

1	Promoteur : GORTEC (Groupe d'Oncologie Radiothérapie Tête et Cou)	
2	<p>Dénomination du(des) médicament(s) expérimental(aux) :</p> <p>Bras A:</p> <p>-Chimiothérapie: Carboplatine 70mg/m² par jour de J1 à J4 et 5-FU 600mg/m² par jour, J1 à J4 en perfusion continue; administrés toutes les 3 semaines (3 cycles)</p> <p>-Radiothérapie: 70 Gy, 2 Gy par jour, 5 jours par semaine (35 fractions sur 7 semaines).</p> <p>Bras B:</p> <p>-TPF: Docétaxel 75mg/m² à J1 plus Cisplatine 75 mg/m² à J1 plus 5-FU 750mg/m² par jour J1 à J5; administrés toutes les 3 semaines (3 cycles)</p> <p>-Cetuximab: dose de charge à 400mg/m² (8 jour avant le début de la radiothérapie) puis 250mg/m² hebdomadaire sur toute la durée de la radiothérapie (8 doses au total incluant la dose de charge)</p> <p>-Radiothérapie: 70 Gy, 2 Gy par jour, 5 jours par semaine (35 fractions sur 7 semaines).</p>	
3	Dénomination de la (des) substance(s) active(s) : Erbitux®, Docetaxel, Cisplatine, Carboplatine, 5-FU	
4	Titre complet de la recherche : Etude de phase III randomisée, multicentrique comparant une chimiothérapie d'induction par TPF suivie d'une association radiothérapie Erbitux® versus une radiochimiothérapie concomitante chez des patients présentant un carcinome épidermoïde des VADS localement évolué inopérable	
5	Investigateur(s) ¹ : Dr Lionnel Geoffrois, Investigateur coordonnateur et 85 investigateurs	
6	<p>Lieux de recherche et centres²: 22 centres actifs</p> <ul style="list-style-type: none"> - G1 : Centre Hospitalier de Bretagne Sud (Lorient, France) - G2 : Polyclinique de Bordeaux Nord (Bordeaux, France) - G4 : Centre Guillaume Le Conquérant (Le Havre, France) - G5 : CHD Vendée (La Roche sur Yon, France) - G7 : CHU Côte de Nacre (Caen, France) - G8 : Centre Jean Perrin (Clermont-Ferrand, France) - G9 : Centre François Baclesse (Caen, France) - G11 : Institut de Cancérologie de Lorraine (Nancy, France) - G12 : Centre Hospitalier Emile Muller (Mulhouse, France) - G14 : Centre Paul Papin (Angers, France) - G15 : Centre René Gauducheau (Nantes, France) - G16 : Centre Georges François Leclerc (Dijon, France) - G17 : CHU Poitiers (Poitiers, France) - G18 : Grand Hôpital de Charleroi (Gilly, Belgique) - G20 : CHU André Vésale (Montigny le Tilleul, Belgique) - G21 : Centre Jean Bernard (Le Mans, France) - G22 : Centre de Radiothérapie Saint Louis (Toulon, France) - G23 : CHU Jean Minjoz (Besançon, France) - G24 : Clinique Armoricaïne de radiologie (Saint Brieuc, France) - G25 : Institut Gustave Roussy (Villejuif, France) - G26 : Centre Etienne Dolet (Saint Nazaire, France) - G27 : CHU Amiens Sud (Amiens, France) 	
7	Publications ³ : Geoffrois L, Martin L, De Raucourt D, et al. Induction Chemotherapy Followed by Cetuximab Radiotherapy Is Not Superior to Concurrent Chemoradiotherapy for Head and Neck Carcinomas: Results of the GORTEC 2007-02 Phase III Randomized Trial. J Clin Oncol. Nov 1 2018;36(31):3077-3083.	
8	Durée de la recherche :	9. Phase d'expérimentation clinique : Phase III
8.1	- date de la première inclusion : 18/05/2009	
8.2	- date de la fin de participation de la dernière personne incluse dans la recherche : 06/11/2018	
10	Objectif principal et objectifs secondaires de la recherche :	

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).

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.

	<p>Objectif principal : Survie sans progression</p> <p>Objectifs secondaires :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Survie globale - Survie sans rechute loco-régionale - Survie sans métastases - Taux de réponse à la chimiothérapie d'induction - Toxicité précoce et tardive
11	Méthodologie de la recherche ⁴ : Essai de phase III, randomisée, en ouvert, multicentrique
12	Nombre de personnes s'étant prêtées à la recherche :
12.1	- nombre de personnes prévues : 370
12.2	- nombre de personnes analysées : 370 patients analysables (note : 354 analysables pour la toxicité car 16 patients n'avaient pas reçus de traitement)
13	<p>Condition médicale ou pathologie étudiée et principaux critères d'inclusion et de non-inclusion : Patients présentant un carcinome épidermoïde de la tête et du cou (cavité buccale, oropharynx, larynx ou hypopharynx) localement avancé inopérable de stade IV non métastatique</p> <p>Principaux critères d'inclusion</p> <ul style="list-style-type: none"> - Stades T2-T4 et N2b-c ou N3 - Âge : 18-70 ans - Au moins une lésion mesurable selon le RECIST - Indice de performance selon les critères de l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) : 0-1 - Fonction hématologique, rénale, hépatique permettant l'administration des traitements à l'étude - Fonction cardiaque normale, évaluée cliniquement - Absence de contre-indication médicale au traitement envisagé <p>Principaux critères de non-inclusion</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tout antécédent de cancer (excepté : carcinome basocellulaire cutané, carcinome in situ du col) non contrôlé depuis plus de 5 ans - Double localisation tumorale - Antécédent de radiothérapie de la sphère ORL - Tout antécédent de traitement médical (chimiothérapie, thérapie ciblée), de chirurgie dans les 6 mois précédents ou de radiothérapie pour la tumeur concernée - Traitement antérieur par un inhibiteur du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) - Toute condition médicale ou générale qui contre-indiquerait la réalisation du traitement. Maladie systémique ou infection non contrôlée
14	<p>Médicament(s) expérimental(aux) étudié(s)⁵ (dénomination, dose, voie d'administration et numéros de lots) :</p> <p><i>Tous les médicaments étaient prescrits dans le cadre de l'AMM (prescription par les centres inclueurs et utilisation sous la forme commerciale, traitements non fournis par le promoteur).</i></p> <p>Docetaxel (bras B) : Dénomination du médicament : Taxotère® 40 mg/ml solution à diluer pour perfusion, solution visqueuse limpide de couleur jaune jaune-marron</p> <p>Composition qualitative et quantitative : Chaque flacon contient 80mg ou 20mg de Taxotère®, disponible en flacon unidose. Taxotère® (taxane) est un agent cytotoxique bloquant la division cellulaire.</p> <p>Posologie et mode d'administration : Durant le traitement par Taxotère®, tous les patients recevaient une prémédication par méthylprednisolone (6 doses), une antibioprophylaxie par voie orale et l'utilisation des facteurs de croissance était envisagée. Le docétaxel était administré à la dose de 75 mg/m² (perfusion d'une heure) au J1 de chaque cycle durant la chimiothérapie d'induction. Un cycle correspond à 21 jours et les patients recevaient 3 cycles.</p> <p>5-FU (bras B) : Dénomination du médicament : Fluoro-uracile 50 mg/ml solution à diluer pour perfusion</p>

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.

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

	<p><u>Composition qualitative et quantitative</u> : chaque ml de solution pour perfusion contient 50 mg de 5-FU. Chaque flacon contient 5 ml, 10 ml ou 20 ml. Le 5-FU est un agent néoplasique cytostatique ayant des effets antimétabolites.</p> <p><u>Posologie et mode d'administration</u> : Les administrations de 5-FU nécessitent l'utilisation d'une pompe infuseur pour éviter l'hospitalisation.</p> <p>Dans le bras A, le 5-FU était administré à la dose de 600 mg/m²/j (perfusion continue de 24 heures) au J1, J2, J3, J4 de chaque cycle. Les patients recevaient 3 cycles au cours de la radiothérapie (J1-J4, J22-J25, J43-J46).</p> <p>Dans le bras B, le 5-FU était administré à la dose de 750 mg/m²/j (perfusion continue de 24 heures) au J1, J2, J3, J4 et J5 de chaque cycle durant la chimiothérapie d'induction. Un cycle correspond à 21 jours et les patients recevaient 3 cycles.</p> <p>Cisplatine (bras B): <u>Dénomination du médicament</u> : Cisplatine 1mg/ml solution à diluer pour perfusion</p> <p><u>Composition qualitative et quantitative</u> : chaque ml de solution pour perfusion contient 1 mg de cisplatine. Chaque flacon contient 100 ml. Le cisplatine est un agent antinéoplasique cytostatique qui se lie à l'ADN et inhibe la synthèse des ponts inter et intracaténaux.</p> <p><u>Posologie et mode d'administration</u> : L'hyperhydratation était nécessaire à l'administration du cisplatine et était réalisée en fonction des habitudes de chaque centre. Un traitement antiémétique prophylactique était systématiquement réalisé. Le cisplatine était administré à la dose de 75 mg/m² (perfusion pendant 1 à 3 heures) au J1 de chaque cycle durant la chimiothérapie d'induction. Un cycle correspond à 21 jours et les patients recevaient 3 cycles.</p> <p>Erbix® (bras B): <u>Dénomination du médicament</u> : Erbix® 5 mg/ml solution pour perfusion, incolore</p> <p><u>Composition qualitative et quantitative</u> : chaque ml de solution pour perfusion contient 5 mg de cetuximab. Chaque flacon contient 10 ml, 20 ml, 50 ml ou 100 ml. Erbix® est un anticorps monoclonal chimérique IgG1 produit sur une lignée cellulaire de mammifère (Sp2/0) par la technique de l'ADN recombinant.</p> <p><u>Posologie et mode d'administration</u> : Erbix® doit être administré sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans l'administration des médicaments anticancéreux. Une surveillance étroite est nécessaire pendant la perfusion et pendant au moins 1 heure après la fin de la perfusion. La disponibilité d'un matériel de réanimation est impérative.</p> <p>Le cetuximab débutait à J-7 de la radiothérapie, dose de charge de 400 mg/m² la première semaine puis 250 mg/m² hebdomadaire durant les 7 semaines de la radiothérapie (pour un total de 8 doses incluant la dose de charge).</p>
15	Durée du traitement ⁶ : 7 semaines dans le bras A et 23 semaines dans le bras B
16	<p>Médicament(s) expérimental(aux) de référence⁷ (dénomination, dose, voie d'administration et numéros de lots), le cas échéant :</p> <p>5-FU (bras A) : <u>Dénomination du médicament</u> : Fluoro-uracile 50 mg/ml solution à diluer pour perfusion</p> <p><u>Composition qualitative et quantitative</u> : chaque ml de solution pour perfusion contient 50 mg de 5-FU. Chaque flacon contient 5 ml, 10 ml ou 20 ml. Le 5-FU est un agent néoplasique cytostatique ayant des effets antimétabolites.</p> <p><u>Posologie et mode d'administration</u> : Les administrations de 5-FU nécessitent l'utilisation d'une pompe infuseur pour éviter l'hospitalisation.</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.
Formulaire ANSM – Avril 2015

	<p>Dans le bras A, le 5-FU était administré à la dose de 600 mg/m²/j (perfusion continue de 24 heures) au J1, J2, J3, J4 de chaque cycle. Les patients recevaient 3 cycles au cours de la radiothérapie (J1-J4, J22-J25, J43-J46).</p> <p>Dans le bras B, le 5-FU était administré à la dose de 750 mg/m²/j (perfusion continue de 24 heures) au J1, J2, J3, J4 et J5 de chaque cycle durant la chimiothérapie d'induction. Un cycle correspond à 21 jours et les patients recevaient 3 cycles.</p> <p>Carboplatine (bras A) : <u>Dénomination du médicament</u> : carboplatine 10 mg/ml solution pour perfusion</p> <p><u>Composition qualitative et quantitative</u> : chaque ml de solution pour perfusion contient 10 mg de cetuximab. Chaque flacon contient 5 ml, 15 ml ou 45 ml. Le carboplatine est un agent antinéoplasique cytostatique, dérivé du platine.</p> <p><u>Posologie et mode d'administration</u> : Le carboplatine était administré à la dose de 70 mg/m²/j (perfusion d'une heure) au J1, J2, J3, J4 de chaque cycle. Les patients recevaient 3 cycles au cours de la radiothérapie (J1-J4, J22-J25, J43-J46).</p>
17 17.1 17.2 17.3	<p>Critère(s) d'évaluation :</p> <p>- d'efficacité :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Taux de survie sans progression à 2 ans après la randomisation - Survie globale - Survie sans rechute loco-régionale - Survie sans métastases - Taux de réponse à la chimiothérapie d'induction <p>- de sécurité :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Taux de toxicités selon le NCI-CTCAE v3.0 - Taux de toxicités tardives selon les critères RTOG
18	<p>Analyses statistiques :</p> <p>1. Critère principal : Survie sans progression The progression free survival (PFS) rate at 2 years was 35.3% (95% CI, 28.4 to 42.7) in the CT-RT arm and 37.6% (95% CI, 30.7 to 45.0) in the TPF plus cetux-RT arm. The median progression free survival is at 9 months (95% CI, 7 to 12) for arm A and 10 (95% CI, 9 to 14) months for arm B. There was no significant difference for PFS between two arms: HR of 1.14 (95% CI, 0.87 to 1.49 for arm A versus arm B), p=0.34.</p> <p>2. Critères secondaires : <u>Survie globale à 5 ans</u> The median overall survival was the same in two arms with 24 months (95%CI, 18 to 33 for arm A and 95%CI, 18 to 28 in arm B. There was no significant difference in the overall survival between arm A and arm B with an HR of 0.95 (95%CI, 0.73 to 1.23 for arm A versus arm B), p=0.7.</p> <p><u>Survie sans rechute loco-régionale</u> The locoregional control rate was 42.9% in arm A compared to 46.8% in arm at the end of the study. . The median time to locoregional control failure was 10 months (95%CI: 9 - 15) in the CT-RT arm compared with 12 months in TPF followed by cetux-RT arm (95%CI: 10 - 15), bur this difference was not significant(p = 0.71). There was no significant difference in the risk of LRC failure with an HR of 1.10 (95% CI, 0.82 to 1.49, arm B versus arm A).</p> <p><u>Survie sans métastases</u> In arm B, 24.2% of patients exhibited metastases compared with 33.2% in arm A at the end of the study. The median time to metastasis was 22 months (95%CI, 16 to 28) in arm A compared with 18 months in arm B (95%CI, 14 to 25) but this difference was not significant (p = 0.66). There was no significant difference in the risk of distant metastases with an HR 0.73 (95%CI, 0.50 to 1.08, arm B versus arm A).</p> <p><u>Taux de réponse à la chimiothérapie</u> The overall response rates after TPF were 4.4%, 38.3%, 38.9% and 3.3% for complete response, partial response, stable disease or progressive disease respectively. After TPF, 26 patients (14.4%) did not complete imagery evaluation due to death, no evaluation, study discontinuation and withdrawal of consent.</p> <p><u>Toxicités selon le NCI-CTCAE v3.0</u></p>

	<p>In arm B during induction chemotherapy, the most frequent adverse events of grade 3 were neutropenia (13.9%), alopecia (5%) and anemia (4.4%). For toxicity of grade 4, the majority was neutropenia with 17.8% of patients. In conclusion, toxicities observed during induction chemotherapy were expected. The most frequent clinical toxicities during radiotherapy were mucositis and dermatitis and were not different between two arms. It should be noted that a significant difference was observed between two arms for alopecia. For grade 1-2 alopecia, we observed 1.9% (3 cases) in arm A and 12.1% (17 cases) in arm B ($p = 0.001$). For grade 3-4 alopecia, no toxicity was observed in arm A and 2.1% (3 cases) in arm B. Rate of moderate and serious toxicity are superior in arm B compared to arm A for the toxicity alopecia. A significant difference was also observed between two arms for dermatitis and nausea/vomiting ($p < 0.0001$ and $p = 0.0082$ respectively). For dermatitis, we observed more serious toxicity in arm B 55.6% (80 cases) vs. 30.9% (51 cases) in arm A; while we observed more moderate toxicity in arm A, 63.6% (105 cases) vs. 40.3% (58 cases) in arm A. For nausea/vomiting, we observed more moderate toxicity in arm A compared to arm B, with 23.2% (39 cases) vs. 11.7% (17 cases) respectively. According to previous knowledge about toxicity related to study treatments, these differences in clinical toxicities were expected. The most frequent biological toxicities during radiotherapy were neutropenia, platelets decreased and anemia for arm A and anemia and gamma GT increased in arm B. It should be noted that a significant difference was observed between two arms for neutropenia and platelets decreased. For neutropenia grade 1-2, we observed 31.7% (53 cases) in arm A and 5.2% (7 cases) in arm B ($p = 0.001$). Rate of moderate and serious toxicity are superior in arm A compared to arm B. For platelets decreased, we observed more serious and moderate toxicity in arm A with 28% (47 cases) and 4.8% (8 cases) respectively, compared to arm B with 12.7% (17 cases) and 1.5% (2 cases) respectively, $p=0.0009$.</p> <p><u>Toxicités tardives selon les critères RTOG</u></p> <p>Three months after the end of treatment, 167 patients were still alive in this study. During this follow-up period, the most frequent adverse events of grade 3 involved subcutaneous tissues (1.2% for arm A and 3.0% for arm B) and salivary glands (12% for arm A and 7.2% for arm B). There were only 1 type of grade 4 adverse event in arm B: laryngeal toxicity (2.4%) and 2 types of grade 4 adverse event in arm A: mucous membrane (0.6%) and laryngeal toxicity (1.2%). In this study, most late toxicities affected salivary glands or subcutaneous tissue. Grade 4 toxicity were mainly present for the larynx.</p> <p><u>Evènements indésirables graves</u></p> <p>In this study, 371 serious adverse events reported, 146 (on 80 patients) in arm A and 225 (on 99 patients) in arm B. We observed that arm B presented more SAEs than arm A. 35 SUSARs were notified. At the end of study, 179 (71.6%) patients died due to cancer for the majority of cases. For death due to cancer, late toxicity, second cancer, intercurrent disease, other causes or unknown causes, the difference was not significant between two arms. A significant difference was observed regarding acute toxicity with 2.5% in arm A compared to 9.4% in arm B. Proportion of death due to acute toxicity was more important in arm B more than arm A in accordance with the toxicity profile of TPF.</p>
19	Résumé – conclusions de la recherche
19.1	<u>- Résultats de l'évaluation de l'efficacité, le cas échéant :</u>
19.2	This study was restricted to patients with stage IV bulky nodal, N2b clinically palpable or N2c or N3 disease. There was no significant difference in PFS rate at 2 years, the primary endpoint between arm A and arm B with 35.3% [95% CI: 28.4 ; 42.7] in arm A and 37.6% [95% CI: 30.7 ; 45.0] in arm B ($p = 0.64$).
19.3	This study failed to demonstrate any superiority, in PFS rate at 2 years, or median PFS, of induction TPF followed by cetux-RT versus CT-RT (carboplatin plus 5-FU concomitant to radiotherapy). Also, no difference was observed for the secondary endpoints: response rate at week 9 or 10 in arm B, locoregional failure with an HR of 1.10 (95% CI, 0.82 to 1.49, arm B vs arm A), metastasis occurrence with an HR 0.73 (95% CI, 0.50 to 1.08, arm B vs arm A) and overall survival (OS) with an HR of 0.95 (95% CI, 0.73 to 1.23 for arm A vs arm B); overall response rates, 3 months after the end of radiotherapy, were also not different, 48.9% in Arm A and 46.7% in arm B.
	<u>- Résultats de l'évaluation de la sécurité, le cas échéant :</u>
	No pregnancy nor breastfeeding were reported in this study. No overdose was reported. Tolerability to treatments administered to patients, in both arms, was in conformity with expected toxicity. Based on deaths and SAEs, we observed more deaths due to acute toxicity and more SAEs reported in arm B.
	<u>- Conclusion :</u>

	In conclusion, compared to the well-established CT-RT standard of care, induction chemotherapy (TPF) followed by cetux-RT failed to provide a benefit in PFS, locoregional control, metastases occurrence and OS in a selection of patients with locally advanced SCCHN.
20	Date du rapport : 28/02/2020
21	Numéro EudraCT : 2008-005760-14
22	Date de transmission du rapport : Signature : Nom / qualité :

GORTEC
 Groupe Oncologie Radiothérapie
 Tête et Cou
 Radiothérapie Oncologie Tête et Cou
 Professeur Jean Bourhis
 Président