

SYNOPSIS – PROTOCOLE N° UC-0160/1716

A) IDENTIFICATION DE L'ESSAI	
PROMOTEUR – NUMÉRO DE CODE DU PROTOCOLE : UC-0160/1716	
VERSION : 2.0 – 15 MAR 2021	
TITRE DE L'ESSAI : Etude randomisée contrôlée de phase III évaluant le rôle du traitement ablatif local des métastases chez les patients atteints de cancer de prostate oligométastatique hormonosensible	
TITRE ABRÉGÉ : PRESTO	
INVESTIGATEUR COORDONNATEUR : Dr Pierre BLANCHARD Radiothérapie oncologique Gustave Roussy Cancer Center	
INVESTIGATEURS CO-COORDONNATEURS : Dr Guillaume PLOUSSARD Service d'urologie Clinique La Croix du Sud	
NOMBRE DE CENTRES ESTIMÉ : 30	NOMBRE DE PATIENTS : 350

B) IDENTIFICATION DU PROMOTEUR	
NOM :	UNICANCER 101 rue de Tolbiac 75654 Paris Cedex 13, France
PERSONNE À CONTACTER :	MR MALLIK ZIBOUCHE Chef de projet R&D d'UNICANCER Téléphone : +33 (0)1 44 23 55 68 Fax : +33 (0)1 85 34 33 79 Email : m-zibouche@unicancer.fr

C) INFORMATIONS GÉNÉRALES SUR L'ESSAI	
INDICATION : Patients atteints d'un cancer de la prostate oligométastatique hormonosensible	
MÉTHODOLOGIE : Essai de phase III ouvert, randomisé 1:1, multicentrique, à 2 bras	

OBJECTIF PRINCIPAL : Évaluer l'efficacité de la radiothérapie stéréotaxique ablative (traitement de toutes les oligométastases par SBRT) administrée sur tous les sites tumoraux macroscopiques (métastases +/- prostate) chez les patients atteints d'un cancer de la prostate oligométastatique hormonosensible.

OBJECTIFS SECONDAIRES

Évaluer l'impact de la radiothérapie ablative sur :

- La survie globale
- La survie spécifique du cancer de la prostate
- Le délai avant l'apparition de la résistance à la castration
- Le délai avant l'apparition de nouveaux événements osseux symptomatiques
- Le délai avant l'apparition de nouveaux événements osseux symptomatiques au niveau des sites osseux métastatiques traités
- Le délai avant le recours à une hormonothérapie intermittente, selon les recommandations du protocole
- La durée de l'hormonothérapie intermittente, chez les patients pouvant bénéficier d'une thérapie de privation androgénique intermittente, selon les recommandations du protocole
- Le délai avant les traitements secondaires (local ou systémique)
- La toxicité aiguë et tardive de la radiothérapie stéréotaxique des oligométastases
- La qualité de vie
- L'analyse coût-efficacité de la stratégie thérapeutique proposée

DIAGNOSTIC ET CRITÈRES D'INCLUSION

1. Confirmation histologique d'adénocarcinome de la prostate (tous les stades T, score de Gleason ou dosage du PSA).
2. Classé M1 du fait de la présence d'au moins une métastase osseuse ou pulmonaire.
3. Bilan diagnostique avec imagerie fonctionnelle (TEP-TDM F ou C-choline, TEP/TDM au PSMA ou IRM corps entier) réalisé avant l'initiation de l'hormonothérapie.
4. Maximum 5 sites métastatiques asymptomatiques ou peu symptomatiques, avec au moins une lésion osseuse ou pulmonaire +/- métastases ganglionnaires. Sont considérées comme des sites métastatiques « distincts » :
 - chaque lésion osseuse, quelle que soit la localisation (y compris la localisation pelvienne), sauf si deux lésions présentent une hyperfixation dans le même os et sont situées à < 1 cm l'une de l'autre, elles peuvent être comptées comme une seule lésion
 - chaque ganglion ou zone ganglionnaire situés en dehors du petit bassin, avec un petit diamètre de 1 cm ou plus ou un signal anormal univoque en imagerie fonctionnelle (hyperfixation au PET Scan ou hypersignal en IRM corps entier) ; si plusieurs nodules se trouvent à proximité immédiate (distance de <1cm entre eux et <4cm de distance totale, nodule compris, pouvant faire l'objet d'un seul traitement par SBRT), ils peuvent être comptés comme une seule lésion
 - et les patients présentant une ou plusieurs métastases pulmonaires peuvent être inclus
5. Les patients ayant subi une prostatectomie ou une radiothérapie de la prostate et/ou des ganglions pelviens sont éligibles à condition que des résultats d'imagerie fonctionnelle démontrent qu'il n'y a aucune maladie évolutive sur les zones irradiées.
6. Âge \geq 18 ans.
7. ECOG \leq 2.
8. Possibilité de traitement par suppression androgénique à long terme.
9. Les patients ne pouvant pas recevoir de docetaxel ou d'abiraterone peuvent être inclus.
10. Les patients qui ont commencé une hormonothérapie sont éligibles si celle-ci a débuté moins de 2 mois avant la randomisation.
11. Les patients doivent accepter d'utiliser des méthodes contraceptives adéquates pendant toute la durée du traitement à l'étude et pendant les six mois suivant la fin du traitement.
12. Le patient doit avoir reçu la fiche d'information et signé le formulaire de consentement.
13. Les patients doivent être disposés et capables de se conformer au protocole pendant toute la durée de l'étude, y compris les visites prévues, le plan de traitement, les tests de laboratoire et les autres procédures de l'étude ;
14. Le patient doit être affilié à un régime de sécurité sociale.

CRITÈRE DE NON INCLUSION

1. Patients avec plus de 5 sites métastatiques.
2. Patients présentant des sites métastatiques autres qu'osseux, ganglionnaires ou pulmonaires.
3. Métastases non accessibles à un traitement par radiothérapie à doses élevées/curatives, sur décision du comité pluridisciplinaire [i.e SBRT selon le protocole ou doses curatives par hypofractionnement modéré (55-60Gy/20) ou fractionnement conventionnel (\geq 74 Gy)] (par ex. envahissement épidural important, atteinte de trois corps vertébraux adjacents, atteinte importante des tissus mous et antécédents de traitement par radiothérapie sur le même site).

4. Métastases nécessitant un traitement immédiat du fait d'une douleur importante (utilisation de médicaments opioïdes) ou avec risque de fracture ou de troubles neurologiques.
5. Traitement antérieur par radiothérapie ou traitement ablatif focal (cryothérapie, ablation par radiofréquence,...) aux lésions métastatiques
6. Taux de testostérone inférieur au seuil de castration (testostérone < 50 ng/dL ou \leq 0,50 ng/mL ou 1,73 nmol/L) chez les hommes avec recours antérieur à une thérapie de suppression androgénique.
7. Antécédent de tumeur maligne invasive (à l'exception des cancers de la peau non-mélanome), sauf si la personne n'est plus malade depuis \geq 5 ans.
8. Contre-indication à l'IRM (nécessaire pour SBRT de la colonne vertébrale).
9. Patients privés de liberté ou sous tutelle, qui ne sont pas en mesure de répondre aux exigences particulières de l'essai ou de comprendre l'objet de l'essai.
10. Patients inclus dans un autre essai clinique.

CRITÈRE D'ÉVALUATION PRINCIPAL : Survie sans cancer de la prostate résistant à la castration, soit le temps écoulé entre la randomisation et l'apparition de la résistance à la castration ou le décès, quelle qu'en soit la cause. La résistance à la castration correspond à une progression biochimique ou radiologique avec des taux de testostérone sériques équivalents aux taux observés après castration (< 50 ng/dL ou < 1,7 nmol/L). Cf. section 7.1 pour la définition complète de la progression biochimique et radiologique.

CRITÈRES D'ÉVALUATION SECONDAIRES

- Survie globale, soit le temps écoulé entre la randomisation et le décès, quelle qu'en soit la cause.
- Survie spécifique au cancer de la prostate, définit comme le temps écoulé entre la randomisation et le décès pour cause de cancer de la prostate.
- Délai d'apparition de la résistance à la castration, définit comme le temps écoulé entre la randomisation et l'apparition de la résistance à la castration, sans tenir compte des décès survenant sans résistance à la castration (sans lien avec le cancer de la prostate).
- Délai d'apparition d'un nouvel événement osseux symptomatique, définit comme le temps écoulé entre la randomisation et la survenue d'une fracture osseuse symptomatique, d'une compression médullaire ou le recours à une chirurgie osseuse ou à une radiothérapie palliative osseuse.
- Délai d'apparition d'un nouvel événement osseux symptomatique au niveau des sites métastatiques osseux traités, correspondant à la définition précédente, mais au niveau d'un site irradié dans le groupe expérimental.
- Délai avant le recours à la thérapie de suppression androgénique intermittente, selon les recommandations du protocole.
- Durée de la thérapie de suppression androgénique intermittente chez les patients pouvant bénéficier de ce traitement, selon les recommandations du protocole.
- Délai avant le recours à une chimiothérapie systémique (traitement de première ligne après récurrence).
- Délai avant le recours à l'hormonothérapie en traitement de seconde ligne (traitement de première ligne après récurrence).
- Délai avant le recours à un traitement osseux ciblé après une progression de la maladie (bisphosphonates ou denosumab).
- Délai avant le recours à un traitement osseux antalgique palliatif (radiologie interventionnelle ou radiothérapie).

- Toxicité aiguë et tardive de la radiothérapie stéréotaxique des oligométastases :
 - évaluée selon les NCI-CTCAE v5 (critères communs de terminologie des effets indésirables) à l'inclusion, avant radiothérapie, semaine 6, fin du traitement et à chaque visite de suivi (tous les trois mois pendant les trois premières années, puis tous les 6 mois pendant deux ans) ;
 - à chaque visite, évaluation de la douleur osseuse à l'aide de l'échelle BPI.
- Qualité de vie évaluée à l'inclusion, semaine 6, M3, M6, à 1 an, 2 ans, 3 ans, 4 ans et 5 ans, et au moment de l'apparition de la résistance à la castration, à l'aide :
 - d'un instrument spécifique pour la prostate : le score EPIC (*Expanded Prostate Cancer Index Composite*, forme abrégée) ;
 - de l'index d'utilité : EQ-5D-3L (utilisation du questionnaire le plus récent au moment du diagnostic de résistance à la castration) ;
 - Évaluation des coûts, rapport coût-efficacité différentiel et années de vie pondérées par la qualité (cf. projet complémentaire d'analyse coût-efficacité dans la section 12).

D) DESCRIPTION DES TRAITEMENTS EXPÉRIMENTAUX

Les 350 patients inclus seront randomisés (répartition 1:1) dans 2 groupes de traitement :

- Groupe A (groupe expérimental, 175 patients) : traitements standards + SBRT des oligométastases
- Groupe B (groupe témoin, 175 patients) : traitements standards uniquement

Définition des traitements standards (avant randomisation) :

- Radiothérapie de la prostate chez les patients présentant des métastases *de novo*,
- Radiothérapie des ganglions lymphatiques pelviens chez les patients présentant des ganglions pelviens envahis (en dose totale sur les ganglions envahis et en dose prophylactique sur le bassin ganglionnaire pelvien).
- Thérapie de suppression androgénique à long terme +/- intermittent (cf. 6.2.2),
- Thérapie supplémentaire sur décision du comité pluridisciplinaire : docetaxel ou nouvelle génération d'hormonothérapie (abiraterone, enzalutamide, apalutamide ou autre traitement approuvé).

Modalités de radiothérapie :

→ La SBRT est réalisée selon le protocole suivant : 30 Gy (10 Gy x 3 fractions) pour les métastases osseuses et ganglionnaires axiales et appendiculaires, s'il y en a. Si la dose ne peut être administrée de manière sûre pour les organes à risque, un protocole alternatif (35 Gy en 5 fractions de 7 Gy) peut être utilisé. Pour les métastases pulmonaires, les doses varieront de 3x18Gy pour les lésions périphériques ≤3cm à 5x10-11Gy pour les lésions centrales, près de la paroi thoracique ou >3cm, à 5x6-7Gy pour les lésions ultracentrales).

Exception : si une lésion osseuse est proche de la prostate chez un patient métastatique *de novo*, il est alors acceptable de traiter la lésion osseuse ET la prostate en même temps en utilisant un fractionnement conventionnel (auquel cas l'os doit recevoir ≥55Gy/20 fractions ou ≥74Gy/37 fractions ou un fractionnement similaire)

→ Chez les patients présentant un cancer métastatique *de novo* : radiothérapie externe de la prostate et de la vésicule séminale : 74-80 Gy en fractionnement conventionnel (fractions de 2 Gy) ou schéma hypofractionné de 60 Gy (20 fractions de 3 Gy) ou la radiothérapie corporelle stéréotaxique (utilisant des doses de 35-40 Gy en 5 fractions ou 42,1 en 7 fractions), et en suivant les directives institutionnelles concernant les contraintes de dose.

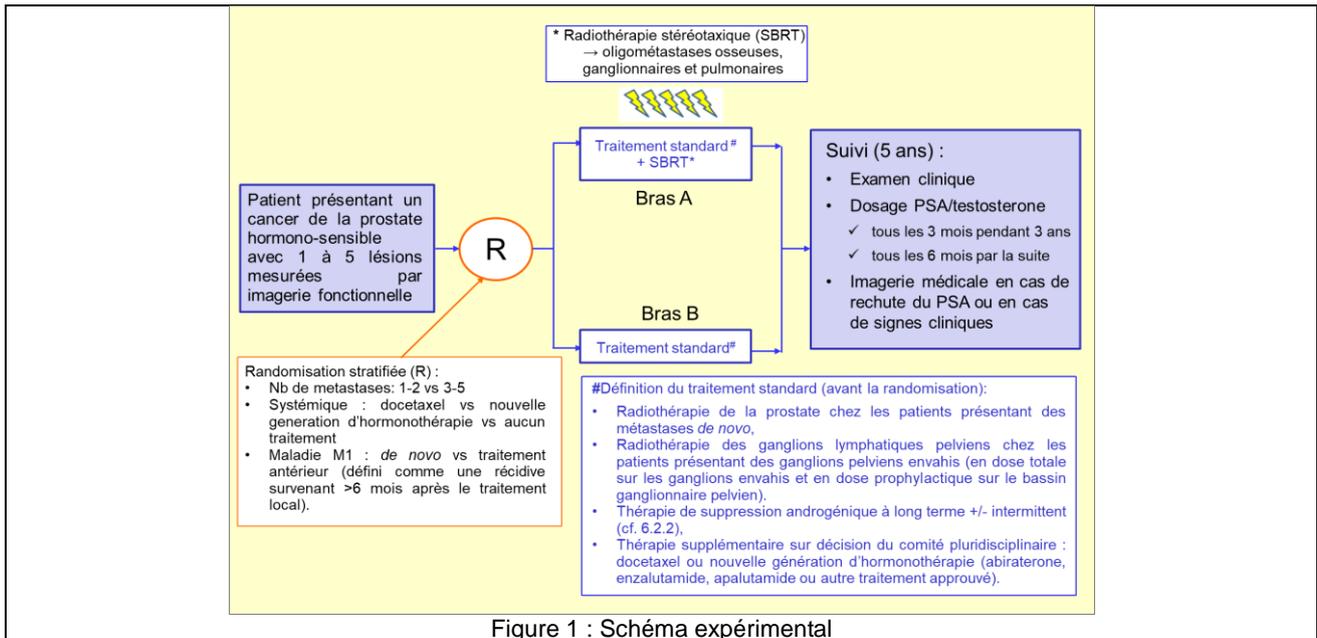
Pour le rare cas de patient ayant subi une prostatectomie radicale <6 mois avant la randomisation, ce patient serait compté comme métastatique *de novo* et pourrait être traité dans le cadre du traitement standard avec une radiothérapie au lit de prostate jusqu'à 66-70 Gy en utilisant un fractionnement conventionnel.

La randomisation sera stratifiée comme suit.

- Selon le nombre d'oligométastases : 1-2 vs 3-5
- Selon le traitement systémique administré en plus de la suppression androgénique : aucun vs docetaxel vs nouvelle génération d'HT (décidé avant la randomisation par le comité pluridisciplinaire)
- Cancer métastatique *de novo* vs récurrence suite à un traitement ciblé (défini comme une récurrence survenant >6 mois après le traitement local).

Nota bene :

Une fois le critère d'évaluation principal atteint (résistance à la castration) pour les patients du groupe témoin, la SBRT peut être utilisée comme traitement subséquent s'ils sont encore oligométastatiques à ce stade (5 sites métastatiques ou moins).



E) PLAN D'ANALYSE STATISTIQUE

ANALYSE INTERMÉDIAIRE

Une analyse intermédiaire sera réalisée après avoir observé 50 % du nombre d'événements attendus (soit 61 événements).

Afin de conclure à chaque analyse séquentielle, on appliquera des règles d'arrêt définies selon l'approche de fonction de dépense de Lan et DeMets, avec la méthode O'Brien et Fleming. Les valeurs seuils pour l'analyse intermédiaire sont déterminées à l'aide du logiciel EAST®.

Les valeurs nominales de p pour un risque global d'erreur de type I de 0,05 avec règles de Lan et DeMets sont les suivantes.

Analyse d'efficacité intermédiaire (61 événements, soit 50 % des événements attendus) : valeur-p de rejet $H_0 \leq 0,003$ (équivalent des seuils de l'échelle Z : $\pm 2,949$).

Analyse finale (121 événements, soit 100 % des événements attendus) : valeur-p de rejet $H_0 \leq 0,049$ (équivalent des seuils de l'échelle Z : $\pm 1,969$).

Les résultats des analyses d'efficacité intermédiaires ne seront partagés qu'avec les membres du comité indépendant d'analyse des données (IDMC).

Les données de sécurité seront également présentées à l'IDMC, tout comme les données relatives à la conformité des traitements prévus à la randomisation, qui constituent des facteurs de stratification.

IDMC

L'objectif de l'IDMC est de détecter les événements indésirables imprévus associés à la SRBT. Un IDMC sera constitué 18 mois après l'inclusion du premier patient dans l'essai. D'autres réunions de l'IDMC pourront être organisées pendant l'essai si nécessaire.

Les inclusions ne seront pas suspendues pendant la période d'examen par l'IDMC.

ANALYSE STATISTIQUE

L'analyse primaire du taux de survie sans résistance à la castration sera réalisée à l'aide de la méthode Kaplan-Meier, avec l'intervalle de confiance de Rothman de 95 %. Un test du log-rank stratifié selon certains facteurs permettra d'assurer la signification statistique de l'effet des traitements randomisés. En outre, le modèle de Cox stratifié selon les facteurs de stratification permettra de donner une estimation de l'effet des traitements randomisés (rapport de risque). Tous les autres critères d'évaluation de type temps avant événement seront analysés de la même manière à l'aide d'un test du log-rank stratifié et du modèle de Cox stratifié.

La tolérance sera évaluée sur la population ciblée. L'incidence des effets indésirables sera analysée par discipline médicale et terme privilégié (MedDRA), et présentée par groupe de traitement et en général. Les effets indésirables seront analysés par degré de gravité, en fonction du degré le plus fort observé. Dans le bilan des effets indésirables, un EI se produisant plus d'une fois ne sera compté qu'une fois, selon le degré le plus fort. Les effets indésirables survenant dans les six mois suivant la randomisation seront considérés comme des effets indésirables aigus tandis que ceux survenant après six mois seront considérés comme tardifs.

Les données relatives à la qualité de vie seront analysées à l'aide d'équations estimatives généralisées afin d'évaluer les changements dans les sous-domaines de la qualité de vie au fil du temps.

F) DURÉE DE L'ESSAI

PÉRIODE D'INCLUSION : 3 ANS

PÉRIODE DE TRAITEMENT : 1 À 3 SEMAINES MAXIMUM

SUIVI : 5 ANS

ÉVALUATION DU CRITÈRE D'ÉVALUATION PRINCIPAL : ENVIRON 1 AN APRÈS L'INCLUSION DU DERNIER PATIENT

DURÉE TOTALE DE L'ESSAI (SUIVI COMPRIS) : 8 ANS

G) CALENDRIER DE L'ESSAI

	Inclusion	Traitement ¹	Suivi ³								
			Semaine 6 ⁶	M3	M6	M9	A1 (M12)	A2 (M15/M18/M21/M24)	A3 (M27/M30/M33/M36)	A4 (M42/M48)	A5 (M54/M60)
Critère d'inclusion/exclusion	X										
Signature du consentement éclairé	X										
EXAMEN PHYSIQUE											
IMC, PS (OMS)	X ²		X	X	X	X	X	X	X	X	X
PSA, taux de testostérone	X ^{3#}		X	X	X	X	X	X	X	X	X
Antécédents médicaux/de traitements	X										
Toxicité/évaluation des EI	X ²		X	X	X	X	X	X	X	X	X
Évaluation de la douleur (questionnaire BPI)	X ²		X	X	X	X	X	X	X	X	X
EXAMEN PARACLINIQUE											
IRM de la colonne vertébrale (si métastases osseuses sur la colonne vertébrale)	X ⁵		X ⁴	X ⁴	X ⁴	X ⁴	X ⁴	X ⁴	X ⁴	X ⁴	X ⁴
TEP-TDM au PSMA ou F ou C-choline, ou IRM corps entier	X ⁵		X ⁴	X ⁴	X ⁴	X ⁴	X ⁴	X ⁴	X ⁴	X ⁴	X ⁴
scanner TAP*	X ⁵		X ⁴	X ⁴	X ⁴	X ⁴	X ⁴	X ⁴	X ⁴	X ⁴	X ⁴
Confirmation histologique	X ⁸										
QUALITÉ DE VIE											
Questionnaires EPIC (forme abrégée) et EQ-5D-3L	X ²		X	X		X	X ⁷	X ⁷	X ⁷	X ⁷	X ⁷
ANALYSE ÉCONOMIQUE											
Ressources utilisées pour le calcul des coûts			X	X		X	X ⁷	X ⁷	X ⁷	X ⁷	X ⁷

RANDOMISATION

1. La SBRT sera débutée dans les 4 semaines suivant la randomisation.
 2. Dans les 2 semaines précédant la randomisation.
 3. Avant l'hormonothérapie (moins de 2 mois avant la randomisation).
 4. Si nécessaire, pendant le suivi entre M3 et A5, les techniques d'imagerie médicale seront utilisées uniquement en cas de récurrence biologique ou d'indication clinique. Sinon, à la discrétion du médecin traitant. Les investigateurs sont encouragés à utiliser des modalités d'imagerie identiques pour les récurrences de la maladie et pour les données de référence.
 5. Dans les 2 mois avant la randomisation, et avant l'hormonothérapie.
 6. Pendant le traitement systémique, les patients seront vus conformément aux pratiques locales.
 7. Seulement en fin d'année (M24, M36, M48, M60) ET au moment de l'apparition de la résistance à la castration.
 8. À tout moment avant la randomisation (pas besoin de nouvelle biopsie en cas de récurrence post-traitement).
- # l'évaluation de la testostérone à l'inclusion n'est obligatoire que pour les cancers de la prostate oligo-récidivants préalablement traités par hormonothérapie
- * Le CT-scan thorax/abdomen/pelvien n'est obligatoire que si l'imagerie fonctionnelle est l'IRM du corps entier.