

# SYNOPSIS – PROTOCOLE GETUG-AFU 30 UC-0160/1617 ID RCB n° : 2016-A01535-46

<b>A) IDENTIFICATION DE L'ESSAI</b>	
NUMERO DE CODE DU PROTOCOLE PROMOTEUR : UC-0160/1617	
VERSION (N° & DATE) : <b>Version 6.0 - 10 août 2020</b>	
TITRE DE L'ESSAI : <b>RADIOTHERAPIE ADJUVANTE CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE CANCER DE LA VESSIE A HAUT RISQUE PATHOLOGIQUE : ESSAI RANDOMISE MULTICENTRIQUE DE PHASE II</b>	
TITRE ABREGE : <b>BLADDER-ART</b>	
INVESTIGATEUR COORDONNATEUR : Dr Paul SARGOS Département de radiothérapie Institut Bergonié 229 Cours de l'Argonne 33000 Bordeaux Téléphone : + 33 (0)5 56 33 33 43 E-mail : <a href="mailto:p.sargos@bordeaux.unicancer.fr">p.sargos@bordeaux.unicancer.fr</a>	
CO-INVESTIGATEUR COORDONNATEUR : Prof. Stéphane LARRE Département d'urologie CHU Robert Debré 51 Rue du Général Koenig 51100 Reims Téléphone : + 33 (0)3 26 78 49 53 E-mail : <a href="mailto:slarre@chu-reims.fr">slarre@chu-reims.fr</a>	
Dr Géraldine PIGNOT Département d'urologie Institut Paoli-Calmettes 232 boulevard Sainte Marguerite BP 156 13273 MARSEILLE Cedex 9 Téléphone : +33 (0)6 17 17 49 50 E-mail : <a href="mailto:pignotg@ipc.unicancer.fr">pignotg@ipc.unicancer.fr</a>	
NOMBRE DE CENTRES PARTICIPANTS (ESTIMATION) : 24	NOMBRE DE PATIENTS : 109

<b>B) IDENTIFICATION DU PROMOTEUR</b>	
NOM :	UNICANCER 101, rue de Tolbiac 75654 Paris Cedex 13 (France)
PERSONNE DE CONTACT :	Sandra Pélissier Chef de projets R&D UNICANCER Téléphone : + 33 (0)1 44 23 55 68 Fax : + 33 (0)1 44 23 55 69 E-mail : s-pelissier@UNICANCER.fr

<b>C) INFORMATIONS GÉNÉRALES SUR L'ESSAI</b>	
INDICATION :	Patients présentant un cancer de la vessie infiltrant le muscle à haut risque de récurrence traitée par cystectomie totale et dissection des ganglions lymphatiques pelviens.
METHODOLOGIE :	<p>Étude de phase II multicentrique randomisée chez des patients présentant un cancer de la vessie à haut risque traités par cystectomie radicale avec dissection des ganglions lymphatiques pelviens évaluant :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Bras expérimental</u> : radiothérapie pelvienne adjuvante consistant en 28 fractions de 1,8 Gy (dose totale de 50,4 Gy), 5 jours par semaine, 1 fraction par jour (la durée totale de la radiothérapie est de 38 jours).</li> <li>• <u>Bras standard</u> : surveillance.</li> </ul> <p>Les patients éligibles seront répartis de manière aléatoire, suivant un ratio de 3:1 (3 patients recevant le traitement expérimental pour 1 patient recevant le traitement standard).</p>
OBJECTIF PRINCIPAL :	L'objectif principal de l'essai est d'évaluer l'efficacité de la radiothérapie adjuvante chez des patients présentant un cancer de la vessie à haut risque après cystectomie radicale et dissection des ganglions lymphatiques pelviens. L'efficacité sera évaluée en termes de survie sans récurrence pelvienne (SSR) à 3 ans.
OBJECTIFS SECONDAIRES :	<p>Ces objectifs seront évalués de façon indépendante pour chaque groupe de traitement.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• survie sans récurrence pelvienne à 5 ans (SSRP)</li> <li>• survie sans maladie (SSM) à 3 et 5 ans.</li> <li>• survie globale (SG) à 3 et 5 ans.</li> <li>• survie sans métastase à 3 et 5 ans.</li> <li>• survie spécifique à la maladie à 3 et 5 ans.</li> <li>• tolérance et innocuité de chaque stratégie thérapeutique.</li> <li>• qualité de vie des patients.</li> </ul> <p><b>Objectifs des études ancillaires :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Investigation de la prédisposition individuelle à développer une toxicité digestive tardive induite par la radiothérapie à travers l'évaluation de l'apoptose lymphocytaire radio-induite (RILA).</li> <li>• Analyse de la corrélation génomique et transcriptomique entre différents groupes et résultats oncologiques</li> <li>• Compilation de données dosimétriques pour évaluer la corrélation de l'histogramme dose/volume avec :           <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Toxicité gastro-intestinale de grade <math>\geq 2</math> ;</li> <li>✓ Récurrence pelvienne (volumes de radiothérapie, cartographie des récurrences).</li> </ul> </li> </ul>

DIAGNOSTIC ET CRITERES D'INCLUSION :

Pour être éligibles, les patients doivent remplir l'ensemble des critères d'inclusion suivants :

1. Les patients présentant un **cancer de la vessie envahissant le muscle histologiquement confirmé**, à type de carcinomes urothéliaux purs ou de carcinomes urothéliaux dominants (>50 %) combinés à d'autres types histologiques, dont les carcinomes micropapillaires, les carcinomes épidermoïdes ou les adénocarcinomes.  
Les patients présentant une histologie de carcinome à petites cellules, des adénocarcinomes purs ou des carcinomes épidermoïdes purs ne sont pas éligibles.
2. Patients ayant été traités par cystectomie totale avec dissection des ganglions lymphatiques pelviens **sans lésions résiduelles microscopiques (R0 et R1)**.  
Seuls les patients présentant une lésion résiduelle microscopique (R1) sans dérivation urinaire (néo-vessie orthotopique) sont admissibles à l'étude (pour limiter les toxicités induites par le rayonnement du lit de cystéctomie).
3. Les patients présentant des tumeurs de stades pN0-2, M0 par imagerie, pT3a, pT3b, pT4a, pT4b et pTX-pN1-2 et pTx-pNx-R1 (classification TNM) sont éligibles.
4. Les patients ayant reçu **un traitement de chimiothérapie néo-adjuvant ou adjuvant sont éligibles**. La randomisation est autorisée uniquement si les toxicités liées à la chimiothérapie sont ≤ grade 2 à la randomisation.
5. Patients de 18 ans et plus.
6. Indice de performance ECOG ≤2.
7. Nombre absolu de neutrophiles (NAN) ≥1500 cellules/mm<sup>3</sup>
8. Plaquettes ≥100 000 cellules/mm<sup>3</sup>
9. Hémoglobine ≥8 g/dL (remarque : à la suite d'une transfusion ou d'une autre intervention si nécessaire).
10. Fonction hépatique : ASAT (SGOT) et ALAT (SGPT) ≤2,5 x LSN ; ou ≤3,5 x LSN dans le cas d'une maladie concomitante avec étiologie connue et pour laquelle un traitement correctif est possible.
11. Fonction rénale: clairance >30 mL/min (MDRD).
12. Patients ayant donné leur consentement éclairé écrit avant toute procédure associée à l'étude.
13. Patients affiliés au régime de sécurité sociale
14. Patients désireux et en mesure de se conformer aux visites programmées, au plan de traitement, aux examens biologiques et aux autres procédures de l'étude indiqués dans le protocole.

CRITERES DE NON-INCLUSION :

Les patients remplissant l'un ou l'autre des critères de non-inclusion suivants ne peuvent pas participer à l'étude :

1. Patients présentant une lésion **résiduelle microscopique (R1)** après cystectomie, avec une reconstruction de la vessie (néovessie orthotopique) en tant que dérivation urinaire,
2. Patients présentant des signes cliniques ou radiologiques de métastases ou d'un cancer de la vessie de stade N3.
3. Tumeurs solides invasives ou hémopathies malignes antérieures sauf si le patient est en rémission depuis au moins 3 ans avant la randomisation, à l'exception :
  - ✓ du carcinome basocellulaire,
  - ✓ de l'épithéliome *in situ* du col utérin
  - ✓ ou du cancer de la prostate : découvert de manière fortuite pendant une cystoprostatectomie et une dissection des ganglions lymphatiques pelviens et de bon pronostic [stade T <pT3b et/ou Gleason <8 et pN- et/ou PSA post-opératoire <0,1 ng/mL],.
4. Radiothérapie pelvienne antérieure.
5. Patients présentant une maladie inflammatoire active de l'intestin.
6. Patients ayant reçu un traitement chirurgical pour une obstruction intestinale avant le diagnostic de leur cancer de la vessie ou après une cystectomie.
7. Chimiothérapie antérieure pour d'autres affections malignes dans les 5 ans, à l'exception de la chimiothérapie néoadjuvante précystectomie ou de la chimiothérapie adjuvante, qui sont autorisées.
8. Les patients présentant une des pathologies aiguës sévères suivantes ne sont pas éligibles :
  - ✓ Angine instable ou insuffisance cardiaque congestive ayant nécessité une hospitalisation au cours des 6 mois précédant la randomisation.
  - ✓ Infarctus transmural du myocarde au cours des 6 mois précédant la randomisation.
  - ✓ Infection bactérienne ou fongique aiguë requérant l'administration d'antibiotiques par voie intraveineuse au moment de la randomisation.
  - ✓ Exacerbation d'une maladie pulmonaire obstructive chronique ou d'une autre affection respiratoire nécessitant une hospitalisation ou excluant le traitement à l'étude au moment de la randomisation.
  - ✓ Affection hépatique grave : Affection hépatique (catégories Child-Pugh B ou C)
  - ✓ Syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA) connu.
9. Les patients présentant d'autres maladies nécessitant une hospitalisation ou incompatibles avec le traitement à l'étude ne sont pas éligibles.
10. Les patients n'étant pas en mesure de se conformer aux obligations de l'étude pour des raisons géographiques, sociales ou physiques, ou de comprendre l'objectif et les procédures de l'étude.
11. Patients participant à une autre étude thérapeutique dans les 30 jours précédant la randomisation.
12. Personnes privées de liberté, en détention préventive ou sous tutelle.

CRITERE PRINCIPAL :

Le critère principal est la survie sans récurrence pelvienne (SSRP), qui sera évaluée à 3 ans. La SSRP se définit comme le délai qui s'écoule entre la randomisation et la récurrence pelvienne ou le décès, selon la première de ces éventualités.

CRITERES SECONDAIRES :

- La SSRP sera également évaluée à 5 ans. La SSRP se définit comme le délai entre la randomisation et la récurrence pelvienne ou le décès quelle qu'en soit la cause.
- La survie sans maladie sera évaluée à 3 et 5 ans. La survie sans maladie se définit comme le délai entre la randomisation et la progression de la tumeur (locale, régionale ou à distance) ou le décès quel qu'en soit la cause.
- La survie globale (SG) sera évaluée à 3 et 5 ans. La SG se définit comme le délai entre la randomisation et le décès, quelle qu'en soit la cause.
- La survie sans métastase (MFS) sera évaluée à 3 et 5 ans. La MFS se définit comme le délai entre la randomisation et la détection de métastases (clinique ou radiologique) ou le décès quelle qu'en soit la cause.
- La survie spécifique à la maladie sera évaluée à 3 et 5 ans. La survie spécifique à la maladie se définit comme le délai entre la randomisation et le décès lié au cancer de la vessie.
- La tolérance et l'innocuité seront évaluées par la toxicité aiguë (<6 mois après la radiothérapie) et tardive (≥6 mois après la radiothérapie) à l'aide de l'échelle NCI-CTCAE version 4.0. La tolérance sera évaluée pendant 5 ans.
- La qualité de vie sera évaluée au moyen des questionnaires listés ci-dessous :
  - ✓ EORTC QLQ-C30  
 Le QLQ-C30 se compose de cinq échelles fonctionnelles, de trois échelles de symptômes, d'une échelle d'évaluation de l'état de santé générale/qualité de vie et de six éléments de mesure individuels. Toutes les échelles et éléments de mesure individuels sont classés de 0 à 100. Un score élevé correspond à un niveau de réponse plus élevé. Les scores seront analysés suivant le manuel de notation EORTC QLQ-C30.
  - ✓ Le Bladder Cancer Index (BCI)  
 Le BCI a été développé pour le traitement local du cancer de la vessie. L'index se compose de 3 domaines principaux et de 6 sous-domaines généraux. L'index est classé de 0 à 100. Un score élevé correspond à un niveau de réponse plus élevé.

**D) INTERVENTIONS THÉRAPEUTIQUES**

Le traitement à l'étude est la radiothérapie adjuvante : 28 fractions de 1,8 Gy (dose totale de 50,4 Gy), 5 jours par semaine (la durée totale de la radiothérapie est de 38 jours).

La cystectomie totale avec dissection des ganglions lymphatiques pelviens, avec ou sans chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante, constitue le traitement standard. La cystectomie totale avec dissection des ganglions lymphatiques pelviens doit être réalisée conformément aux directives de l'EAU. Aucune chimiothérapie concomitante n'est autorisée dans cette étude.

Les patients seront randomisés dans les 16 semaines suivant la cystectomie radicale. Les patients devant recevoir une chimiothérapie adjuvante post-opératoire (2-4 cycles de chimiothérapie standard) seront randomisés après leur chimiothérapie. Il convient de respecter un délai d'au moins 4 à 8 semaines à compter de la fin du dernier cycle de chimiothérapie et de la première séance de radiothérapie. Les patients présentant une toxicité sévère liée à la chimiothérapie (grade ≥3) non résolue dans les 12 semaines suivant la cystectomie ne peuvent pas être randomisés. Tous les patients randomisés dans le groupe expérimental doivent débuter la radiothérapie dans les 16 semaines suivant la cystectomie.

- Bras expérimental : radiothérapie pelvienne adjuvante consistant en 28 fractions de 1,8 Gy (dose totale de 50,4 Gy), 5 jours par semaine (la durée totale de la radiothérapie est de 38 jours).
- Bras standard : surveillance.

DUREE DU TRAITEMENT :

La durée de la radiothérapie adjuvante est de 38 jours. Les patients seront suivis pendant 5 ans à compter de la.

## E) PLAN D'ANALYSE STATISTIQUE

LE NOMBRE DE PATIENTS A INCLURE :

**Les hypothèses sont les suivantes :**

- ✓ Hypothèse nulle : taux de survie sans récurrence pelvienne (SSRP) de 80 % à 3 ans.
  - Le taux de SSRP est d'environ 80-90 % pour les patients pT3-T4 et/ou pN1-2 et R0 et de 40 à 70 % pour les patients R1.
  - Plus récemment, dans une série de cystectomies incluant la dissection étendue des ganglions lymphatiques pelviens et de la chimiothérapie, 20 % de récurrences loco-régionales pour tous les stades apparaît comme un taux réaliste et pourrait soutenir l'hypothèse de cet essai.
  - On s'attend cependant à ce que les patients R1 représentent une petite partie des inclusions (4 à 15 %). Nous tablons donc sur un taux de SSRP général de 80 %.
- ✓ Hypothèse alternative : taux de SSRP de 90 % à 3 ans,
- ✓ période de cumul de 2 ans,
- ✓ durée du suivi de 3 ans par patient,
- ✓ taux d'erreur bilatéral de 5 %,
- ✓ puissance de 80 %.

Un total de 74 patients éligibles et évaluable est requis dans le bras expérimental. L'intervalle de confiance de 95 % attendu pour la SSRP à 3 ans est de (71 % ; 87 %).

- **Bras standard**

En supposant un ratio de randomisation 3:1, 25 patients éligibles et évaluable sont nécessaires dans le bras standard.

- **Taille générale de l'échantillon**

- ✓ 74 + 25 = 99 patients éligibles et évaluable
- ✓ En supposant qu'environ 10 % des patients ne peuvent être évalués sur le plan du critère principal, **109 patients devront être recrutés.**

ANALYSE STATISTIQUE :

- Aucune comparaison ne sera effectuée entre les groupes.
- La population éligible et les populations éligibles et évaluable seront décrites en terme de respect des critères d'éligibilité, des caractéristiques socio-démographiques, cliniques et biologiques ainsi que des caractéristiques des traitements reçus.
- La période médiane de suivi sera estimée au moyen de la méthode de Kaplan-Meier inversée.
- Analyse des principaux résultats : la survie sans récurrence pelvienne (SSRP) sera estimée dans la population éligible et évaluable à l'aide de la méthode de Kaplan-Meier. La durée médiane de survie sera communiquée avec un intervalle de confiance de 95 %.

## F) ÉCHANTILLONS PRÉLEVÉS POUR LES ÉTUDES ANCILLAIRES

TYPES D'ECHANTILLONS :

- Échantillons de sang périphérique utilisés pour l'évaluation de l'apoptose lymphocytaire radio-induite (RILA), uniquement pour les patients du bras expérimental.
- Échantillon de tumeur utilisé pour analyser les corrélations génomiques et transcriptomiques entre différents groupes et la réponse au traitement

QUANTITES D'ECHANTILLONS :

- Prélèvement de sang pour l'évaluation protéomique de l'essai RILA : seulement dans le groupe expérimental avant la radiothérapie (1 tube hépariné de 4 mL et 2 tubes EDTA de 6 mL).
- Banking d'échantillons tumoraux : au moins un échantillon fixé au formol et inclus en paraffine issu de la cystectomie et de la dissection des ganglions lymphatiques pelviens.

<b>G) DURÉE DE L'ESSAI</b>
PERIODE D'INCLUSION : 3 ans
PERIODE DE TRAITEMENT : 38 jours
SUIVI : 5 ans
DUREE JUSQU'A L'EVALUATION DU CRITERE PRIMAIRE : 8 ans
DUREE GLOBALE DE L'ESSAI (INCLUANT LE SUIVI) : 8 ans

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

VISITES LIÉES À L'ÉTUDE	Visite initiale	Randomisation	Durant la radiothérapie adjuvante	Visite de fin de traitement	Visite de suivi (M3)	Visite de suivi (M6)	Visite d'évaluation de la toxicité précoce de la radiothérapie	Visites de suivi (M12, 18, 24, 30, 36, 42, 48, 54, 60)
ÉCHÉANCES	Dans les 28 jours avant la randomisation		Visite hebdomadaire durant la radiothérapie, à partir du jour 1	Groupe expérimental : dans les 7 jours suivant la fin de la radiothérapie Groupe standard : dans les 6 semaines suivant la randomisation (±1 semaine)	3 mois après la randomisation (±2 semaines)	6 mois après la randomisation (±2 semaines)	6 mois (±2 semaines) après la fin de la radiothérapie	Tous les 6 mois** (±2 semaines)
Bras expérimental (radiothérapie adjuvante)	X		X	X	X	X	X	X
Bras standard	X			X	X	X		X
Vérification des critères d'éligibilité	X							
Signature du formulaire de consentement éclairé	X							
<b>EXAMEN PHYSIQUE</b>								
Poids, taille,	X		X***	X***	X***	X***	X***	X***
Indice de performance ECOG	X		X	X	X	X	X	X
Signes vitaux	X		X	X				
Données démographiques et antécédents médicaux	X							
Traitements concomitants	X		X	X	X	X	X	X
Innocuité, toxicité	X		X	X	X	X	X	X
<b>EXAMEN PARACLINIQUE</b>								
CT-scan thoracique, abdominal et pelvien, IRM abdomino-pelvienne et CT-scan thoracique, ou PET-scan au FDG	X*				X	X		X <sup>β</sup>
Scintigraphie osseuse	X*				X	X		X
<b>EXAMENS BIOLOGIQUES</b>								
Hémogramme complet, plaquettes	X		X	X	X	X	X	
Fonction hépatique (ASAT, ALAT)	X							
Fonction rénale (clairance de la créatinine)	X							
<b>QUESTIONNAIRE DE QUALITÉ DE VIE</b>								
QLQ-C30	X			X	X	X		X <sup>#</sup>
BCI	X			X	X	X		X <sup>#</sup>
<b>ÉTUDES ANCILLAIRES</b>								
Échantillon de sang pour l'évaluation RILA			X <sup>§</sup>					
Echantillons tumoraux	X							

(\*) Bras expérimental : dans les 60 jours avant la radiothérapie ; bras standard : dans les 60 jours avant la randomisation (§). Échantillon de sang unique avant la radiothérapie – Bras expérimental uniquement ; (#) Chaque année à M12, M24, M36, M42 et M60 ; (\*\*) Des visites de suivi auront lieu avant et après la progression de la maladie pendant au maximum 5 ans ; (β) Au moins tous les 6 mois. (\*\*\*) sauf la taille qui est mesurée uniquement à la visite initiale.