Clinical trial results:
ETUDE DE PHASE II EVALUANT UNE RADIOTHERAPIE - CHIMIOTHERAPIE + 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

Summary

EudraCT number	2007-004384-22
Trial protocol	FR
Global end of trial date	16 June 2014

Results information

Result version number	v2 (current)
This version publication date	29 July 2016
First version publication date	10 May 2015
Version creation reason	• Correction of full data set modifications as requested
Summary attachment (see zip file)	Final report Summary (résumé du rapport final_RRF280806_AACER_16062014.pdf) Final report (AACER - Rapport Final version 1.1_16062014.pdf)

Trial information

Trial identification

Sponsor protocol code	2007-23

Additional study identifiers

ISRCTN number	-
ClinicalTrials.gov id (NCT number)	NCT00875849
WHO universal trial number (UTN)	-

Notes:

Sponsors

Sponsor organisation name	Centre Antoine LACASSAGNE
Sponsor organisation address	33 avenue de VALOMBROSE, NICE 2, France, 06189
Public contact	Dr Frédéric PEYRADE, Centre Antoine Lacassagne, +33 492031022, frederic.peyrade@nice.unicancer.fr
Scientific contact	Dr Frédéric PEYRADE, Centre Antoine Lacassagne, +33 492031022, frederic.peyrade@nice.unicancer.fr
Sponsor organisation name	Centre Antoine LACASSAGNE
Sponsor organisation address	33 avenue de VALOMBROSE, NICE 2, France, 06189
Public contact	Christine LOVERA, Centre Antoine LACASSAGNE, +33 492031618, christine.lovera@nice.unicancer.fr
Scientific contact	Christine LOVERA, Centre Antoine LACASSAGNE, +33 492031618, christine.lovera@nice.unicancer.fr

Notes:

Paediatric regulatory details

Is trial part of an agreed paediatric investigation plan (PIP)	No
Does article 45 of REGULATION (EC) No 1901/2006 apply to this trial?	No
Does article 46 of REGULATION (EC) No 1901/2006 apply to this trial?	No

Notes:

Results analysis stage

Analysis stage	Final
Date of interim/final analysis	16 June 2014
Is this the analysis of the primary completion data?	Yes
Primary completion date	07 October 2013
Global end of trial reached?	Yes
Global end of trial date	16 June 2014
Was the trial ended prematurely?	No

Notes:

General information about the trial

Main objective of the trial:

Evaluer la survie sans récidive à 2 ans d'une radiochimiothérapie avec cetuximab en post-opératoire dans les cancers de la tête et du cou après résection chirurgicale macroscopiquement complète

Protection of trial subjects:

Malgré l'association adjuvante de radiothérapie et de chimiothérapie par Cisplatine, seulement 53% des malades opérés d'un cancer ORL de mauvais pronostic sont en vie à 5 ans. Le bénéfice attendu est une augmentation de la survie sans récidive à 2 ans qui n'est que de 60% actuellement. L'addition de Cetuximab au schéma de référence pourrait améliorer le contrôle loco-régional, diminuer la fréquence des métastases à distance et ainsi améliorer la survie globale des malades présentant un cancer ORL localement évolué. Si les résultats en termes de tolérance et de contrôle tumoral à 2 ans sont conformes aux hypothèses de départ, une étude de phase III randomisée pourrait débuter afin de comparer une radiochimiothérapie à une radiochimiothérapie + Cetuximab en situation adjuvante.
Les risques prévisibles et connus sont ceux induits par l'administration de Cetuximab. Des événements indésirables ont été rapportés chez environ 85% des patients.
Des événements indésirables de grade 3/4 liés au cetuximab ont été notés chez 31% des patients.
Les événements indésirables les plus fréquemment reliés au cetuximab étaient les éruptions acnéiformes qui surviennent habituellement au cours des trois premières semaines de traitement et généralement disparaissent sans séquelle à l'arrêt du traitement. Les autres événements indésirables consistent en fatigue/malaise/léthargie, nausées/vomissements, mucite/stomatite, réactions liées à la perfusion, diarrhée, et altérations unguéales. Les réactions d'hypersensibilité ont été rapportées chez 5,3 % des patients La toxicité hématologique est inhabituelle et comprend l'anémie et la leucopénie.
Les réactions cutanées sont les événements indésirables les plus fréquemment associés au cetuximab. Ce sont le plus souvent des éruptions acnéiformes ou moins fréquemment des anomalies unguéales (paronychies).

Background therapy:

Une étude pilote de phase II évaluant l'efficacité et la tolérance de cette triple association chez des malades porteurs de néoplasies ORL évoluées non opérées ou récidivantes a été récemment publiée (Pfister DG et al, 2006). L'essai a malheureusement dû être interrompu après inclusion de 22 patients suite à la survenue d'effets indésirables graves chez 5 d'entre eux. Toutefois ces effets secondaires ne peuvent être imputés au cetuximab de manière certaine et les données d'efficacité sont très encourageantes avec une survie sans progression à 3 ans de 56%. Les toxicités constatées pourraient être expliquées par l'utilisation dans 2/3 des cas d'une radiothérapie accélérée et de Cisplatine à une dose élevée de 100 mg/m² chez des malades porteurs dans leur grande majorité de tumeurs de stade IV.
Actuellement 2 essais américains s'intéressent à l'association de Cetuximab, Cisplatine et radiothérapie. Le RTOG 0234 est un essai de phase II randomisé évaluant en situation postopératoire chez des malades à haut risque de récidive l'efficacité d'une radiothérapie avec Cetuximab plus Cisplatine (30

mg/m² hebdomadaire) ou Taxotère. Le second essai nommé RTOG 0522 est un essai de phase III comparant une irradiation accélérée avec Cisplatine à la dose de 100 mg/m² toutes les 3 semaines plus ou moins Cetuximab chez des patients porteurs de néoplasies ORL localement évoluées.
En se basant sur l'hypothèse qu'une radio-polychimiothérapie pourrait réduire le risque de récidive postopératoire chez des malades avec facteurs de risque nous nous proposons de réaliser une étude de phase II évaluant une association de radiothérapie étalée, de Cisplatine à la dose de 75 mg/m² toutes les 3 semaines et de Cetuximab hebdomadaire à la dose de 250 mg/m² après une dose de charge de 400 mg/m².

Evidence for comparator: -	
Actual start date of recruitment	01 February 2008
Long term follow-up planned	Yes
Long term follow-up rationale	Safety, Efficacy
Long term follow-up duration	24 Months
Independent data monitoring committee (IDMC) involvement?	No

Notes:

Population of trial subjects

Subjects enrolled per country

Country: Number of subjects enrolled	France: 45
Worldwide total number of subjects	45
EEA total number of subjects	45

Notes:

Subjects enrolled per age group

In utero	0
Preterm newborn - gestational age < 37 wk	0
Newborns (0-27 days)	0
Infants and toddlers (28 days-23 months)	0
Children (2-11 years)	0
Adolescents (12-17 years)	0
Adults (18-64 years)	45
From 65 to 84 years	0
85 years and over	0

Subject disposition

Recruitment

Recruitment details: -

Pre-assignment

Screening details:

Patients were screening during medical visit or plurisdisciplinary meetings

Pre-assignment period milestones

Number of subjects started	45
Number of subjects completed	45

Period 1

Period 1 title	Inclusion period (overall period)
Is this the baseline period?	Yes
Allocation method	Non-randomised - controlled
Blinding used	Not blinded

Arms

Arm title	reference arm

Arm description:

Cetuximab

Arm type	study arm
Investigational medicinal product name	Cetuximab
Investigational medicinal product code	
Other name	
Pharmaceutical forms	Solution for infusion in administration system
Routes of administration	Intravenous use

Dosage and administration details:

400 mg/m2 administered during 120 minutes every 7 days during 55 days

Number of subjects in period 1	reference arm
Started	45
Completed	45

Baseline characteristics

Reporting groups

Reporting group title	Inclusion period

Reporting group description: -

Reporting group values	Inclusion period	Total	
Number of subjects	45	45	
Age categorical Units: Subjects			
In utero	0	0	
Preterm newborn infants (gestational age < 37 wks)	0	0	
Newborns (0-27 days)	0	0	
Infants and toddlers (28 days-23 months)	0	0	
Children (2-11 years)	0	0	
Adolescents (12-17 years)	0	0	
Adults (18-64 years)	0	0	
From 65-84 years	45	45	
85 years and over	0	0	
Gender categorical Units: Subjects			
Female	15	15	
Male	30	30	

End points

End points reporting groups

Reporting group title	reference arm
Reporting group description: Cetuximab	
Subject analysis set title	Final analysis
Subject analysis set type	Full analysis
Subject analysis set description: Après analyse des résultats d'études thérapeutiques semblable à celle-ci et précédemment publiées (Cooper et al NEJM 2004 + Bernier et al NEJM 2004), le calcul du nombre de sujet sera basé sur le schéma de Fleming à une étape. En considérant les paramètres suivants: alpha=0.05, bêta =0.20, p0=0.60 (taux de survie sans événement à 2 ans insuffisant), p1=0.75 (taux de survie sans événement à 2 ans cliniquement intéressant). Conformément à ces hypothèses, il conviendra de disposer de 61 patients évaluables. Afin de conclure à une efficacité du traitement, au moins 44 d'entre eux ne devrons pas avoir présenté d'événement dans les deux années suivant le début du traitement. En tenant comptant de 10% de patients non évaluables (inclus à tord, aucune données disponibles, prise de traitement interdit…), on inclura 66 patients dans l'étude.	

Primary: Free survival

End point title	Free survival
End point description: Evaluation de la survie sans récidive à 2 ans de 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.	
End point type	Primary
End point timeframe: 2 years	

End point values	reference arm	Final analysis		
Subject group type	Reporting group	Subject analysis set		
Number of subjects analysed	45	45		
Units: %				
number (confidence interval 20%)	45 (20 to 80)	45 (20 to 80)		

Statistical analyses

Statistical analysis title	Primary endpoint
Comparison groups	reference arm v Final analysis
Number of subjects included in analysis	90
Analysis specification	Pre-specified
Analysis type	superiority
Parameter estimate	Odds ratio (OR)
Point estimate	5

Confidence interval	
level	95 %
sides	1-sided
lower limit	5
Variability estimate	Standard deviation

Adverse events

Adverse events information	
Timeframe for reporting adverse events: 28 days after last treatment administration	
Assessment type	Systematic

Dictionary used	
Dictionary name	MedDRA
Dictionary version	12

Reporting groups	
Reporting group title	Study arm

Reporting group description: -

Serious adverse events	Study arm		
Total subjects affected by serious adverse events			
subjects affected / exposed	0 / 45 (0.00%)		
number of deaths (all causes)	0		
number of deaths resulting from adverse events	0		

Frequency threshold for reporting non-serious adverse events: 5 %

Non-serious adverse events	Study arm		
Total subjects affected by non-serious adverse events			
subjects affected / exposed	10 / 45 (22.22%)		
Gastrointestinal disorders			
metabolism and nutrition disorders			
subjects affected / exposed	10 / 45 (22.22%)		
occurrences (all)	14		

More information

Substantial protocol amendments (globally)

Were there any global substantial amendments to the protocol? No

Interruptions (globally)

Were there any global interruptions to the trial? No

Limitations and caveats

None reported