

Résumé du rapport final

RRF
280806

1	Promoteur : Centre Antoine Lacassagne, représenté par le Directeur Général Pr Joël GUIGAY
2	Dénomination du(des) médicament(s) expérimental(aux) : Erbitux 5 mg/ml solution pour perfusion
3	Dénomination de la (des) substance(s) active(s) : Cetuximab est un anticorps monoclonal chimérique IgG1 produit sur une lignée cellulaire de mammifère (Sp2/0) par la technique de l'ADN recombinant.
4	Titre complet de la recherche : ETUDE DE PHASE II EVALUANT UNE RADIOTHERAPIE - CHIMIOOTHERAPIE + CETUXIMAB CHEZ DES PATIENTS PORTEURS D'UN CARCINOME EPIDERMOÏDE DE LA CAVITE BUCCALE, DE L'OROPHARYNX, DE L'HYPOPHARYNX OU DU LARYNX HISTOLOGIQUEMENT PROUVE ET DE MAUVAIS PRONOSTIC APRES CHIRURGIE COMPLETE
5	Investigateur(s) ¹ : Dr Frédéric PEYRADE, Investigateur Coordonnateur et 23 investigateurs associés dans différents établissements hospitaliers français.
6	<p>Lieux de recherche et centres²:</p> <p>Centre Antoine Lacassagne 33 avenue de Valombrose 06189 NICE CEDEX 2 Docteur Frédéric PEYRADE (Coordonnateur) Docteur Philippe FOLLANA (IA) Docteur Olivier DASSONVILLE (IA) Docteur Gilles POISSONNET (IA) Docteur Alexandre BOZEC (IA) Docteur Karen BENEZERY (IA)</p> <p>Centre Hospitalier de DRAGUIGNAN Route Montferrat 83300 Draguignan Docteur Hervé LECAER (IP) Docteur Catherine SCAVENNEC (IA) Docteur Astrid PULTRINI (IA)</p> <p>Centre Hospitalier de Cannes – Louis NOUVEAU Service ORL 15, avenue des BROUSSAILLES 06400 CANNES Docteur Michel BELTRAN (IP)</p> <p>Centre Hospitalier Universitaire de Nîmes Place Professeur Robert Debré 30029 NIMES CEDEX 9 Docteur Benjamin LALLEMANT (IP) Docteur Guillaume CHAMBON (IA)</p> <p>Centre Hospitalier DUCHENNE Allée Jacques MONOD 62231 BOULOGNE SUR MER Docteur Abdelkader BERNOU (IP)</p> <p>HOPITAL FONT-PRE 1208 avenue du Colonel PICOT BP 1412 83056 TOULON Cedex</p>

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

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

	<p>Docteur Pierre NOUYRIGAT (IP) Docteur Jean Pierre ESTERNI (IA)</p> <p>AP HM HOPITAL DE LA TIMONE MARSEILLE Docteur Cédric MERCIER (IP) Docteur Danielle BAGHARRY (IA)</p> <p>CHU DE GRENOBLE BP 213 38043 GRENOBLE CEDEX Docteur Christian RIGHINI (IP) Docteur Michel BOLLA Docteur Rym LOUAZANI BOUHROUM Docteur Violaine NENEYTON Docteur Isabelle GABELLE FLANDIN</p> <p>Centre LEONARD DE VINCI Oncologie et Radiothérapie Route de CAMBRAI 59187 DECHY Docteur Damien CARLIER Docteur Franck DARLOY</p>	
7	Publications ³ : Abstract, 2014 ASCO Annual Meeting	
8	Durée de la recherche :	9. Phase d'expérimentation clinique :
8.1	- date de la première inclusion : 03/04/2008	
8.2	- date de la fin de participation de la dernière personne incluse dans la recherche : 07/10/2013	
10	<p>Objectif principal et objectifs secondaires de la recherche :</p> <p>Objectif principal Evaluation de la survie sans récurrence à 2 ans d'une radiochimiothérapie avec cetuximab en post-opératoire dans les cancers de la tête et du cou de mauvais pronostic après résection chirurgicale macroscopiquement complète.</p> <p>Objectifs secondaires -Evaluer la qualité de vie par analyse des réponses à l'auto-questionnaire H&N 35, -Evaluer la tolérance du cetuximab, -Analyser la survie globale, -Analyse des polymorphismes germinaux des gènes potentiellement liés à la pharmacodynamie de l'association cetuximab-Cisplatine-Radiothérapie.</p>	
11	Méthodologie de la recherche ⁴ : Il s'agit d'une étude de phase II, multicentrique, ouverte et non randomisée évaluant une radiothérapie-chimiothérapie + Cetuximab chez des patients porteurs d'un carcinome épidermoïde de la cavité buccale, de l'oropharynx, de l'hypopharynx ou du larynx histologiquement prouvé et de mauvais pronostic après chirurgie complète.	
12	Nombre de personnes s'étant prêtées à la recherche :	
12.1	- nombre de personnes prévues : 66	
12.2	- nombre de personnes analysées : 45	
13	<p>Condition médicale ou pathologie étudiée et principaux critères d'inclusion et de non inclusion :</p> <p>Critères d'Inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none">-Age supérieur à 18 ans,-Patient atteint d'un carcinome épidermoïde de la cavité buccale, de l'oropharynx, de l'hypopharynx ou du larynx histologiquement prouvé,-Exérèse chirurgicale macroscopiquement complète,-Présence d'au moins un des facteurs de mauvais pronostic suivant après exérèse :<ul style="list-style-type: none">oRésection microscopique incomplète et N+oPlus de 2 N+ si résection microscopique complète et/ou au moins un ganglion métastatique en rupture capsulaireoPrésence d'embols vasculaires et/ou lymphatiquesoPrésence d'au moins 2 engainements péri-nerveuxoMarges chirurgicales envahies et lésion classée pT4	

³ 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.

⁴ 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.


	<ul style="list-style-type: none"> -Bilan d'évaluation réalisé moins de 6 semaines avant le traitement, -Performance Status inférieur ou égal à 2, -Neutrophiles >1500 /mm³ ; plaquettes >100 000/mm³ ; Hémoglobine ≥ 9 g/dl, -Créatinine sérique < 1.25 fois la limite supérieure normale et/ou clearance de la créatinine > 55 ml/min (calculée par la méthode de Cockcroft), -Bilirubine <1.5 fois la limite supérieure normale, -Consentement éclairé signé, -Contraception efficace (orale et mécanique) si femme non ménopausée ; tout patient en âge de procréer doit être soumis à une contraception efficace (orale et/ou mécanique), -Bénéficiaire d'une assurance maladie. <p>Critères de non inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> -Présence de métastase(s), -Antécédent d'irradiation de la tête et du cou, -Tout traitement antérieur (excepté la chirurgie) pour ce cancer ou un autre cancer de la tête et du cou, -Femme enceinte ou allaitante, -Impossibilité de suivi régulier pour des raisons psychologiques, sociales ou géographiques, -Insuffisance cardiaque, rénale, hépatique ou respiratoire grave et invalidante, -Coronaropathie ou infarctus myocardique datant de moins de 1 an, trouble du rythme cardiaque non contrôlé, -Pathologie sérieuse et évolutive sous décision de l'investigateur, -Hypersensibilité sévère connue au cisplatine ou à un de ses excipients, -Hypersensibilité sévère connue au Cetuximab ou à un de ses excipients, -Participation à tout autre essai thérapeutique médicamenteux dans les trois derniers mois, -Antécédent d'autre pathologie maligne diagnostiquée au cours des 5 dernières années à l'exception d'un carcinome basocellulaire ou d'un cancer du col utérin in situ.
14	<p>Médicament(s) expérimental(aux) étudié(s)⁵ (dénomination, dose, voie d'administration et numéros de lots) :</p> <p>La chimiothérapie nécessite si possible la mise en place d'un dispositif veineux central.</p> <p>Cetuximab</p> <p>Le Cetuximab est administré de façon hebdomadaire :</p> <ul style="list-style-type: none"> -en monothérapie à J1 -puis en concomitance avec la radiothérapie de J8, J15, J22, J29, J36, J43 et J50 -et en association avec le CISPLATINE à J8, J29 et J50 <p>Les perfusions de cetuximab doivent être programmées tous les 7 jours, si possible le même jour de la semaine, et ne doivent pas être décalées de plus de 3 jours.</p> <p>Le CETUXIMAB® (solution pour perfusion à 5 mg/mL) sera préparé selon les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) et sera fourni par Merck Santé (Meyzieu, France) et étiqueté conformément aux Bonnes Pratiques de Fabrication pour « Essai Clinique ».</p> <p>Posologie recommandée</p> <p>Les modalités d'administration du cetuximab seront les suivantes :</p> <p>La dose initiale totale (première perfusion J1) est de 400 mg/m² (= 80 mL/m² de solution prête à l'emploi) à administrer sur une durée de 120 minutes.</p> <p>Avant la première perfusion, les patients doivent recevoir une prémédication par antihistaminique et corticoïdes afin de réduire les risques de réaction allergique ou d'hypersensibilité.</p> <p>La vitesse maximale de perfusion ne doit pas dépasser 10 mg/min, correspondant à 2 mL/min de la solution prête à l'emploi. La ligne de perfusion doit être rincée avec une solution de chlorure de sodium (NaCl) stérile à 0,9 % pour préparation injectable à la fin de la perfusion.</p> <p>Cetuximab ne doit pas être mélangé avec d'autres produits médicinaux administrés par voie intraveineuse étant donné qu'aucune donnée de compatibilité n'est disponible.</p> <p>La dose hebdomadaire (J8, J15, J22, J29, J36, J43 et J50) est de 250 mg/m² (= 50 mL/m² de solution prête à l'emploi).</p> <p>Une prémédication par antihistaminique et corticoïdes est recommandée. Pour les modifications de traitement en fonction des événements indésirables, se référer à la section « Modifications des modalités de traitements par cetuximab – Chapitre 7 ».</p> <p>La perfusion de cetuximab est réalisée sur une durée de 60 minutes et la vitesse maximale de perfusion ne doit pas dépasser 10 mg/min, correspondant à 2 mL/min de la solution prête à l'emploi. La ligne de perfusion doit être rincée avec une solution de chlorure de sodium stérile à 0,9 % pour préparation injectable à la fin de la perfusion. Il est prévu 8 injections au total.</p>

⁵ Répéter la section si la recherche porte sur plusieurs médicaments expérimentaux étudiés.

	<p>A J8, J29 et J50, le CISPLATINE doit être administré après la période d'observation d'une heure suivant la perfusion de cetuximab.</p> <p>Une surveillance étroite du patient (incluant les signes vitaux) est nécessaire pendant la perfusion et jusqu'à une heure après la fin de la perfusion afin d'observer la survenue potentielle d'événements indésirables (en particulier réaction de type allergie ou hypersensibilité). Seules les anomalies considérées comme événements indésirables seront reportées dans le cahier d'observation. Un médecin doit être présent pendant toute la durée de la perfusion et jusqu'à une heure après la fin de la perfusion.</p>
15	Durée du traitement ⁶ : 50 jours
16	<p>Médicament(s) expérimental(aux) de référence⁷ (dénomination, dose, voie d'administration et numéros de lots), le cas échéant :</p> <p>Cisplatine</p> <p>Le Cisplatine est administré à la dose de 75 mg/m² à J8, J29 et J50 en perfusion de 1 heure, au moins 1 heure après la fin de la perfusion de cetuximab.</p> <p>Une hyperhydratation est nécessaire avant et après l'administration de Cisplatine et sera réalisée selon les pratiques habituelles de chaque centre.</p> <p>L'hyperhydratation peut être effectuée de manière concomitante avec le cetuximab à condition d'utiliser une ligne de perfusion séparée : voie en Y.</p> <p>La posologie du cisplatine pourra être réduite en fonction de la tolérance.</p>
17	Critère(s) d'évaluation :
17.1	Critère de jugement principal
17.2	Le critère de jugement principal est la survie sans récurrence à 2 ans.
17.3	La survie sans récurrence est définie par la survie de la date de l'inclusion jusqu'à la date de première mise en évidence d'une rechute loco-régionale ou métastatique documentée.
	<p>Critères de jugement secondaires</p> <ul style="list-style-type: none"> - Toxicités : L'ensemble des toxicités sera recueilli et reporté dans le cahier d'observation, selon la classification NCI-CTCAE version 3.0. - Qualité de vie <p>Elle sera évaluée à l'inclusion, 1 mois après la fin du traitement puis à 6 mois, 1 an et à 2 ans de l'inclusion par analyse des réponses à un auto-questionnaire spécifique aux néoplasies ORL (HN35).</p> <ul style="list-style-type: none"> - Survie globale <p>La survie globale est le délai entre la date d'inclusion et la date de décès, indépendamment de sa cause. Pour les patients en vie au moment de l'analyse finale, on considérera la date de dernière nouvelle ou la date.</p> <ul style="list-style-type: none"> - d'efficacité : <p>taux de survie sans récurrence à 2 ans</p> <ul style="list-style-type: none"> - de sécurité : <p>Toxicités : L'ensemble des toxicités sera recueilli et reporté dans le cahier d'observation, selon la classification NCI-CTCAE version 3.0.</p> <ul style="list-style-type: none"> - autre(s) :
18	<p>Analyses statistiques :</p> <p>Nombre de sujets nécessaires</p> <p>Il conviendra de disposer de 61 patients évaluable, en tenant compte de 10% de patients non évaluable (inclus à tort, aucune données disponibles, prise de traitement interdit...), on inclura 66 patients dans l'étude.</p> <p>Plan d'analyse statistique</p> <p>L'analyse de l'étude portera sur la Full Analysis Set (FAS) correspondant à une population aussi proche que possible de l'Intention de Traiter (ITT) en excluant les patients pour lesquels une violation majeure du protocole est observée (patient n'ayant reçu aucun traitement, aucune donnée objective post inclusion, patients ayant reçu un mauvais traitement, patients inclus à tort, prise de traitement interdit). Dans un second temps, on pourra effectuer des analyses sur une population Per Protocole.</p> <p>Toutes les analyses statistiques seront réalisées au risque alpha=5% en hypothèse bilatérale par le statisticien du Centre Antoine Lacassagne à l'aide du logiciel R.1.7.1 sous Windows. Un rapport d'analyse sera remis à tous les investigateurs de l'étude.</p> <p>Les données qualitatives seront décrites à l'aide de fréquence absolue, pourcentage et intervalle de</p>

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

⁷ Répéter la section si la recherche comporte plusieurs médicaments expérimentaux de référence.

	confiance de pourcentage. Les données quantitatives seront décrites à l'aide de moyenne, médiane, écart-type et valeur extrême. Les données censurées seront présentées graphiquement sous la forme de courbe de Kaplan Meier ainsi que par les médianes et les taux de survie. Les données manquantes seront décrites précisément.
19	Résumé – conclusions de la recherche
19.1	- Résultats de l'évaluation de l'efficacité, le cas échéant :
19.2	- Résultats de l'évaluation de la sécurité, le cas échéant :
19.3	- Conclusion :
	<p>Cette étude a permis de montrer la faisabilité d'une association RDT Cet Cis en traitement adjuvant des cancers épidermoïdes de la tête et cou réséqué et présentant des critères anatomopathologiques de mauvais pronostic. La survie sans progression à 2 ans a été de 60% [IC95% : 46-77%] pour 43 patients analysables (72% du nombre de sujets analysables attendus).. Malheureusement l'effectif nécessaire de 60 patients n'a pu être atteint ne permettant ^pas de conclure définitivement. Toutefois, on peut rappeler que, l'objectif de 75% de survie sans progression à 2 ans n'a pas été atteint.</p> <p>Les résultats montrent une survie globale à 1 an de 86% (IC95% : 76-97%), à 2 ans de 79% (IC95% : 68-92%) 68-92, et à 3 ans de 71% (IC95% : 57-89%).</p> <p>Globalement, tous grades confondus les toxicités les plus fréquemment rencontrées sont des toxicités gastro-intestinales (32%), hématologiques (16%) et cutanées (14%). Au cours du traitement, 89% des patients ont présenté une toxicité d'au moins un grade 3 ; essentiellement des lésions cutanées suite à la radiothérapie, des stomatites ou encore des lymphopénies.</p> <p>La survenue d'évènements indésirables a été responsable de 10 arrêts de traitement prématurés sur 12 et de 10 arrêts temporaires sur 11. Une toxicité de grade 5 responsable du décès d'un patient a été attribuée à une altération de l'état général du patient. Onze patients ont présenté au moins 1 évènement indésirable grave. Parmi les 17 évènements indésirables graves reportés (1.95% de la toxicité globale), 6 étaient potentiellement attribués au traitement de l'étude :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 4 toxicités gastro-intestinales (douleur orale, stomatite et diarrhée) aux J22 ou J29. • 2 insuffisances rénales apparues au J29 et J36, entraînant une réduction de la posologie. <p>En résumé, la triple association en situation adjuvante :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ne semble pas améliorer la SSP et/ou la SG dans cette situation à haut risque. Les résultats sont comparables à ceux rapportés par Bernier et al dans l'essai princeps publiés dans le NEJM en 2005 qui utilisait une association RDT-Cis. • Une prise en charge précoce et préventive permet de gérer la toxicité cutanée du cetuximab rendant ainsi la triple association faisable.
20	Date du rapport : 16 juin 2014
21	Numéro EudraCT : 2007-004384-22
22	<p>Date de transmission du rapport : 16 juin 2014</p> <p></p> <p>Signature : Nom / qualité : Pr Joël Guigay, Directeur Général</p>