

RESUME DE L'ETUDE N° F-LEU-100

Titre de l'étude :

Efficacité et tolérance de l'acétate de cyprotérone versus acétate de médroxyprogestérone versus venlafaxine LP dans le traitement des bouffées de chaleur induites par la leuproréline LP 11,25 mg chez les patients traités pour un adénocarcinome de la prostate. Etude multicentrique nationale, randomisée, en double aveugle.

Méthodologie de l'étude :

Essai de phase IIIb, multicentrique, national, randomisé, en double aveugle. Les patients sont inclus à la visite V0 qui correspond au début de traitement par leuproréline. A la fin du 6^{ème} mois (visite V1), les patients qui répondent aux critères d'éligibilité seront randomisés pour recevoir l'un des 3 traitements à l'étude : acétate de cyprotérone ou acétate de médroxyprogestérone ou venlafaxine, pour une durée de 10 semaines. Des visites d'évaluation interviennent à M0 (V0), M6 (V1) puis après 4, 8 et 12 semaines après la visite de randomisation V1.

Objectifs de l'étude :

Objectif principal :

Comparer l'efficacité de 3 médicaments (acétate de cyprotérone, acétate de médroxyprogestérone, venlafaxine) dans le traitement des BDC induites par la leuproréline LP 11,25 mg chez des patients souffrant d'un cancer de la prostate : fréquence et intensité des bouffées de chaleur.

Objectifs secondaires :

Evaluer dans chaque groupe de traitement :

- le profil de tolérance des médicaments à l'étude,
- l'impact du traitement sur la qualité de vie des patients et leur satisfaction,
- l'évolution de la fréquence et de l'intensité des BDC après 4 et 8 semaines de traitement,
- la proportion de patients qui souhaiteraient poursuivre le traitement après la fin de l'étude.

Critères de sélection :

Critères d'inclusion : (visite V0)

- a. Patient porteur d'un adénocarcinome prostatique histologiquement prouvé,
- b. Patient devant débuter un traitement par agoniste de la GnRH pour une durée d'au moins 1 an,
- c. Indice de Karnofsky \geq 70%,
- d. Patient qui, après avoir été clairement informé, a donné son consentement écrit pour participer à l'étude.

Critères de non-inclusion : (visite V0)

- a. Patient inclus dans un essai thérapeutique dans les 3 mois précédant la visite d'inclusion,

- b. Prescription de l'agoniste envisagée dans le cadre d'une hormonothérapie néo-adjuvante,
- c. Patient présentant des métastases osseuses symptomatiques,
- d. Patient déjà traité par hormonothérapie pour son cancer de la prostate ou devant recevoir un traitement hormonal autre qu'un agoniste de la GnRH (hors palliation du flare-up par antiandrogène),
- e. Patient dans l'incapacité de comprendre l'information délivrée concernant l'étude, de donner son consentement ou ayant refusé de signer le formulaire de consentement éclairé,
- f. Patient pour lequel le suivi risque de ne pouvoir être assuré dans les conditions prévues par le protocole ou dans l'incapacité de compléter les questionnaires d'auto évaluation,
- g. Diabète, affection sévère évolutive non équilibrée : rénale, hépatique, cardiovasculaire (notamment HTA non contrôlée), psychiatrique,
- h. Antécédents thromboemboliques ou affection thromboembolique concomitante,
- i. Patient ayant une insuffisance hépatocellulaire ou cytolyse hépatique (SGOT/SGPT > 3 fois la norme du laboratoire)
- j. Patient présentant une contre-indication à la prise d'un des médicaments de l'étude,
- k. Patient recevant une corticothérapie ou prescription concomitante d'inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) non sélectifs, inhibiteurs de recapture de la sérotonine, clonidine, gabapentine, véripriide, tibolone ou bêta-alanine (voir section médicaments prohibés page 39)
- l. Patient en cours de traitement médicamenteux pour un épisode dépressif ou traité dans cette indication au cours des 2 années précédant l'inclusion,
- m. Patient avec des antécédents de galactosémie congénitale, de syndrome de mal absorption du glucose ou du galactose ou encore de déficit en lactase.
- n. Patient ayant présenté dans les 5 ans précédents un autre cancer à l'exclusion d'un épithélioma basocellulaire ou d'un carcinome in situ.

Critères de randomisation / Critères de non randomisation :

Critères de randomisation :

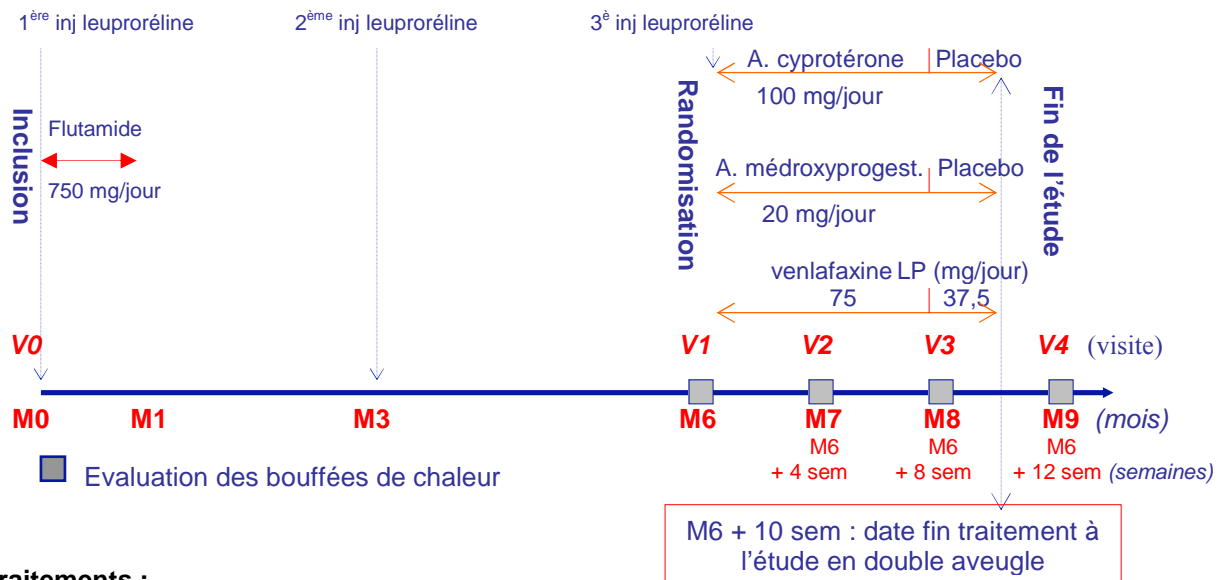
- Incidence des bouffées de chaleur ≥ 14 épisodes dans la semaine qui précède la randomisation **et/ou** survenue de bouffées de chaleur induisant une plainte importante du patient **avec une demande spontanée de traitement** de sa part.

Critères de non randomisation :

- Patient rapportant une incidence de bouffées de chaleur < 14 épisodes dans la semaine qui précède la randomisation **et** une plainte jugée faible ou modérée, ne nécessitant pas de traitement selon l'évaluation de l'investigateur,
- Progression de la maladie (biologique et/ou clinique) au cours des 6 mois précédant la randomisation, nécessitant une modification de la prise en charge du cancer de la prostate,
- Patient non compliant aux procédures et/ou aux traitements du protocole,
- Patient ayant arrêté prématurément l'étude avant la randomisation,

- Refus du patient de poursuivre l'étude,
- Contre-indication à la prise d'un des 3 médicaments à l'étude,
- Patient recevant une corticothérapie ou prescription concomitante d'inhibiteurs de la mono amine oxydase (IMAO) non sélectifs, inhibiteurs de recapture de la sérotonine, clonidine, gabapentine, véripriide, tibolone ou bêta-alanine

Schéma de l'étude :



Traitements :

- En ouvert :
 - leuproréline LP 11,25 mg : 1 injection tous les 3 mois (2 administrations avant randomisation et 1 après).
 - flutamide : prévention du flare-up : 3 comprimés à 250 mg/jour pendant 1 mois à compter de la visite V0.
- En double-aveugle :

Pour respecter la procédure de double aveugle, les 3 médicaments testés et alloués après randomisation feront l'objet d'un masquage et du placebo sera fourni pour uniformiser le nombre de prises dans chacun des groupes de traitement. Les 3 médicaments à l'essai ainsi que le placebo seront conditionnés dans des gélules de taille, de couleur et d'aspect identiques. Tous les patients, quel que soit le bras de randomisation, recevront le même nombre de gélules par jour à compter de la randomisation (visite V1) :

- Période M6 à M6 + 8 semaines, soit de la visite V1 à la visite V3 : 2 gélules le matin, 1 le soir
 - soit Acétate de cyprotérone (**Androcur® 50 mg**) ou similaire : 100 mg/jour en 2 prises per os
 - soit Venlafaxine (**Effexor® LP 37,5 mg**) ou similaire : 75 mg/jour en 1 prise per os
 - soit Medroxyprogestérone (**Gestoral® 10 mg**) ou similaire : 20 mg/jour en 2 prises per os.

➤ Période M6 + 8 semaines à M6 + 10 semaines : 1 gélule le matin

En raison de la nécessité de prévenir le syndrome de sevrage dans le groupe venlafaxine et pour préserver le double aveugle, entre M6 + 8 semaines et M6 + 10 semaines, les patients recevront de façon masquée, selon le groupe de traitement :

- Groupe venlafaxine : 1 gélule/jour de venlafaxine LP 37,5 mg (soit une décroissance de dose de 50%)
- Groupes acétate de cyprotérone et acétate de médroxyprogestérone : 1 gélule/jour de placebo.

Critères d'évaluation :

Efficacité :

Critère de jugement principal :

- Score de BDC à la semaine 4 de traitement après randomisation (variation du score moyen par rapport à l'évaluation de la visite de randomisation V1, expression en pourcentage).

Critères de jugement secondaires :

- Fréquence des BDC à la semaine 4 de traitement après randomisation = V2 (variation de la fréquence moyenne par rapport à l'évaluation de la visite de randomisation V1, expression en pourcentage)
- % de patients présentant à la semaine 4 de traitement une régression de plus de 50% du score des BDC et de ceux ayant une régression complète par rapport à l'évaluation de la visite de randomisation V1,
- % de patients présentant une régression du degré de la plainte exprimée concernant les BDC par rapport à l'évaluation de la visite de randomisation V1,
- Score de BDC à la semaine 8 de traitement = V3 (variation du score moyen par rapport à l'évaluation de la visite de randomisation V1 et expression en pourcentage),
- Evolution de la variation du score de bouffées de chaleur entre la semaine 4 (V2) et la semaine 8 (V3) de traitement,
- Evolution de la variation de la fréquence de bouffées de chaleur entre la semaine 4 (V2) et la semaine 8 (V3) de traitement,
- % de patients qui souhaiteraient poursuivre le traitement à la fin de la semaine 10 (V4),
- % de patients qui souhaiteraient reprendre le traitement à la fin de la semaine 12,
- Impact du traitement sur la qualité de vie à chaque visite (questionnaire de qualité de vie de l'EORTC, QLQ C-30, version 3)

Tolérance :

Evènements indésirables rapportés par les patients et évolution des signes vitaux, à l'exclusion des BDC.

Effectif des patients et centres :

Patients inclus : 914

Patients randomisés : 117/bras soit 351 au total.

Centres investigateurs : 140 centres d'urologie, de radiothérapie et d'oncologie en France.

Calendrier prévisionnel :


Première visite du premier patient : Février 2004

Dernière visite du dernier patient : Décembre 2007

Durée des inclusions : 36 mois

Durée de l'étude : 45 mois

Calendrier des visites de l'étude

Investigation	Inclusion	Random	Visite de suivi 1	Visite de suivi 2	Pas de visite	Visite de fin d'étude
Mois de traitement	M0	M6	M6 + 4 sem	M6 + 8 sem	M6 + 10 sem	M6 + 12 sem
Visites	V0	V1	V2	V3		V4
Consentement éclairé	X					
Critères d'inclusion/d'exclusion	X					
Critères de randomisation		X				
Données démographiques	X					
Antécédents Pathologies et traitements associés	X					
Caractéristiques de la maladie	X					
Examen clinique : Signes vitaux, Karnofsky	X	X	X	X		X
Questionnaire qualité vie	X	X	X	X		X
Questionnaire BDC		X	X	X		X
Remise des coffrets de traitements	X <i>M0-M5</i>	X <i>M6-M9</i>				
Récupération des coffrets de traitement		X <i>M0-M5</i>				X <i>M6-M9</i>
Période de traitement en double aveugle (si patient randomisé)						
Evènements indésirables modification des traitements		X	X	X		X