

## SYNOPSIS Version n°1.0 – 18 Septembre 2023 ORL15 – SURVEILLE HPV

A) IDENTIFICATION DE L'ESSAI CLINIQUE	
<b>Numero de code promoteur du protocole : ORL 15</b>	
<b>Version (N° et date):</b> 1.0 – 18 Septembre 2023	
<b>Titre de l'essai :</b> SURVEILLE-HPV - Étude nationale, multicentrique, ouverte, randomisée, de phase II évaluant l'ADN circulant du HPV comme biomarqueur pour détecter la récurrence, afin d'améliorer la surveillance post-thérapeutique des cancers de l'oropharynx HPV-induits.	
<b>Phase (pour les essais médicament):</b> II	
<b>Titre de l'essai facilement compréhensible:</b>  Surveillance de l'ADN du papillomavirus humain circulant pour alléger le suivi post-traitement des patients atteints de cancers de l'oropharynx de bon pronostic.	
<b>Titre abrégé :</b> SURVEILLE-HPV	
<b>Investigateur Coordonnateur :</b> Pr. Haitham MIRGHANI	
<b>Nombre de centres:</b> 20	<b>Nombre de patients:</b> 420 inclus / 330 randomisés

B) SPONSOR IDENTIFICATION	
<b>PROMOTEUR :</b> <input checked="" type="checkbox"/> UNICANCER <input type="checkbox"/> AUTRE, PRECISEZ :	
<b>Nom :</b>	<b>UNICANCER</b> 101, rue de Tolbiac 75654 Paris Cedex 13 France
<b>Personne à contacter :</b>	Michaël CHEVROT Project Manager <b>R&amp;D UNICANCER</b> Tel: +33 (0)1 71 93 61 61 Email: m-chevrot@unicancer.fr

C) INFORMATION GENERALE SUR L'ESSAI
<b>INDICATION :</b> PATIENTS ATTEINTS D'UN CARCINOME EPIDERMOÏDE DE L'OROPHARYNX INDUIT PAR LE PAPILOMAVIRUS HUMAIN (HPV).

RATIONNEL (CONTEXTE, APPORT SCIENTIFIQUE) :

Les patients atteints d'un cancer de l'oropharynx induit à la suite d'une infection par un papillomavirus humain (HPV) ont un meilleur pronostic que les patients atteints d'un cancer de l'oropharynx lié à l'alcool et au tabac (soit un taux de survie globale à 5 ans de 80 à 85 % contre 40 à 50%), principalement en raison d'une plus grande sensibilité au traitement et à l'absence de second cancer. Cependant, le suivi de ces 2 types de cancers de l'oropharynx sont identiques quel que soit le statut HPV des patients.

La surveillance post-thérapeutique représente une charge importante en terme de ressources médicales et de coûts. La Société française d'ORL (SFORL) recommande une fréquence de 16 visites de consultation au cours des 5 années de surveillance post-thérapeutique.

Cette stratégie n'est pas efficace malgré la fréquence élevée des visites. En effet, la plupart des récurrences sont diagnostiquées en dehors des visites recommandées, sur la base de l'apparition de nouveaux symptômes cliniques. L'apparition de nouveaux symptômes cliniques reflète généralement une maladie avancée dont le pronostic est peu élevé et les options thérapeutiques limitées.

Les patients atteints d'un cancer de l'oropharynx HPV induit présentent des séquences d'ADN viral HPV dans leur noyau. Lors de la mort des cellules tumorales, l'ADN circulant (ADNct) du HPV est libéré dans le sang et peut donc être utilisé comme biomarqueur des cellules malignes HPV-positives.

De nombreuses études montrent que l'ADNct du HPV est détectable dans le sang chez la grande majorité des patients atteints de cancers de l'oropharynx HPV induit alors qu'il n'est pas présent chez les patients sains ou les patients infectés par le virus HPV.

A la suite du traitement, le taux d'ADNct du HPV devient indétectable dans le sang, témoignant d'une bonne réponse thérapeutique. Des études récentes ont montré que la valeur prédictive négative est très élevée (absence de récurrence aussi longtemps que le biomarqueur reste indétectable). Inversement, si un taux détectable d'ADNct du HPV persiste, la suspicion de récurrence de la maladie est élevée. L'étude de Chera et al. a montré que 15 patients sur 16 ayant eu 2 tests positifs consécutifs de l'ADNct du HPV ont récidivé (soit une valeur prédictive positive de 94%). Néanmoins, la plupart de ces études sont basées sur un échantillon de petite taille ou sur un suivi de courte durée.

Nous proposons une étude randomisée afin d'évaluer la pertinence de l'utilisation de l'ADNct du HPV comme biomarqueur pour détecter la récurrence de la maladie et permettre d'évaluer les coûts d'une surveillance grâce à ce biomarqueur.

Notre hypothèse est que :

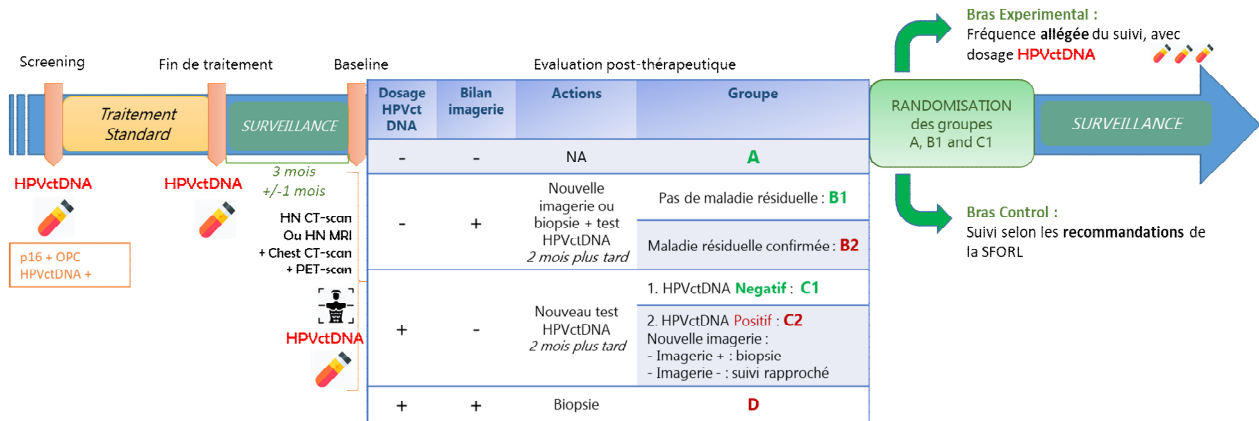
- des tests réguliers et fréquents de l'ADNct du HPV pourraient améliorer de manière significative la surveillance des patients à un coût raisonnable sans impacter leur qualité de vie.
- le nombre de visites pourrait être réduit pour les patients dont l'ADNct du HPV est indétectable et à l'inverse la fréquence des visites serait augmentée si son taux augmente dans le sang.

L'utilisation d'un tel biomarqueur pourrait améliorer significativement la surveillance post-thérapeutique chez des patients atteints d'un cancer de l'oropharynx HPV-induit.

Etant donné que 80% des patients HPV- positifs ont un taux de survie élevé à 5 ans, réduire la fréquence des visites semble raisonnable car elle serait suffisante pour surveiller les toxicités post-thérapeutiques. En revanche, une surveillance plus étroite est nécessaire pour les 20% des patients atteints de cancers de l'oropharynx HPV induit qui vont récidiver.

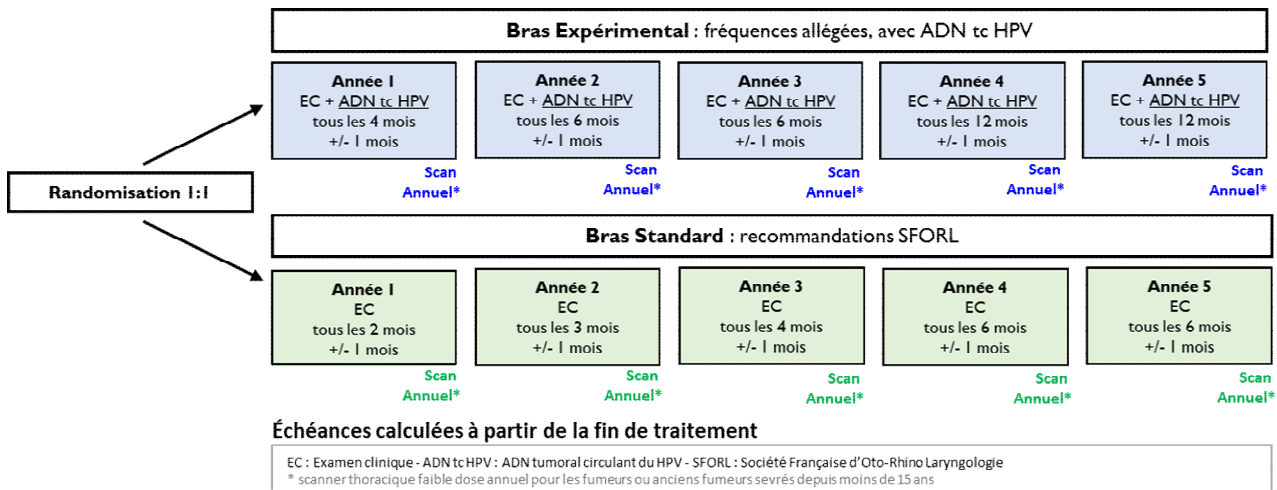
**METHODOLOGIE :** Il s'agit d'une étude multicentrique, randomisée et ouverte de phase 2 comparant la stratégie de surveillance post-thérapeutique standard (recommandée par la SFORL) à une nouvelle stratégie de surveillance allégée associée à un dosage de l'ADNct du HPV réalisé par la méthode Droplet Digital PCR (ddPCR) à chaque visite.

Après la fin du traitement, les patients des groupes A, B1 et C1 seront considérés comme répondeurs et seront randomisés dans l'un des deux bras de l'étude :



330 patients atteints d'un cancer de l'oropharynx HPV-positif avec un niveau détectable d'ADNct du HPV avant le traitement et qui sont complètement répondeurs lors de la première évaluation post-thérapeutique seront randomisés (1:1) dans :

- Groupe témoin : Suivi standard
- Groupe expérimental : Fréquence allégée des visites de suivi, avec dosage de l'ADN circulant du HPV à chaque visite.



Dans les deux bras, un scanner thoracique annuel sera réalisé chez les patients fumeurs et ceux sevrés depuis moins de 15 ans. Un bilan d'imagerie pourra être réalisé si l'investigateur le juge nécessaire suite à l'examen clinique ou à l'apparition de symptômes.

Dans le bras expérimental, tout patient dont l'examen clinique est normal mais dont le test de l'ADNct du HPV est positif au cours de la période de suivi devra réaliser un test de confirmation deux mois plus tard. Si la positivité de l'ADNct du HPV est confirmée, une IRM H&N /PET- scan sera réalisée. Ensuite :

- Si l'IRM et le PET-scan sont négatifs, le patient sera examiné tous les 2 mois (EC et dosage de l'ADNct du HPV) et l'IRM ou PET-scan sera répété tous les 4 à 6 mois, jusqu'à ce que l'ADNct du HPV devienne indétectable. Après deux tests négatifs consécutifs de l'ADNct du

HPV, le suivi dans le groupe expérimental reprendra conformément aux recommandations du comité de coordination du projet.

- Si l'IRM et/ou le PET-scan sont positifs, la récurrence de la maladie sera confirmée par biopsie, sauf contre-indication, ou par une imagerie non équivoque, le cas échéant. Cette imagerie peut être contrôlée par un radiologue indépendant et discutée avec le promoteur de l'étude SURVEILLE-HPV. Une fois la récurrence confirmée, le patient recevra les soins nécessaires, conformément aux pratiques standards du centre, mais continuera à être suivi dans le cadre de cette étude jusqu'à 5 ans après la randomisation.

De plus, le patient sera invité à répondre aux questionnaires EQ-5D-5L au cours de la période de suivi :

- Avant randomisation : lorsque la réponse complète est confirmée.
- Tous les 4 mois pendant la 1<sup>ère</sup> année.
- Tous les 6 mois pendant la 2<sup>ème</sup> année.
- Annuellement au cours des 3 années suivantes.

OBJECTIF PRINCIPAL :

Estimer la valeur prédictive négative (VPN) de l'ADN tumoral circulant du HPV à 2 ans dans la détection de la récurrence de la maladie au cours de la surveillance chez des patients atteints d'un cancer de l'oropharynx HPV-positifs en rémission complète suite au traitement.

OBJECTIF(S) SECONDAIRE(S) :

- Estimer la valeur prédictive négative (VPN) de l'ADNct du HPV à 3 et 5 ans dans la détection de la récurrence du cancer de l'Oropharynx durant la phase de surveillance.
- Estimer la valeur prédictive positive (VPP) de l'ADNct du HPV à 2, 3 et 5 ans dans la détection de la récurrence du cancer de l'Oropharynx durant la phase de surveillance.
- Estimer le taux de récurrence détectée en premier par l'ADNct du HPV (sans symptômes cliniques ni d'anomalies lors de l'examen clinique) parmi toutes les récurrences.
- Evaluer la compliance des stratégies de suivi.
- Déterminer si la récurrence de la maladie est détectée plus tôt chez les patients randomisés dans le bras expérimental en estimant la survie sans maladie dans chaque groupe.
- Comparer la taille/stade de la récurrence locorégionale entre les 2 groupes. L'hypothèse est que les récurrences locorégionales seraient détectées plus précocement dans le groupe expérimental.
- Comparer le délai d'apparition, la taille et le nombre des récurrences à distance entre les 2 groupes. L'hypothèse est que les récurrences à distances seraient moins nombreuses et/ou détectées plus tôt dans le groupe expérimental.
- Etudier la survie globale dans les 2 groupes.
- Réaliser une évaluation économique incluant une analyse coût-conséquence, une analyse sur l'impact budgétaire et organisationnel.
- Evaluer l'impact pronostic du taux d'ADNct du HPV avant l'initiation du traitement anticancéreux : association avec le stade, la réponse tumorale à la baseline, la survie globale, la survie sans maladie et l'incidence des rechutes locorégionales et à distance.
- Décrire l'évolution du taux d'ADNct du HPV entre le début et la fin du traitement et étudier sa valeur pronostic sur la survie globale, la survie sans maladie et l'incidence des rechutes locorégionales et à distance.

Une analyse combinant les données du groupe expérimentale à 3 autres études internationales (560 patients de trois études américaines et anglaises non randomisées - NCT04564989, NCT04965792 et ISRCTN32335415) sera également réalisée :

- Consolider la VPN et la VPP de l'ADN tumoral circulant du HPV dans une très grande population;
- Fournir des estimations précises de la survie sans progression et de la survie globale des patients, suivi d'une stratégie incluant la mesure de l'ADN tumoral circulant du HPV dans une très grande population.

Lors de la préparation de la méta-analyse, une nouvelle recherche sera effectuée pour identifier d'autres études éligibles possibles, afin de maximiser la taille de l'échantillon d'étude regroupé.

Etude translationnelle :

- Décrire de manière exhaustive les caractéristiques génomiques, épigénétiques et protéomiques des tumeurs de l'oropharynx induites par HPV et leur association aux données cliniques.

CRITERES D'INCLUSION :

Phase de sélection :

- 1- Le patient doit avoir signé un premier formulaire de consentement éclairé avant la visite de dépistage et avant toute procédure spécifique à l'essai. Si le patient est physiquement incapable de donner son consentement écrit, une personne de confiance de son choix, n'ayant aucun lien avec l'investigateur ou le promoteur, peut confirmer par écrit le consentement du patient.
- 2- Age  $\geq$  18 ans
- 3- Patients présentant un carcinome épidermoïde de l'oropharynx histologiquement prouvé.
- 4- Tumeur p16 positive par IHC (immunohistochimie).
- 5- TNM clinique T1-4, N0-3, M0 (stades I-III)
- 6- Eligible à un traitement anticancéreux.
- 7- Patients affiliés à un régime de sécurité sociale ou bénéficiaire d'un tel régime
- 8- Patient désireux et capable de se conformer au protocole pendant la durée de l'étude, y compris le traitement, les visites et les examens programmés tout au long de l'étude, ainsi que le suivi.
- 9- Patient consent à l'utilisation de ses échantillons de tumeurs collectés, ainsi que des échantillons de sang comme détaillé dans le protocole pour la caractérisation de la tumeur et le dosage de l'ADNc du HPV.

Phase de randomisation:

- 1- Le patient doit avoir signé un consentement éclairé avant la phase de randomisation. Si le patient est physiquement incapable de donner son consentement écrit, une personne de confiance de son choix, n'ayant aucun lien avec l'investigateur ou le promoteur, peut confirmer par écrit le consentement du patient.
- 2- Statut HPV positif prouvé par PCR sur la tumeur initiale avant la randomisation.
- 3- Dosage de l'ADNct du HPV positif (par Droplet digital PCR) avant le traitement anticancéreux curatif.
- 4- Patients en rémission complète de 2 à 4 mois après la fin de traitement prouvé par imagerie (scanner ou IRM de la tête et du cou, scanner thoracique et TEP-scanner) et un dosage de l'ADNct du HPV négatif, ce qui signifie :
  - ADNct du HPV indétectable et absence de maladie résiduelle à l'imagerie (groupe A)
  - ADNct du HPV indétectable et imagerie suspecte mais maladie résiduelle exclue par biopsie ou par imagerie répétée et par un nouveau dosage d'ADNct du HPV. Cette seconde évaluation sera réalisée 2 mois après la première (groupe B1).
  - ADNct du HPV positif et absence de récurrence à l'imagerie, mais ADNct du HPV négatif lors du dosage répété. Ce deuxième test sera effectué 2 mois après le premier (groupe C1).
- 5- Score de performance ECOG 0-2
- 6- Patients affiliés à un régime de sécurité sociale ou bénéficiaire d'un tel régime
- 7- Patients désireux et capable de se conformer au protocole pendant la durée de l'étude, y compris les visites et les examens programmés tout au long du suivi.



- 8- Le patient consent à l'utilisation de ses échantillons de tumeurs collectés, ainsi que des échantillons de sang comme détaillé dans le protocole à des fins de recherche scientifique future, y compris, mais sans s'y limiter, la détection de biomarqueurs à base d'ADN, d'ARN et de protéines.

CRITERES DE NON INCLUSION :

Pour les deux phases (phases de sélection et de randomisation)

- 1- Traitement antérieur pour le cancer étudié (une chimiothérapie antérieure pour un autre cancer est autorisée).
- 2- Maladie intercurrente non contrôlée qui limiterait le respect des exigences de l'étude.
- 3- Autre tumeur maligne présente ou antérieure au cours des 3 années précédentes (sauf carcinome à cellules squameuses cutané ou d'un carcinome in situ traité par chirurgie).
- 4- Tout autre cancer induit par le HPV au cours des 5 dernières années.
- 5- Cancer H&N antérieur ou radiothérapie H&N antérieure.
- 6- 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. Ces conditions doivent être discutées avant l'inclusion du patient.
- 7- Personne privée de liberté ou faisant l'objet d'une mesure de protection juridique ou incapable de donner son consentement.

CRITERE D'ÉVALUATION PRINCIPAL :

Estimation de la valeur prédictive négative (NPV) de la stratégie de surveillance dans le bras expérimental durant les deux premières années de suivi.

*Un test négatif est défini comme l'absence de 2 résultats positifs successifs du dosage de l'ADNct du HPV durant les deux ans qui suivent la fin du traitement.*

Le gold standard est l'absence de récurrence pendant le suivi jusqu'à 2.5 ans après la fin du traitement (une absence de rechute pendant 6 mois supplémentaires après le dernier dosage d'ADNct du HPV négatif - effectué à 24 mois ou 26 mois si positif à 24 mois - est requise).

CRITERES D'EVALUATION SECONDAIRES :

- Estimation de la NPV de la stratégie expérimentale à 3 et 5 ans.

*Un test négatif est défini comme l'absence de 2 résultats positifs successifs du dosage de l'ADNct du HPV durant les 3 et 5 ans qui suivent la fin du traitement. Le gold standard est un suivi pendant 3.5 et 5.5 ans après la fin du traitement.*

- Estimation de la valeur prédictive positive à 2, 3 et 5 ans.

*Un test positif est défini comme l'observation de 2 résultats positifs successifs à l'ADNct du HPV. La récurrence doit être confirmée par biopsie, sauf contre-indication ou confirmée par une imagerie sans équivoque, le cas échéant. Cette imagerie pourrait être contrôlée par un radiologue indépendant et discutée avec le comité de coordination de SURVEILLE-HPV.*

- Taux de rechutes détectées en premier par l'ADNct du HPV, défini par la proportion de patients présentant une rechute détectée par l'ADNct du HPV sans aucun autre symptôme parmi l'ensemble des patients qui ont rechutés.
- Compliance des stratégies de suivi.
- Survie sans maladie : temps entre la date de randomisation et la rechute tumorale (locale, régionale ou à distance) ou le décès quelle qu'en soit la cause, en fonction de ce qui survient en premier.
- Incidence cumulée de la récurrence locorégionale : délai entre la randomisation et le premier événement locorégional détecté biopsie et/ou par imagerie, le cas échéant + Stade T et N de la récurrence locorégionale : le stade sera défini par la taille de la tumeur et le nombre de ganglions lymphatiques envahis.
- Incidence cumulée de la récurrence métastatique : délai entre la randomisation et la première métastase détectée par biopsie et/ou par imagerie, le cas échéant + Nombre et taille des lésions métastatiques.
- Survie globale : délai entre la randomisation et le décès ou la date des dernières nouvelles pour les patients vivants
- Analyse coût-conséquences, analyse d'impact organisationnel et analyse d'impact budgétaire.
- Association entre la charge virale en ADNct du HPV avant traitement et le stade de la maladie, la réponse au traitement au moment de l'évaluation, la survie globale, la survie sans maladie, l'incidence des rechutes locorégionales et métastatiques.
- Evolution de la charge en ADNct du HPV avant et après le traitement.

Méta-analyse :

- Estimation de la VPN et de la VPP, survie globale et survie sans progression dans les 4 études regroupées.

Recherche translationnelle :

- Génomique fonctionnelle tumorale et constitutionnelle en association avec les données cliniques des patients



## E) CONSIDERATIONS STATISTIQUES

CALCUL DU NOMBRE DE SUJETS NECESSAIRES :

Nombre requis de patients à randomiser : 330 patients. (165 patients dans chaque bras.)

En utilisant un modèle de conception de Simon en deux étapes, avec une hypothèse nulle de NPV de 91 % et une hypothèse alternative de NPV de 97 % ; un échantillon de **128 patients** ne présentant aucun épisode de deux tests positifs consécutifs pour l'ADNct du HPV16 fournira une puissance de 90 %, pour une erreur alpha unilatérale de 0,05.

Comme nous prévoyons qu'environ 8 à 9 % des patients ne pourront pas être évalués pour la NPV (valeur prédictive négative) nous aurons besoin de 140 patients. Selon l'étude de Chera, nous nous attendons à ce que 15 % des patients présentent deux tests positifs consécutifs pour l'ADNct du HPV au cours des deux premières années. Ainsi, nous prévoyons d'inclure 165 patients dans le bras expérimental.

Le même nombre de patient sera randomisé dans le bras contrôle.

#### METHODE D'ANALYSE STATISTIQUE :

- ❖ Dans le bras expérimental, l'analyse de la NPV à 2 ans sera basée sur les patients suivis pendant au moins 2,5 ans, sans deux tests positifs consécutifs pour l'ADNct du HPV au cours des deux premières années. Pour cet objectif, le gold standard permettant de valider l'absence de récurrence sera le suivi jusqu'à 2,5 ans (absence de rechute pendant 6 mois supplémentaires suivant le dernier test négatif de l'ADNct du HPV effectué à 24 mois).
- Si  $\leq 121$  patients sur 128 ont une prédiction négative correcte à 2 ans (test négatif et pas de récurrence), c'est-à-dire si 7 patients ou plus avec des tests négatifs sur les 128 ont une récurrence, alors la NPV sera considérée comme insatisfaisante.
- Si  $\geq 121$  patients sur 128 ont une prédiction négative correcte à 2 ans (test négatif et pas de récurrence), alors la NPV sera considérée comme adéquate.

La NPV à 2 ans et son intervalle de confiance exact à 95 % seront présentés.

- ❖ L'analyse de la NPV à 3 ans sera basée sur les patients suivis pendant 3,5 ans, sans deux tests d'ADNct de HPV positifs consécutifs au cours des 3 premières années. Pour ce critère de jugement, la norme de référence pour valider l'absence de récurrence sera le suivi jusqu'à 3,5 ans (absence de rechute pendant les 6 mois supplémentaires suivant le dernier test ADNct de HPV négatif effectué à 36 mois).
- ❖ L'analyse de la NPV à 5 ans sera basée sur les patients suivis pendant 5,5 ans, sans deux tests d'ADNct de HPV positifs consécutifs au cours des 5 premières années. Pour ce critère de jugement, la norme de référence pour valider l'absence de récurrence sera le suivi jusqu'à 5,5 ans (absence de rechute pendant les 6 mois supplémentaires suivant le dernier test ADNct de HPV négatif effectué à 60 mois).
- ❖ La valeur prédictive positive (PPV) à 2, 3 et 5 ans sera estimée parmi les patients ayant deux tests HPVct DNA positifs consécutifs au cours de la période concernée. La récurrence doit être confirmée par biopsie ou être sans équivoque sur l'imagerie, dans les 4 mois qui suivent le deuxième test HPVct DNA positif.
- ❖ La compliance aux stratégies de suivi sera décrite pour chaque bras (nombre et rythme des visites chaque année, nombre et rythme des dosages ADNct du HPV pour le bras expérimental)
- ❖ La survie sans maladie (DFS) sera estimée par la méthode de Kaplan-Meier dans chaque bras. L'incidence cumulée de la récurrence locale (LR) et l'incidence cumulée de la récurrence métastatique seront estimées dans le cadre du risque compétitif dans chaque bras. Nous étudierons si nous observons une amélioration du diagnostic de récurrence.
- ❖ Les stades T et N de la récurrence LR seront comparés entre les deux bras à l'aide du test du  $\chi^2$  ou du test exact de Fisher. Le nombre et la taille des lésions métastatiques seront comparés entre les deux bras à l'aide du test de Wilcoxon.
- ❖ La survie globale (OS) sera estimée par la méthode de Kaplan-Meier dans chaque bras.
- ❖ L'association entre la charge virale de l'ADNct du HPV avant le traitement, le stade de la maladie et la réponse tumorale sera étudiée à l'aide de tests non paramétriques ou de modèles linéaires après transformation logarithmique. L'analyse pronostique de la charge

virale de l'ADNct du HPV avant traitement sur la DFS, la récurrence LR, la récurrence métastatique et l'OS sera effectuée par le modèle de Cox et le modèle de Fine et Gray.

- ❖ L'évolution du taux en ADNct du HPV entre le début et la fin du traitement sera décrite. L'analyse pronostique du taux de diminution de la charge d'ADNct du HPV entre le début et la fin du traitement sur la DFS, la récurrence LR, la récurrence métastatique et l'OS sera étudiée (modèle de Cox et modèle de Fine et Gray).

Pour ces objectifs secondaires, les analyses seront effectuées en même temps que les analyses de la VPN et de la PPV, c'est-à-dire après 2,5 ans de suivi et après 3,5 et 5,5 ans de suivi.

### **Evaluation économique :**

L'évaluation économique comprendra trois volets : l'analyse coûts-conséquences, l'analyse de l'impact budgétaire et l'analyse de l'impact organisationnel.

#### L'analyse coût-conséquence:

Nous effectuerons une analyse coûts-conséquences visant à comparer les coûts et les conséquences de la nouvelle stratégie de surveillance par rapport à la stratégie de surveillance standard.

L'évaluation des coûts prendra en compte à la fois les coûts médicaux (visites de suivi, test HPVctDNA, procédures d'imagerie et visites chez le médecin généraliste) et les coûts non médicaux (temps passé par les patients et les soignants pour les visites de suivi, y compris le transport et le temps d'attente, les congés de maladie).

Les conséquences seront mesurées par le nombre de rechutes et de récurrences, le niveau d'anxiété (EQ-5D-5L au départ, puis tous les 4 mois la première année, tous les 6 mois la deuxième année et tous les 12 mois la troisième, la quatrième et la cinquième année), le temps économisé par le médecin, le temps économisé par le patient/les soignants.

#### Impact organisationnel :

Nous évaluerons le temps (en heures) libéré par les médecins à l'échelle nationale grâce à la nouvelle stratégie de surveillance sur une base annuelle. Ce calcul utilisera l'estimation du nombre réel de visites de suivi évitées par patient dans l'essai multiplié par la durée moyenne réelle d'une visite avec l'oncologue (estimée sur un sous-échantillon de patients et de centres) et enfin multiplié par la population cible en France de patients atteints de cancer de l'oropharynx HPV-induits. Une analyse de sensibilité utilisant les limites de l'intervalle de confiance sera réalisée.

#### Analyse de l'impact budgétaire:

Cette analyse sera menée du point de vue de l'assurance maladie française sur un horizon de 3 ans. Le coût net par patient sera multiplié par la population cible en tenant compte de la population éligible et des hypothèses de diffusion de l'utilisation de la technique HPVctDNA dans tous les hôpitaux français. Une analyse de sensibilité sera menée en variant le coût unitaire (taux de remboursement) de l'HPVctDNA car il est attendu que le coût de la technologie diminue au fil du temps.

#### Méta-analyse

Une méta-analyse basée sur les données individuelles de patients provenant d'études ayant évalué des stratégies de suivi incluant l'ADN tumoral du papillomavirus humain sera réalisée afin d'obtenir une estimation de la VPN, de la PPV de l'ADNct du HPV, de la survie globale et de la

survie sans progression dans une population très large de patients traités pour un cancer de l'oropharynx induit par le HPV.

Lors de la préparation de la méta-analyse, une nouvelle recherche sera menée pour identifier d'autres études éligibles possibles, afin de maximiser la taille de l'échantillon d'études.

#### **F) MATERIELS BIOLOGIQUES COLLECTES POUR LA RECHERCHE ANCILLAIRE**

TYPES D'ECHANTILLON(S) :

Tumeurs FFPE, congelées, fraîche.

QUANTITE COLLECTEE : ECHANTILLON COLLECTES : diagnostic de la maladie, chirurgie (si applicable), baseline (si applicable), progression de la maladie (si applicable)

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

PERIODE D'INCLUSION : 3 ANS

PERIODE DE TRAITEMENT (AVANT RANDOMISATION): 0,5 ANS

PERIODE DE SUIVI : 5,5 ans

DUREE ENVISAGEE JUSQU'A L'ANALYSE DE L'OBJECTIF PRINCIPAL : 6 ANS

DUREE GLOBALE DE L'ESSAI (PERIODE DE SUIVI INCLUSE) : 9 ANS

### TABLEAU RECAPITULATIF DES INVESTIGATIONS

VISITES	Screening	INCLUSION	Phase thérapeutique anticancéreuse standard	Fin de traitement (FDT)	Baseline	RANDOMISATION 1:1 <b>PATIENTS EN REPONSE COMPLETE: IMAGERIE + ADNct – HPV</b> <i>Pour tous les patients inclus mais non randomisés : suivi annuel du statut vital + enregistrement de la première rechute/progression de la maladie.</i>	Suivis (dès fin de traitement)	
	Dates de visites						Bras Standard +/- 1 mois Année 1: tous les 2 mois ; Année 2: tous les 3 mois ; Année 3: tous les 4 mois ; <u>Années 4 &amp; 5</u> : tous les 6 mois	Bras expérimental +/- 1 mois Année 1: tous les 4 mois ; <u>Années 2 &amp; 3</u> : tous les 6 mois ; <u>Années 4 &amp; 5</u> : tous les 12 mois
Critères d'inclusion & non-inclusion	X				X			
Signature du consentement éclairé	X				X			
<b>PHYSICAL EXAMINATION</b>								
Taille, Poids, OMS, antécédents médicaux, toxicités.	X				X			
Histoire de la maladie (diagnostic, TNM)	X							
Examen physique selon la pratique locale du centre							X	X
<b>EXAMEN PARACLINIQUE</b>								
Imageries (selon la pratique standard)	X				X		TDM thoracique annuelle **	TDM thoracique annuelle **/si ADNct du HPV positif ***
Biopsie tumorale					X*			X***
<b>EXAMENS BIOLOGIQUES</b>								
<b>Échantillons D'ADNct du HPV</b>	<b>X</b>			<b>X</b>	<b>X</b>			<b>X</b>
<b>QUESTIONNAIRES de QUALITE de VIE</b>								
EQ-5D-5L					X			<u>Année 1</u> : tous les 4 mois ; <u>Année 2</u> : tous les 6 mois ; <u>Années 3, 4 &amp; 5</u> : Tous les 12 mois
<b>RECHERCHE TRANSLATIONNELLE</b>								
Collection biologique	Tumeur (archivée)		Tumeur (si chirurgie)		Tumeur*			Tumeur*** lors de la progression

\* Si nécessaire: en cas de dosage d'ADNct du HPV négatif et imagerie positive (Groupe B)

\*\* Un scanner thoracique annuel sera effectué pour les fumeurs actuels (> 20PA) et pour ceux qui ont cessé de fumer il y a moins de 15 ans

\*\*\* Bilan d'imagerie à réaliser si deux dosages consécutifs d'ADNct HPV positifs. Si l'imagerie est négative, une nouvelle imagerie est à réaliser. Si l'imagerie est positive, une biopsie de contrôle sera réalisée si cela est possible.