

SYNOPSIS PROTOCOLE PEMBRO-METART

A) IDENTIFICATION DE L'ESSAI CLINIQUE	
NUMERO DE PROTOCOLE PROMOTEUR : UC-HNG-2007	
VERSION (NUMERO & DATE) : Version 2.0- daté du 6 Juillet 2021	
TITRE DE L'ETUDE : Essai randomisé évaluant la radiothérapie loco-régionale associée au pembrolizumab comparé au pembrolizumab seul chez des patients récemment diagnostiqués d'un carcinome épidermoïde de la tête et du cou avec métastases synchrones.	
PHASE : III	
TITRE DE L'ETUDE SIMPLIFIE : Etude sur l'efficacité d'un traitement par radiothérapie et pembrolizumab dans les cancers ORL métastatiques nouvellement diagnostiqués	
TITRE ABREGE : Pembro-MetaRT	
INVESTIGATEUR COORDONNATEUR : Dr. Yungan TAO	
NOMBRE DE CENTRES (ESTIME): 20	NOMBRE DE PATIENTS: 130

B) IDENTIFICATION DU PROMOTEUR	
NOM:	UNICANCER 101, rue de Tolbiac 75654 Paris Cedex 13 (France)
PERSONNE A CONTACTER:	M. NICOLAS DE SOUSA CARVALHO Chef de Projet R&D UNICANCER Phone: +33 (0)1 71 93 67 09 Fax: +33 (0)1 71 93 61 65 Email: n-de-sousa@unicancer.fr

C) INFORMATIONS GENERALES SUR L'ESSAI
INDICATION: Patients atteint d'un carcinome épidermoïde de la tête et du cou récemment diagnostiqué et confirmé histologiquement (cavité buccale, oropharynx, hypopharynx et larynx) et présentant au diagnostic des métastases à distance confirmés histologiquement (T1-4 N0-3 M1)
METHODOLOGIE: Essai de phase III en ouvert, randomisé et multicentrique
OBJECTIF PRINCIPAL: L'objectif principal de cette étude est de déterminer l'efficacité de la radiothérapie loco-régionale associée au pembrolizumab comparée au pembrolizumab seul chez les patients présentant un

carcinome épidermoïde de la tête et du cou (CETEC) récemment diagnostiqué avec un score combiné positif au PD-L1 (Combined Positive Score - CPS \geq 1) et des métastases synchrones, en termes de survie sans progression (SSP) à 1 an.

OBJECTIFS SECONDAIRES:

Les objectifs secondaires comprendront des comparaisons entre les deux groupes sur :

- L'efficacité en termes de :
 - Survie Globale (SG)
 - SSP à long terme
 - Qualité de vie (QoL)
 - Taux de réponse objective (réponse complète et réponse partielle) (TRO) à 18 semaines.
 - Progression loco-régionale
 - Progression à distance
 - Survie sans progression 2 (SSP2) (definition complete disponible dans la section relative aux critères secondaires)
- Les toxicités

OBJECTIFS ANCILLAIRES :

- Évolution des taux d'ADN tumoral circulant (ADNct) à baseline et pendant le traitement (à 9 semaines, 4 mois, 8 mois et 12 mois) et corrélation avec les résultats cliniques dans les deux bras de traitement.
- Etude de l'association entre la composition corporelle (masse corporelle grasseuse, masse corporelle maigre, masse musculaire, masse de graisse viscérale, masse de graisse sous-cutanée) à baseline et la SSP, la SG, et la toxicité.
- Biomarqueurs immunitaires prédictifs de la sensibilité ou de l'insensibilité au traitement par pembrolizumab dans les échantillons de tumeurs avant et après traitement (lésion primaire et métastase à distance) afin d'explorer les potentielles corrélations entre la réponse au traitement et l'environnement immunitaire/les réponses cellulaires antitumorales.
- Etude de l'association entre la radiomique de la lésion primaire, des métastases à distance, le contrôle tumoral et la survie.

CRITERES D'INCLUSION

1. Le patient doit avoir signé un formulaire de consentement éclairé écrit avant toute procédure spécifique à l'étude. Si le patient est physiquement incapable de donner son consentement écrit, une personne de confiance de son choix, indépendante de l'investigateur et du promoteur, pourra confirmer par écrit le consentement du patient
2. Carcinome épidermoïde de la tête et du cou (cavité buccale, oropharynx, hypopharynx et larynx) récemment diagnostiqué et confirmé histologiquement, avec métastases à distance au diagnostic (T1-4 N0-3 M1)

3. Eligible à un traitement par pembrolizumab en accord avec l'Autorisation de Mise sur le Marché européen.
4. Patient ≥ 18 ans
5. OMS : 0-1
6. Score CPS ≥ 1 pour la tumeur primitive (déterminé selon les pratiques du centre)
7. Les sujets doivent présenter au moins une lésion mesurable selon RECIST 1.1 afin de pouvoir évaluer l'efficacité
8. Fonction hématologique et des organes cibles adéquate, définie par les résultats des tests de laboratoire suivants, obtenus dans les 14 jours avant le début du traitement à l'étude :
 - a. Neutrophiles $\geq 1.5 \times 10^9/L$
 - b. Plaquettes $\geq 100 \times 10^9/L$
 - c. Hémoglobine ≥ 90 g/L
 - d. Aspartate aminotransferase (ASAT) et alanine aminotransferase (ALAT) $\leq 3 \times$ LNS (sauf en cas de métastases hépatiques où $\leq 5 \times$ LNS est autorisé)
 - e. Bilirubine $\leq 1.5 \times$ LNS
 - f. Albumine sérique ≥ 25 g/L
 - g. Clairance de la Créatinine ≥ 30 mL/min (calculée selon les directives institutionnelles ou selon les formules de Cockcroft-Gault ou MDRD)
 - h. Calcium sérique corrigé de ≤ 11.5 mg/dL ou ≤ 2.6 mmol/L
9. Les patients doivent accepter d'utiliser une contraception adéquate pendant toute la durée de l'étude et jusqu'à 4 mois après la dernière administration de pembrolizumab.
10. Les patients doivent être affiliés à un système de sécurité sociale

CRITERES DE NON INCLUSION

Les patients ne sont pas éligibles à l'essai s'ils répondent à l'un des critères suivants :

1. Métastases symptomatiques du SNC et / ou méningite carcinomateuse
2. Antécédent d'un autre cancer dans les 2 années précédant l'inclusion, à l'exception du carcinome basocellulaire de la peau complètement réséqué, ou d'un carcinome *in situ* entièrement traité
3. Radiothérapie antérieure au niveau de la région de la tête et du cou
4. Tout traitement antérieur ou actuel pour le cancer invasif de la tête et du cou. Cela inclura, sans s'y limiter, les inhibiteurs de la tyrosine kinase, tout anticorps monoclonal, la chimiothérapie, les immunothérapies par anti-PD-1/PD-L1 et anti-CTLA-4, la radiothérapie antérieure, ou l'utilisation de tout traitement expérimental
5. Symptômes loco-régionaux non contrôlés de grade ≥ 3 (selon le CTCAE v5.0) au niveau de la tête et du cou, y compris saignement, douleur, dysphagie (sonde d'alimentation autorisée) ou dyspnée (trachéotomie autorisée)
6. Syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA) connu
7. Infection active connue, y compris l'hépatite B ou l'hépatite C
8. Patient ayant reçu un vaccin vivant atténué dans les 28 jours précédant l'entrée dans l'essai

9. Femme enceinte ou allaitante
10. Maladie auto-immune active à l'exception du vitiligo, du diabète de type 1, de l'hypothyroïdie stabilisée par substitution hormonale, ou d'un psoriasis ne nécessitant pas de traitement systémique
11. Immunodéficience active ou thérapie par immunosuppresseur en cours
12. Maladie pulmonaire interstitielle symptomatique active
13. Maladie sévère qui, de l'avis de l'investigateur, à la suite de l'entretien médical, des examens physiques ou des examens de screening rendrait le patient inapte à l'inclusion dans l'essai
14. Tout(s) facteur(s) social(aux), personnel(s), géographique(s), médical(aux) et / ou psychologique(s) pouvant interférer avec l'observance du patient au protocole et / ou le suivi et / ou la signature du consentement éclairé
15. Greffe d'organe antérieure, y compris la greffe allogénique de cellules souche.
16. Toutes autres conditions médicales sévères, aiguës ou chroniques, y compris la colite, la pneumonie, la fibrose pulmonaire ou des troubles psychiatriques, y compris des idées suicidaires actives ou des anomalies de laboratoire, qui peuvent augmenter le risque associé à la participation à l'étude et qui, selon le jugement de l'investigateur, rendent le patient inapte à l'inclusion dans cette étude
17. Personne privée de liberté ou faisant l'objet d'une mesure de protection juridique ou incapable de donner son consentement
18. Patient ayant pris un médicament expérimental ou ayant utilisé un dispositif médical expérimental dans les 30 jours avant l'inclusion

CRITERE D'EVALUATION PRINCIPAL:

Le taux de survie sans progression (SSP) à un an. Le succès est défini comme un patient vivant à un an après la randomisation, sans progression (locale ou à distance) entre la randomisation et le suivi à un an. La progression de la maladie sera évaluée à l'aide des RECIST v1.1. Les patients perdus de vue avant un an, sans survenue de progression avant la date des dernières nouvelles, seront considérés comme étant en échec.

CRITERES D'EVALUATION SECONDAIRES:

Efficacité:

La survie Globale (SG) est définie comme la durée entre la date de la randomisation et la date du décès (quelle qu'en soit la cause).

La survie sans progression (SSP) est définie comme la durée entre la date de la randomisation et la date de la première progression (locorégionale ou à distance) ou du décès (quelle qu'en soit la cause), selon ce qui survient en premier. La progression sera évaluée à l'aide de RECIST v1.1.

La qualité de vie sera évaluée à l'aide de questionnaires auto-administrés (EORTC QLQ-C30 et QLQ H & N35) selon le tableau des investigations.

Le TRO est défini comme l'observation d'une réponse partielle (RP) ou complète (RC) à la semaine 18. L'investigateur évaluera la réponse objective à l'aide des règles RECIST v1.1.

La progression locorégionale est définie comme la durée entre la randomisation et la première progression locorégionale documentée évaluée selon RECIST v1.1.

La progression à distance est définie comme la durée entre la randomisation et la première progression à distance documentée évaluée selon RECIST v1.1.

La survie sans progression 2 (PFS2) est définie comme la durée entre la randomisation et la seconde progression tumorale (selon RECIST V1.1) lors du traitement suivant (administré après une première progression) ou le décès quelle qu'en soit la cause.

Les patients qui n'ont pas eu de progression pendant ou après le traitement initial sont considérés comme ayant eu un événement au moment du décès s'ils décèdent (qu'elle que soit la cause du décès) ou sont censurés au moment des dernières nouvelles s'ils sont en vie.

Les patients qui ont eu une progression pendant ou après le traitement initial sont considérés comme ayant eu un événement lorsqu'ils progressent à nouveau pendant ou après le traitement suivant (s'ils commencent un nouveau traitement, c'est-à-dire un troisième traitement, ils sont également considérés comme ayant eu un événement) ou lorsque ils meurent (qu'elle que soit la cause du décès) ou ils sont censurés à la date des dernières nouvelles s'ils sont vivants sans nouvelle progression après la première progression.

Tolérance:

La toxicité sera évaluée selon le tableau des investigations et gradée selon des critères de terminologie communs pour les événements indésirables (CTCAE v5.0).

CRITERES D'EVALUATION DES ETUDES ANCILLAIRES

- L'ADN tumoral circulant sera évalué par un panel NGS dédié (basé sur l'étude prospective PERSO-NECK en cours (NCT03896412), Clatot F, INSERM U1245 / Rouen, France).

- La composition corporelle sera déterminée à l'aide d'une base multi-coupes et automatique par une version du logiciel Anthropometer3D dédié au scanner thoraco-abdomino-pelvien (TAP) de diagnostic (Decazes P, J Digit Imag 2019) (Rouen, France).
- Biomarqueurs immunitaires prédictifs dans les échantillons de tumeurs pré-traitement / post-traitement (lésion primaire et métastases à distance)
- Radiomique de la lésion primaire et des métastases à distance

D) SCHEMA THERAPEUTIQUE

La randomisation, selon un ratio 1:1, sera effectuée avant la première administration du pembrolizumab et sera stratifiée selon :

- Le nombre de métastases (≤ 5 vs > 5)
- La localisation et le statut HPV déterminé par analyse p16 (cancer non oropharyngé [COP] ou COP p16 négatif versus COP p16 positif).

Le statut HPV sera déterminé selon la pratique locale. Un COP sera considéré comme induit par l'HPV lorsque la protéine p16 est surexprimée par IHC (avec une coloration nucléaire et cytoplasmique intense et diffuse dans plus de 70% des cellules tumorales).

Bras A (bras expérimental): Pembrolizumab 200 mg toutes les 3 semaines jusqu'à progression de la maladie (confirmée selon RECIST1.1) ou toxicité inacceptable. Le traitement par pembrolizumab ne devra pas être retardé en raison de la planification de la radiothérapie.

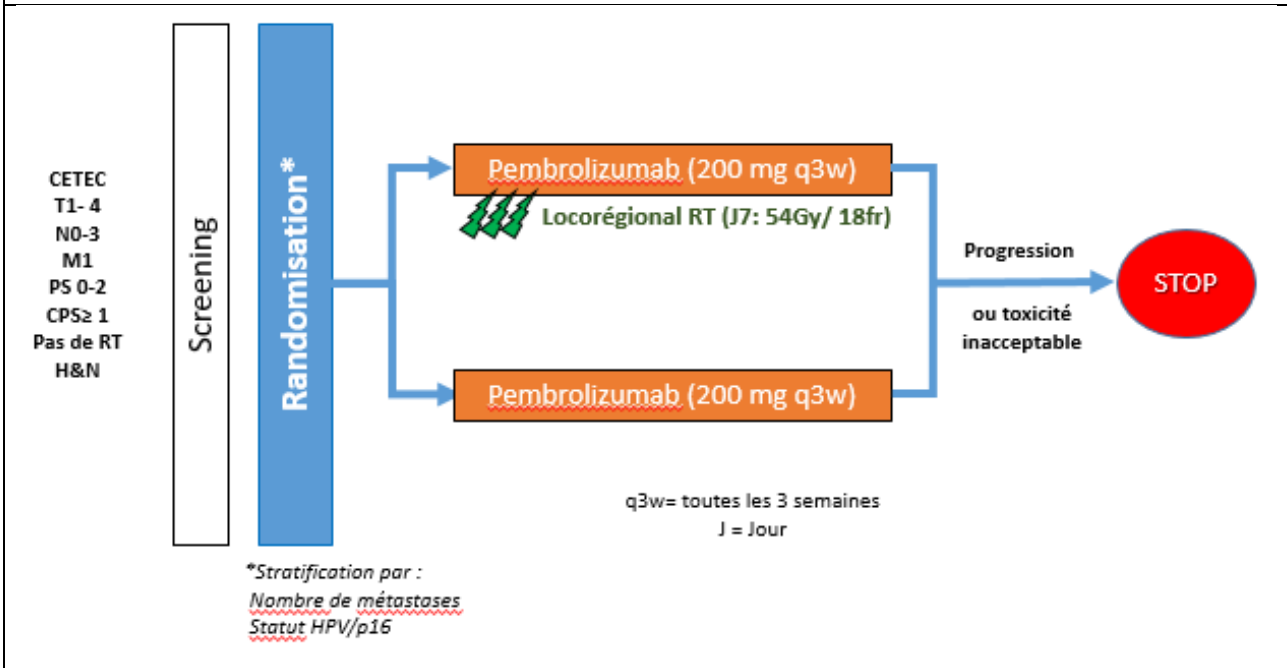
La radiothérapie loco-régionale (Bras A) débutera à J8 après la première administration de pembrolizumab (J1) (si elle est retardée, la RT devra être débutée au plus tard trois semaines après la première administration de pembrolizumab, c'est-à-dire avant la deuxième administration de pembrolizumab), à raison de 54 Gy/18 fractions dans la région de la tête et du cou. Le volume de RT comprendra uniquement la région tumorale loco-régionale impliquée et aucun volume prophylactique du cou ne sera nécessaire. D'autres cycles de pembrolizumab seront administrés pendant et après la radiothérapie.

Bras B (bras contrôle): Pembrolizumab 200 mg toutes les 3 semaines jusqu'à progression de la maladie (confirmée selon RECIST1.1) ou toxicité inacceptable.

Dans le bras B, une radiothérapie palliative au niveau de la tête et du cou (dose recommandée : 30 Gy / 10 fractions ou une dose biologiquement équivalente) peut être autorisée en cas de progression symptomatique, après discussion avec l'investigateur coordonnateur.

Dans les deux bras : La radiothérapie stéréotaxique pourrait être autorisée pour les lésions métastatiques en dehors de la région de la tête et du cou, si accessibles, à la discrétion de l'investigateur local, notamment en cas d'oligométastases (≤ 5 lésions) et sans progression des lésions locorégionales, après discussion avec l'investigateur coordonnateur.

Les doses par fractions recommandées sont : 45 Gy / 3 fractions pour les lésions pulmonaires ou hépatiques; 30 Gy - 33 Gy / 3 fractions pour les lésions cérébrales ou osseuses.



DUREE DU TRAITEMENT : 3,5 semaines pour la radiothérapie loco-régionale. Le pembrolizumab sera administré jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable

ESCALADE DE DOSE (SI APPLICABLE): Non Applicable

E) PLAN D'ANALYSE STATISTIQUE

NOMBRE DE PATIENT A INCLURE:

Selon le bras pembrolizumab seul avec CPS ≥1 de Keynote 048, le taux de SSP attendu à 1 an est de 20% (hypothèse nulle). En raison de l'importante efficacité précoce observée dans les études précédentes dans d'autres types de cancers (Gomez 2016 et 2019, Parker 2018, Zumsteg 2017), nous avons choisi une hypothèse alternative d'une SSP à 1 an de 45%. L'inclusion de 130 patients (65 par bras) permet une puissance de 86% et une erreur unilatérale de type I de 0,025.

ANALYSE STATISTIQUE:

Aucune analyse intermédiaire n'est prévue.

Les principales analyses des critères d'efficacité seront effectuées dans la population en intention de traiter (ITT).

L'analyse de toxicité sera effectuée dans la population de patients ayant reçu au moins une dose de traitement.

Le critère principal de SSP à 1 an sera analysé par un test du chi carré. Une analyse stratifiée sur les facteurs de stratification de la randomisation (nombre de métastases et statut p16) sera également réalisée (modèle logistique). Les patients perdus de vue avant un an, sans survenue de progression avant la date des dernières nouvelles seront considérés comme un échec pour l'analyse du critère principal.

F) ECHANTILLONS COLLECTES POUR LA RECHERCHE TRANSLATIONNELLE

➤ **Un échantillon de tissu tumoral FFPE** sera collecté pour les analyses d'immunohistochimie et pour l'extraction d'ADN total en vue des analyses NGS :

- Baseline: biopsie de la tumeur primaire (bloc FFPE ou des lames) et / ou biopsie d'une des métastases (bloc FFPE ou des lames) obtenue dans le cadre des soins médicaux standards.
- 4 mois après le début du traitement dans les deux bras, ce qui correspond à 3 mois après la fin de la RT (Bras A) ou plus tôt si progression :
 - Si réponse partielle: biopsie de la masse tumorale persistante (tumeur primitive et / ou métastases)
 - Si pas de réponse : biopsie de la tumeur primitive (bloc FFPE ou des lames) + biopsie des métastases (bloc FFPE ou des lames)

➤ **Echantillons de sang pour l'analyse d'ADNct**

- 2 X 10 mL seront collectés auprès des patients à baseline, 9 semaines, 4, 8 et 12 mois après randomisation

➤ **L'imagerie de prétraitement sera collectée :**

- Pour évaluer l'impact pronostique de la radiomique
- Pour analyser la composition corporelle

G) DUREE DE L'ETUDE

PERIODE D'INCLUSION: 3 ans

PERIODE DU TRAITEMENT A L'ETUDE : 3,5 semaine pour la RT loco-régional et jusqu'à progression ou toxicité inacceptable pour le pembrolizumab

PERIODE DE SUIVI : 5 ans, comprenant la période de traitement

DUREE JUSQU'A L'ANALYSE DU CRITERE PRINCIPAL: La première analyse du critère principal sera effectuée 4 ans après le début de l'inclusion (3 ans d'inclusion et 1 an de suivi du dernier patient inclus).

DUREE GLOBALE DE L'ETUDE (PERIODE DE SUIVI COMPRISE) : 8 ans

TABLEAU DES INVESTIGATIONS DE L'ETUDE

VISITE	Visite de selection	RANDOMISATION	C1			C2			CnJ1 ¹	Visite fin de TRT ⁷	Suivi ⁸
			S1	S2	S3	S1	S2	S3			
TRAITEMENTS DE L'ETUDE											
Pembrolizumab ¹ ,			X			X			X		
Radiothérapie (54 Gy /18 fractions) ² ,				X	X	X	X				
Signature du consentement éclairé											
Signature du consentement éclairé	X ³										
Critères d'inclusions/exclusions											
Critères d'inclusions/exclusions	X ³										
DEMOGRAPHIE											
Données démographiques	X ³										
Consommation de tabac	X ³										
Histoire de la maladie (diagnostic, traitements antérieurs, etc...)	X ³										
Analyse CPS	X ³										
Analyse p16 pour COP	X ³										
Autres antécédents médicaux pertinents	X ³										
Traitements concomitants principaux	X ³		X			X		X	X		
TOLERANCE/TOXICITE											
Examens cliniques											
Examen clinique complet (ECOG,Poids)	X ³		X			X		X	X		
Toxicités (Elirs)/ évaluation des EI (CTCAE v5.0)	X ³		X			X		X	X	X	
Tests biologiques											
Hématologie (Taux de neutrophiles, plaquettes, Hb)	X ⁴		X			X		X	X		
Fonction hépatique (AST, ALT, bilirubine, Albumine sérique)	X ⁴		X			X		X	X		
Fonction rénale (clairance de la créatinine), Calcium sérique	X ⁴		X			X		X	X		
Coagulation: PT/INR, PTT, TCA	X ⁴										
Fonction thyroïdique (TSH, T3 et FT4), cortisol	X ⁴			X				X	X		
Glucose à jeun, LDH, CRP, CPK	X ⁴			X				X	X		
Virologie: sérologie VIH, VHC et VHB	X ⁴										
Test de grossesse β-HCG ou test urinaire	X ⁵										

VISITE	Visite de selection		C1	C2	CnJ1 ¹	Visite fin de TRT ⁷	Suivi ⁸
Statut <i>PDL-1</i>	X ³						
EXAMENS PARACLINIQUES							
Scanner TAP	X ³	Toutes les 9 semaines					
Scanner ou IRM de la tête et du cou	X ³	Toutes les 9 semaines					
Scanner PET	X ⁶	Si indiqué					
QUESTIONNAIRES							
QLQ-C30 et QLQ-H&N35	X ⁴	4 mois après le début du traitement dans les deux bras, ce qui correspond à 3 mois après la fin de la RT (Bras A) et tous les 6 mois pendant les deux premières années puis tous les ans pour les 3 années suivantes.					
RECHERCHE TRANSLATIONNELLE⁹							
Biopsies de la tumeur primitive et des métastases	X ¹⁰				X ¹⁰		X ¹⁰
Echantillons sanguins	X ^{4;11}				X ¹¹		X ¹¹

1. Pembrolizumab 200 mg toutes les 3 semaines jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable
2. Patients du bras expérimental : la radiothérapie doit débuter à J8 après la première administration de pembrolizumab (J1). Si retardé, la radiothérapie devra débutée pas plus tard que 3 semaines après la première admnistration du pembrolizumab, c.a.d. avant la seconde administration du pembrolizumab si possible.
3. À réaliser dans les 28 jours maximum avant la randomisation
4. À réaliser dans les 14 jours avant la première administration de traitement
5. Test de grossesse pour les femmes en âge de procréer : Test urinaire ou sérique de β -HCG à réaliser dans les 72 heures précédant la première administration de pembrolizumab. Si les résultats des tests d'urine sont positifs ou ne peuvent être confirmés comme négatifs, un test de grossesse sérique sera nécessaire. Dans tous les cas, les résultats doivent être examinés avant de commencer le traitement de l'étude.
6. Dans les 6 semaines avant la randomisation.
7. Patients réaliseront une visite de fin de traitement à 28 jours (± 5 jours) après la dernière injection protocolaire de pembrolizumab.
8. Tous les 4 mois jusqu'à progression
9. Seulement pour les patients participant aux études ancillaires
10. Baseline: biopsie de la tumeur primitive (1 bloc FFPE ou des lames) et / ou biopsie d'une des métastase (bloc FFPE ou lames) obetnus dans le cadre du soin. 4 mois après le début du traitement dans les deux bras, ce qui correspond à 3 mois après la fin de la RT (Bras A) ou plus tot si progression : si réponse partielle : biopsie de la masse tumorale persistante (tumeur primitive et ou métastases) / si pas de réponse : biopsie de la tumeur primitive (bloc FFPE ou lames) + biopsie d'une des métastases (bloc FFPE ou lames)
11. 20 mL (2*10mL) de sang dans des tubes Streck ou Paxgene à baseline, à 9 semaine, 4 mois, 8 mois, et 12 mois