

Résumé du protocole EORTC-1206-HNCG

Intitulé de l'étude	Étude randomisée de phase II évaluant l'efficacité et la tolérance de la chimiothérapie (CT) par rapport au traitement par suppression androgénique (TSA) chez les patients présentant un cancer des glandes salivaires (CGS) exprimant le récepteur aux androgènes (RA), récidivant et/ou métastatique
Objectif(s)	<p>Les deux principaux objectifs de l'étude sont :</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ Évaluer l'efficacité du TSA chez les patients naïfs de tout traitement qui présentent un CGS exprimant le récepteur aux androgènes (RA) récidivant et/ou métastatique. Le critère primaire d'évaluation de l'efficacité est la survie sans progression (SSP). ◆ Décrire l'effet du TSA chez les patients ayant déjà reçu un traitement qui présentent un CGS exprimant le RA récidivant et/ou métastatique. Le principal critère d'évaluation de l'efficacité est la réponse au traitement.
Méthodologie	<p>Il s'agit d'une étude de phase II multicentrique randomisée visant à évaluer l'efficacité et la tolérance de la chimiothérapie (CT) par rapport au traitement par suppression androgénique (TSA) chez les patients présentant un cancer des glandes salivaires (CGS) exprimant le récepteur aux androgènes (RA), récidivant et/ou métastatique</p> <p>L'étude inclut deux cohortes de patients : la <i>cohorte A</i>, qui est composée de patients naïfs de toute chimiothérapie ou d'immunothérapie, et la <i>cohorte B</i>, qui est composée de patients ayant déjà reçu un traitement.</p> <p><u>Cohorte A</u></p> <p>Les patients de la cohorte A seront randomisés selon un ratio 1:1 lors de leur admission à l'étude pour recevoir le TSA (administration unique de 3,75 mg de triptoréline une fois toutes les 4 semaines + 50 mg de bicalutamide tous les jours, le bicalutamide doit être commencé une semaine avant la triptoréline) ou la chimiothérapie standard</p> <p><u>Cohorte B</u></p> <p>Les patients qui ont déjà été traités par chimiothérapie et/ou immunothérapie seront simultanément recrutés dans la cohorte B et recevront le TSA (triptoréline + bicalutamide). Les patients de la cohorte A randomisés dans le bras témoin (groupe de chimiothérapie) auront également la possibilité d'entrer dans la cohorte B lors de la progression de la maladie. La cohorte B restera ouverte au recrutement jusqu'à ce que le traitement et le suivi (jusqu'à progression) des patients du groupe de</p>

	<p>chimiothérapie de la cohorte A soit terminé. Tous les patients de la cohorte A ou B seront inclus après la signature du formulaire de consentement éclairé. Le centre devra effectuer toutes les procédures liées à l'étude, notamment la revue centralisée du statut positif du RA des tissus dans un délai de 4 semaines (+/- 1 semaine) avant la randomisation (cohorte A) ou avant le début du traitement (cohorte B). Tous les critères d'éligibilité doivent être remplis avant que le patient puisse être randomisé/traité.</p> <p><u>Patients non éligibles au traitement à l'étude en raison de l'absence d'expression du RA</u></p> <p>Les patients qui ne sont pas éligibles à l'étude en raison de l'absence de l'expression du RA seront suivis à intervalles réguliers et un ensemble minimal de données sera recueilli.</p>
<p>Nombre de patients</p>	<p>Une technique de minimisation sera utilisée pour l'attribution aléatoire du traitement avec deux facteurs de minimisation : le schéma de chimiothérapie prévu (carboplatine-paclitaxel versus cisplatine-doxorubicine) et le statut métastatique (oui ou non).</p> <p>Il était initialement prévu de randomiser un total de 76 patients dans la cohorte A, 38 dans chaque bras. La fin du recrutement étant planifiée le 31 mars 2021, il est estimé que le nombre total final de patients inclus dans la cohorte A sera compris entre 54 et 67.</p> <p>Il est prévu d'inclure un nombre similaire de patients dans la cohorte B.</p>
<p>Diagnostic et principaux critères d'inclusion</p>	<p><i>Critères d'inclusion des patients lors de l'enregistrement :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ Diagnostic prouvé par examen histologique de cancer des canaux salivaires (CCS) en rechute et/ou métastatique ; adénocarcinome SAI ; et niveau d'expression du RA = 6 dans les noyaux des cellules néoplasiques lors de la relecture centralisée (veuillez consulter les procédures d'analyse du RA pour plus d'informations). Une quantité suffisante de tissus doit être disponible, provenant soit d'un échantillon tumoral archivé soit d'une nouvelle biopsie réalisée dans le cadre de cette étude, puis envoyée pour une relecture centralisée et ceci pour les patients des deux cohortes ; ◆ Présence d'au moins une lésion mesurable unidimensionnelle par tomodensitométrie ou IRM selon les critères RECIST, version 1.1 (lésion cible). Une lésion déjà traitée par radiothérapie peut être choisie comme lésion cible uniquement si la progression de la lésion concernée a été démontrée pendant ou après la radiothérapie ; ◆ Absence de tumeur hémorragique pour les patients devant être traités par carboplatine ◆ Patients âgés de 18 ans ou plus ; ◆ Indice de performance ECOG 0-1 ; ◆ Absence de toute circonstance psychologique, familiale, sociale ou géographique pouvant interférer avec le respect du protocole de l'étude

	<p>et du calendrier de suivi ; de telles circonstances doivent être abordées avec le patient avant son enregistrement dans l'essai ;</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ Avant l'enregistrement du patient, consentement éclairé et signé par le patient, dans le respect des BPC-ICH et des réglementations nationales. <p><i>Critères d'exclusion concernant tous les patients lors de l'enregistrement :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ Femmes enceintes ou allaitant ◆ Tumeur hémorragique pour les patients devant être traités par carboplatine ◆ Anomalies cardiaques démontrées par les éléments suivants : <ul style="list-style-type: none"> ◆ antécédents récents d'insuffisance cardiaque congestive ◆ angor instable au cours des 3 derniers mois ◆ arythmie cardiaque ◆ infarctus du myocarde ◆ antécédents d'allongement de l'intervalle QT ou prise de médicaments susceptibles d'allonger l'intervalle QT ◆ Accident Vasculaire Cérébral ◆ Accident Ischémique Transitoire au cours des 6 derniers mois ; ◆ Antécédents de toxicité cardiaque induite par une autre anthracycline ou exposition précédente à une dose cumulée maximale d'une autre anthracycline pour les patients devant être traités par doxorubicine ◆ Antécédents de réactions allergiques attribuées à des composés dont la composition chimique ou biologique est similaire au cisplatine/carboplatine, au paclitaxel, à la doxorubicine, au bicalutamide ou à la triptoréline ◆ Médication concomitante avec terfénaire, astémizole ou cisapride ◆ Utilisation de phénytoïne ◆ Antécédent d'un autre cancer actif au cours des cinq dernières années hormis un cancer de la peau non mélanome ou un carcinome in situ du col de l'utérus ; ◆ Les patients qui présentent une lésion osseuse ou une lésion cérébrale comme unique site de la maladie sont exclus ; les métastases cérébrales sont autorisées en cas de maladie systémique, mais doivent avoir été traitées au moins 4 semaines avant le recrutement et doivent être stables après celui-ci ; ◆ Les patients ayant reçu un vaccin contre la fièvre jaune sont inéligibles ◆ Patients dont un membre de la famille proche (ex., conjoint(e), parent/tuteur légal, fratrie ou enfant) est présent dans le centre d'investigation clinique ou fait partie de l'équipe mandatée par le promoteur directement impliquée dans cet essai, sauf éventuel avis favorable de la part du CCP (par son président ou la personne désignée
--	---

	<p>par celui-ci) accordant une dérogation à ce critère pour des motifs spécifiques</p> <p>Les patients naïfs de tout traitement et les patients ayant déjà reçu un traitement seront recrutés dans deux cohortes distinctes, respectivement la cohorte A et la cohorte B. Les critères de sélection ci-dessous sont valides à la fois pour la cohorte A et pour la cohorte B :</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ Confirmation par relecture centralisée anatomopathologique d'une expression du RA ◆ Fonction adéquate de la moelle osseuse (au cours des 2 semaines précédant le début du traitement) : <ul style="list-style-type: none"> ◆ Numération leucocytaire $\geq 3,5/10^9/l$ ◆ Numération absolue de neutrophiles $\geq 1,5 \times 10^9/l$ ◆ Hémoglobine $> 10 \text{ g/dl}$ ou $> 6,20 \text{ mmol/l}$ ◆ Numération des plaquettes $\geq 100 \times 10^9/l$ ◆ Fonction hépatique adéquate (au cours des 2 semaines précédant le début du traitement) : <ul style="list-style-type: none"> ◆ AST $< 2,5$ fois la limite supérieure de la normale ◆ ALT $< 2,5$ fois la limite supérieure de la normale ◆ Bilirubine $< 1,5$ fois la limite supérieure de la normale ◆ Fonction rénale adéquate (au cours des 2 semaines précédant le début du traitement) : <ul style="list-style-type: none"> ◆ Créatininémie sérique ($\leq 1,3 \text{ mg/dl}$) ◆ Clairance de la créatinine calculée $\geq 60 \text{ ml/min}$ selon la formule standard de Cockcroft et Gault ◆ Fonction cardiaque adéquate démontrée par un ECG à 12 dérivations normal (réalisé en tripliqué) et fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) $\geq 50 \%$ normale (au cours des 2 semaines précédant le début du traitement) démontrée soit par échocardiographie, soit par scintigraphie cardiaque (scan MUGA) conformément aux recommandations nationales. ◆ Absence d'une toxicité non résolue, due à un traitement anticancéreux antérieur, de grade NCI CTCAE ≥ 2, à l'exception de l'alopecie et du vitiligo ◆ Les femmes en mesure de procréer doivent présenter un test de grossesse sérique négatif datant de moins d'une semaine avant l'administration de la première dose du traitement à l'étude et avant le début de chaque cycle. ◆ Les patients en âge/en mesure de procréer doivent utiliser, durant la période de traitement et pendant au moins six mois après la dernière administration du traitement à l'étude, des moyens de contraception
--	--

	<p>jugés adéquats par l'investigateur conformément aux recommandations du CFTG (<i>Clinical Trials Facilitation Group</i>). On entend par moyen de contraception efficace, tout moyen de contraception utilisé de manière régulière et appropriée dont le taux d'échec est faible (c'est-à-dire, inférieur à 1 % par an) ; les femmes ne doivent pas allaiter pendant cette étude.</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ Les moyens de contraception efficaces comprennent l'abstinence sexuelle totale, la prise de contraceptifs combinés (associant un œstrogène et un progestatif) ou de contraceptifs uniquement progestatifs associés à une inhibition de l'ovulation, les dispositifs intra-utérins (DIU), les dispositifs intra-utérins à libération hormonale, la ligature bilatérale des trompes et la vasectomie chez le partenaire. ◆ Les patientes recevant le TSA doivent être informées de l'importance d'utiliser un moyen de contraception non hormonal. ◆ Les patients de sexe masculin devront être informés qu'outre les moyens précités, l'usage du préservatif est impératif. ◆ Les patients ne doivent pas participer à d'autres essais cliniques interventionnels dans les 4 semaines précédant le l'inclusion <p>Spécifique à la cohorte A :</p> <p>Aucune chimiothérapie ou immunothérapie antérieure pour une maladie récidivante/métastatique (une chimiothérapie antérieure administrée en même temps qu'une radiothérapie par le passé est autorisée, y compris une chimiothérapie par cisplatine, mais elle doit être terminée au moins 6 mois avant le recrutement).</p> <p>Spécifique à la cohorte B :</p> <p>Les patients qui ont reçu une chimiothérapie et/ou une immunothérapie pour une maladie récidivante et métastatique qui a progressé par la suite seront inclus dans cette cohorte.</p> <p>Remarque importante :</p> <p>Tous les critères de sélection doivent être respectés et, en cas de déviation, la discussion avec EORTC Headquarter et le coordinateur de l'étude est obligatoire.</p> <p>Les patients doivent être randomisés dans un délai de 4 semaines à compter de l'enregistrement (+/- 1 semaine).</p>
<p>Traitement</p> <p>Produit test, dose et mode d'administration</p> <p>Durée du traitement</p>	<ul style="list-style-type: none"> ◆ 50 mg de bicalutamide une fois par jour, à commencer une semaine avant la triptoréline ◆ Injection de 3,75 mg de triptoréline toutes les 4 semaines <p>Le traitement expérimental sera administré par cycle de 28 jours jusqu'à progression de la maladie</p>
<p>Traitement de référence, dose et</p>	<p>La chimiothérapie standard dans le bras témoin sera administrée par voie intraveineuse une fois toutes les trois semaines pendant 6 cycles au</p>

<p>mode d'administration</p>	<p>maximum. Deux schémas ont été sélectionnés : cisplatine en association avec doxorubicine et carboplatine en association avec paclitaxel.</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ L'association de cisplatine et doxorubicine sera administrée aux doses suivantes : <ul style="list-style-type: none"> ◆ Cisplatine à la dose de 75 mg/m² ◆ Doxorubicine à la dose de 60 mg/m² <p>une fois toutes les trois semaines jusqu'à progression de la maladie ou pendant 6 cycles au maximum</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ L'association de carboplatine et paclitaxel sera administrée aux doses suivantes : <ul style="list-style-type: none"> ◆ Carboplatine AUC 5 ◆ Paclitaxel à la dose de 175 mg/m² <p>une fois toutes les trois semaines jusqu'à progression de la maladie ou pendant 6 cycles au maximum.</p>
<p>Critères d'évaluation</p>	<p>Critère primaire d'évaluation de l'efficacité</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ <i>Cohorte A (patients naïfs de tout traitement) :</i> Survie sans progression selon les critères RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) version 1.1 et/ou du Groupe de travail sur les études cliniques portant sur le cancer de la prostate (PCWG2) (2007) pour les lésions osseuses, selon la première occurrence. ◆ <i>Cohorte B (patients ayant déjà reçu un traitement) :</i> Meilleure réponse globale définie selon les critères RECIST v 1.1 <p>Critères secondaires d'évaluation de l'efficacité</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ <i>Pour les patients naïfs de tout traitement :</i> Meilleure réponse globale définie selon les critères RECIST v 1.1 Survie globale (SG) ◆ <i>Pour les patients ayant déjà reçu un traitement :</i> Survie sans progression (PFS) Survie globale (SG) <p>Évaluation de la tolérance</p> <p>Tous les évènements seront consignés et classés par grade selon les critères CTCAE v 4.0 ; l'investigateur évaluera si ces évènements sont liés aux médicaments (possibilité raisonnable, absence de possibilité raisonnable) et cette évaluation sera consignée dans la base de données regroupant tous les évènements indésirables.</p> <p>Seul le grade le plus élevé par catégorie CTCAE sera consigné pour chaque cycle de traitement.</p> <p>La période de signalement commencera le jour de la randomisation (cohorte A) et le jour du début du traitement (cohorte B).</p>

<p>Méthodes statistiques</p>	<p>DESIGN STATISTIQUE</p> <p>Le design de la cohorte A utilise un design de Korn pour détecter un hasard ratio HR=0.5632 avec une erreur de Type 1 unilatérale de 10%, ce qui correspond à une augmentation de 15% du taux de survie sans progression à 6 mois, passant de 60% dans le bras contrôle à 75% dans le bras expérimental.</p> <p>Une technique de minimisation est utilisée pour l'attribution aléatoire du traitement avec deux facteurs de minimisation : le schéma de chimiothérapie prévu (carboplatine-paclitaxel versus cisplatine-doxorubicine) et le statut métastatique (oui ou non).</p> <p>PLAN D'ANALYSE STATISTIQUE</p> <p>Les critères d'évaluation de l'efficacité seront analysés principalement sur tous les patients éligibles. Les analyses des critères d'évaluation de l'efficacité seront effectuées sur tous les patients ayant commencé le traitement qui leur est attribué.</p> <p>Des analyses descriptives seront présentées pour chaque bras de la cohorte A et pour la cohorte B.</p> <p>Les critères d'évaluation du délai avant la survenue de l'évènement seront estimés selon la méthode de Kaplan-Meier. La durée médiane de survie sans progression et de survie globale et le taux de survie sans progression et de survie globale à 6 mois et à 1 an seront estimés.</p> <p>Le critère primaire d'évaluation de l'efficacité pour la cohorte A sera analysé selon le modèle de régression à risques proportionnels de Cox corrigé pour les facteurs de minimisation indiqués lors de la randomisation.</p> <p>Le risque relatif témoignant de l'effet du traitement sera affiché avec ses intervalles de confiance bilatéraux à 80% et 95%.</p> <p>Analyse inférentielle de la PFS :</p> <p>Deux hypothèses seront testées successivement pour le critère principal (PFS):</p> <ul style="list-style-type: none"> * supériorité d'H0: $HR \geq 1$ versus supériorité d'H1: $HR < 1$ et * non-infériorité d'H0: $HR \geq 1.357$ versus non-infériorité d'H1: $HR < 1.357$ (HR=1.357 correspond à une diminution de 10% de 60% à 50% du taux de survie sans progression à 6 mois). <p>Les conclusions suivantes seront tirées de ces résultats :</p> <ul style="list-style-type: none"> * Tout d'abord, le test de supériorité sera conduit dans la population éligible. Si l'hypothèse nulle d'absence de différence (p-value unilatéral < 0.10 d'après le test de Wald) est rejetée, ou de la même façon si la borne supérieure de l'intervalle de confiance bilatéral à 80% du HR (ADT versus CT) est < 1, alors nous pourrions conclure à la supériorité de l'ADT. * Si le test de supériorité n'est pas concluant, alors le test de non-infériorité sera conduit dans la population per-protocole. Si la borne supérieure de l'intervalle de confiance bilatéral à 80% du HR (ADT versus CT) est < 1.357, alors nous pourrions conclure à la non-infériorité de l'ADT.
-------------------------------------	--

	<p>* Si aucun de ces tests n'est concluant, alors ni la non-infériorité ni la supériorité de l'ADT comparée à la CT ne pourra être démontrée.</p> <p>Cette stratégie garantit un contrôle total du taux de l'erreur de type I dans l'essai.</p> <p>Critère primaire d'évaluation de l'efficacité pour la cohorte B: Les meilleures réponses globales seront répertoriées et le taux de réponse globale (RC+RP), avec des intervalles de confiance bilatéraux exacts à 95 %, seront calculés.</p>
<p>Recherche translationnelle</p>	<p>1. Les CCS positifs au RA et les adénocarcinomes SAI seront étudiés pour :</p> <ul style="list-style-type: none"> a) vérifier des similarités/différences en termes de modifications moléculaires et immunophénotypiques entre le CGS et les profils de cancer de la prostate cités b) identifier des biomarqueurs potentiels pour prédire une résistance du RA au traitement en termes de PFS c) effectuer un profilage comparatif de l'expression génétique et microARN entre les tumeurs positives au RA sensibles et les tumeurs positives au RA résistantes <p>2. Les CCS négatifs au RA et les adénocarcinomes SAI seront caractérisés biologiquement afin de générer des hypothèses quant à la croissance indépendante de la signalisation du RA.</p> <p>3. Les cas positifs et négatifs au RA, obtenus à partir de la détermination du statut du RA, feront l'objet d'une comparaison en termes de profilage d'expression génétique et de microARN.</p>