexion Internet à l'adresse suivante : https://fr.tenalea.net/rca. Une fois la randomisation réalisée par l'investigateur déclaré dans l'étude, celui-ci recevra une confirmation automatique par mail sous format PDF. Cette confirmation sera également envoyée automatiquement, à l'unité de Biostatistique du Centre Val d'Aurelle (Montpellier) ainsi qu'à R&D UNICANCER

En cas de problème lors de la randomisation, ou d'impossibilité de se connecter au site Internet, l'investigateur contactera le Centre Val d'Aurelle par téléphone ou par fax afin de réaliser la randomisation.

Lise ROCA
Unité de Biostatistique du Centre Val d'Aurelle-Paul Lamarque
du lundi au vendredi de 9h à 18h.
Fax : 04 67 61 37 18 Tel : 06 67 61 37 59

Le tirage au sort se fera par bloc et sera stratifié sur :
- Le centre
- La réalisation ou non du curage ganglionnaire

Le traitement de radiothérapie doit débuter :
- **au plus tard dans les <u>2 mois suivant le tirage</u> au sort dans l'essai.**
- **réalisé dans les <u>6 mois au maximum</u> par rapport au début du traitement par hormonothérapie**



6. TRAITEMENTS

6.1 Description des traitements à l'essai

Les patients ayant signé leur consentement reçoivent, à l'issue du tirage au sort, le traitement de l'essai qui leur a été attribué.

<u>**Traitement A** : Hormonothérapie et Radiothérapie 80 Gy</u>

L'hormonothérapie : Elle sera débutée au <u>maximum dans les 6 mois</u> qui précèdent l'irradiation prévue dans l'étude ou au plus tard le premier jour de celle-ci. Elle comprendra une injection trimestrielle d'un agoniste de la LH-RH, pouvant être associée pour le premier mois à un anti-androgène, institué dans le but d'éviter un effet rebond. Cette hormonothérapie doit durer 3 ans au total.

La radiothérapie : Elle doit être de type conformationnelle ou en modulation d'intensité (IMRT). En l'absence de curage ganglionnaire <u>les aires ganglionnaires et les vésicules séminales recevront 46 Gy et le volume prostatique 80 Gy</u>. Elle se fera par une irradiation pelvienne et des vésicules séminales à la dose de 46 Gy par fraction de 2 Gy, 5 séances par semaine avec une surimpression du volume prostatique réalisé à la dose de 34 Gy.

En cas de curage négatif il n'y aura pas d'irradiation des aires ganglionnaires donc <u>les vésicules séminales recevront 46 Gy et le volume prostatique 80 Gy.</u>

Tous les patients inclus dans le protocole et n'ayant aucune hormonothérapie seront traités de préférence avec du Zoladex ® (1 injection tous les 3 mois).

Traitement B : Hormonothérapie et Radiothérapie 70 Gy

L'hormonothérapie : Elle sera débutée au maximum dans les 6 mois qui précèdent l'irradiation prévue dans l'étude ou au plus tard le premier jour de celle-ci. Elle comprendra une injection trimestrielle ou semestrielle d'un agoniste de la LH-RH, pouvant être associée pour le premier mois à un anti-androgène, institué dans le but d'éviter un effet rebond. Cette hormonothérapie doit durer 3 ans au total.

La radiothérapie : Elle doit être de type conformationnelle ou en modulation d'intensité IMRT. En l'absence de curage ganglionnaire les aires ganglionnaires et les vésicules séminales recevront 46 Gy et le volume prostatique 70 Gy. Elle se fera par une irradiation pelvienne et des vésicules séminales à la dose de 46 Gy par fraction de 2 Gy, 5 séances par semaine avec une surimpression du volume prostatique réalisé à la dose de 24 Gy.

En cas de curage négatif il n'y aura pas d'irradiation des aires ganglionnaires. Donc les vésicules séminales recevront 46 Gy et le volume prostatique 70 Gy.

Tous les patients inclus dans le protocole et n'ayant aucune hormonothérapie seront traités de préférence avec du Zoladex ® (1 injection tous les 3 mois).

6.2 Conditionnement, étiquetage et conditions de stockage

L'hormonothérapie ne sera pas fournie par le promoteur. La prescription suivra les recommandations de l'AMM. Elle sera donc à prendre dans le stock habituel des pharmacies des établissements de santé ou dans les pharmacies de ville.

6.3 Distribution, comptabilité et destruction

Le pharmacien de l'établissement établira une traçabilité du médicament délivré conformément aux procédures de son service.

6.4 Déroulement du traitement

Tous les patients inclus dans ce protocole recevront un traitement par agoniste de la LH-RH pendant 3 ans maximum. Ce traitement peut avoir commencé 6 mois au maximum avant la radiothérapie décrite dans ce protocole. Il doit cependant être débuté au plus tard le premier jour de l'irradiation protocolaire.
Un anti-androgène périphérique peut être administré au début du traitement hormonal et pendant 1 mois afin de limiter les effets de rebond.

Ce traitement hormonal sera réalisé en ambulatoire.

Tous les patients auront une irradiation pelvienne et des vésicules séminales de 46 Gy. En fonction du tirage au sort le volume prostatique irradié sera :

- **Pour le bras A : de 34 Gy (le bras expérimental) soit 80 Gy au total**
- **Pour le bras B : de 24 Gy (le bras standard) soit 70 Gy au total**

En cas de curage négatif il n'y aura pas d'irradiation des aires ganglionnaires.

6.4.1 Recommandations générales pour la radiothérapie externe

Dans les deux bras de traitement, l'irradiation doit se faire selon les recommandations suivantes :
- l'irradiation externe doit être conduite par photons d'énergie au minimum égale à 10 MV,

- la technique sera conformationnelle ou en modulation d'intensité (IMRT), y compris pour l'irradiation ganglionnaire, ou encore par tomothérapie (on autorise dans ce cas une énergie des photons de 6 MV)
- tous les faisceaux seront traités tous les jours de traitement,
- la dose par fraction est de 2 Gy délivrée 5 fois consécutivement par semaine,
- les doses à délivrer :

o CTV1 : Prostate + Vésicules séminales (VS) + Aires ganglionnaires (en l'absence de curage) : 46 Gy,

o CTV2 : Prostate seule : 70 Gy dans le bras B, 80 Gy dans le bras A; si une atteinte des VS est diagnostiquée sur la clinique ou sur l'IRM (T3b), la ou les VS atteinte (s) sera (ont) inclus(es) dans le CTV2.

- arrangement des faisceaux : La balistique de l'irradiation est laissée libre. En radiothérapie conformationnelle, le CTV1 sera schématiquement traité par 4 faisceaux orthogonaux, et le volume prostatique par 4 à 6 faisceaux. L'orientation et le nombre des faisceaux est beaucoup plus variable en IMRT. Le traitement des aires ganglionnaires pelviennes en IMRT facilite le respect des contraintes de dose (21).

Dans le cadre de la radiothérapie en modulation d'intensité, si une irradiation ganglionnaire est justifiée (cas général), il semble raisonnable, de réaliser l'irradiation en deux temps (deux plans de traitements différents : un pour le pelvis, la prostate et les vésicules séminales jusqu'à la dose de 46 Gy ; et un second plan de traitement sur la prostate seule jusqu'à 70 ou 80 Gy en fonction du bras de randomisation.
Par contre, si un curage ganglionnaire a été réalisé, l'irradiation du pelvis n'est pas nécessaire. Un traitement en 1 seul temps de la prostate et des vésicules séminales est alors possible pour permettre une optimisation dosimétrique plus efficace et une simplification du traitement qui se ferait sans réduction des champs. Les recommandations sont alors les suivantes :
Pour les patients traités par la radiothérapie avec modulation d'intensité sans irradiation ganglionnaire, la dose au PTV1 sera au minimum de 53 Gy en 40 fractions .

6.4.2 Définitions des volumes-cibles : Prostate et vésicules séminales

- Acquisition des données anatomiques et positionnement du patient :

Le positionnement du patient est laissé libre, de même que la technique de contention. Mais la reproductibilité du positionnement doit être vérifiée de manière hebdomadaire pendant le traitement. Il doit être conseillé au patient de réaliser, si possible, une évacuation rectale avant le scanner. Un certain degré de réplétion vésicale doit être maintenu.

L'acquisition des images est faite en position de traitement, avec les accessoires de contention. Une injection intra-veineuse de produit de contraste doit être réalisée en l'absence de contre-indication. Des coupes scannographiques jointives ≤ 5 mm d'épaisseur sont réalisées entre l'interligne L5-S1 et les petits trochanters.

- Identification des volumes-cibles :

Prostate : le contour inclut l'ensemble de la glande, et les éventuelles extensions péri-prostatiques diagnostiquées sur le toucher rectal ou sur l'imagerie. La définition de l'apex est parfois difficile : on s'aidera des coupes frontales, et éventuellement des images de fusion avec l'IRM. Sinon, on considère qu'il débute 1 cm au-dessus du bulbe prostatique, structure aisément identifiable sur des coupes scannographiques transversales. En cas de doute, surtout si les biopsies apicales sont positives ou si la lésion est basse située sur l'IRM, des coupes supplémentaires seront rajoutées vers le bas. La principale toxicité attendue d'une irradiation trop basse est une altération de la fonction sexuelle, effet secondaire accessoire en cas d'association avec une hormonothérapie prolongée. La base est définie à l'aide d'une opacification vésicale.

Vésicules séminales : seule la moitié inférieure des vésicules séminales seront incluses dans le CTV1, sauf s'il existe une atteinte de celle-ci sur l'IRM. Dans ce cas, toute la vésicule séminale sera incluse dans le CTV2.

- PTV1 et PTV2 :

Ils sont définis par l'adjonction d'une marge de 1 cm autour du CTV correspondant, marge réduite en arrière à 0.5 cm pour protéger le rectum. Les limites des faisceaux sont définies par l'adjonction d'une marge supplémentaire autour des PTV. Les dimensions de cette marge sont fonction de la pénombre du faisceau (ICRU 50).

Les recommandations de l'ICRU 50 stipulent que les doses reçues en chaque point du PTV doivent être supérieures à 95% et inférieures à 107% de la dose prescrite. Pour respecter les contraintes de dose reçues par les tissus sains, il est admis que la dose minimale au sein du volume-cible soit inférieure à la dose prescrite. On s'efforcera à ce que la dose minimale au sein du PTV2 soit au moins 90% de la dose prescrite.

L'utilisation de techniques de radiothérapie guidée par l'image (IGRT) ne doit pas faire modifier ces marges.

6.4.3 Définitions des volumes-cibles : aires ganglionnaires

Le drainage lymphatique de la prostate passe essentiellement par quatre voies :

(1) la voie latérale le long des vaisseaux vésicaux inférieurs vers les ganglions iliaques internes (anciennement hypogastriques),
(2) la voie postérieure de la prostate le long du rectum pour atteindre les ganglions du promontoire,
(3) la voie inférieure vers la fosse obturatrice,
(4) la voie qui part de la base de la prostate pour atteindre les ganglions iliaques externes, un peu au-dessous de la bifurcation de l'artère iliaque commune.

Il n'y a pas de nomenclature officielle pour ces voies lymphatiques, comme c'est le cas par exemple pour les cancers de la tête et du cou.

L'analyse des curages étendus (22 et 23) confirme l'atteinte relativement fréquente des aires ganglionnaires iliaques externes, iliaques internes et pré-sacrées, en plus des aires ganglionnaires obturatrices.

Il faut noter que les chirurgiens dissèquent en général le long de la veine iliaque externe et ne dépassent pas, en dehors, l'artère iliaque externe. Ils s'arrêtent en général à la bifurcation de l'iliaque commune. Ils incorporent tout le tissu graisseux situé dans l'angle des deux artères iliaques. L'artère iliaque interne (anciennement hypogastrique) se divise à hauteur de la grande incisure ischiatique en deux troncs, un tronc postérieur (à visée lombo-sacré) et un tronc antérieur. Ce dernier donne successivement les artères ombilicale, obturatrice, vésicales supérieures et inférieures, glutéale inférieure et se termine en artère pudendale interne. Il ne semble pas qu'il y ait de drainage lymphatique prostatique en dessous des vaisseaux obturateurs.

Les artères cibles sont les artères iliaques communes, externes et internes ainsi que les artères obturatrices.

- L'artère iliaque commune sera contourée sur une distance de 1.5 cm, en partant de sa terminaison,
- Les artères iliaques internes et leurs branches seront contourées de leur naissance jusqu'à la base prostatique, avec une limite postérieure ne dépassant pas celle de la prostate et des vésicules séminales,

- Les artères iliaques externes seront contourées jusqu'à la partie supérieure de la symphyse pubienne (bien visible sur le scanner),
- Le CTVgg sera dessiné en reliant les artères iliaques internes et externes par une bande de tissu de 15 mm de large, en allant en externe au muscle psoas et au pelvis (24),
- Les ganglions pré-sacrés seront inclus en joignant les artères iliaques communes droites et gauches, et le début de leur bifurcation par une bande de tissu de 10 mm de large passant devant le sacrum, entre S1 et S3.

Il est conseillé de contourer les artères-cibles, en y ajoutant une marge de 1 cm (24), ce qui constitue le CTV ganglionnaire (CTVgg). Cependant, le CTVgg ne doit pas s'étendre dans les muscles pelviens ou dans les organes à risque (vessie, rectum ou intestin).

6.4.4 Doses aux organes critiques

- Contourage des organes à risque

- Rectum et canal anal :
  - Limite inférieure : 2 cm en dessous du CTV1,
  - Limite supérieure : à la jonction avec la première boucle sigmoïdienne,
  - Le volume rectal est le volume compris entre le contour externe et un contour interne de 5 mm (« dose-wall histogram : DWH »).
- Vessie :
  - Contourage externe du l'ensemble des coupes où elle est visible. Le volume vésical est le volume compris entre le contour externe et un contour interne défini à 7 mm du premier,
  - Quand la prostate bombe dans la vessie, il faudra s'assurer qu'il n'y a pas de chevauchement entre les organes critiques et les CTV.
- Intestin et sigmoïde :
  - On s'efforcera de quantifier en un ou deux volumes critiques séparés l'intestin grêle et le sigmoïde.
- Bulbe pénien :
  - Dessiné sur les coupes où il apparaît.

- Contraintes de dose :

Rectum	Vessie	Têtes fémorales
Dmax pontuelle ≤ 76 Gy	Dmax ponctuelle ≤ 80 Gy	≤ 5% vol. reçoit une dose ≥ 55 Gy
≤ 25% vol. reçoit une dose ≥ 72 Gy	≤ 50% du vol. reçoit une dose ≥ 70 Gy	

La prise en compte des incertitudes permet une tolérance protocolaire de 2% sur les volumes et les doses tels qu'ils sont définis dans ce tableau.

6.4.5 Enregistrement des données :

Certaines des données dosimétriques seront colligées dans le CRF.
Mais chaque investigateur sera tenu de fournir au comité indépendant, notamment en cas de toxicité de grade ≥ 3, sur format papier ou numérique :
- les images du scanner de dosimétrie pré-thérapeutique,
- les contourages des organes cibles et à risque,
- les histogrammes dose-volumes,
- les images radiographiques reconstruites (DRR),
- les images de positionnement en cours de traitement.

Il est demandé de préparer dès le plan de traitement cet archivage particulier.

6.5 Critères d'escalade de dose

NA

6.6 Adaptation des doses

Cf. paragraphe 6.4.4

6.7 Traitements concomitants

Tous les traitements de confort sont laissés au libre choix de l'investigateur et doivent être notés dans le dossier source.
Aucun traitement cytotoxique ne peut être administré durant l'hormonothérapie-radiothérapie et ce jusqu'à progression ou si apparition d'un second cancer.

6.8 Traitements de rattrapage

Après progression biochimique, les traitements de rattrapage sont laissés à la discrétion de l'investigateur mais devront être consignés dans le CRF.

6.9 Définition de la rechute

La survie sans progression clinique ou biochimique est définie par le délai entre la date de randomisation et la date de survenue d'une progression clinique ou biochimique. Les patients qui n'auront jamais progressé (clinique ou biochimique) seront considérés censurés à la date de la dernière visite.

La survenue d'une récidive biochimique est définie selon les **critères de Phoenix** : **Augmentation du taux de PSA sérique de 2 ng/ml au-dessus du nadir absolu.**

Cette augmentation sera confirmée par un nouveau dosage réalisé à deux mois d'intervalle dans le même laboratoire. La date du premier dosage sera retenue comme date de progression.

Le patient sera considéré en échec du traitement en cas :
- de récidive biochimique définie ci-dessus,
- de récidive clinique diagnostiquée sur l'imagerie (scintigraphie osseuse et /ou si besoin par une IRM osseuse et/ ou un scanner),
- de récidive locale diagnostiquée au TR avec une confirmation histologique,
- de toute modification thérapeutique (adjonction d'un anti-androgène; chimiothérapie).

Aucune hormonothérapie de rattrapage ne sera prescrite avant confirmation d'une rechute biochimique (taux de PSA > nadir + 2 ng/ml) ou d'une rechute clinique.

En cas d'élévation du PSA (nadir + 2 ng/ml) :
- confirmation de l'échec biochimique par un nouveau dosage réalisé 2 mois après le premier dosage élevé,
- réalisation d'une scintigraphie osseuse et d'un scanner abdomino-pelvien (optionnel). Ces examens seront réalisés en cas d'apparition de signes cliniques évocateurs de localisation secondaires,
- Aucune hormonothérapie de rattrapage ne sera débutée avant ces examens,
- Un dosage de la testostéronémie est conseillé.

La prescription d'un traitement de rattrapage est laissée à la discrétion du médecin responsable du patient, mais devra être consignée dans le CRF du patient. En cas de mise en route d'un traitement de rattrapage le patient passera en phase de suivi.

La survenue d'un échec biochimique n'implique en aucun cas une modification du traitement en cours, qui est laissée libre à l'appréciation du clinicien. Ainsi, si le patient est en cours d'hormonothérapie celle-ci peut être poursuivie selon les mêmes modalités. Si le patient a terminé son hormonothérapie, il est tout à fait possible en cas d'échec biochimique isolé de maintenir une simple surveillance. Il est demandé, dans tous les cas, de contrôler le taux de PSA une seconde fois avant de changer d'attitude thérapeutique.

7. BILAN D'INCLUSION ET DE SUIVI DES PATIENTS

La surveillance des patients depuis la date d'inclusion jusqu'à la fin de l'étude et le calendrier des évaluations des patients sont décrits en annexe 1.

7.1 Bilan d'inclusion

Ne peuvent être inclus que les patients ayant signé leur consentement de participation (annexe 1 et 2) et ayant eu un **bilan complet avant la mise sous hormonothérapie** (cf ci-dessous)

- **Examens effectués avant la mise en route de l'hormonothérapie**
  - TR permettant de préciser le stade clinique de la maladie,
  - Si possible des dosages de PSA sérique (5 au maximum avant le début de l'hormonothérapie) seront récupérés afin d'évaluer la cinétique du marqueur,
  - Un dosage de PSA sérique dans les 6 mois avant la mise sous hormonothérapie sera récupéré et servira de référence,
  - Score de Gleason à partir des résultats des biopsies prostatiques,
  - Scintigraphie osseuse ayant un délai maximal de 6 mois avant la mise sous hormonothérapie,
  - Scanner abdomino-pelvien ayant un délai maximal de 6 mois avant la mise sous hormonothérapie **et/ou** IRM **prostatique et pelvienne** permettant de mieux définir le stade et les volumes à irradier. Cette IRM devra être faite avant hormonothérapie, et pourra être réalisée en condition de traitement pour faciliter le contourage des volumes-cibles.

Le curage ganglionnaire avant la mise sous hormonothérapie est optionnelle mais **fortement conseillé**. Les modalités de ce curage sont laissées libres.

- **Examen à l'inclusion du patient**
  -Histoire de la maladie, avec les antécédents médico-chirurgicaux et des co-morbidités,
  -Les traitements associés en cours,
  -Examen clinique avec détermination du poids, de la taille et tension artérielle,
  -Un dosage de PSA sérique 1 semaine avant la radiothérapie,
  -Indice de performance ECOG (annexe 4),
  -Testostéronémie, un bilan lipidique et glycémie à jeun
  -Index de masse corporelle (annexe 4 bis).

- **Questionnaire qualité de vie**
  QLQ - C30 et module PR 25 seront remis au patient et récupéré le jour même de la consultation. (Annexe 7).

7.2 Bilans de suivi pendant l'irradiation

Les patients seront revus pendant la période d'irradiation par le radiothérapeute **toutes les semaines** soit environ 7 ou 8 semaines de traitement.

- **Examen clinique**
  - Tension artérielle,
  - Indice de performance ECOG (annexe 4),
  - Recueil des toxicités aiguës selon l'échelle CTC-AE V3 (annexe 6).

  En fonction de la tolérance, des visites de consultation supplémentaires seront possibles. Tous les examens révélant une toxicité liée au traitement doivent être répétés périodiquement jusqu'à réversion de la toxicité ou jusqu'à ce qu'elle soit présumée irréversible.

- **Examens biologiques**
  - Un dosage de PSA sérique à la fin de l'irradiation**,**

7.3 Bilans de fin de radiothérapie (1 à 3 mois après la dernière séance de radiothérapie)

Les patients seront revus 1 à 3 mois après la dernière séance de radiothérapie par le radiothérapeute. Attention : la visite de suivi à 6 mois doit être calculée à partir de la date réelle de la fin de la radiotéharpie.

- **Examen clinique**
  - Détermination du poids et de la tension artérielle
  - Indice de performance ECOG (annexe 4)
  - Index de masse corporelle (annexe 4 bis)
  - Recueil des toxicités liées a l'hormonothérapie selon l'échelle CTC-AE V3 (annexe 6).
  - Recueil des toxicités tardives de la radiothérapie selon l'échelle CTC-AE V3 (annexe 6),

- **Examens biologiques**

Dosage de PSA sérique dans le même laboratoire que les dosages précédents

- **Données concernant les éventuelles interruptions de la radiothérapie**
  - Nombre de jours d'interruption
  - Raison
  - Dose au moment de l'interruption

- **Synthèse physique de la radiothérapie**

- **Données concernant l'hormonothérapie**
  - Dates de début de l'hormonothérapie
  - Traitement antiandrogène (dosage, dates de début et de fin)
  - Traitement agoniste de la LHRH (dosage et date de début**)**

7.4 Bilans de suivi après irradiation et jusqu'à progression

Les patients seront revus **tous les 6 mois** après la fin de la radiothérapie et ceci jusqu'à progression en **alternance entre l'urologue référent et le radiothérapeute**

ATTENTION : La visite de suivi à deux ans après la fin de l'hormonothérapie doit être effectuée par le radiothérapeute.

- **Examen clinique**

  - Détermination du poids, tension artérielle, TR
  - Indice de performance ECOG (annexe 4),
  - Recueil des toxicités tardives de la radiothérapie selon l'échelle CTC-AE V3 (annexe 6),
  - Recueil des toxicités liées a l'hormonothérapie selon l'échelle CTC-AE V3 (annexe 6).
  - Index de masse corporelle (annexe 4 bis).

  En fonction de la clinique, des visites de consultation supplémentaires peuvent s'avérer possibles. Tous les examens révélant une toxicité liée au traitement doivent être répétés périodiquement jusqu'à réversion de la toxicité ou jusqu'à ce qu'elle soit présumée irréversible.

- **Examens biologiques**

  - Dosage de PSA sérique dans le même laboratoire **tous les 6 mois au moment de la visite,**
  - Un dosage de la testostéronémie sera réalisé un an et deux ans après la fin de l'hormonothérapie,
  - En cas d'élévation du PSA **nadir + 2 ng/ml, il est conseillé de faire un dosage de testostéronémie.**

- **Questionnaire qualité de vie**

  QLQ - C30 et module PR 25 seront remis aux patients et récupéré le jour même de la consultation (annexe 7) à la fin de l'hormonothérapie et deux ans après la fin de cette hormonothérapie

7.5 Bilans de progression

- **Examen clinique**

  - TR (Si le TR est anormal sans rechute biochimique, une biopsie est nécessaire pour confirmer la rechute locale).
  - Dosage de PSA
  - recueil des traitements de seconde ligne

Aucune hormonothérapie de rattrapage ne sera prescrite avant confirmation d'une rechute biochimique (taux de PSA > nadir + 2 ng/ml) ou d'une rechute clinique.

En cas d'élévation du PSA (nadir + 2 ng/ml) :

- confirmation de l'échec biochimique par un nouveau dosage réalisé 2 mois après le premier dosage élevé,
- réalisation d'une scintigraphie osseuse et d'un scanner abdomino-pelvien (optionnel). Ces examens seront réalisés en cas d'apparition de signes cliniques évocateurs de localisation secondaires,
- Aucune hormonothérapie de rattrapage ne sera débutée avant ces examens,
- Un dosage de la testostéronémie est conseillé.

La survenue d'un **échec biochimique n'implique en aucun cas une modification du traitement** en cours, qui est laissée libre à l'appréciation du clinicien. Ainsi, si le patient est en cours d'hormonothérapie celle-ci peut être poursuivie selon les mêmes modalités. Il est demandé, dans tous les cas, de contrôler le taux de PSA une seconde fois avant de changer d'attitude thérapeutique.

7.6 Surveillance après progression ou si arrêt prématuré du traitement

Les patients continueront à être **suivis au moins une fois par an** pour le recueil de la survie globale et les éventuelles complications tardives de la radiothérapie.
Les traitements complémentaires instaurés en rattrapage (hormonothérapie, chimiothérapie) seront également récupérés.

8. ARRET PREMATURE DU TRAITEMENT

Le traitement peut être arrêté prématurément pour les raisons suivantes :

- toxicité,
- progression de la maladie,
- refus de poursuivre l'essai,
- retrait de consentement,
- perdu de vue,
- violation majeure de protocole.

Les patients ayant arrêté prématurément leur traitement seront suivis avec leur accord selon les mêmes modalités que les autres patients.

9. CRITERES D'ARRET DE L'ESSAI

L'essai peut être suspendu ou arrêté par le promoteur en concertation avec le coordonnateur à la demande de l'Autorité Compétente et /ou du Comité de Protection des Personnes (CPP) pour les raisons suivantes :

- une fréquence et/ou une sévérité inattendue de la toxicité,
- un recrutement insuffisant de patients,
- une qualité de recueil de données insuffisante.

10. CRITERE D'EVALUATION

10.1 Critère principal : Efficacité

Le critère de jugement principal est la survie sans progression clinique ou biochimique dans les 5 ans après la randomisation.

La survie sans progression clinique ou biochimique est définie par le délai entre la date de randomisation et la date de survenue d'une progression clinique ou biochimique. Les patients n'ayant jamais eu de progression (clinique ni biochimique) seront considérés comme censurés à la date de la dernière visite.

La survenue d'une récidive biochimique est définie selon les critères de Phoenix : **augmentation du taux de PSA sérique de 2 ng/ml au-dessus du nadir absolu.**

Cette augmentation sera contrôlée par un nouveau dosage réalisé à deux mois d'intervalle dans le même laboratoire. La date du premier dosage sera retenue comme date de progression si cette augmentation est confirmée. Dans le cas contraire, le patient ne sera pas considéré en échec.

Le patient sera considéré en échec du traitement en cas :

- de récidive biochimique définie ci-dessus
- de récidive clinique diagnostiquée sur l'imagerie (scintigraphie osseuse complétée si besoin par une IRM osseuse et/ ou un scanner)
- de récidive locale diagnostiquée au TR avec une confirmation histologique

- de toute modification thérapeutique (adjonction d'un anti-androgène; chimiothérapie)

En cas de difficulté pour déterminer la progression et sa date de survenue, un comité d'experts sera constitué pour procéder à une revue des dossiers litigieux.

10.2 Critères de jugement secondaires

• Survie globale et survie spécifique

La survie globale est définie par le délai entre la date de randomisation et la date du décès quelque soit la cause.

La survie spécifique est définie par le délai entre la date de randomisation et la date du décès lié au cancer. Les patients décédés d'une cause autre que le cancer seront considérés censuré à la date du décès.

• Toxicité

La toxicité sera évaluée selon l'échelle de toxicité CTC-AE version 3.0. (Annexe 6)
La toxicité aiguë sera évaluée chaque semaine en cours de radiothérapie. La gravité des toxicités aigües sera comparée entre les deux bras par le test de Kruskal-Wallis.

La toxicité tardive sera évaluée à chaque visite et portera sur la toxicité rectale, urinaire, digestive et la fonction sexuelle. Le délai de survenu des toxicités tardives sera estimé par la méthode de Kaplan-Meier et comparé entre les deux bras de traitement par le test de logrank.

• Qualité de vie

Elle sera évaluée par les échelles EORTC QLQ-C30 ainsi que le module PR25 et analysée selon les recommandations dans le manuel d'analyse de l'EORTC :

-avant traitement
-à la fin de l'hormonothérapie
-2 ans après la fin de l'hormonothérapie

11. DETERMINATION DU NOMBRE DE PATIENTS ET ANALYSE STATISTIQUE

11.1 Nombre de patients nécessaire

Le nombre de patients nécessaire est de **500** en espérant une amélioration de 10% en termes de survie sans progression (SSP) clinique ou biochimique à 5 ans. Le taux attendu de SSP dans le bras contrôle est de 65%, ce qui correspond à un hasard ratio de HR=0,67 pour un taux espéré de 75% dans le bras expérimental et une randomisation 1 :1. Un Total de cent quatre-vingt-dix-sept (197) événements sont nécessaire pour un risque alpha bilatéral de 5% et une puissance de 80%.
Ces événements devraient être observés au bout de 9,6 ans si on inclut 100 patients par an pendant 5 ans.

11.2 Analyse statistique

Le plan d'analyse statistique détaillé sera rédigé avant le gel de la base de données. Les données qualitatives sont exprimées en % au moyen de tableau de contingence et comparées par des tests du Chi2 (ou Fisher si applicable). Les données quantitatives, exprimées par la médiane, l'étendue, la moyenne et l'écart type, sont comparées par le test T de Student (moyenne) ou de Kruskal Wallis (rang).
Les délais de survie sont calculés à partir de la date de randomisation jusqu'à la date de l'évènement considéré : le décès (survie globale), le décès lié au cancer (survie spécifique) ou la rechute (survie sans progression).
Les patients sans événement au moment de l'analyse sont censurés à la date de la dernière visite. Les taux de survie (globale, spécifique, sans progression.) sont estimées par la méthode de Kaplan-Meieir

et le test du logrank permet de comparer les différences entre les groupes.. Les rapports de risques et leurs IC à 95% sont présentés. Tous les tests statistiques sont bilatéraux et un petit p <0.05 est considéré comme significatif.
Les analyses statistiques ont été effectués sur un PC via le logiciels STATA 9.0 (Stata Corporation, College Station, TX, USA).

L'analyse du critère principal sera effectuée lorsque le suivi médian sera de 5 ans sur la population en intention de traiter (ITT). Cf. définition du § 6.9

L'évaluation de la qualité de vie sera analysée conformément au manuel d'utilisation EORTC QLQ-C30 Scoring manual.

11.3 Non-respect du protocole

Les patients inclus à tort et ceux considérés comme non conformes au protocole seront pris en compte dans l'analyse dans leur groupe de randomisation (analyse en intention de traiter).

Afin de limiter le nombre de perdus de vue, l'investigateur de chaque centre se chargera de re-convoquer les patients ne s'étant pas présentés aux consultations de surveillance. Tous les patients seront suivis au moins 5 ans.

11.4 Analyses de la tolérance

Une analyse de tolérance sur les 140 premiers patients ayant au moins 6 mois de recul sera effectuée afin de s'assurer que le bras expérimental à 80 Gy a une toxicité acceptable. Seront extraites de la base de données des informations relatives à la toxicité et une revue des Effets Indésirables Graves sera également effectuée. (Cf. paragraphe 12).

12. EFFETS INDESIRABLES GRAVES

12.1 Effets indésirables

Un effet indésirable (EI) se défini comme toute manifestation nocive et non désirée lié à la radiothérapie et à la recherche et néfaste pour la santé d'une personne qui se prête à la recherche.
Tous les événements indésirables seront consignés dans le cahier d'observation.

12.2 Effets indésirables graves : Définitions Générales

Est considéré comme un évènement indésirable grave (EIG) tout évènement :

- Entraînant le décès,
- Mettant en jeu le pronostic vital,
- Entraînant une hospitalisation ou une prolongation d'hospitalisation,
- Provoquant une invalidité permanente ou une incapacité temporaire grave,
- Provoquant une anomalie congénitale, une malformation fœtale ou un avortement,
- Médicalement significatif.

Les termes invalidité et incapacité correspondent à tout handicap physique ou psychique temporaire ou permanent, cliniquement significatif et retentissant sur l'activité physique et/ou la qualité de vie du patient.

Est considéré comme médicalement significatif tout événement clinique ou résultat de laboratoire considéré comme grave par l'investigateur et ne correspondant pas aux critères de gravité définis ci-dessus. Ils peuvent faire courir un risque au patient et nécessitent une intervention médicale pour prévenir une issue correspondant à l'un des critères de gravité mentionné précédemment (exemples :

surdosages, seconds cancers et faits nouveaux peuvent être considérés comme médicalement significatifs).

N'est pas considéré comme un effet indésirable grave (EIG) :

- Une hospitalisation < à 24 heures,
- Une hospitalisation programmée préalablement au début de l'essai et/ou prévue par le protocole (biopsie, chimiothérapie..).

Définition d'un effet indésirable grave attendu (EIG-A)

Un EIG-A est un événement déjà mentionné dans les documents du dossier de soumission de l'Autorisation d'essai clinique notamment dans le protocole et éventuellement dans la brochure investigateur ou dans le dossier technique du produit évalué, dans le cas présent, le traitement par radiothérapie. Les EIG attendus liés à la recherche sont décrits au paragraphe 12.1.2 du présent protocole.

Définition d'un effet indésirable grave inattendu (EIG-I)

Un EIG-I est un effet non mentionné ou différent par sa nature, sa sévérité ou son évolution par rapport aux informations figurant dans le dossier de soumission de l'Autorisation d'Essai Clinique, notamment le protocole, brochure investigateur ou le dossier technique du produit.

Critère d'intensité

Le critère d'intensité ne doit pas être confondu avec le critère de gravité qui sert de guide pour définir les obligations de déclaration.

L'intensité des événements sera estimée selon l'extrait de la classification CTC-AE version 3.0 (cf. annexe 8). L'intensité des évènements indésirables non listés dans cette classification sera appréciée selon les qualificatifs suivants :

Légère (grade 1) : n'affecte pas l'activité quotidienne habituelle du patient

Modérée (grade 2) : perturbe l'activité quotidienne habituelle du patient

Sévère (grade 3) : empêche l'activité quotidienne habituelle du patient

Très Sévère (grade 4) : impose des mesures de réanimation/ menace le pronostic vital

Décès (grade 5)

12.3 Effets indésirables graves : Modalités de déclaration

L'investigateur informe la pharmacovigilance de R&D UNICANCER (PV-R&D UNICANCER) de tous les Effets Indésirables Graves, imputables à la radiothérapie ou à la recherche, qui se produisent durant l'essai ou dans les 90 jours suivant la dernière séance de radiothérapie.

Tous les Effets Indésirables Graves retardés (survenant après cette période de 90 jours) considérés comme raisonnablement liés à la radiothérapie en évaluation ou à la recherche doivent être déclarés sans limitation de délai.

La déclaration se fait par envoi par fax à la Pharmacovigilance de R&D UNICANCER du formulaire de "notification d'un événement indésirable grave" (cf. annexe 7) documenté le plus précisément possible, daté et signé, dans les 48 heures ouvrées suivant leur constatation au :

R&D UNICANCER
Pharmacovigilance
Tél. : 01 44 23 04 16 – Fax : 01 44 23 55 70
Courriel : pv-rd@unicancer.fr

L'investigateur notera entre autre pour chaque évènement :

- Sa description complète aussi clairement que possible selon la terminologie médicale,
- Son intensité,
- La date de début et de fin de l'événement (date d'arrêt ou durée de l'effet),
- Les mesures entreprises et la nécessité ou non d'un traitement correcteur,
- Les conséquences de l'arrêt éventuel de l'utilisation du dispositif, éventuellement sa réintroduction,
- Son évolution. En cas d'évènement non fatal, l'évolution devra être suivie jusqu'à la guérison ou le retour à l'état antérieur ou à la stabilisation d'éventuelles séquelles,
- La relation de causalité entre cet évènement et le traitement par radiothérapie ou une contrainte liée à la recherche (période sans traitement, examens complémentaires demandés dans le cadre de la recherche etc.),
- La relation de causalité avec la pathologie traitée, une autre pathologie ou un autre traitement.

L'investigateur doit également joindre au rapport d'évènement indésirable grave, à chaque fois que possible :

- Une copie du compte-rendu d'hospitalisation ou de prolongation d'hospitalisation,
- Une copie du rapport d'autopsie si nécessaire,
- Une copie de tous les résultats d'examens complémentaires réalisés, y compris les résultats négatifs pertinents en y joignant les valeurs normales du laboratoire,
- Tout autre document qu'il juge utile et pertinent.

Tous ces documents doivent être anonymisés.

Des compléments d'informations pourront être demandés (par messagerie, par téléphone, par fax ou lors d'une visite) par le moniteur et/ou la cellule de pharmacovigilance de R&D UNICANCER à l'aide d'une Demande de correction (DCF).

En cas d'EIG inattendu et raisonnablement relié à la radiothérapie et/ou à la recherche, un complément d'information sera demandé par la pharmacovigilance à l'investigateur.

Néanmoins, tout événement attendu mais différent par son intensité, son évolution ou sa fréquence sera considéré comme inattendu par la pharmacovigilance.

12.4 Risques possibles et effets indésirables prévisibles

Les effets indésirables prévisibles dans cet essai sont d'une part les effets aigues et d'autre part les effets tardifs de la radiothérapie associés aux effets de l'hormonothérapie. Ils sont décrits ci-dessous et sont ceux retrouvés les plus fréquemment dans les études précédentes sur la base des données disponibles :

Sur l'état général : l'évolution de poids et l'asthénie, l'hypersensibilité

Sur la vessie : dysurie, pollakiurie, incontinence urinaire, rétention urinaire, hématurie, obstruction des voies urinaires

Sur le rectum et/ou anus : diarrhée, flatulences, incontinence anale, rectite, rectorragie.

Sur les fonctions endocrines : gynécomastie, bouffées de chaleur, sensibilité mammaire, sueurs.

Sur la fonction sexuelle : baisse de la libido, dysfonction érectile

Sur la peau : ecchymoses au site d'injection, éruptions cutanées

Sur le système nerveux : paresthésie, compression médullaire

Sur le système cardio-vasculaire : hypertension, hypotension

Sur le système musculaire : faiblesse musculaire

Sur le système articulaire et osseux : arthralgie, densité minérale osseuse modifiée, faiblesse articulaire.

Tous ces effets seront à reporter dans le CRF, avec leur grade de sévérité selon l'échelle CTC AE Version 3.

12.5 Modalités et durée du suivi des personnes suite à la survenue d'événements indésirables

L'investigateur est responsable du suivi médical approprié des patients jusqu'à la résolution ou la stabilisation de l'effet ou jusqu'au décès du patient. Cela peut impliquer parfois que ce suivi se prolonge après la sortie du patient de l'essai.

Il transmet les informations complémentaires à la Pharmacovigilance de R&D UNICANCER à l'aide d'un formulaire de déclaration des EIG (en cochant la case Suivi n° X pour préciser qu'il s'agit d'un follow-up et non d'un rapport initial) dans les 48 heures suivant leur obtention. Il transmet également le dernier suivi à la résolution ou à la stabilisation de l'EIG.

Il conserve les documents concernant l'effet indésirable présumé afin de permettre, en cas de nécessité de compléter les informations précédemment transmises.

Il répond aux demandes d'informations complémentaires de la Pharmacovigilance de R&D UNICANCER afin de documenter l'observation initiale

13. CONTROLE ET ASSURANCE DE LA QUALITE

13.1 Comités de surveillance

13.1.1 Comité indépendant de surveillance de l'essai

La constitution d'un comité de surveillance de l'essai (IDMC = Independant Data Monitoring Committee) sera mis en place afin de garantir la protection des patients, de s'assurer que l'essai est conduit de façon éthique, d'évaluer le rapport bénéfice/risque de l'essai et d'assurer la revue indépendante des résultats scientifiques en cours ou à la fin de l'essai. Le rôle de ce comité est consultatif auprès du Promoteur à qui il revient de prendre la décision finale de la mise en place des recommandations proposées par ce comité.

Cet IDMC évaluera la tolérance du bras expérimental sur les 140 premiers patients inclus.

13.1.2 Comité de pilotage

L'étude sera encadrée et surveillée par un comité de pilotage composé de membres participants à l'étude (oncologues, radiothérapeutes, chirurgiens, urologues, radiologues, pathologistes, statisticien, attaché de recherche clinique) qui s'assure de la mise en place et du suivi régulier de l'étude. Il garantira la protection des patients, s'assurera que l'étude est conduite de façon éthique, évaluera le rapport bénéfice/risque de l'étude

13.2 Assurance qualité

13.2.1 Recueil des données

Toutes les données requises par cette recherche doivent être consignées, dans les meilleurs délais, dans les cahiers d'observation de l'essai. L'entrée des données dans le cahier d'observation doit être faite à l'aide d'un stylo à bille et doit être lisible. Les crayons et fluides correcteurs ne doivent pas être utilisés.
Si des corrections s'avèrent nécessaires, elles sont faites par l'investigateur ou un membre autorisé de son équipe de la manière suivante : la donnée erronée doit être barrée, tout en restant lisible, et la donnée correcte doit être écrite à côté de celle-ci. Les corrections doivent être certifiées par la date et les initiales. Pour les corrections concernant les événements indésirables ou la variable principale d'efficacité, le motif de la correction doit être fourni.

L'original de chaque lettre d'information et de consentement éclairé est conservé dans le classeur investigateur.

Les données sont recueillies sur un cahier d'observation rempli par le médecin investigateur ou la personne autorisée. Sont reportés par exemple:

- Examen clinique, poids, taille, signes vitaux
- Examens sanguins et biochimiques : numération formule sanguine avec plaquettes, créatinine, transaminases, bilirubine, taux de prothrombine.
- Compte rendu des évaluations tumorales selon les critères RECIST.
- Evénements indésirables, graves et non graves, survenus à chaque cycle
- Etc.

Recueil de données source dans le cahier d'observation : *Si applicable, identification de toutes les données à recueillir directement dans les cahiers d'observation, qui seront considérées comme des données source.*

13.2.2 Suivi de la recherche

Afin de garantir l'authenticité et la crédibilité des données conformément aux BPC du 24 novembre 2006, le promoteur met en place un système d'assurance qualité qui comprend :

- la gestion et le suivi de l'essai selon les procédures d'UNICANCER,
- le contrôle qualité des données du site investigateur par le moniteur dont le rôle est :
  - de vérifier le respect du protocole, des BPC et des lois et réglementations en vigueur,
  - de vérifier le consentement et l'éligibilité de chacun des patients participant à la recherche,
  - de vérifier la concordance et la cohérence des données du cahier d'observation par rapport aux documents-sources,
  - de vérifier la notification de chaque événement indésirable grave,
  - de suivre la traçabilité des médicaments de l'étude (dispensation, stockage et comptabilité des médicaments),
  - de s'assurer, le cas échéant, que les personnes susceptibles de se prêter à la recherche ne participent pas déjà à une recherche qui pourrait rendre impossible leur inclusion dans la recherche proposée. Le moniteur s'assure également que les patients n'ont pas participé à une recherche pour laquelle actuellement une période d'exclusion est requise.
- l'audit éventuel de centres investigateurs,
- la revue centralisée de certains critères du protocole *(à préciser),*

Les moniteurs chargées du contrôle de qualité de cette recherche biomédicale sont dûment mandatées à cet effet par le promoteur et doivent avoir accès, sous réserve de l'accord des personnes concernées, aux données individuelles des participants à la recherche, strictement nécessaires à ce contrôle. Les moniteurs sont soumis au secret professionnel dans les conditions définies par les articles 226-13 et 226-14 du code pénal. La traçabilité des visites de monitoring est assurée par un rapport de monitoring écrit.

Afin que les moniteurs puissent assurer au mieux le contrôle qualité de la recherche, les investigateurs s'engagent à leur laisser un accès direct au dossier médical de chaque patient. Il en va de même envers les représentants des autorités de santés.

14. GESTION OPERATIONNELLE DE L'ETUDE

La **gestion opérationnelle** de l'étude sera assurée par l'équipe projets de R&D UNICANCER ;

La **randomisation** sera effectuée par les centres directement sur internet grâce au logiciel Tenalea.

Le **recueil des données**, sera réalisé, dans un cahier d'observation. Seuls les investigateurs, ainsi que les attachés de recherche clinique (ARC) désignés par le centre, seront habilités à renseigner les données du CRF.

Le **Monitoring** de l'étude sera réalisé par un ARC désigné par le promoteur. Il sera à la disposition des investigateurs pour la conduite de l'étude et s'assurera que l'étude se déroule conformément au protocole. L'ARC promoteur fera une visite de mise en place de l'étude dans chaque centre ayant signé une convention avec le promoteur. Il réalisera également des visites de monitoring en fonction du nombre de patient inclus dans le centre. Lors de ces visites, il vérifiera 100% des données reportées dans le cahier d'observation par rapport au dossier source. Le consentement ainsi que les critères de sélection seront également contrôlés. Une fois conformes, il récupérera les pages du cahier d'observation (CRF) qu'il transmettra au centre de gestion des données. L'ARC mettra à jour également les classeurs centres et fera des visites à la pharmacie des centres afin de comptabiliser les traitements administrés et en stocks.

15. TRAITEMENT DES DONNES ET CONSERVATION DES DOCUMENTS ET DES DONNES RELATIVES A LA RECHERCHE

15.1 Traitement des données

Le traitement des données de l'essai est délégué par UNICANCER à « *Mme Lise ROCA* », sous la responsabilité du Dr « *ANDREW -KRAMAR* » ; les données restant la propriété d'UNICANCER, promoteur de la recherche.
La **gestion des données** (saisie + data management) ainsi que l'analyse statistique seront assurées par l'Unité de Biostatistique du Centre Val-d'Aurelle de Montpellier. Elle sera réalisée par le logiciel Capture/System de la société Clinsight. Le traitement des données sera réalisé conformément aux principes directeurs annexes des systèmes informatiques du Guide des Bonnes Pratiques Cliniques de la Communauté Européenne

Conformément à la révision de la loi informatique et liberté du 06 août 2004 et à son décret d'application, UNICANCER suit la méthodologie de référence MR001 de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés.

15.2 Conservation des documents

Toute la documentation relative à l'essai (protocole, consentements, cahiers d'observation, dossier investigateur, etc.), ainsi que les documents originaux (résultats de laboratoire, radiologies, comptes-rendus de consultations, rapports d'examens cliniques, etc.) est considérée comme confidentielle et doit être détenue dans un lieu sûr.
Pour chaque centre et en vertu de l'arrêté du 08 novembre 2006, l'Investigateur Principal devra conserver les données ainsi qu'une liste d'identification des patients pendant une durée minimale de 15 ans après la fin de l'étude. A l'issue de ce délai, le centre ne pourra détruire cette documentation qu'après avoir obtenu l'accord écrit du promoteur.

16. CONFIDENTIALITE ET PROPRIETE DES DONNEES

L'ensemble des informations communiquées ou obtenues et des données et résultats générés pendant la réalisation de l'essai, appartiennent de plein droit à UNICANCER qui pourra librement en disposer. L'essai ne pourra faire l'objet d'aucun commentaire écrit ou oral sans l'accord du promoteur.

L'investigateur s'engage, pour lui-même et pour toutes les personnes amenées à suivre le déroulement de l'essai, à garantir la confidentialité de toutes les informations fournies par UNICANCER jusqu'à la publication des résultats de l'essai. Cette obligation de confidentialité ne s'appliquera pas aux renseignements que l'investigateur sera amené à communiquer aux patients dans le cadre de leur participation à l'essai ni aux informations déjà publiées.

L'investigateur s'engage à ne pas publier, divulguer ou utiliser, de quelque façon que ce soit, directement ou indirectement, les informations scientifiques ou techniques en relation avec l'essai.

Néanmoins, conformément à l'article R 5121-13 du Code de la Santé Publique, le centre et l'investigateur pourront donner des informations relatives à l'essai :
- au ministre chargé de la santé,
- aux médecins inspecteurs de santé publique,
- aux pharmaciens inspecteurs de santé publique,
- au Directeur Général et aux inspecteurs de l'Afssaps.

17. REGLES DE PUBLICATIONS

Toutes les informations résultant de cet essai sont considérées comme confidentielles, au moins jusqu'à ce que l'analyse appropriée et le contrôle par le promoteur, l'investigateur coordonnateur et le statisticien de l'essai soient achevés.

Toutes publications, abstracts ou présentations comprenant les résultats de l'essai doivent être soumis pour approbation au promoteur (UNICANCER).

Par ailleurs, toutes communications, manuscrits ou présentations doivent comporter une rubrique qui mentionne impérativement UNICANCER, la Ligue Nationale Contre le Cancer, toutes les institutions, les investigateurs, les groupes coopérateurs, les sociétés savantes qui ont contribué à la réalisation de l'essai, de même que les organismes qui ont supporté financièrement la recherche.

Pour la publication principale, française ou anglophone, les auteurs sont dans l'ordre suivant :
- le coordinateur de l'étude (premier ou dernier dans le cas d'un recrutement insuffisant de patients)
- les investigateurs seront cités au prorata du nombre de patients recrutés quelque soit le groupe coopérateur
- un représentant de chaque groupe coopérateur non cité parmi les centres investigateurs ayant le plus recruté
- le statisticien de l'étude
- un représentant du promoteur

En cas de litige, l'ordre des auteurs sera arbitré par le Comité d'Orientation Stratégique (COS).

18. ASPECTS ETHIQUES ET REGLEMENTAIRES

Les patients participant à cette recherche ne pourront participer simultanément à une autre recherche biomédicale.

L'essai clinique doit être conduit conformément :

- aux principes éthiques de la dernière version en vigueur de la déclaration d'Helsinki,

- à la Directive Européenne (2001/20/CE) sur la conduite des essais cliniques,

- à la loi Huriet (n° 88-1138) du 20 décembre 1988 relative à la Protection des Personnes se prêtant à la Recherche Biomédicale et modifiée par la loi de Santé Publique (n° 2004-806) du 9 août 2004, et à ses décrets et ses arrêtés,

- à la loi Informatique et Libertés n° 78-17 du 6 janvier 1978 modifiée par la loi n° 2004-801 du 6 août 2004 relative à la protection des personnes physiques à l'égard des traitements de données à caractère personnel,

- à la loi bioéthique n° 2004-800 du 6 août 2004 et à ses décrets et ses arrêtés,

- aux Bonnes Pratiques Cliniques du 24 mars 2006.

18.1 Autorisation d'Essai Clinique

L'essai a reçu l'avis favorable du CPP du Kremlin Bicêtre en date du 22/10/2008.

Le protocole a reçu l'autorisation pour mener cette recherche par décision de la D.G.S en date du 12/07/2008.

18.2 Information et Consentement des participants

Préalablement à la réalisation d'une recherche biomédicale sur une personne, le consentement libre, éclairé et écrit de celle-ci doit être recueilli après qu'elle ait été informée, par l'investigateur lors d'une consultation et après un délai de réflexion suffisant.

L'information destinée aux participants de l'essai doit comprendre l'ensemble des éléments définis dans la loi de santé publique du 9 août 2004 et doit être écrite de façon simple, dans un langage compréhensible par le patient (cf annexe 2). Après en avoir pris connaissance, le participant devra parapher toutes les pages de cette fiche d'information, l'original sera classé dans le classeur investigateur et le double sera remis au participant à la recherche.

Le formulaire de consentement doit être daté et signé personnellement par le participant à la recherche et l'investigateur (original archivé par l'investigateur, une copie sera remise au participant à la recherche).

Les formulaires d'information et de consentement éclairé (annexe 2 et 3) doivent être associés sur un même document afin de s'assurer que la totalité de l'information est donnée au participant à la recherche

18.3 Responsabilités du promoteur

Le promoteur de l'essai clinique, UNICANCER, prend l'initiative cette recherche biomédicale ; elle en assure la gestion et vérifie que son financement est prévu.

Les principales responsabilités du promoteur sont :

- la souscription d'une assurance de responsabilité civile,
- l'obtention du n° DGS et l'enregistrement de l'essai dans la base de données européenne (European Drug Regulatory Authorities Clinical Trials),
- l'obtention de l'autorisation d'essai clinique du projet initial et des éventuels amendements auprès du CPP et de la DGS ; avis du CPP et décision de la DGS.
- la déclaration à l'autorité compétente de toute suspicion d'effet indésirable grave inattendu et la transmission de cette information au CPP et aux investigateurs de l'essai,
- la transmission annuelle du rapport de sécurité à l'autorité compétente et au CPP,
- l'information de l'essai aux directeurs d'établissements, aux pharmaciens et aux investigateurs,
- la déclaration à l'autorité compétente du début et de la fin de l'essai,
- la rédaction du rapport final de l'essai et la transmission du résumé à la DGS,
- l'information des résultats de l'essai à l'autorité compétente, au CPP et aux participants à la recherche,
- l'archivage des documents essentiels de l'essai dans le classeur promoteur pour une durée minimale de 15 ans après la fin de la recherche.

18.4 Responsabilités des investigateurs

L'investigateur principal de chaque établissement concerné s'engage à conduire l'essai clinique conformément au protocole qui a été autorisé par le CPP et l'autorité compétente (DGS).

L'investigateur ne doit apporter aucune modification au protocole sans l'autorisation écrite du promoteur et sans que le CPP et l'autorité compétente ait donné leur autorisation sur les modifications proposées.

Il est de la responsabilité de l'investigateur principal :

- de fournir au promoteur son curriculum vitae ainsi que ceux des co-investigateurs,
- d'identifier les membres de son équipe qui participent à l'essai et de définir leurs responsabilités,
- de démarrer le recrutement des patients après autorisation du promoteur,
- de se rendre disponible pour les « monitoring » et pour les réunions investigateurs.

Il est de la responsabilité de chaque investigateur :

- de respecter la confidentialité de l'essai,
- de recueillir le consentement éclairé daté et signé personnellement par chaque participant à la recherche avant toute procédure de sélection spécifique à l'essai,
- de compléter régulièrement les cahiers d'observation (CRF) pour chacun des patients inclus dans l'essai et de laisser au moniteur (ARC) mandaté par le Promoteur un accès direct aux documents-source afin que ce dernier puisse valider les données du CRF,
- de déclarer au Promoteur, dans les meilleurs délais, tout événement indésirable grave survenant au cours de la recherche,
- d'accepter les visites régulières du moniteur et éventuellement celles des auditeurs mandatés par le promoteur ou des inspecteurs des autorités de tutelle.
- de dater, corriger et signer les corrections des cahiers d'observation (CRF) et les demandes de correction (DCF).

18.5 Fédération des Comités de Patients pour la Recherche Clinique en Cancérologie

La Fédération des Comités de Patients, coordonnée par R&D UNICANCER, regroupe à la fois les comités de patients de la Ligue ainsi que d'autres établissements de santé. Elle s'engage à relire le protocole et à proposer des améliorations portant notamment sur la qualité de la lettre d'information, la mise à disposition d'un plan de traitement et de surveillance, la suggestion de mesures visant à améliorer le confort des patients.

19. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Shipley W, Thames H, Sandler H, Hanks G, Zietman A, Perez C*, et al.* Radiation therapy for localized prostate cancer. A multi-institutional pooled analysis. *JAMA* 1999;281:1598-1604.
2. Kestin LL, Goldstein NS, Vicini FA, Martinez AA. Percentage of positive biopsy cores as predictor of clinical outcome in prostate cancer treated with radiotherapy. *J Urol* 2002;168:1994-1999.
3. D'Amico AV, Renshaw AA, Sussman B, Chen MH. Pretreatment PSA velocity and risk of death from prostate cancer following external beam radiation therapy. *JAMA* 2005;294:440-447.
4. D'Amico AV, Cote K, Loffredo M, Renshaw AA, Schultz D. Determinants of prostate cancer specific survival following radiation therapy during the prostate specific antigen era. *J Urol* 2003;170:S42-46; discussion S46-47.
5. Pilepich M, Winter K, Lawton C, Krisch R, Wolkov H, Movsas B*, et al.* Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma - long-term results of phase III RTOG 85-31. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61:1285-1290.
6. Bolla M, Collette L, Blank L, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO*, et al.* Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomised trial. *Lancet* 2002;360:103-106.
7. Hanks G, Pajak T, Porter A, Grignon D, Brereton H, Venkatesan V*, et al.* Phase III trial of long-term adjuvant androgen deprivation after neoadjuvant hormonal cytoreduction and radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate: the radiation therapy oncology group protocol 92-02. *J Clin Oncol* 2003;21:3972-3978.
8. Zapatero A, Valcarcel F, Calvo FA, Algas R, Bejar A, Maldonado J*, et al.* Risk-adapted androgen deprivation and escalated three-dimensional conformal radiotherapy for prostate cancer: Does radiation dose influence outcome of patients treated with adjuvant androgen deprivation? A GICOR study. *J Clin Oncol* 2005;23:6561-6568.
9. Harisinghani M, Barentsz J, Hahn P, Deserno W, Tabatabei S, Hulsbergen-Van de Kaa C*, et al.* Noninvasive detection of clinically occult lymp-node metastases in prostate cancer. *N Engl J Med* 2003;348:2491-2499.
10. de Jong IJ, Pruim J, Elsinga PH, Vaalburg W, Mensink HJ. Preoperative staging of pelvic lymph nodes in prostate cancer by 11C-choline PET. *J Nucl Med* 2003;44:331-335.
11. Bader P, Burkhard FC, Markwalder R, Studer UE. Is a limited lymph node dissection an adequate staging procedure for prostate cancer? *J Urol* 2002;168:514-518; discussion 518.
12. Heidenreich A, Varga Z, Von Knobloch R. Extended pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy: high incidence of lymph node metastasis. *J Urol* 2002;167:1681-1686.
13. Dirix P, Haustermans K, Junius S, Withers R, Oyen R, Van Poppel H. The role of whole pelvic radiotherapy in locally advanced prostate cancer. *Radiother Oncol* 2006;79:1-14.
14. Vargas CE, Galalae R, Demanes J, Harsolia A, Meldolesi E, Nurnberg N*, et al.* Lack of benefit of pelvic radiation in prostate cancer patients with a high risk of positive pelvic lymph nodes treated with high-dose radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:1474-1482.
15. Roach M, 3rd, DeSilvio M, Valicenti R, Grignon D, Asbell SO, Lawton C*, et al.* Whole-pelvis, "mini-pelvis," or prostate-only external beam radiotherapy after neoadjuvant and concurrent hormonal therapy in patients treated in the Radiation Therapy Oncology Group 9413 trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66:647-653.
16. Pollack A, Zagars G, Starkschall G, Antolak J, Lee J, Huang E*, et al.* Prostate cancer radiation dose response : results of the M.D. Anderson Phase III randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:1097-1105.
17. Sathya JR, Davis IR, Julian JA, Guo Q, Daya D, Dayes IS*, et al.* Randomized trial comparing iridium implant plus external-beam radiation therapy with external-beam radiation therapy alone in node-negative locally advanced cancer of the prostate. *J Clin Oncol* 2005;23:1192-1199.
18. Zietman AL, DeSilvio ML, Slater JD, Rossi CJ, Jr., Miller DW, Adams JA*, et al.* Comparison of conventional-dose vs high-dose conformal radiation therapy in clinically localized adenocarcinoma of the prostate: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;294:1233-1239.

19. Dearnaley DP, Hall E, Lawrence D, Huddart RA, Eeles R, Nutting CM*, et al.* Phase III pilot study of dose escalation using conformal radiotherapy in prostate cancer: PSA control and side effects. *Br J Cancer* 2005;92:488-498.

20. Peeters ST, Heemsbergen WD, Koper PC, van Putten WL, Slot A, Dielwart MF*, et al.* Dose-response in radiotherapy for localized prostate cancer: results of the Dutch multicenter randomized phase III trial comparing 68 Gy of radiotherapy with 78 Gy. *J Clin Oncol* 2006;24:1990-1996.

21. Wang-Chesebro A, Xia P, Coleman J, Akazawa C, Roach M 3rd. Intensity-modulated radiotherapy improves lymph node coverage and dose to critical structures compared with three-dimensional conformal radiation therapy in clinically localized prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2006 Nov 1;66(3):654-62.

22. Bader P, Burkhard FC, Markwalder R, Studer UE. Is a limited lymph node dissection an adequate staging procedure for prostate cancer?
J Urol. 2002 Aug;168(2):514-8

23. (Heidenreich A, Varga Z, Von Knobloch R. Extended pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy: high incidence of lymph node metastasis.
J Urol. 2002 Apr;167(4):1681-6

24. (Taylor A, Rockall AG, Reznek RH, Powell ME., Mapping pelvic lymph nodes: guidelines for delineation in intensity-modulated radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005 Dec 1;63(5):1604-12.

ANNEXES

.

Annexe 1 – Tableau récapitulatif des investigations

VISITES	Bilan avant hormonothérapie	Bilan inclusion	Traitement BRAS A et B	Bilan de fin de radiothérapie	Suivis après Radiothérapie et jusqu'à Progression	Bilan de progression	Surveillance
		V0	hormonothérapie + irradiation	1 à 3 mois après la dernière séance de radiothérapie	Tous les 6 mois après la fin de la radiothérapie		Tous les ans
Critères d'inclusion / non inclusion		X					
Consentement éclairé signé		X					
Randomisation (R)		X					
TRAITEMENT Radiothérapie + Hormonothérapie (3ans max)							
Bras A 80 Gy			X		X (7)		
Bras B 70 Gy			X		X (7)		
EXAMEN CLINIQUE							
Curage ganglionnaire (opt) + score de Gleason	X(1)						
Poids / ECOG		X	X	X	X		
ATCD/co-morbidités/histoire maladie/trt associés		X					
Tension Artérielle		X	X	X	X		
Toxicités aigus et/ou tardifs			X	X	X		X
Toucher Rectal	X				X	X	
Indice de masse corporelle		X		X	X		
Statut vital du patient				X			X
EXAMEN PARACLINIQUE							
IRM	X(2)						
Scanner abdomino-pelvien	X(3)					X***	
Scintigraphie osseuse	X(3)					X***	
BILAN BIOLOGIQUE							
PSA	X(4)	X (6)			X	X	
Testostéronémie		X			X*	X (8)	
bilan lipidique et glycémie à jeun		X					
QUESTIONNAIRES							
QLQ-C30 et PR 25		X			X**		

(1) curage ganglionnaire avant hormonothérapie optionnel mais fortement conseillé / (2) IRM prostatique facultative permettant de mieux définir le stade et les volumes à irradier. Cette IRM devra être faite avant hormonothérapie, et pourra être réalisée en condition de traitement pour faciliter le contourage des volumes-cibles
(3) Scanner abdomino-pelvien et Scintigraphie osseuse ayant un délai maximal de 6 mois avant la mise sous hormonothérapie
(4) Si possible cinq dosages de PSA sérique seront récupérés afin d'évaluer la cinétique du marqueur **Et** un dosage de PSA sérique dans les 6 mois avant la mise sous hormonothérapie servant de référence.
(5) hormonothérapie pouvant avoir débuté 6 mois avant la radiothérapie protocolaire / (6) 1 semaine avant la radiothérapie / (7) hormonothérapie administrée seule pour un maximum global de 3 ans
(8) examen conseillé
* Un dosage à 1 an et deux ans après la fin de l'hormonothérapie et en cas d'élévation du PSA (Nadir +2ng/ml)(conseillé)
** à remettre au patient à la fin de l'hormonothérapie et 2 ans après la fin de l'hormonothérapie
*** recommandée en cas d'apparition de signes cliniques évocateurs de localisation secondaires

Annexe 2 – Note d'information du patient

NOTE D'INFORMATION(1) DESTINEE AUX PERSONNES PARTICIPANT AU PROTOCOLE DE RECHERCHE BIOMEDICALE (GETUG-AFU 18 N° DGS = 2008-A00529-46)

(1) ***Toutes les pages de cette note d'information doivent être paraphées par le participant à la recherche et l'investigateur.***

Titre de l'essai : *Etude de phase III comparant une irradiation à la dose de 80 Gy à une irradiation de 70 Gy dans les cancers de prostate du groupe défavorable en association avec une hormonothérapie longue.*

Promoteur :
UNICANCER,
101 rue de Tolbiac, 75654 PARIS cedex 13

Investigateur coordonnateur :
Pr. Christophe HENNEQUIN Service de Cancérologie-Radiothérapie,
Hôpital Saint-Louis, 1 av. Claude Vellefeaux 75475 Paris Cedex 10

Monsieur,

Votre médecin vous a proposé de participer au protocole de recherche biomédicale Getug-AFU 18 concernant le traitement de votre maladie.
Nous vous proposons de lire attentivement cette note d'information qui tente de répondre aux questions que vous seriez susceptible de vous poser avant de prendre votre décision de participation.
Vous pourrez à tout moment durant l'essai vous adresser à votre médecin pour lui poser toutes questions complémentaires. *Vous trouverez ci-dessous un lexique pour vous aider dans la compréhension de cette note d'information.*

Lexique :
****Curage ganglionnaire :*** *intervention chirurgicale enlevant en bloc des territoires ou compartiments anatomiques contenant des réseaux lymphatiques et des groupes de ganglions atteints ou susceptibles d'être atteints par des cellules d'origine tumorale.*
****Effet Rebond*** *: majoration des symptômes liée au cancer de la prostate (gène urinaire dans les jours qui suivent la première injection du traitement hormonal)*
****Essai de phase III*** *: Essai clinique réalisé sur un grand groupe de patients, pendant une longue période de temps, comparant deux ou plusieurs traitements dans le but d'évaluer l'efficacité thérapeutique et les effets secondaires des traitements les uns par rapport aux autres.*
****Essai randomisé*** *: Essai clinique comparatif dans lequel la distribution des patients se fait par tirage au sort, une méthode qui réduit au minimum le biais.*
*****Examen clinique*** *: examen pratiqué par un médecin qui, après avoir posé des questions en relation avec la maladie, examine le patient (auscultation, palpation, etc.).*
****Gy :*** *Unité de dose absorbée, utilisée en radiothérapie (système International)*
****irradiation :*** *radiothérapie*
****Muqueuse :*** *couche de cellules revêtant la paroi interne des organes creux comme le tube digestif.*
****Récidive :*** *rechute de la maladie*
****Scanner*** *: examen qui permet des images d'une partie du corps à l'aide de rayons X. Les images sont reconstituées par un ordinateur, ce qui permet une analyse précise.*

***Scintigraphie** : technique d'examen qui montre des images des organes. Cette technique d'imagerie utilise des produits faiblement radioactifs qui, une fois injectés, se fixent temporairement sur les*

organes ciblés. Une scintigraphie des os s'appelle une scintigraphie osseuse et du cœur, une scintigraphie cardiaque.

***IRM :** Méthode d'imagerie médicale basée sur le phénomène de la résonance magnétique qui permet d'obtenir des images tomographiques de la distribution d'éléments atomiques tels que l'hydrogène.*

***Bras :** Groupe de sujets qui reçoivent le même traitement ou le même placebo au cours d'un essai clinique.

***Randomisation :** attribution aléatoire d'un traitement entre deux groupes de patients aussi comparables que possible

Le site d'UNICANCER http://www.unicancer.fr/ et plus particulièrement les SOR Savoir Patient, vous permettent d'accéder à des informations concernant votre maladie et son traitement.

1) Quel est l'objectif de la recherche ?

Votre médecin vous a expliqué que vous êtes porteur d'un cancer de la prostate qui nécessite un traitement. Ce traitement est basé sur une radiothérapie d'une durée de 7 ou 8 semaines associée à un traitement par une hormone (hormonothérapie) de trois ans maximum. L'hormonothérapie associée à la radiothérapie a prouvé son efficacité dans votre type de cancer de la prostate dit « localement avancé ». Par ailleurs, l'amélioration des techniques de radiothérapie a permis d'augmenter les doses de rayons administrées, sans augmenter de manière importante les effets secondaires.

Les séances de radiothérapie durent approximativement 20 mn et sont délivrées au rythme de 5 séances par semaine. Le repérage de la prostate se fait par scanner avant le début du traitement. La dose d'irradiation délivrée est calculée individuellement à partir des données du scanner par un physicien médical. Durant le traitement, des clichés de contrôle seront réalisés pour s'assurer de la parfaite reproductibilité de l'irradiation.

L'objectif de cette recherche est d'évaluer si l'augmentation de la dose de radiothérapie jusqu'à 80 Gy (40 séances), en association avec l'hormonothérapie, peut avoir une efficacité supérieure à une radiothérapie à la dose de 70 Gy (35 séances), toujours en association avec l'hormonothérapie.

2) Quelle est la méthodologie ?

Il s'agit d'un essai national, randomisé, de phase III, associant une hormonothérapie longue de 3 ans maximum à une radiothérapie d'une durée de 7 ou 8 semaines. La moitié des patients de l'essai recevront une radiothérapie de 80 Gy soit 40 séances en 8 semaines et l'autre moitié 70 Gy soit 35 séances en 7 semaines.

Cette étude prévoit de traiter 500 malades porteurs de la même maladie que vous. Vous serez tous traités avec la même séquence thérapeutique en fonction du tirage au sort. Cet essai sera conduit dans plusieurs établissements de soins en France environ une quarantaine et la durée d'inclusion dans l'étude est estimée à cinq ans.

Paraphe participant : .....

Document en duplicate : conserver l'original signé dans le classeur investigateur et remettre le double au participant à la recherche

3) Quels sont les bénéfices attendus ?

Certaines des études antérieures ont montré que l'ajout d'une hormonothérapie à une radiothérapie à 70 Gy retardait l'évolution de la maladie dans certaines formes de cancer de la prostate. L'intérêt de l'irradiation à la dose de 80 Gy dans le traitement de votre maladie n'est pas encore établi avec certitude.
Le bénéfice attendu est d'avoir une meilleure efficacité sur l'évolution de votre maladie avec une irradiation de 80 Gy par rapport à 70 Gy.

4) Quels sont les risques prévisibles ?

La radiothérapie comme tous les médicaments peut être responsable d'effets secondaires indésirables. Ceux-ci sont connus par les médecins qui vous surveilleront et vous donneront soit des traitements pour éviter ces effets (anti-nauséeux, anti-vomissements, crème locale), soit des traitements pour traiter ces symptômes. Signalez tout effet auprès de votre médecin.

Au cours de la radiothérapie, les organes proches de la prostate, particulièrement la vessie, l'intestin et le rectum, reçoivent une irradiation à l'origine d'inconfort ou d'effets secondaires (besoins d'uriner plus fréquents, gêne ou sensation de brûlure en urinant, selles plus fréquentes ou plus molles que d'habitude, gaz abondants). Ces symptômes disparaissent en quelques jours ou semaines après la fin de la radiothérapie.
Dans les années qui suivent l'irradiation, des saignements du rectum liés à une fragilisation de la muqueuse par les rayons peuvent survenir. Ils sont le plus souvent peu abondants et transitoires. Ces saignements peuvent justifier des examens complémentaires tels que la fibroscopie pour vérifier qu'ils sont bien la conséquence de la radiothérapie. Si nécessaire un traitement local vous sera prescrit (lavements, lasers, …).
Par ailleurs, la radiothérapie peut être associée à une diminution de la fréquence et de la qualité des érections.

L'hormonothérapie : Elle sera débutée au maximum dans les 6 mois qui précèdent l'irradiation prévue dans l'étude ou au plus tard le premier jour de celle-ci. Elle comprendra une injection trimestrielle de Zoladex® (1 injection sous-cutanée tous les 3 mois) ou équivalent, pouvant être associée pour le premier mois à un anti-androgène, institué dans le but d'éviter un effet rebond*. Cette hormonothérapie doit durer 3 ans au total.

L'hormonothérapie utilisée depuis plus de 20 ans a des effets secondaires bien connus qui disparaissent le plus souvent à la fin du traitement. Ces molécules entraînent très fréquemment une absence de désir et une impuissance. Elle peut aussi entraîner des bouffées de chaleur, une prise de poids, une sensation de tension des seins, des variations de la tension artérielle, des éruptions cutanées.

Paraphe participant : .....

Document en duplicate : conserver l'original signé dans le classeur investigateur et remettre le double au participant à la recherche

La fragilisation des os est possible. Habituellement ces troubles disparaissent au cours du traitement ou après son arrêt. Enfin des épisodes de douleurs articulaires ont été décrits. L'hormonothérapie peut aussi provoquer des troubles intestinaux (diarrhées, vomissement, douleurs au niveau du ventre, urines de couleur foncée), des démangeaisons au niveau de la peau. Ces troubles disparaissent à l'arrêt du traitement. Il est prévu d'interrompre le traitement hormonal au bout de 3 ans. Cependant, celui-ci pourrait être repris par la suite si votre état le nécessitait.

La radiothérapie comme l'hormonothérapie peuvent être responsables d'une sensation de fatigue en général modérée et transitoire (cette fatigue disparait généralement après quelques semaines après la fin du traitement).

Tous les effets décrits sont attendus. Dans tous les cas, parlez-en à votre médecin. Pendant toute la durée de l'irradiation, vous serez vu chaque semaine par votre médecin radiothérapeute qui vous interrogera sur la tolérance et les effets secondaires des traitements. Il vous proposera une prise en charge adaptée de ces effets secondaires, le plus souvent par des conseils diététiques et d'hygiène de vie, parfois des médicaments anti septique urinaire, anti diarrhéique ou des antalgiques et anti-inflammatoires pourront vous être prescrits afin de faire disparaître les symptômes, ou tout au moins de les atténuer pour les rendre acceptables.

5) Quelle est la durée de votre participation ?

La durée totale de traitement est d'environ 2 mois pour la radiothérapie et de 3 ans maximum pour l'hormonothérapie. Le suivi médical et biologique régulier est programmé pour une période d'au moins 5 ans.

6) Quel est votre calendrier de traitement et de suivi médical ?

Visite Initiale :
Si vous décidez de participer à cette recherche, un bilan est réalisé à la première visite, dite bilan d'inclusion. Cette visite permet à votre médecin radiothérapeute de déterminer si votre état de santé est compatible avec votre entrée dans l'étude. Votre médecin vous examine (prise du poids, auscultation, prise de la tension artérielle) après avoir posé des questions en relation avec vos antécédents médicaux et votre maladie. Une prise de sang est réalisée pour doser votre taux de PSA (antigène spécifique de la prostate) et votre testostérone (appelée testostéronémie), ces deux éléments sont les révélateurs de l'activité de la prostate.
Le scanner abdomino-pelvien et une scintigraphie osseuse et / ou une IRM prostatique qui vous ont été faits avant le démarrage du traitement par hormonothérapie sont analysés par votre médecin pour évaluer l'extension de votre maladie ainsi que pour évaluer les volumes de tissu qui vont recevoir la radiothérapie.
Un prélèvement chirurgical des ganglions lymphatiques situés au voisinage de la prostate peut également avoir été réalisé avant le démarrage du traitement hormonal afin de s'assurer qu'ils sont indemnes de maladie
Il vous est enfin demandé de répondre à un questionnaire de qualité de vie avant de débuter votre traitement.

Paraphe participant : .....

Si vous décidez de participer à cet essai et s'il n'existe pas de contre-indication vous allez recevoir après tirage au sort l'un des traitements suivants :

- soit une hormonothérapie de 3 ans associée à une radiothérapie à la dose de 80 Gy (40 séances)

- soit une hormonothérapie de 3 ans associée à une radiothérapie à la dose de 70 Gy (35 séances)

Surveillance pendant le traitement par radiothérapie:
La radiothérapie est faite à raison de 5 séances par semaine durant 7 à 8 semaines. La dose d'irradiation quotidienne est de 2 Gy. Elle est réalisée selon des modalités techniques modernes avec une surveillance continue. Pendant toute la durée de la radiothérapie, un examen clinique de surveillance (prise du poids, auscultation, et prise de la tension artérielle), est réalisé chaque semaine. Après la dernière séance de radiothérapie, cet examen clinique est complété par une prise de sang pour doser votre taux de PSA comme lors de la visite initiale.

Surveillance après la fin de la radiothérapie :
L'hormonothérapie est réalisée sous forme d'injections trimestrielles, et peut être débutée avant ou au même moment que la radiothérapie. Elle dure en tout 3 ans.

Vous êtes revu 1 mois après la dernière séance de radiothérapie par votre radiothérapeute puis tous les 6 mois en alternance par votre urologue et par votre radiothérapeute, et ce jusqu'à la fin de la recherche. Un examen clinique est réalisé, complété par une prise de sang pour doser votre taux de PSA. Un an et deux ans après la fin de l'hormonothérapie, un dosage de votre testostéronémie est prévu. En cas d'augmentation du taux de PSA, ou de douleurs osseuses non expliquées un scanner abdomino-pelvien et une scintigraphie osseuse peuvent être réalisés. Un dosage de votre testostéronémie pourra alors vous être fait de nouveau. Cette surveillance est celle actuellement recommandée dans la prise en charge de votre maladie.
Un questionnaire de qualité de vie vous est remis à la fin de l'hormonothérapie et deux ans après.

A l'issue du traitement votre médecin vous remet des ordonnances pour effectuer des prises de sang régulières (dosage du taux de PSA).

7) Quelles sont les éventuelles alternatives médicales?

Dans le cas ou vous ne souhaitez pas participer à cette recherche, le traitement qui vous est administré est celui considéré comme le plus optimale dans votre cas en fonction des avancées médicales du moment.

8) Quels sont les aspects réglementaires : obligations des deux parties ?

Pour participer à cette étude, vous devez être bénéficiaire d'un régime de sécurité sociale en tant qu'assuré ou ayant-droit. Vous ne serez inclus dans l'étude que si vous signez et paraphez ce consentement qui vous est remis. Vous ne pourrez participer en même temps à une autre recherche biomédicale. Vous pouvez ensuite vous retirer à tout moment de l'essai

Paraphe participant : .....

Document en duplicate : conserver l'original signé dans le classeur investigateur et remettre le double au participant à la recherche

sans justification, sans conséquence sur la suite de votre traitement ni sur la qualité des soins qui vous seront fournis et sans conséquence sur la relation avec votre médecin. Vous serez suivi par la même équipe médicale.

Le promoteur de cet essai qui en assure la gestion et la responsabilité est UNICANCER situé au 101, rue de Tolbiac, 75654 Paris Cedex 13 – France. Il en assure également la prise en charge globale.

UNICANCER a pris toutes les dispositions prévues par la loi sur les Recherches Biomédicales (anciennement Loi Huriet- décret d'application 2006-477 du 26 avril 2006 modifiant le titre II du livre 1 du Code de la Santé Publique) relative à la protection des personnes se prêtant à des recherches biomédicales.

UNICANCER devant assumer l'indemnisation des éventuelles conséquences dommageables de la recherche biomédicale pour la personne qui s'y prête, a souscrit une assurance de recherches biomédicales, conformément à la législation en vigueur (n° de contrat 1680 90681 Protocole Getug-AFU 18), auprès de la Société HDI-GERLING (Tour OPUS 12 - La Défense 9. 77 Esplanade de la Défense –– 92914 PARIS LA DEFENSE Cedex)

Lorsque la responsabilité du promoteur n'est pas engagée, les participants peuvent être indemnisés auprès de l'ONIAM, (Office National d'Indemnisation des Accidents Médicaux, 36, Avenue du Général de Gaulle, 93175 BAGNOLET Cedex, N° Vert : 0800 779 887).

Ce protocole a été autorisé par 2 instances ayant pour mission de vérifier la pertinence scientifique de l'essai, les conditions requises pour votre protection et le respect de vos droits.
Ces instances sont les suivantes :
1) L'Autorité Compétente (Direction Générale de la Santé) qui a autorisé cet essai le 12/07/2008 sous le n° *2008-A00529-46*.
2) Le Comité de Protection des Personnes (CPP) Ile de France VII qui a rendu un avis délibératif favorable le 22/10/2008.

Ce protocole et en particulier la note d'information a été relu par des représentants de patients de la Fédération des Comités de Patients pour la Recherche Clinique en Cancérologie (FCPRCC) d'UNICANCER et de la Ligue Nationale Contre le Cancer.

Paraphe participant : .....

Document en duplicate : conserver l'original signé dans le classeur investigateur et remettre le double au participant à la recherche

Votre dossier médical reste confidentiel et ne peut être consulté que sous la responsabilité du médecin s'occupant de votre traitement ainsi que par les autorités de santé et par des personnes dûment mandatées par le promoteur de l'essai et soumises au secret professionnel.

Dans le cadre de la recherche biomédicale à laquelle il vous est proposé de participer, un traitement automatisé et anonyme de vos données personnelles sera fait.

Vos données médicales sont transmises au Promoteur de la recherche. Ces données sont identifiées par un numéro de code et/ou vos initiales. Ces données peuvent également, dans des conditions assurant leur confidentialité, être transmises aux autorités de santé françaises.

Conformément à la loi relative à l'informatique et aux libertés (loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 modifiée par la loi n° 2004-801 du 6 août 2004) vous disposez d'un droit d'accès, de rectification et d'opposition relative au traitement de vos données personnelles. Ces droits s'exercent auprès du médecin en charge de la recherche qui seul connaît votre identité. Vous pouvez également accéder directement ou par l'intermédiaire d'un médecin de votre choix à l'ensemble de vos données médicales en application des dispositions de l'article L 1111-7 du Code de la Santé Publique.

Les informations concernant votre identité seront tenues confidentielles par votre médecin.

De plus, vous serez informé, à votre demande auprès du médecin qui vous a pris en charge, des résultats globaux de l'essai par l'investigateur.
Enfin, vous pouvez avoir accès à des informations sur l'essai en consultant le site Internet d'UNICANCER (http://www.unicancer.fr/)

9) A qui devez-vous vous adresser en cas de questions ou de problèmes?

En cas de problèmes, d'événements indésirables en cours d'essai ou de questions, vous pouvez-vous adresser aux personnes suivantes :

Vos contacts dans l'étude ***(titre, nom, prénom, adresse et téléphone) :***
…… ……
Coordonnées du médecin référent du patient
…… ……

Paraphe participant : .....

Document en duplicate : conserver l'original signé dans le classeur investigateur et remettre le double au participant à la recherche

VISITES	Bilan avant hormonothérapie	Bilan inclusion	Traitement BRAS A et B	Bilan de fin de radiothérapie	Suivis après Radiothérapie et jusqu'à Progression	Bilan de progression	Surveillance
		V0	hormonothérapie + irradiation	1 à 3 mois après la dernière séance de radiothérapie	Tous les 6 mois après la fin de la radiothérapie		Tous les ans
Critères d'inclusion / non inclusion		X					
Consentement éclairé signé		X					
Randomisation (R)		X					
TRAITEMENT Radiothérapie + Hormonothérapie (3ans max)							
Bras A 80 Gy			X		X (7)		
Bras B 70 Gy			X		X (7)		
EXAMEN CLINIQUE							
Curage ganglionnaire (opt) + score de Gleason	X(1)						
Poids / ECOG		X	X	X	X		
ATCD/co-morbidités/histoire maladie/trt associés		X					
Tension Artérielle		X	X	X	X		
Toxicités aigus et/ou tardifs			X	X	X		X
Toucher Rectal	X				X	X	
Indice de masse corporelle		X		X	X		
Statut vital du patient				X			X
EXAMEN PARACLINIQUE							
IRM	X(2)						
Scanner abdomino-pelvien	X(3)					X***	
Scintigraphie osseuse	X(3)					X***	
BILAN BIOLOGIQUE							
PSA	X(4)	X (6)			X	X	
Testostéronémie		X			X*	X (8)	
bilan lipidique et glycémie à jeun		X					
QUESTIONNAIRES							
QLQ-C30 et PR 25		X			X**		

(1) curage ganglionnaire avant hormonothérapie optionnel mais fortement conseillé / (2) IRM prostatique facultative permettant de mieux définir le stade et les volumes à irradier. Cette IRM devra être faite avant hormonothérapie, et pourra être réalisée en condition de traitement pour faciliter le contourage des volumes-cibles / (3) Scanner abdomino-pelvien et Scintigraphie osseuse ayant un délai maximal de 6 mois avant la mise sous hormonothérapie / (4) Si possible cinq dosages de PSA sérique seront récupérés afin d'évaluer la cinétique du marqueur **Et** un dosage de PSA sérique dans les 6 mois avant la mise sous hormonothérapie servant de référence / (5) hormonothérapie pouvant avoir débuté 6 mois avant la radiothérapie protocolaire / (6) 1 semaine avant la radiothérapie / (7) hormonothérapie administrée seule pour un maximum global de 3 ans (8) examen conseillé

* Un dosage à 1 an et deux ans après la fin de l'hormonothérapie et en cas d'élévation du PSA (Nadir +2ng/ml)(conseillé)

** à remettre au patient à la fin de l'hormonothérapie et 2 ans après la fin de l'hormonothérapie

*** recommandée en cas d'apparition de signes cliniques évocateurs de localisation secondaires

Paraphe participant : .....

Document en duplicate : conserver l'original signé dans le classeur investigateur et remettre le double au participant à la recherche

Annexe 3 – Consentement du patient

FORMULAIRE DU RECUEIL DE CONSENTEMENT DU PATIENT
(GETUG-AFU 18 N° DGS: 2008-A00529-46)

Titre de l'essai : *Etude de phase III comparant une irradiation à la dose de 80 Gy à une irradiation de 70 Gy dans les cancers de prostate du groupe défavorable en association avec une hormonothérapie longue.*

Promoteur :
UNICANCER,
101 rue de Tolbiac, 75654 PARIS cedex 13

Investigateur coordonnateur :
Pr. Christophe HENNEQUIN Service de Cancérologie-Radiothérapie, Hôpital Saint-Louis,
1 av. Claude Vellefeaux 75475 Paris Cedex 10

Je soussigné : Nom :..... Prénom : .....

Adresse : .....

Ai pris connaissance de la note d'information m'expliquant le protocole de recherche mentionné ci-dessus.

☐ J'ai reçu et j'ai bien compris les informations qui m'ont été remises par le Dr..... qui m'a expliqué l'objectif et le déroulement de cette recherche biomédicale.

☐ J'ai pu poser toutes les questions que je voulais, j'ai reçu des réponses adaptées et j'ai pu disposer d'un temps de réflexion suffisant entre l'information et ma décision de participer à cet essai.

☐ J'ai bien noté que je serai libre à tout moment d'arrêter ma participation, j'en informerai par écrit le Dr .....

☐ J'ai bien noté le droit d'accès prévu par la loi "Informatique et Libertés" du 6 janvier 1978, modifiée par les lois n°94-548 du 1er juillet 1994, n°2002-303 du 4 mars 2002 et n°2004-801 du 6 août 2004. Le droit d'accès est prévu article 39 et le droit de rectification article 40 et s'exerce à tout moment auprès du médecin en charge de la recherche, qui seul connaît mon identité.

☐ J'ai été informé et j'accepte que certaines données nominatives me concernant et issues de la recherche feront, pour cette étude, l'objet d'un traitement informatisé par le promoteur ou pour son compte conformément à la loi n° 2004-801 du 6 août 2004 relative à la protection des personnes physiques à l'égard des traitements de données à caractère personnel et modifiant la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés.

☐ J'ai été informé de mon droit de m'opposer au traitement automatisé des données nominatives me concernant.

☐ J'ai bien noté que le promoteur a pris toutes les dispositions prévues par la loi sur les Recherches Biomédicales (anciennement Loi Huriet- décret d'application 2006-477 du 26 avril 2006 modifiant le titre II du livre 1 du Code de la Santé Publique) relative à la protection des personnes se prêtant à des recherches biomédicales.

☐ J'ai bien noté que le droit d'accès et de rectification, que m'ouvrent les textes susvisés, pourra s'exercer à tout moment auprès du Dr.....et que les données me concernant pourront m'être communiquées par l'intermédiaire d'un médecin de mon choix.

☐ Je certifie sur l'honneur être affilié à un régime de Sécurité Sociale ou bénéficiaire d'un tel régime.

☐ Je m'engage à ne participer à aucun autre protocole pendant cette étude

☐ J'ai bien noté que cette étude a reçu l'autorisation de la DGS et du CPP Ile de France VII.

☐ J'ai compris que les données de cette étude resteront strictement confidentielles. Je n'autorise leur consultation que par les personnes qui collaborent à la recherche, désignées par le promoteur.

☐ J'ai bien noté que j'ai le droit, à ma demande, d'être informé des résultats globaux de cette recherche selon les modalités qui ont été précisées dans la note d'information.

☐ J'ai lu et reçu un exemplaire signé de ce document et j'accepte de participer au présent protocole.

Compte-tenu des informations qui m'ont été transmises : ***cocher les cases appropriées en fonction de votre volonté (OUI/NON)***	**OUI**	**NON**
J'accepte librement et volontairement de participer à la recherche biomédicale [(a)] de l'essai GETUG-AFU 18 N° DGS: 2008-A00529-46	☐	☐

[(a)] loi sur les Recherches Biomédicales (anciennement Loi Huriet- décret d'application 2006-477 du 26 avril 2006 modifiant le titre II du livre 1 du Code de la Santé Publique) ».

Mon consentement ne décharge pas les organisateurs de la recherche de leurs responsabilités. Je conserve tous mes droits garantis par la loi.

Partie à remplir par le participant à la recherche	***Partie à remplir par le médecin investigateur***
Nom et prénom	Nom et prénom
Signature :	Signature :
Date :	Date :

[(1)] un exemplaire cosigné doit être remis à la personne qui participe à la recherche

Annexe 4 – Evaluation de l'état général- Classification de Karnofsky

ETAT GENERAL / ECOG-ZUBROD/WHO	ECHELLE
Activité normale, sans restriction.	0
Restreint pour des activités physiques importantes mais patient ambulatoire et capable de fournir un travail léger.	1
Ambulatoire et capable de se prendre en charge, mais incapable de fournir un travail pendant plus 50% de son temps.	2
Capacité de prise en charge propre beaucoup plus limitée. Passe plus de 50% de son temps au lit ou dans une chaise.	3
Complètement grabataire. Incapable de se prendre en charge. Le patient reste totalement couché au lit ou sur une chaise.	4

Annexe 4 bis – Indice de masse corporelle

Tableau d'Indice de masse corporelle (IMC arrondi) *(Body Mass Index BMI)*

2,10	12	14	14	15	15	16	16	17	18	18	19	19	20	20	21	22	22	23	23	24	24	25	26	26	27
2,08	13	14	15	15	16	16	17	17	18	19	19	20	20	21	21	22	23	23	24	24	25	26	26	27	28
2,05	13	14	15	15	16	17	17	18	18	19	20	20	21	21	22	23	23	24	24	25	26	26	27	27	29
2,03	13	15	15	16	16	17	18	18	19	20	20	21	21	22	23	23	24	24	25	26	26	27	27	28	29
2 m	14	15	16	16	17	18	18	19	19	20	21	21	22	23	23	24	24	25	26	26	27	28	28	29	30
1,98	14	15	16	17	17	18	19	19	20	21	21	22	22	23	24	24	25	26	26	27	28	28	29	29	31
1,95	14	16	16	17	18	18	19	20	20	21	22	22	23	24	24	25	26	26	27	28	28	29	30	30	32
1,93	15	16	17	18	18	19	20	20	21	22	22	23	24	24	25	26	26	27	28	28	29	30	30	31	32
1,90	15	17	17	18	19	19	20	21	21	22	23	24	24	25	26	26	27	28	28	29	30	30	31	32	33
1,88	16	17	18	18	19	20	21	21	22	23	23	24	25	26	26	27	28	28	29	30	31	31	32	33	34
1,85	16	18	18	19	20	20	21	22	23	23	24	25	26	26	27	28	28	29	30	31	31	32	33	34	35
1,83	17	18	19	20	20	21	22	23	23	24	25	26	26	27	28	29	29	30	31	32	32	33	34	35	36
1,80	17	19	19	20	21	22	22	23	24	25	25	26	27	28	29	29	30	31	32	32	33	34	35	35	37
1,78	17	19	20	21	21	22	23	24	25	25	26	27	28	29	29	30	31	32	33	33	34	35	36	37	38
1,75	18	20	20	21	22	23	24	24	25	26	27	28	29	29	30	31	32	33	33	34	35	36	37	38	39
1,73	18	20	21	22	23	24	24	25	26	27	28	29	29	30	31	32	33	34	34	35	36	37	38	39	40
1,70	19	21	22	22	23	24	25	26	27	28	29	29	30	31	32	33	34	35	35	36	37	38	39	40	42
1,68	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	29	30	31	32	33	34	35	36	37	37	38	39	40	41	43
1,65	20	22	23	24	25	26	27	28	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	39	40	41	42	44
1,63	21	23	24	25	26	27	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45
1,60	21	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	47
1,58	22	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	48
1,55	23	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	50
1,53	24	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	52
1,50	24	27	28	29	30	31	32	33	34	36	37	38	39	40	41	42	43	44	46	47	48	49	50	51	53
	55kg	60	63	65	68	70	73	75	78	80	83	85	88	90	93	95	98	100	103	105	108	110	113	115	120

Poids en abscisses ; taille en ordonnées

	Dénutrition		Normal		Surpoids		Obésité Grade I		Obésité Grade II et III : gravité ++

Annexe 5 : Notification d'un effet indésirable grave

NOTIFICATION OF A SERIOUS ADVERSE EVENT FORM FOR NON HEALTH PRODUCT

TO BE FAXED TO PHARMACOVIGILANCE – PARIS OFFICE N° + 33 (0)1 44 23 55 70

PROTOCOL N°:	ID-RCB N°:		COUNTRY:
SPONSOR IDENTIFICATION N°:		INVESTIGATOR SITE :	N°:
DATE OF THIS REPORT : |__|__|/|__|__|/|__|__|__|__|	INITIAL REPORT ☐	FOLLOW-UP REPORT N°|__|__|	FINAL REPORT ☐

1. PATIENT IDENTIFICATION

INCLUSION N°: |_____| SURNAME (3 LETTERS): |__|__|__| 1ST NAME (2 LETTERS): |__|__| DATE OF BIRTH : |__|__|/|__|__|/|__|__|__|__|

SEX : F ☐ M ☐ WEIGHT (KG) : |_____| HEIGHT (CM) : |_____| TREATEMENT ARM : |____|

2. INFORMATION ON EVENT

DATE OF ONSET : |__|__|/|__|__|/|__|__| TOXICITY (GRADE NCI – CTC V3) : 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐

DIAGNOSIS *OR MAIN SYMPTOMS* : .....

.....

.....

DESCRIBE EVENT AND TREATMENT GIVEN *(INCLUDING RELEVANT TEST/LAB DATA)* :

.....

.....

.....

.....

3. SERIOUSNESS CRITERIA

☐ DEATH.....DATE |__|__|/|__|__|/|__|__|__|__| ☐ PERSISTENT/SIGNIFICANT DISABILITY/INCAPACITY

☐ LIFE-THREATENING ☐ OTHER CANCER: .....

☐ REQUIRING/PROLONGING HOSPITALIZATION (> 24H) : DATE OF ADMISSION |__|__|/|__|__|/|__|__|__|__| ☐ CONGENITAL DISORDER/BIRTH DEFECT

4. OUTCOME

☐ ONGOING EVENT

☐ RECOVERED WITHOUT SEQUELA, DATE |__|__|/|__|__|/|__|__|__|__|

IF APPLICABLE DATE OF END OF HOSPITALIZATION : |__|__|/|__|__|/|__|__|__|__|

☐ RECOVERED WITH SEQUELA, DATE |__|__|/|__|__|/|__|__|__|__|

SPECIFY SEQUELA : .....

IF APPLICABLE DATE OF END OF HOSPITALIZATION: |__|__|/|__|__|/|__|__|__|__|

☐ DEATH RELATED TO THIS EVENT, DATE |__|__|/|__|__|/|__|__|__|__|

☐ DEATH UNRELATED TO THIS EVENT, DATE |__|__|/|__|__|/|__|__|__|__|

☐ UNKNOWN

☐ AUTOPSY YES ☐ NO ☐

5. DESCRIPTION OF THE INVESTIGATIONAL PRODUCT, METHOD OR ACTION

PRODUCT, METHOD OR ACTION	DATES OF USE	RELATIONSHIP TO STUDY PRODUCT, METHOD OR ACTION
COMMON DENOMINATION : _____	BEGINNING DATE : |__|__|/|__|__|/|__|__|__|__|	0: UNRELATED 1: LIKELY 2: NOT ASSESSABLE
TRADE NAME (IF EC MARKING) : _____	END DATE : |__|__|/|__|__|/|__|__|__|__|	INV. |__| SPO. |__|
MODEL : _____ VERSION (INCLUDED SOFTWARE) : _____		
SERIAL NUMBER : _____ AND/OR BATCH NUMBER : _____		
INDICATION OF USE FOR THE PATIENT : _____		UNBLINDING :
DETAILS OF IMPLEMENTATION : _____		YES ☐ NO ☐ NA ☐
SCENE OF EVENT : ☐ INVESTIGATOR SITE ☐ HOME ☐ HOSPITAL ☐ DAY HOSPITAL ☐ CONVALESCENT HOME ☐ OTHER : _____		

HAS ONE (OR SEVERAL) PRODUCTS(S), METHOD(S) OR ACTION(S) BEEN STOPPED? ☐ YES ☐ NO ☐ NA DID THE EVENT DISAPPEAR AFTER DEVICE(S) STOPPED? ☐ YES ☐ NO ☐ NA	HAS ONE (OR SEVERAL) PRODUCT(S), METHOD(S) OR ACTION(S) BEEN REINTRODUCED? ☐ YES ☐ NO ☐ NA DID THE EVENT REAPPEAR AFTER DEVICE REINTRODUCTION? ☐ YES ☐ NO ☐ NA

SPECIMEN

© COPYRIGHT FNCLCC-PARIS-CLCC-DECEMBER 2008

NOTIFICATION OF A SERIOUS ADVERSE EVENT FORM FOR NON HEALTH PRODUCT

TO BE FAXED TO PHARMACOVIGILANCE – PARIS OFFICE N° + 33 (0)1 44 23 55 70

PROTOCOL N°:	ID-RCB N°:		COUNTRY:
SPONSOR IDENTIFICATION N°:		INVESTIGATOR SITE :	N°:
INCLUSION N°: |_____|	SURNAME (3 LETTERS): |__|__|__|	1ST NAME (2 LETTERS): |__|__|	DATE OF BIRTH : |__|__|/ |__|__|/ |__|__|__|__|

6. CONCOMITANT DRUG(S) – *(EXCLUDE THOSE USED TO TREAT REACTION)*

CONCOMITANT DRUG	ROUTE	DATE STARTED	DATE STOPPED	ONGOING	INDICATION	CAUSALITY	
						YES	NO
1.		FROM |__|__|__|__|__|__|	TO |__|__|__|__|__|__|	☐		|__|	|__|
2.		FROM |__|__|__|__|__|__|	TO |__|__|__|__|__|__|	☐		|__|	|__|
3.		FROM |__|__|__|__|__|__|	TO |__|__|__|__|__|__|	☐		|__|	|__|
4.		FROM |__|__|__|__|__|__|	TO |__|__|__|__|__|__|	☐		|__|	|__|

7. OTHER RELEVANT HISTORY *(E.G. DIAGNOSTICS, ALLERGIES, PREGNANCY WITH LAST MONTH OF PERIOD, ETC…)*

……
……
……

8. ASSESSMENT, IN YOUR OPINION, THIS EVENT IS RELATED TO:

☐ INVESTIGATIONAL PRODUCT (S), METHOD(S) OR ACTION(S) IF YES:

- IS IT A SUSPECTED UNEXPECTED SERIOUS ADVERSE REACTIONS YES ☐ NO ☐

IF NO, THIS EVENT IS RELATED TO:

☐ DISEASE PROGRESSION ☐ PROTOCOL
☐ CONCOMITANT DISEASE(S), SPECIFY …… ☐ CONCOMITANT TREATMENT(S) ……
☐ OTHER, SPECIFY ……

9. NOTIFICATOR

NAME:
FUNCTION:
ADDRESS:
NAME:
PHONE: FAX:
E-MAIL:

INVESTIGATOR

DATE |__\|__\|/ |__\|__\|/ |__\|__\|__\|__\|
SIGNATURE:

SPECIMEN

FOR THE SPONSOR ONLY: DO NOT FULFIL THIS PART

SPONSOR IDENTIFICATION NUMBER:

DATE OF RECEIPT BY THE SPONSOR: |__\|__\|/ |__\|__\|/ |__\|__\|__\|__\| DATE OF THIS REPORT : |__\|__\|/ |__\|__\|/ |__\|__\|__\|__\|

8. ASSESSMENT:

☐ INVESTIGATIONAL PRODUCT (S), METHOD(S) OR ACTION(S) IF YES:

- IS IT A SUSPECTED UNEXPECTED SERIOUS ADVERSE REACTION YES ☐ NO ☐

IF NO, THIS EVENT IS RELATED TO:

☐ DISEASE PROGRESSION ☐ PROTOCOLE
☐ CONCOMITANT DISEASE(S), SPECIFY …… ☐ CONCOMITANT TREATMENT(S) ……
☐ OTHER, SPECIFY ……

10. SPONSOR

DATE |__\|__\|/ |__\|__\|/ |__\|__\|__\|__\|
NAME AND SIGNATURE:

© COPYRIGHT FNCLCC- PARIS- DECEMBER 2008

Annexe 6 – Critères de toxicité (CTCAE)

Se référer à l'échelle d'évaluation de la toxicité CTCAE qui est joint séparément et que l'on peut télécharger sur le site du NCI

http://ctep.cancer.gov/

Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE)
(Publish Date December 12, 2003)

CTCAE v3.0, a new version of the CTEP, NCI CTC v2.0, includes Adverse Events applicable to all oncology clinical trials regardless of chronicity or modality.

Annexe 7 – Questionnaire de la qualité de vie EORTC QLQ-C30 (version 3.0) et module PR 25

Nous nous intéressons à vous et à votre santé.

Répondez vous-même à toutes les questions en entourant le chiffre qui correspond le mieux à votre situation. Il n'y a pas de bonne ou de mauvaise réponse.

Ces informations sont strictement confidentielles.

VOS INITIALES ..... |__|__|__|__|__|
(3 premières lettres du nom / 2 premières lettres du prénom)

DATE DE NAISSANCE (jour/mois/année)..... |__|__|/|__|__|/|__|__|

DATE DE REMPLISSAGE (jour/mois/année)..... |__|__|/|__|__|/|__|__|

		pas du tout	un peu	assez	beaucoup
1.	Avez-vous des difficultés à faire certains efforts physiques pénibles comme porter un sac à provision chargé ou une valise ?.....	1	2	3	4
2.	Avez-vous des difficultés à faire une longue promenade ?	1	2	3	4
3.	Avez-vous des difficultés à faire un petit tour dehors ?.....	1	2	3	4
4.	Etes-vous obligé de rester au lit ou dans un fauteuil pendant la journée ?.....	1	2	3	4
5.	Avez-vous besoin d'aide pour manger, vous habiller, faire votre toilette ou aller aux WC ?	1	2	3	4

AU COURS DE LA SEMAINE PASSEE :

		pas du tout	un peu	assez	beaucoup
6.	Avez-vous été gêné pour faire votre travail ou vos activités de tous les jours ?.....	1	2	3	4
7.	Avez-vous été gêné dans vos activités de loisirs ?.....	1	2	3	4
8.	Avez-vous eu le souffle court ?	1	2	3	4
9.	Avez-vous eu mal ?.....	1	2	3	4
10.	Avez-vous eu besoin de repos ?.....	1	2	3	4
11.	Avez-vous eu des difficultés pour dormir ?	1	2	3	4
12.	Vous êtes-vous senti faible ?.....	1	2	3	4
13.	Avez-vous manqué d'appétit ?	1	2	3	4
14.	Avez-vous eu des nausées (mal au coeur) ?.....	1	2	3	4
15.	Avez-vous vomi ?	1	2	3	4

Passez à la page suivante S.V.P.

AU COURS DE LA SEMAINE PASSEE :

		pas du tout	un peu	assez	beaucoup
16.	Avez-vous été constipé ?	1	2	3	4
17.	Avez-vous eu la diarrhée ?	1	2	3	4
18.	Etiez-vous fatigué ?	1	2	3	4
19.	Des douleurs ont-elles perturbées vos activités quotidiennes ?	1	2	3	4
20.	Avez-vous eu des difficultés à vous concentrer sur certaines choses par exemple : lire le journal ou regarder la télévision ?	1	2	3	4
21.	Vous êtes-vous senti tendu ?	1	2	3	4
22.	Vous êtes-vous fait du souci ?	1	2	3	4
23.	Vous êtes-vous senti irritable ?	1	2	3	4
24.	Vous êtes-vous senti déprimé ?	1	2	3	4
25.	Avez-vous eu des difficultés pour vous souvenir de certaines choses ?	1	2	3	4
26.	Votre état physique ou votre traitement médical vous ont-ils gêné dans votre vie familiale ?	1	2	3	4
27.	Votre état physique ou votre traitement médical vous ont gêné dans vos activités sociales (par exemple sortir avec des amis, aller au cinéma...) ?	1	2	3	4
28.	Votre état physique ou votre traitement médical vous ont-ils causé des problèmes financiers ?	1	2	3	4

Pour les questions suivantes, veuillez répondre en entourant le chiffre entre 1 et 7 qui s'applique le mieux à votre situation.

29. Comment évalueriez-vous votre état de santé au cours de la semaine passée ?

1	2	3	4	5	6	7
Très mauvais						excellent

30. Comment évalueriez-vous l'ensemble de votre qualité de vie au cours de la semaine passée ?

1	2	3	4	5	6	7
Très mauvais						excellent

Passez à la page suivante S.V.P.

Copyright 1995 EORTC Study Group on Quality of Life. Tous droits réservés. Version 3.0.

MODULE EORTC QLQ - PR25

Les patients signalent parfois qu'ils présentent les symptômes suivants.

Veuillez indiquer l'importance des symptômes que vous auriez ressentis durant la semaine passée. Pour répondre, veuillez entourer le chiffre qui correspond le mieux à votre expérience.

AU COURS DE LA SEMAINE PASSEE,

		pas du tout	un peu	assez	beaucoup
1.	Avez-vous dû uriner fréquemment **pendant la journée** ? .	1	2	3	4
2.	Avez-vous dû uriner fréquemment **pendant la nuit** ?.....	1	2	3	4
3.	Lorsque vous avez eu envie d'uriner, avez-vous dû vous précipiter aux toilettes ?.....	1	2	3	4
4.	Avez-vous manqué de sommeil parce que vous deviez vous lever fréquemment la nuit pour uriner ?.....	1	2	3	4
5.	Est-ce que sortir de chez vous a été un problème parce que vous deviez vous trouver à proximité de toilettes ?	1	2	3	4
6.	Avez-vous laissé échapper de l'urine sans le vouloir ?.....	1	2	3	4
7.	Avez-vous eu mal en urinant ?.....	1	2	3	4

REPONDEZ A CETTE QUESTION UNIQUEMENT SI VOUS PORTEZ UNE PROTECTION POUR L'INCONTINENCE OU UN AUTRE SYSTEME RECUEILLANT L'URINE :

8.	Le fait de porter une protection ou un autre système recueillant l'urine a-t-il été un problème pour vous ?	1	2	3	4

9.	Avez-vous été limité dans vos activités quotidiennes à cause de vos problèmes urinaires ?.....	1	2	3	4
10.	Avez-vous été limité dans vos activités quotidiennes à cause de vos problèmes intestinaux ?	1	2	3	4
11.	Avez-vous laissé échapper des selles sans le vouloir ?	1	2	3	4
12.	Avez-vous eu du sang dans vos selles ?	1	2	3	4
13.	Vous êtes-vous senti ballonné ?.....	1	2	3	4
14.	Avez-vous eu des bouffées de chaleur ?	1	2	3	4
15.	Avez-vous eu les seins ou les mamelons douloureux ou gonflés ?	1	2	3	4
16.	Avez-vous eu les jambes ou les chevilles gonflées ?	1	2	3	4

Passez à la page suivante

AU COURS DES 4 DERNIERES SEMAINES…

		pas du tout	un peu	assez	beaucoup
17.	**Perdre** du poids a-t-il été un problème pour vous ?.....	1	2	3	4
18.	**Prendre** du poids a-t-il été un problème pour vous ?	1	2	3	4
19.	Vous êtes-vous senti moins homme du fait de votre maladie ou de votre traitement ?.....	1	2	3	4
20.	Vous êtes-vous intéressé à la sexualité ?.....	1	2	3	4
21.	Avez-vous eu une activité sexuelle quelconque (avec ou sans rapport ?.....	1	2	3	4

REPONDEZ AUX QUATRE QUESTIONS SUIVANTES UNIQUEMENT SI VOUS AVEZ EU UNE ACTIVITE SEXUELLE AU COURS DES 4 DERNIERES SEMAINES :

22.	L'activité sexuelle vous a-t-elle procuré du plaisir ?.....	1	2	3	4
23.	Avez-vous eu des difficultés à avoir une érection ou à rester en érection ?.....	1	2	3	4
24.	Avez-vous eu des problèmes d'éjaculation (par exemple : « éjaculation sans émission de sperme ») ?	1	2	3	4
25.	Vous êtes-vous senti mal à l'aise à l'idée d'avoir des relations intimes avec quelqu'un ou lorsque vous avez eu des relations intimes avec quelqu'un ?	1	2	3	4

© Copyright 1999 EORTC Groupe d'étude sur la qualité de la vie, tous droits réservés. (Phase III module)