

1	Promoteur : GORTEC (Groupe d'Oncologie Radiothérapie Tête et Cou)	
2	Dénomination du(des) médicament(s) expérimental(aux) : Erbitux 400 mg/m ² la première semaine puis 250 mg/m ² /semaine pendant la radiothérapie	
3	Dénomination de la (des) substance(s) active(s) : cetuximab	
4	Titre complet de la recherche : Etude de phase II, multicentrique, évaluant l'efficacité et la tolérance d'une association réirradiation - Erbitux chez des patients précédemment irradiés et présentant une récurrence locale inopérable d'un carcinome épidermoïde de la tête et du cou	
5	Investigateur(s) ¹ : Dr Laurent Martin, Investigateur coordonnateur, 45 investigateurs	
6	Lieux de recherche et centres ² :13 centres actifs Centre Guillaume le Conquérant (Le Havre) ICO Paul Papin (Angers) Institut Ste Catherine (Avignon) Centre Georges François Leclerc (Dijon) Hôpital Robert Boulin (Libourne) CH Bretagne Sud (Lorient) Clinique Armoricaïne (St Brieuc) Gustave Roussy (Villejuif) ICM Val d'Aurelle (Montpellier) Clinique de L'Estuaire (St Nazaire) Clinique Victor Hugo (Le Mans) CHU de Limoges Centre Paul Strauss (Strasbourg)	
7	Publications ³ : Mathilde Saint-Ghislain, Yungan Tao, Marc Alfonsi, Pierre Boisselier, Muriel Garcia-Ramirez, Claude Tuchais, Philippe Maingon, Christian Sire, Ali Hasbini, Marie Saliou, Cedrik Lafond, Hao Qiu, Sébastien Guihard, Pascal Garaud, marie-Helene Calais, Juliette Thariat, Laurent Martin, Jean Bourhis Hyperfractionated reirradiation with cetuximab for recurrent head and neck cancer: The GORTEC 2008-01 multicentric phase II study. J Clin Oncol 36, 2018 (suppl; abstr 6034)	
8	Durée de la recherche :	9. Phase d'expérimentation clinique : Phase II
8.1	- date de la première inclusion : 6 octobre 2010	
8.2	- date de la fin de participation de la dernière personne incluse dans la recherche : 5 Juillet 2016	
10	Objectif principal et objectifs secondaires de la recherche : <u>Objectif Principal</u> : Evaluer le taux de réponse complète de l'association réirradiation – cetuximab <u>Objectif secondaires</u> : <ul style="list-style-type: none">- le taux de réponse globale- la survie sans progression- le taux de survie à 2 ans- le temps médian jusqu'à progression- le taux de toxicités aiguës grade 3 et 4- le taux de toxicités tardives grade 3 et 4- le taux de toxicités grades 5- la qualité de vie	
11	Méthodologie de la recherche ⁴ : Essai de phase II, ouvert, monobras, multicentrique étudiant l'efficacité et la tolérance de l'association réirradiation – cetuximab dans le traitement des récurrences en territoire antérieurement irradié de cancer épidermoïde de la tête et du cou.	

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.

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.

12	Nombre de personnes s'étant prêtées à la recherche :
12.1	- nombre de personnes prévues : 62
12.2	- nombre de personnes analysées : 50 patients inclus (48 patients analysables)
13	<p>Condition médicale ou pathologie étudiée et principaux critères d'inclusion et de non inclusion : Patient avec récurrence ou seconde localisation dans la cavité buccale, l'oropharynx, le larynx, l'hypopharynx, les ganglions cervicaux ou les tissus, sans métastases à distance.</p> <p><u>Principaux critères d'inclusion</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Patient avec récurrence loco-régionale inopérable d'un carcinome épidermoïde dans une région précédemment irradiée (au moins 75 % du volume de la récurrence doit être dans un territoire ayant déjà reçu au moins 50 Gy), 2. La totalité du volume tumoral peut être inclus dans un champ d'irradiation sans que la dose totale à la moelle épinière dépasse 50 Gy (dose antérieure+dose prévue), 3. Le patient peut avoir reçu une chimiothérapie pour la rechute depuis plus de 5 semaines, 4. Le patient peut avoir reçu le cetuximab pour le traitement de la maladie première mais non pour la rechute 5. Age compris entre 18 et 75 ans, 6. Fonction cardiaque et résultats des bilans biologiques permettant l'administration du cetuximab <p><u>Principaux critères de non inclusion</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Tumeurs des cavités nasales et paranasales, 2. Tumeurs d'autre nature histologique, 3. Stade IV avec métastases à distance ou tumeurs simples, 4. Délai après la radiothérapie précédente < 12 mois
14	<p>Médicament(s) expérimental(aux) étudié(s)⁵ (dénomination, dose, voie d'administration et numéros de lots) :</p> <p><u>Radiothérapie</u> :</p> <p>La radiothérapie sera délivrée à raison d'une séance de 1,2 Gy matin et soir jusqu'à une dose totale de 66 Gy en 5,5 semaines. La dose totale (RT antérieure plus RT actuelle) à la moelle est limitée à 50 Gy. Le traitement débutera un lundi si possible et le J1 de la RT correspondra au J8 du cetuximab.</p> <p><u>Erbix</u> :</p> <p>L'Erbix® (cetuximab) préparé par le laboratoire Merck selon les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF)</p> <p><u>Dénomination du médicament</u> : Erbix® 5 mg/ml solution pour perfusion</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. Cetuximab 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>Forme Pharmaceutique</u> : Solution pour perfusion. Erbix® 5 mg/ml est une solution incolore.</p> <p><u>Posologie et mode d'administration</u> :</p> <p>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 5,5 semaines de la radiothérapie (pour un total de 7 doses incluant la dose de charge).</p> <p>Le cetuximab était prescrit dans le cadre de l'AMM.</p>
15	Durée du traitement ⁶ : 5,5 semaines
16	Médicament(s) expérimental(aux) de référence ⁷ (dénomination, dose, voie d'administration et numéros de lots), le cas échéant : Non applicable


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

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.

17	Critère(s) d'évaluation :
17.1	- d'efficacité : Taux de réponse complète à 3 mois après la fin de la radiothérapie, réponse évaluée selon les critères RECIST V1.1
17.2	- de sécurité : <ul style="list-style-type: none"> ○ le taux de toxicités aiguës grade 3 et 4 selon le NCI-CTCAE v4.02 ○ le taux de toxicités tardives grade 3 et 4 selon le NCI-CTCAE v4.02 ○ le taux de toxicités grade 5 selon le NCI-CTCAE v4.02
17.3	- autre(s) : <ul style="list-style-type: none"> ○ Le taux de réponse globale, ○ La survie sans progression, ○ Le taux de survie à 2 ans, ○ Le temps médian jusqu'à progression, ○ La qualité de vie (questionnaires (QLQ-C30 et QLQ-H&N35))
18	<p>Analyses statistiques :</p> <p>1/ Primary endpoint: complete response rate The complete response rate according to RECIST 1.1 criteria was 29.2% (14/48 patients). Based on a type 1 error (alpha) of 0.10 (one-sided) and type 2 error (beta) of 0.20 (power of 0.80), the treatment (combination re-irradiation + cetuximab) must be considered as not effective as the lower percentage of expected complete response was not reached (29% vs 41% in VOKES protocol).</p> <p>2/ Secondary endpoints:</p> <p>2.1 Overall response rate The overall response is the sum total of complete and partial responses evaluated according to RECIST 1.1 criteria. The overall response rate at 3 months post radiotherapy was 35.4%.</p> <p>2.2 Median time to progression Median time until progression is median of time between first day of treatment and progression date in alive patients. For this study, the median time to progression was 4.0 months</p> <p>2.3 Overall survival at 2 years The median OS at 2 years was 9 months [95% CI: 7.3; 12.6].</p> <p>2.4 Progression free survival The median Progression free survival was 4.8 months [95%CI: 3.9; 8.2]. The probability of 24 months survival was 0.23 [95%CI: 0.1; 0.36].</p> <p>2.5 Toxicity Out of the 45 patients assessed at least one time for toxicity, all presented at least an adverse event. Thirty one percent of patient (14/45) presented a grade 1 or 2 toxicity as maximum grade. For 69% of patients (31/45), the maximum grade observed was 3 or 4.</p> <p>2.5.1 Acute grade 3 and 4 toxicities The most frequent adverse events of grade 3 or 4 were mucositis oral (49%), dysphagia (24%), dermatitis radiation (15%) dermatitis (12%) and aphtalism (12%). Other grade 3 or 4 toxicities occurred in 2 to 5% of patients only. We observed 7 toxicities of grade 4 which correspond to dysphagia (3 cases), mucositis oral (2 cases) and mucosal necrosis (2 cases).</p> <p>2.5.2 Late grade 3 and 4 toxicities The most frequent adverse events of grade 3 involved subcutaneous tissues (21.4%) and salivary glands (14.3%). There were only 1 type of grade 4 toxicity: laryngeal toxicity (3.6%) and one type of grade 5 toxicity: mucosal toxicity (mucosal necrosis, 3.6%) For 4 patients, a late toxicity or complication caused the patient death: Carotid rupture (without late toxicity involved) Grade 5 mucosal necrosis Hemorrhage at SCCHN level (without late toxicity involved) Cancer and orostome (without late toxicity involved) The patient who had a grade 4 toxicity involving the larynx died from his cancer.</p> <p>2.5.3 Grade 5 toxicities For 68.3% of patients, death was due to cancer. None was due to acute toxicity. Intercurrent disease and complications or late toxicities lead to death in 14.6% of cases. One patient died from second cancer (2.4%).</p>

	<p><u>2.6 Quality of life</u></p> <p><u>2.6.1 EORTC QLQC30</u></p> <p>The EORTC QLQC30 questionnaires was completed at baseline by 35 out of the 48 patients (73%). The mean global score was 58.3 [CI95%; 53.8; 62.8] with a median of 55. Two months after radiotherapy end, only 23 patients out of the 44 (52%) completed the questionnaire. The mean global score was 57.5 [CI95%; 52.7; 62.3] with a median of 56.</p> <p><u>2.6.2 EORTC QLQHN35</u></p> <p>The EORTC QLQHN35 questionnaires was completed at baseline by 35 out of the 48 patients (73%). The mean global score was 61.1 [CI95%; 56.7; 65.5] with a median of 59. Two months after radiotherapy end, only 20 patients out of the 44 (45%) completed the questionnaire. The mean global score was 62.7 [CI95%; 57.5; 67.9] with a median of 59.</p>
19	Résumé – conclusions de la recherche
19.1	<p>- Résultats de l'évaluation de l'efficacité, le cas échéant :</p> <p>The complete response rate according to RECIST 1.1 criteria was 29.2% (14/48 patients). Based on a type 1 error (alpha) of 0.10 (one-sided) and type 2 error (beta) of 0.20 (power of 0.80), the treatment (combination re-irradiation + cetuximab) must be considered as not effective as the lower percentage of expected complete response was not reached (29% vs 41% in the reference protocol VOKES).</p> <p>The overall response rate at 3 months post radiotherapy was 35.4% (17 complete and partial responses / 48 patients). The median time to progression was 4.0 months.</p> <p>The median OS at 2 years was 9 months [95%CI: 7.3; 12.6]. The median Progression free survival was 4.8 months [95%CI: 3.9; 8.2]. The probability of 24 months survival was 0.23 [95%CI: 0.1; 0.36]. Out of the 48 patients, only 10 survived more than 2 years after their inclusion in the trial.</p> <p>This combination of re-irradiation + cetuximab was well-tolerated and feasible. Results in terms of efficacy do not make it possible to consider that this combination is not any different from VOKES protocol</p>
19.2	<p>- Résultats de l'évaluation de la sécurité, le cas échéant :</p> <p>Compliance with treatment was satisfactory: 85.4% of patients had radiotherapy as defined in secondary endpoint and 79% of patients who received all planned infusions of cetuximab.</p> <p>Eighty-eight percent of patients received 55 fractions. The mean number of fractions administered was 53.3 (SD 5.5) and the median was 55 [31 – 55]. Forty-six out of 48 patients (95.8%) received 1.2 Gy/fraction. Of note, 3 patients had definitive radiotherapy discontinuation and 27 patients temporarily interruption. The acceptable compliance rate scheduled was reached (> 71%).</p> <p>Out of the 45 patients assessed at least one time for toxicity, all presented at least an adverse event. Thirty one percent of patient (14/45) presented a grade 1 or 2 toxicity as maximum grade. For 69% of patients (31/45), the maximum grade observed was 3 or 4.</p> <p>The most frequent acute adverse events of grade 3 or 4 were mucositis oral (49%), dysphagia (24%) dermatitis radiation (15%) and aphtalism (12%). Other grade 3 or 4 toxicities occurred in 2 to 10% of patients only.</p> <p>The most frequent late adverse events of grade 3 involved subcutaneous tissues (21.4%) and salivary glands (14.3%). There were only 1 type of grade 4 toxicity: laryngeal toxicity (3.6%) and one type of grade 5 toxicity : mucosal toxicity (3.6%).</p> <p>The death rate during radiotherapy was 4.2%, 2/48 patients (<7%), that is clinically acceptable and inferior to the early death rate observed in the RTOG 96-10 study (5) or in studies with largest numbers of patients (13,14).</p> <p>Tolerability to re-irradiation was in conformity with data from the literature (1,2,3,4).</p> <p>Tolerability to cetuximab was comparable to that of the BONNER et al. study (16) with only one infusion related reaction grade 3 toxicity(2%). Regarding skin toxicity, grade 3 ungueal toxicity involved 2% of patients and dermatitis radiation 15%. There was no grade 4 skin toxicity.</p>
19.3	<p>- Conclusion :</p> <p>In a non-selected population, the combination of cetuximab + re-irradiation is feasible with acceptable tolerability and good compliance. Its efficacy is comparable to that of other protocols of combination re-irradiation + chemotherapy and comparable to data from the VOKES protocol. This study did not provide, within the limits of this population, evidence to suggest any advantage of this combination. Efficacy would probably be similar to VOKES regimen.</p>

20	Date du rapport : 24/11/2017
21	Numéro EudraCT : 2009-015457-21
22	Date de transmission du rapport : 17/01/2020 Signature :  Nom / qualité : Natacha COLIN-BATAILHOU / Responsable Coordination des Opérations Cliniques, de la Qualité et des Affaires Règlementaires