

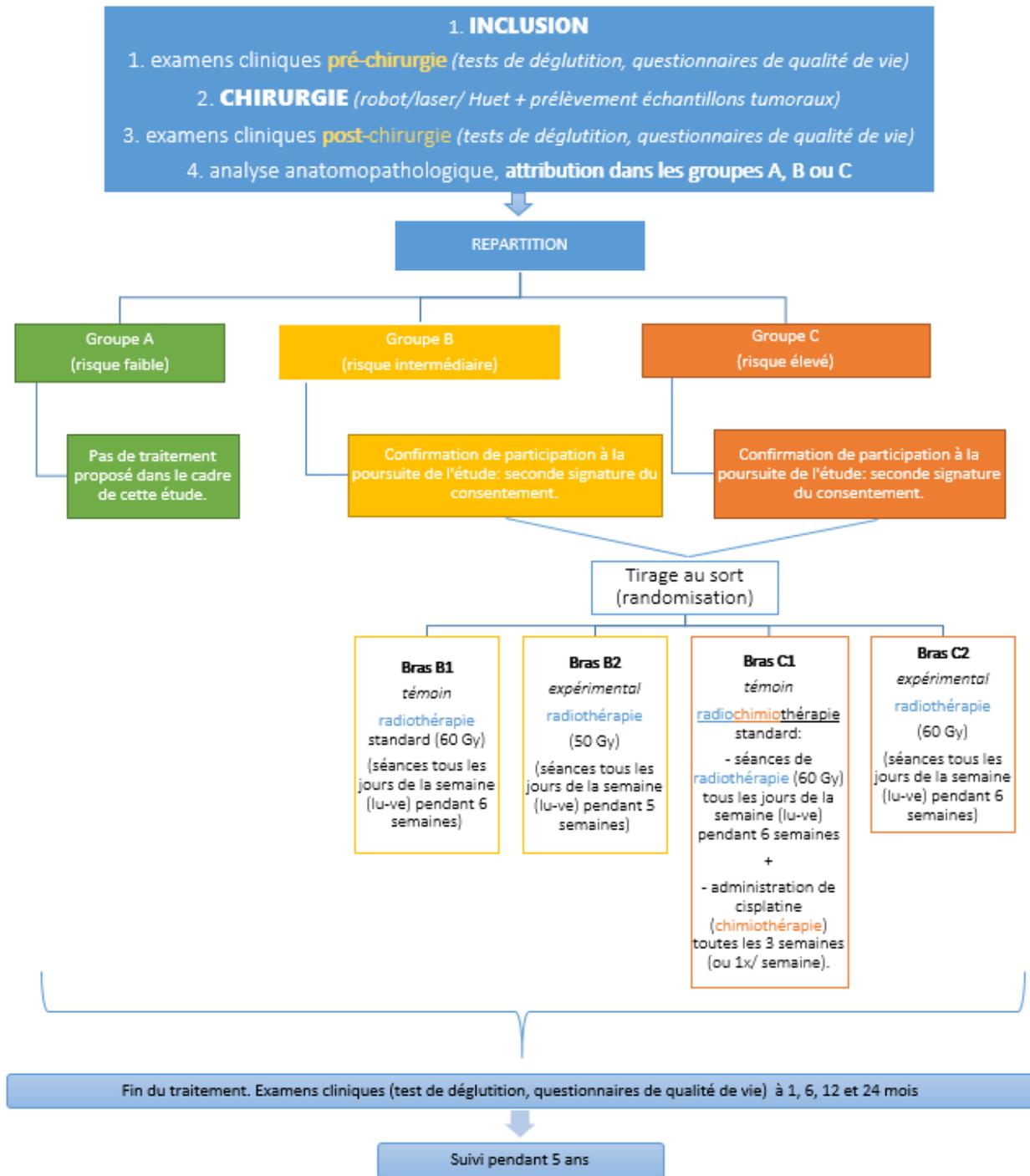
## RESUME DU PROTOCOLE ORL11 - PATHOS

| A) IDENTIFICATION DE L'ESSAI CLINIQUE  |   |
|--|---|
| Version du document (n° et date) : <b>v2.1 du 26-Jan.-2021</b>   |   |
| TITRE DE L'ESSAI : Etude de phase III, stratifiée sur le risque, évaluant la diminution d'intensité du traitement adjuvant, chez les patients ayant eu une chirurgie transorale pour un cancer de l'oropharynx HPV-induit. |   |
| TITRE ABREGE : Traitement adjuvant post-opératoire des tumeurs HPV-induites  |   |
| ACRONYME : <b>ORL 11 - PATHOS</b>  |   |
| Investigateur Coordonnateur : <b>Pr. Haïtham Mirghani</b>  |   |
| Investigateur Co-coordonnateur : <b>Dr. Pierre Blanchard</b>   |   |
| Nombre de centres estimés : <b>~10-15 en France</b>  | Nombre de patients estimés : <b>150 en France</b> |

| B) IDENTIFICATION DU PROMOTEUR   |  |
|--|--|
| <b>Promoteur</b> : <input type="checkbox"/> Unincancer <input checked="" type="checkbox"/> Autre, précisez :   |  |
| Université de Cardiff<br>30-36 Newport Road,<br>Cardiff CF24 0DE<br>Wales, United Kingdom  | <b>Groupe coordonnateur pour la France et représentant légal du promoteur dans l'Union Européenne :</b><br><br>UNICANCER<br>101, rue de Tolbiac<br>75654 Paris Cedex 13 (France) |
| ClinicalTrials.gov : <b>NCT02215265</b>  | N° de code promoteur : <b>SPON1610-17</b>  |
| <b>Personne à contacter</b> : Florence GARIC - Chef de projet - R&D UNICANCER<br>+33 (0)1 71 93 67 07 – <a href="mailto:f-garic@unicancer.fr">f-garic@unicancer.fr</a> |  |

| C) INFORMATIONS GENERALES SUR L'ESSAI :   |
|---|
| <b>INDICATION</b> : Carcinome épidermoïde de l'oropharynx HPV-induit  |
| <b>JUSTIFICATION DU BIENFONDE DE LA RECHERCHE</b> :   |
| <p>L'étude randomisée de phase III PATHOS a pour but d'étudier les bénéfices d'une réduction de l'intensité des traitements adjuvants après chirurgie transorale chez des patients atteints d'un cancer de l'oropharynx HPV-positif. PATHOS a été lancée en Octobre 2015 au Royaume-Uni en tant qu'essai de phase II. Depuis 2019, la phase III d'envergure internationale, prévoit d'inclure 1100 patients.</p> <p>Les patients seront opérés par chirurgie transorale (ou procédure de Huet) puis seront répartis en 3 groupes selon des critères histologiques de la pièce opératoire réséquée. Ensuite, les patients des groupes les plus à risque (« intermédiaire » et à « haut » risque) seront randomisés : dans chaque groupe, il y aura un bras témoin et un bras expérimental. La dose de radiothérapie sera réduite chez les patients présentant un niveau de risque intermédiaire et la chimiothérapie sera supprimée chez les patients à haut risque.</p> |

**METHODOLOGIE :**



Selon la 7<sup>ème</sup> édition de la classification TNM par l'UICC :

- **Groupe A:** patients dit à *bas* risque. Il s'agit de tumeurs pT1-T2 pN0-1 dont l'exérèse est au large (> 5mm) sans autre caractéristique histologique défavorable. Ces patients ne recevront pas de traitement adjuvant conformément aux standards actuels.
- **Groupe B:** patients dit à risque *intermédiaire*. Il s'agit des tumeurs classées T3 (avec ou sans autre facteur histologique défavorables) et des tumeurs T1-T2 avec des critères histologiques défavorables. Ces critères sont: présence de métastases ganglionnaires de stade pN2a ou pN2b, engainements péri-nerveux, embolies vasculaires, exérèse complète mais avec une marge du tissu sain comprise entre 1 et 5 mm. Ces patients seront randomisés entre le bras B1 (radiothérapie adjuvante à la dose de 60 Gy - bras de référence) et le bras B2 (radiothérapie adjuvante à la dose de 50 Gy - bras expérimental).

- **Groupe C:** patients dit à haut risque. Il s'agit des patients avec des marges de résection < à 1mm et / ou des adénopathies en rupture capsulaire. Ces patients seront randomisés entre le bras C1 (radio-chimiothérapie adjuvante - 60 Gy et 3 cures de cisplatine 100mg/m<sup>2</sup> (ou carboplatine) - bras de référence) et le bras C2 (radiothérapie seule à la dose de 60 Gy - bras expérimental).

**Note :** Pour tous les patients du groupe C, sur les régions à haut risque (marges < 1 mm et /ou extension extra capsulaire), les sites investigateurs pourront opter pour la radiothérapie avec boost intégré de 66 Gy pour un total de 33 fractions. Si le patient est randomisé dans le bras C1, et que le centre a choisi de booster la radiothérapie jusqu'à 66 Gy, alors :

| Sel de platine      | Posologie   |
|---------------------|---|
| <b>Cisplatine</b>   | - <u>si injection toutes les 3 semaines</u> (100 mg/m <sup>2</sup> de surface corporelle, le jour 1 de chaque cycle de 21 jours), administration sur 3 cycles en tout.<br>- <u>si injection toutes les semaines</u> (40mg/m <sup>2</sup> de surface corporelle), administration pendant 7 semaines (cycles) maximum.          |
| <b>Carboplatine</b> | Le cisplatine peut être substitué <b>dès le cycle 2</b> par le carboplatine :<br>- <u>si injection toutes les 3 semaines</u> (début au jour 22 de la RT) Carboplatine AUC 5 pendant 2 cycles.<br>- <u>si injection toutes les semaines</u> (début au jour 8 de la RT) Carboplatine AUC 2 pendant 6 semaines (cycles) maximum. |

*Les patients des groupes B et C seront stratifiés avant la randomisation par stade T, stade N, selon les antécédents tabagiques et par centre investigateur. Le ratio de randomisation des groupes B et C est 1 :1.*

**CO-OBJECTIF PRINCIPAL :**

- Démontrer que la fonction de **déglutition** peut être améliorée et les toxicités réduites après une chirurgie transorale pour un cancer de l'oropharynx HPV-positif, en réduisant l'intensité des protocoles de traitement adjuvant.
- Démontrer la non-infériorité d'une réduction de l'intensité des protocoles de traitement adjuvant en termes de **survie globale**.

**OBJECTIFS SECONDAIRES :**

- Uniformisation de la chirurgie transorale des carcinomes épidermoïdes de l'oropharynx, par une application rigoureuse des standards chirurgicaux.
- Uniformisation de l'évaluation des marges chirurgicales après la chirurgie transorale et l'examen anatomopathologique de l'échantillon tumoral prélevé (relecture centralisée), corrélé au statut HPV positif de cancer.
- Développement d'un outil standardisé et multidimensionnel permettant d'évaluer la déglutition pour les patients traités pour leur carcinome épidermoïde de l'oropharynx, qui serait utilisable par les orthophonistes sur les centres d'investigation.
- Développement d'un package RTTQA et d'un protocole RTMI (Radiothérapie par Modulation d'Intensité) pour les carcinomes épidermoïdes de l'oropharynx.
- Mise en place d'un programme de recherches translationnelles utilisant les échantillons biologiques prélevés dans le cadre de l'étude.

**CRITERES D'INCLUSION :**

- Carcinome épidermoïde cutané de l'oropharynx (histologiquement confirmé) **HPV-induit**.

*Sont considérés comme HPV positifs les cancers qui présentent une surexpression de p16 détectée par immunohistochimie **ET** dont la présence d'ADN HPV à haut risque oncogène a été détectée par une technique d'amplification (HR-HV Hybridation In Situ ou PCR).*

- Cancer de stade T1-T3, N0-N2b selon la UICC-AJCC TNM 7ème édition (ou stade T1-T3, N0-N1 selon la 8ème édition de la classification TNM de l'UICC).

*La détermination du stade TNM doit être basée sur des examens d'imagerie transversale réalisés dans les 10 semaines à compter de la date d'entrée dans l'étude.*

- Décision d'une équipe pluridisciplinaire de traiter par résection transorale primaire et curage ganglionnaire cervical.
- Patient éligible à la chirurgie et à la radiothérapie adjuvante.
- Hommes et femmes adultes  $\geq 18$  ans.
- Un consentement éclairé écrit, signé et daté doit être fourni avant toute procédure, prélèvements et analyses spécifiques à l'étude. En cas d'impossibilité physique de consentir, le consentement peut être attesté par un tiers i.e. une personne de confiance du participant (ce dernier doit être indépendant de l'investigateur ou du promoteur).
- Affiliation à un régime de sécurité sociale.
- Patient d'accord ET en mesure de se conformer aux visites programmées, au plan de traitement, aux bilans biologiques ET aux autres procédures de l'étude.

**Si la tumeur du patient est classée cT1-T2, N0, M0 celui-ci sera préférentiellement inclus dans l'essai TORPHYNX ou dans l'essai BEST OF dans les centres où l'étude PATHOS France et ces deux études sont lancées.**

Suite à la chirurgie, les patients répartis dans les groupes B & C seront de nouveau évalués pour vérifier que le traitement adjuvant est bien approprié, avant d'être randomisés dans les différents bras de traitement. Il peut être recommandé de faire une prise de sang dans les 4 semaines avant la randomisation si nécessaire. Le recueil d'un second consentement devra être obtenu pour ces deux groupes.

**Critères d'inclusion spécifiques pour le bras C :**

- Patient consentant pour être traité par chimiothérapie.
- Réserve de moelle osseuse suffisante pour la chimiothérapie (numération absolue des neutrophiles  $\geq 1.5 \times 10^9/L$  et numération plaquettaire  $\geq 100 \times 10^9/L$ ).
- Débit de Filtration Glomérulaire adéquat (clairance à la créatinine  $\geq 50$  ml/min).
- Les femmes en âge de procréer doivent présenter un test de grossesse sérique ou urinaire négatif ayant été réalisé dans les 7 jours précédant la randomisation et accepter d'utiliser des méthodes de contraception adéquates pendant toute la durée de l'étude et jusqu'à 6 mois après la fin du traitement par cisplatine/carboplatine.
- Les patients mâles doivent être vasectomisés ou utiliser une méthode de contraception adéquate pendant toute la durée de l'étude et jusqu'à 6 mois après la fin du traitement par cisplatine/carboplatine.

**CRITERES DE NON INCLUSION :**

- Carcinome épidermoïde cutané de l'oropharynx HPV-**négatif**.

*Un résultat négatif à l'immunohistochimie p16 exclut automatiquement un patient de l'essai. Si le test p16 initial est positif mais que l'hybridation in situ (ISH) ou l'amplification en chaîne par polymérase (PCR) ne démontre pas la présence de l'ADN du HPV à haut risque, le patient sera également exclu.*

- Tumeurs de stade T4 et/ou T1-T3 pour lesquelles une chirurgie transorale n'est pas réalisable.
- Atteinte ganglionnaire N2c-N3 selon la 7ème édition de la classification TNM de l'UICC/AJCC (ou atteinte ganglionnaire N2- N3 selon la 8ème édition de la classification TNM de l'UICC/AJCC).
- Patients pour lesquels une chirurgie transorale et un curage ganglionnaire cervical ne sont pas considérés comme le traitement de première intention.

- Patients fumeurs (actuellement) atteints d'une maladie de stade N2b (y compris fumeurs jusqu'à 6 mois avant le diagnostic), même s'ils sont HPV-positifs. Le vapotage est permis et doit être considéré comme un statut non-fumeur.
- Antécédent ou présence de problème médical connu ou sous-jacent susceptible d'altérer la fonction de déglutition et/ou antécédent de troubles de la déglutition avant l'apparition du cancer de l'oropharynx.
- Cancer métastatique, tel que déterminé par des examens radiologiques préopératoires de routine à des fins de stadification, p. ex. TDM du thorax et de l'abdomen supérieur ou TDM/TEP.
- Antécédent de tumeur maligne dans les 5 dernières années précédant l'inclusion dans l'essai, à l'exception des carcinomes cutanés baso-cellulaire ou carcinome in situ du col de l'utérus.
- Femmes fertiles, enceintes ou qui allaitent et qui n'utiliseront pas de contraception durant l'essai.
- Individus privés de liberté ou placés sous l'autorité d'un tuteur.
- Patients dans une situation psychologique, familiale, sociologique ou géographique qui empêche le respect du protocole de l'étude et du schéma de suivi ; ces situations doivent être évoquées avec le patient avant l'inclusion dans l'étude.

**Critères d'exclusion spécifiques pour le bras C :**

- Myélosuppression.
- Insuffisance rénale préexistante (GFR < 50 ml/min).
- Antécédents notables de problèmes cardiaques, d'artériopathies, ou tout autre état de santé qui exclut l'utilisation du cisplatine et de l'hydratation par voie intraveineuse.
- Trouble auditif cliniquement significatif qui affecte la vie quotidienne (tel que reporté par le patient) et/ou acouphènes préexistants.
- Neuropathie périphérique préexistante qui exclut l'utilisation du cisplatine.
- Hypersensibilité à la substance active des sels de platine ou à tout excipients listés dans leur RCP.
- Patient en état de déshydratation (une hydratation est nécessaire avant et après le traitement afin de prévenir une dysfonction rénale grave).

**CO-CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL :**

**Survie globale** (définie comme le temps entre la randomisation et le décès, quel qu'en soit la cause) et l'effet à long terme de la capacité fonctionnelle à **déglutir** telle que mesurée sur un panel d'évaluations qualitative et quantitative dont le score à l'inventaire M.D. Anderson sur la dysphagie (MDADI).

**CRITERES D'EVALUATION SECONDAIRES :**

- Fonction de déglutition mesurée par un panel d'évaluations qualitative et quantitative *telles que décrites ci-dessous dans les procédures.*
- Survie sans maladie (DFS), contrôle locorégional (LRC), métastases à distances (DM).
- Toxicité aiguë et tardive, évaluée à l'aide des critères NCI CTCAE version 4.03.
- Qualité de vie (questionnaires QLQ-C30 et QLQ-H&N35 de l'EORTC).

D) DESCRIPTION DES MEDICAMENTS

| Nom du médicament (DCI) | Forme pharmaceutique             | Voie d'administration | Posologie   |
|-------------------------|----------------------------------|-----------------------|---|
| Cisplatine              | Solution à diluer pour perfusion | intraveineuse         | <p>- <u>si injection toutes les 3 semaines</u> (100 mg/m<sup>2</sup> de surface corporelle le jour 1 de chaque cycle de 21 jours), sur 2 cycles en tout (si la dose de radiothérapie est 60 Gy) <i>ou</i> sur 3 cycles en tout (si la dose de radiothérapie est 66 Gy).</p> <p>- <u>si injection toutes les semaines</u> (40mg/m<sup>2</sup> de surface corporelle), pendant 6 semaines (si la dose de radiothérapie est 60 Gy) <i>ou</i> pendant 7 semaines (si la dose de radiothérapie est 66 Gy).</p>   |
| Carboplatine            | Solution pour perfusion          | intraveineuse         | <p>Le cisplatine peut être substitué <b>dès le cycle 2</b> par le carboplatine :</p> <p>- <u>si injection toutes les 3 semaines</u> (débuté au jour 22 de la RT) Carboplatine AUC 5 pour 1 cycle (si la dose de radiothérapie est 60 Gy) <i>ou</i> Carboplatine AUC 5 sur 2 cycles (si la dose de radiothérapie est 66 Gy).</p> <p>- <u>si injection toutes les semaines</u> (débuté au jour 8 de la RT) Carboplatine AUC 2 pendant 5 semaines (si la dose de radiothérapie est 60 Gy) <i>ou</i> Carboplatine AUC 2 pendant 6 semaines (si la dose de radiothérapie est 66 Gy).</p> |

Durée de traitement adjuvant : 6 à 9 semaines

## E) CONSIDERATIONS STATISTIQUES

### Calcul du nombre de sujets nécessaires :

Le co-critère d'évaluation principal de la phase III sera le MDADI à 12 mois et la survie globale (temps avant événement) à 3 ans.

### Survie globale

En partant du principe que :

1. le recrutement de la phase II et de la phase III dure 6,5 ans
2. le suivi continue pendant 4 ans supplémentaires
3. la survie globale dans les bras témoins est de 92 % à 3 ans
4. le taux d'abandon exponentiel courant est de 0,02

On estime que 574 patients et 94 événements seront nécessaires par randomisation afin de démontrer que la survie globale à 3 ans n'est pas inférieure à 87 % (marge de non-infériorité de 5 % à partir des 92 % du bras témoin (équivalent à un rapport de risque de 1,67), avec une puissance de 80 % et un risque alpha unilatéral de 5 % (calculs réalisés à l'aide de la version 3.0 nQuery+nTerim). Il est prévu que le recrutement pour la phase III de l'essai PATHOS continuera jusqu'à ce que les données de la phase II soient définitives.

### MDADI

Avec 574 patients randomisés et pour détecter une différence de 10 points au score MDADI avec écart type = 15 et un risque alpha bilatéral de 0,05, nous aurons une puissance de 99,99 %. Par conséquent, même si le MDADI est complètement indépendant de la survie globale, la puissance globale pour le co-critère d'évaluation sera de 80 %.

Le recrutement se poursuivra jusqu'à ce que 574 patients aient été randomisés dans le groupe C. Selon nous, ce nombre sera atteint lorsqu'environ 1 100 patients auront été recrutés avant une chirurgie. On s'attend à ce qu'un nombre moins important de patients soit recruté dans le groupe B mais nous envisageons de combiner les données avec l'essai ECOG 3311 (*n = 377, fin prévue en 2023, randomisation de patients présentant une pathologie « de risque intermédiaire » en vue de recevoir une dose de radiothérapie de 60 Gy en 30 fractions ou une dose de 50 Gy en 25 fractions, avec la survie sans progression (SSP) à titre de critère d'évaluation principal*) afin de renforcer les conclusions de non-infériorité du groupe B de l'essai PATHOS.

### Analyse statistique :

La population en intention de traiter (ITT) sera composée de l'ensemble des patients randomisés. La population per protocole sera composée de l'ensemble des patients ayant reçu au moins une dose de radiothérapie et, dans le bras C1, ayant reçu au moins une dose de chimiothérapie. Toutes les analyses seront réalisées principalement auprès de la population en ITT et des analyses de sensibilité seront menées chez la population per protocole pour les critères d'évaluation principaux de SG et MDADI. Toutes les analyses seront menées séparément dans le groupe B (en considérant l'effet du traitement entre les bras B1 et B2) et le groupe C (en considérant l'effet du traitement entre les bras C1 et C2).

La non-infériorité concernant la survie globale sera évaluée en considérant les intervalles de confiance relatifs au rapport de risque et en les comparant à la marge de non-infériorité. Si la limite supérieure est inférieure à 1,67, le bras de traitement sous radiothérapie avec intensité réduite du traitement (C2) sera jugé non inférieur au bras concurrent sous chimioradiothérapie (C1), et si la limite inférieure est supérieure à 1, il sera alors inférieur.

Nous utiliserons une régression linéaire pour évaluer l'effet du bras de traitement sur le score MDADI à 12 mois, et nous inclurons les variables de stratification de la randomisation et le score MDADI de référence dans le modèle. Les critères de SG et MDADI seront utilisés pour définir la réussite de l'étude, aucun ajustement pour une multiplicité n'est donc prévu.

Un plan d'analyse statistique détaillé sera élaboré avant la réalisation des analyses.

### Analyses de sous-groupe

En ce qui concerne les critères d'évaluation pour la déglutition, une analyse de sous-groupe par stade T, sous-site tumoral (amygdale, voile du palais et base de la langue) et technique chirurgicale (s'agissant des co-variables cliniques qui affectent la fonction de déglutition et susceptibles d'être les plus pertinentes) sera réalisée.

**F) MATERIELS BIOLOGIQUES COLLECTES POUR LA RBM**

Dans le cadre du programme de recherche translationnelle proposée par le promoteur (« PATHOS-TRANS »), pour chaque patient inclus dans l'étude, et qui aura donné son consentement, la pièce tumorale prélevée pendant la chirurgie sera envoyée à un laboratoire dédié au Royaume-Unis pour de futures analyses.

En parallèle, un programme de recherche **français** sera mis en place dans le but de comprendre le mécanisme biologique du développement du carcinome épidermoïde de l'oropharynx HPV-positif et sa réponse au traitement. Pour chaque patient inclus qui aura donné son consentement spécifique à cette recherche et dont le cancer sera confirmé comme HPV-induit :

- Un échantillon de **selles** et un échantillon **tumoral** (biopsie archivée, réalisée pour le diagnostic) seront collectés à baseline.
- Une des **pièces tumorales** réséquée pendant la chirurgie sera prélevée.
- Des échantillons **sanguins** seront collectés à baseline, puis à 3, 6, 12, 18 et 24 mois après la fin de la thérapie adjuvante.

**G) DUREE PREVUE DE L'ESSAI**

Période d'inclusion : 3 ans

PERIODE DE TRAITEMENT (chirurgie + traitement adjuvant) 3-5 mois.

Période de suivi : 5 ans

Durée globale de l'essai (période de suivi incluse) : 8 ans

**H) TABLEAU RECAPITULATIF DES INVESTIGATIONS**

Ci-après.

| Calendrier des soins  | baseline          | CHIRURGIE | Post-chirurgie   | Pré-randomisation           | TIRAGE AU SORT (randomisation); groupes B et C | Thérapie adjuvante : RT*-CT*                            | Suivi (tous les patients)   |  |
|---|-------------------|-----------|------------------|-----------------------------|--|---|---|--|
|   | tous les patients |           | 4 semaines après | patients des groupes B et C |  | radio(chimio)thérapie 5 à 7 semaines après la chirurgie | 2 à 6 semaines <b>post RT-CT</b><br>+5 à 7 mois <b>post RT-CT</b><br>+11 à 13 mois <b>post RT-CT</b><br>+22 à 26 mois <b>post RT-CT</b> | puis tous les ans pendant 3 ans (+/- 6 mois) <b>post RT-CT</b> |
| RT* = radiothérapie<br>CT*=chimiothérapie                               |                   |           |                  |                             |  |   |   |  |
| Signature du consentement   | x                 |           |                  | x                           |  |   |   |  |
| Vérification des critères de sélection (dont positivité HPV)            | x                 |           |                  |                             |  |   |   |  |
| Antécédents médicaux et bilan des traitements antérieurs reçus          | x                 |           |                  |                             |  |   |   |  |
| Questionnaires de qualité de vie, scores et test de déglutition à l'eau | x                 |           | x                |                             |  |   | x   |  |
| Examen anatomopathologique  |                   |           | x                |                             |  |   |   |  |
| Évaluation des complications  |                   |           | x                |                             |  |   |   |  |
| Examens cliniques et biologiques (dont test de grossesse)               |                   |           |                  | x                           |  |   |   |  |
| Audiogramme et examen neurologique                                      |                   |           |                  |                             |  | Avant chaque cycle de CT*                               |   |  |
| Évaluation des effets indésirables                                      |                   |           |                  |                             |  | Toutes les semaines pendant la RT* et à la fin de la RT | x   |  |
| Suivi clinique (standard)   |                   |           |                  |                             |  |   | x   | x  |
| <b>Analyses optionnelles</b>  |                   |           |                  |                             |  |   |   |  |
| Récupération de la biopsie de diagnostic (archivée) (France)            | x                 |           |                  |                             |  |   |   |  |
| Prélèvements sanguins (France)  | x                 |           |                  |                             |  |   | A 3, 6, 12, 18 et 24 mois.  |  |
| Prélèvement de selles (France)  | x                 |           |                  |                             |  |   |   |  |
| Recueil de pièces tumorales (PATHOS-Trans (Royaume-Unis) et France)     |                   | x         |                  |                             |  |   |   |  |