

1	Promoteur : GORTEC (Groupe d'Oncologie Radiothérapie Tête Et Cou) 4 Bis Rue Emile Zola, 37000 TOURS Chairman: Prof. Jean Bourhis	
2	Dénomination du(des) médicament(s) expérimental(aux) : Cisplatine à haute dose fractionné (100 g/m <sup>2</sup> J1 tous les 21 jours: HD-Cis)) concomitamment à la radiothérapie	
3	Dénomination de la (des) substance(s) active(s) : Cisplatine, Radiothérapie	
4	Titre complet de la recherche : Étude de phase II randomisée comparant deux schémas d'administration du Cisplatine en traitement exclusif des carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou non opérés ou non opérables, ou en traitement adjuvant postopératoire des formes à haut risque de récurrence (Étude GORTEC 2015-02 – CisFRad).	
5	Investigateur(s) <sup>1</sup> : - Investigateur coordonnateur : Dr Christian Borel, Département d'Oncologie Médicale, ICANS – Institut de Cancérologie Strasbourg Europe, 17 rue Albert Calmette – BP 23025 – 67033 Strasbourg, France - Nombre total d'investigateurs : 9	
6	Lieux de recherche et centres <sup>2</sup> : - France	
7	Publications <sup>3</sup> : C. Borel, X. Sun, A. Coutte, G. Bera, S. Zanetta, M. Alfonsi, G. Janoray, T. Chatellier, M. Garcia-Ramirez, E. Gherga, Y. Hammoud, N. Etienne-Selloum, A. Pechery, M.H. Girard-Calais, M. Velten, J-P. Pignon, M. Wanneveich, J. Bourhis. Standard versus fractionated high dose cisplatin concomitant with radiotherapy in locally advanced head & neck squamous cell cancer (LA-HNSCC): Results of the GORTEC 2015-02 CisFRad randomized trial. Ann Oncol 31(Supp 4), S660, 2020. DOI: <a href="https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.1029">https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.1029</a>	
8	Durée de la recherche :	9. Phase d'expérimentation clinique :
8.1	- date de la première inclusion : 3.12.2015	2
8.2	- date de la fin de participation de la dernière personne incluse dans la recherche : 10.05.2021	
10	Objectif principal et objectifs secondaires de la recherche : <u>Objectif principal</u> : Comparer la dose cumulée de Cisplatine administrée concomitamment à la radiothérapie dans le bras A de référence (Cisplatine 100 mg/m <sup>2</sup> J1 tous les 21 jours: HD-Cis) et dans le bras B expérimental (Cisplatine fractionné 25 mg/m <sup>2</sup> /J J1 à J4 tous les 21 jours: FHD-Cis). <u>Objectifs secondaires</u> : - Comparer les 2 bras de la radiothérapie en termes de: ▪ Profils de toxicités (NCI-CTC-AE 4.03) ▪ Profils pharmacocinétiques du Cisplatine ▪ Doses administrées par radiothérapie et la durée de l'irradiation ▪ Taux d'échec loco-régional 3 mois après la fin du traitement ▪ Survie sans échec loco-régional, la survie sans progression et la survie globale - Évaluer l'intérêt diagnostique et pronostique du Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL)	
11	Méthodologie de la recherche <sup>4</sup> : Phase II randomisée, ouverte, multicentrique, comparative	
12	Nombre de personnes s'étant prêtées à la recherche :	
12.1	- nombre de personnes prévues : 124	
12.2	- nombre de personnes analysées : 122	
13	Condition médicale ou pathologie étudiée et principaux critères d'inclusion et de non inclusion : Carcinomes des VADS localement évolués, non opérés ou opérés à haut risque de récurrence.	

<sup>1</sup> Si la recherche est multicentrique, indiquer le ou les noms des investigateurs coordonnateurs et le nombre total d'investigateurs.

<sup>2</sup> Indiquer le nombre de lieu(x) de recherches et de centres (s'il diffère du nombre de lieux).

<sup>3</sup> Préciser dans l'ordre : le nom des auteurs, le titre de la publication, le nom de la revue, l'année, le numéro du tome, les pages concernées.

<sup>4</sup> Préciser notamment si la recherche comporte un tirage au sort, si elle est comparative, en ouvert, en simple insu, en double insu, à groupes parallèles, en plan croisé, les types de comparateurs utilisés.

	<p><b>CRITERES D'INCLUSION</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Carcinome épidermoïde des voies aérodigestives supérieures de stade III ou IV: cavité buccale, oropharynx, larynx ou hypopharynx.</li> <li>2. Patient non opéré et/ou non opérable pour des raisons de non extirpabilité, d'extension loco-régionale, d'état général ou de condition médicale or Patient opéré dans les 8 semaines précédant la radiothérapie avec un haut risque de récurrence : marges chirurgicales non satisfaisantes (R1) et/ou envahissement ganglionnaire avec rupture capsulaire extension.</li> <li>3. Index d'activité selon l'OMS ≤ 2.</li> <li>4. Age ≤ 70 ans</li> <li>5. Fraction d'éjection ventriculaire gauche conservée &gt; 50%.</li> <li>6. Fonction rénale permettant l'administration du Cisplatine : clairance de la créatinine ≥ 60 ml/min (formule de Cockcroft).</li> <li>7. Fonction hématologique permettant l'administration d'une chimiothérapie: PNN ≥ 1500 cellules/μL; PI ≥ 100 000 cellules/μL; hémoglobine &gt; 9g/dL.</li> <li>8. Fonction hépatique satisfaisante: SGOT and SGPT &lt; 3N ; bilirubine totale &lt; 20 μmol/L; albumine &gt; 30 g/L; International Normalized Ratio (INR) &lt; 1.5.</li> <li>9. Indication d'irradiation cervicale bilatérale</li> <li>10. Soins stomatologiques adaptés.</li> <li>11. Signature du consentement éclairé.</li> <li>12. Les femmes et les hommes en âge de procréer doivent avoir accepté une contraception médicalement efficace pendant la durée du traitement et au moins 6 mois après l'arrêt du traitement à l'étude. Si une grossesse est déclarée par une patiente ou la partenaire d'un patient, elle doit être suivie pour connaître l'évolution de la grossesse.</li> </ol> <p><b>CRITERES DE NON INCLUSION</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Cancers du nasopharynx, des sinus ou des cavités nasales.</li> <li>2. Histologie autre qu'épidermoïde.</li> <li>3. Présence de métastases à distance.</li> <li>4. Indication de radiothérapie cervicale unilatérale</li> <li>5. Chimiothérapie systémique antérieure (néoadjuvante)</li> <li>6. Présence d'une infection nécessitant le recours aux antibiotiques par voie IV incluant tuberculose et infection par VIH.</li> <li>7. Insuffisance coronarienne, arythmie ou insuffisance cardiaque incontrôlées ou symptomatiques.</li> <li>8. Hypertension artérielle non contrôlée.</li> <li>9. Neuropathie périphérique grade &gt; 1.</li> <li>10. Vaccination contre la fièvre jaune et phénytoïne récente ou prévue Phénytoïne use.</li> <li>11. Antécédents de cancer dans les 5 années précédant l'entrée dans l'essai autre qu'un basocellulaire cutané ou un épithélioma in situ du col utérin.</li> <li>12. Femme enceinte, susceptible de l'être ou en cours d'allaitement.</li> <li>13. Impossibilité de se soumettre au suivi médical de l'essai pour des raisons géographiques, sociales ou psychiques.</li> </ol>
14	<p>Médicament(s) expérimental(aux) étudié(s)<sup>5</sup> (dénomination, dose, voie d'administration et numéros de lots) :</p> <p><u>fractionné (FHD-Cis) concomitamment à la radiothérapie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cisplatine : 25 mg/m<sup>2</sup>/j en IV de J1 à J4, J22 à J25 et J43 à J46 de la radiothérapie pendant 3 cycles de 21 jours chacun.</li> <li>• Radiothérapie: <ul style="list-style-type: none"> <li>- 70 Gy en 35 fractions de 2Gy pour les patients non opérés</li> <li>- 66 Gy en 33 fractions de 2 Gy en post opératoire</li> </ul> </li> </ul> <p>Technique : RCMI avec possibilité de boost intégré</p> <p>Tous les médicaments utilisés ont été commercialisés.</p>
15	<p>Durée du traitement<sup>6</sup> :</p> <p>7 semaines</p>
16	<p>Médicament(s) expérimental(aux) de référence<sup>7</sup> (dénomination, dose, voie d'administration et numéros de lots), le cas échéant :</p> <p><u>Standard Cisplatine à haute dose (HD-Cis) concomitamment à la radiothérapie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cisplatine: 100 mg/m<sup>2</sup> en IV à J1, J22 et J43 de la radiothérapie pendant 3 cycles de 21 jours chacun .</li> </ul>


<sup>5</sup> Répéter la section si la recherche porte sur plusieurs médicaments expérimentaux étudiés.

<sup>6</sup> Préciser, le cas échéant, pour chaque médicament expérimental étudié, la durée maximale de traitement pour la personne qui s'est prêtée à la recherche.

<sup>7</sup> Répéter la section si la recherche comporte plusieurs médicaments expérimentaux de référence.

	<ul style="list-style-type: none"> <li>Radiothérapie: <ul style="list-style-type: none"> <li>- 70 Gy en 35 fractions de 2Gy pour les patients non opérés</li> <li>- 66 Gy en 33 fractions de 2 Gy en post opératoire</li> </ul> </li> </ul> <p>Technique : RCMI avec possibilité de boost intégré</p> <p>Tous les médicaments utilisés ont été commercialisés.</p>
17	Critère(s) d'évaluation :
17.1	- d'efficacité : Dose cumulée de Cisplatine administrée. Autres critères : Doses administrées de radiothérapie; Durée de l'irradiation; Taux d'échec loco-régional 3 mois après la fin du traitement; Survie sans échec loco-régional; Survie sans progression ; Survie globale.
17.2	- de sécurité : Fréquence des toxicités acute (NCI-CTCAE v4.0) et tardive (RTOG/EORTC)
17.3	- autre(s) : Pharmacocinétiques du Cisplatine (Cmax and AUC); Changements dans les concentrations urinaires de NGAL (24h après la fin de la perfusion de cisplatine).
18	<p>Analyses statistiques :</p> <p>Une analyse de sensibilité a été réalisée per-protocole avec les patients ayant reçu au moins un cycle de cisplatine et pour lesquels tous les critères d'inclusion ont été validés.</p> <p>Pour les variables catégorielles, les comparaisons ont été effectuées par un test du Chi<sup>2</sup> ou par un test de Fisher le cas échéant.</p> <p>Pour les variables quantitatives, les comparaisons ont été effectuées par le test t de Student ou le test de Wilcoxon.</p> <p>Pour les données censurées, le test du log-rank a été utilisé.</p> <p>Tous les tests étaient bilatéraux avec un niveau alpha de 5 %. L'analyse du critère principal a été stratifiée en fonction du type d'indication de la TRC (définitive ou postopératoire).</p> <p>Les courbes de survie ont été estimées à l'aide de la méthode de Kaplan Meier. Le rapport des risques (HR) et l'intervalle de confiance à 95 % étaient basés sur l'estimation du modèle de Cox stratifié sur les modalités de la TRC.</p> <p>La première analyse a été réalisée à la date de clôture des données, le 15 juillet 2020.</p> <p>Une analyse de suivi supplémentaire pour les résultats dépendant du temps a été réalisée à la date limite du 23 mai 2022.</p>
19	<p>Résumé – conclusions de la recherche</p> <p>124 patients ont été randomisés entre le 3 décembre 2015 et le 10 avril 2018 : 65 patients ont été randomisés dans le bras de référence A (cisplatine standard à haute dose: HD-Cis) et 59 dans le bras expérimental B (cisplatine fractionné à haute dose: FHD-Cis).</p> <p>Le déséquilibre entre les deux bras s'explique par la randomisation par bloc de quatre stratifiés par centre et par type de chimio-radiothérapie (définitif ou postopératoire), certains centres ayant enrôlé peu de patients n'ayant pas complété leurs blocs.</p> <p>Deux patients ont été exclus de l'analyse car l'un était sous tutelle légale (bras HD-Cis) et l'autre a retiré son consentement (bras FHD-Cis).</p> <p>Ainsi,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>122 patients ont été inclus dans l'analyse ITT du critère principal et des résultats dépendant du temps.</li> <li>110 patients ont été inclus dans l'analyse per-protocole du critère d'évaluation principal car 10 patients n'ont pas respecté les critères d'inclusion et 2 patients n'ont pas reçu de cisplatine concomitant.</li> <li>119 patients ont été inclus dans l'analyse de sécurité car 3 patients n'ont pas reçu de cisplatine concomitant.</li> </ul> <p>19.1 - Résultats de l'évaluation de l'efficacité, le cas échéant :</p> <p>La <u>dose cumulative médiane de cisplatine</u> était de 291 mg/m<sup>2</sup> (intervalle interquartile [IQR]: 251 ; 298) dans le groupe FHD-Cis (n=58) et de 274 mg/m<sup>2</sup> (IQR : 198 ; 295) dans le groupe HD-Cis (n=64) (p = .054).</p> <p>La dose cumulée de cisplatine en trois catégories a montré des résultats similaires avec plus de patients dans le groupe ≥ 280 mg/m<sup>2</sup> (71% vs 50%) et moins dans le groupe &lt; 200 mg/m<sup>2</sup> (17% vs 31%) pour le bras FHD-Cis par rapport au bras HD-Cis.</p> <p>Le pourcentage de patients ayant reçu les trois cycles de cisplatine prévus était significativement plus élevé dans le groupe FHD-Cis: 81% vs 64,1% dans le groupe HD-Cis (p = .04).</p> <p>Dans la population per-protocole (PP), les résultats sur la dose cumulative médiane étaient similaires, mais la différence était significative (p = 0.02). Les autres résultats de l'analyse PP étaient également similaires à ceux de l'analyse ITT.</p> <p>L'<u>administration de la radiothérapie</u> a été similaire dans les deux bras, tant pour la dose totale que pour la durée. Le pourcentage de patients ayant subi une interruption de la radiothérapie était également similaire pour la modalité définitive, mais plus élevé dans le bras HD-Cis pour le groupe postopératoire (HD-Cis vs FHD-Cis: 70% vs 38%).</p> <p><u>Échec locorégional (LRF)</u>. Le suivi médian était de 48 mois (IQR : 41 ; 55) : 47 mois dans le groupe HD-Cis et 49 mois dans le groupe FHD-Cis (p = .08). Il y a eu 28 échecs locorégionaux: 14 dans chaque bras. Les taux d'échecs locorégionaux à 3 ans étaient de 28% (95%CI: 18-42) dans le groupe</p>



	<p>FHD-Cis et de 24% (95%CI : 15-39) dans le groupe HD-Cis. Le HR stratifié par type de CRT était de 1,09 (95%CI: 0,52-2,29).</p> <p>Il y a eu 64 événements : 29 dans le groupe FHD-Cis et 35 dans le groupe HD-Cis.</p> <p>Les taux de PFS à 3 ans étaient les suivants : 50% (95%CI : 37-62) dans le groupe FHD-Cis et 52% (95%CI: 39-63) dans le groupe HD-Cis. Le HR stratifié sur le type de CRT était de 0,93 (95%CI: 0,57-1,52).</p> <p><u>Survie sans progression (PFS).</u> Il y a eu 64 événements : 29 dans le groupe FHD-Cis et 35 dans le groupe HD-Cis. Les taux de PFS à 3 ans étaient les suivants: 50% (95%CI : 37-62) dans le groupe FHD-Cis et 52% (95%CI: 39-63) dans le groupe HD-Cis. Le HR stratifié sur le type de CRT était de 0,93 (95%CI : 0,57-1,52).</p> <p><u>Survie globale (OS).</u> Il y a eu 54 décès : 24 dans le groupe FHD-Cis et 30 dans le groupe HD-Cis. Les taux de SG à 3 ans étaient de 62 % (95%CI: 48-73) dans le groupe FHD-Cis et de 63 % (95%CI: 49-73) dans le groupe HD-Cis. Le HR stratifié par type de CRT était de 0,86 (95%CI: 0,50-1,47).</p> <p><u>Pharmacocinétiques du Cisplatine.</u> Le fractionnement de la dose de 100 mg/m<sup>2</sup> sur 4 jours a permis de diminuer la concentration maximale moyenne (Cmax) de 1 153 µg /L dans le bras HD-Cis à 851 µg/L à J1 et 814 µg/L à J4 dans le bras FHD-Cis (p &lt; .0001 et p = .0005, respectivement) et d'augmenter l'aire sous la courbe (AUC) moyenne de 3 789 µg x hr/L à 5 103 µg x hr/L (p = .003) du Cisplatine ultra-filtrable.</p>
19.2	<p>- Résultats de l'évaluation de la sécurité, le cas échéant :</p> <p><u>Toxicité acute.</u> Les différences étaient principalement hématologiques, en particulier la neutropénie. Le taux de neutropénie de grade 3-4 était de 27% (17/62) dans le groupe HD-Cis contre 9% (5/57) dans le groupe FHD-Cis. Le taux d'anémie de grade 3-4 a également augmenté dans le groupe HD-Cis : 13% (8/62) contre 0% (0/57) dans le groupe FHD-Cis. Deux thrombocytopénies de grade 3-4 ont été observées dans le groupe HD-Cis contre zéro dans le groupe FHD-Cis.</p> <p>En ce qui concerne l'élévation de la créatinine et la toxicité auditive qui pourraient être influencées par le fractionnement de la dose de cisplatine, il n'y avait pas de différences significatives. Cependant, l'élévation de la créatinine, tous grades confondus, était de 42% (26/62) dans le groupe HD-Cis contre 33% (19/57) dans le groupe FHD-Cis. En ce qui concerne la toxicité auditive, 46% des patients avaient un audiogramme anormal au départ, ce qui représente la plupart des toxicités de grade 1 rapportées. Si l'on considère les toxicités auditives de grade ≥ 2, il y en a eu sept dans le groupe HD-Cis contre trois dans le groupe FHD-Cis.</p> <p>Les toxicités les plus typiques de la combinaison CRT (à savoir la mucite et la dysphagie), n'ont pas été influencées par le fractionnement du cisplatine, à l'exception de la toxicité cutanée dans le champ d'irradiation, avec 12 toxicités de grade 3 dans le bras HD-Cis contre 4 dans le bras FHD-Cis.</p> <p>Globalement, il y a eu plus de patients avec au moins un événement indésirable de grade 3-4 dans le bras HD-Cis que dans le bras FHD-Cis : 69% (43/62) et 54% (31/57), respectivement.</p> <p><u>Toxicité tardive.</u> Les taux de patients présentant au moins une toxicité tardive de grade 3-4 étaient de 9 % (4/44) dans le groupe FHD-Cis et de 6 % (3/48) dans le groupe HD-Cis (p = 0,71).</p> <p><u>SAEs.</u> Le taux de patients ayant eu au moins une SAE était plus faible dans le groupe FHD-Cis, 21% (12/57), que dans le groupe HD-Cis, 34% (21/62). Quatre types d'événements ont été associés à 88 % des SAEs (FHD-Cis/HD-Cis): 6 neutropénies fébriles et/ou septiques ayant entraîné un décès toxique dans le groupe HD-Cis (2/4); 15 altérations aiguës de la fonction rénale ayant toutes conduit à une hospitalisation (5/10); 16 septicémies (6/10); 8 mucites et/ou dysphagies (4/4). Si l'on considère que les trois premiers types de SAE sont plus susceptibles d'avoir été influencés par le fractionnement du Cisplatine, il y a eu moins de patients présentant au moins une SAE d'intérêt particulier dans le groupe FHD-Cis que dans le groupe HD-Cis : 18% (10/57) contre 27% (17/62) respectivement.</p>
19.3	<p>- Conclusion :</p> <p>Les résultats de l'essai CisFRad GORTEC 2015-02 ont montré que l'administration fractionnée sur 4 jours (FHD-Cis), comparée à une administration standard de Cisplatine à haute dose (HD-Cis), en concomitance avec la radiothérapie, a permis d'augmenter significativement le pourcentage de patients recevant le troisième cycle de Cisplatine avec une dose cumulée plus élevée, tandis que la toxicité a été nettement réduite.</p> <p>Le régime de 4 jours de Cisplatine fractionné à haute dose (FHD-Cis) apparaît comme une alternative au régime standard, non seulement pour les patients dont l'éligibilité au HD-Cis est limitée, mais aussi pour ceux qui présentent un risque élevé et qui ont absolument besoin de doses cumulées élevées de Cisplatine.</p>
20	Date du rapport : 13.12.2023
21	Numéro EudraCT : 2012-004443-71
22	Date de transmission du rapport : 20.12.2023 Signature :  Nom / qualité : Dr. Jean Bourhis, Président GORTEC