Clinical trial results:
Etude de phase II, multicentrique, évaluant l'efficacité et la tolérance d' une association Réirradiation-Erbitux chez des patients précédemment irradiés et présentant une récidive locale inopérable d'un carcinome épidermoïde de la tête et du cou

Summary

EudraCT number	2009-015457-21
Trial protocol	FR
Global end of trial date	05 July 2016

Results information

Result version number	v1 (current)
This version publication date	09 February 2020
First version publication date	09 February 2020
Summary attachment (see zip file)	2008-01_Summary final report (2008-01_Résumé rapport final_20200115.pdf)

Trial information

Trial identification

Sponsor protocol code	GORTEC2008-01

Additional study identifiers

ISRCTN number	-
ClinicalTrials.gov id (NCT number)	NCT01237483
WHO universal trial number (UTN)	-

Notes:

Sponsors

Sponsor organisation name	GORTEC
Sponsor organisation address	2 Bd Tonnellé, CHRU de Tours- Hôpital Bretonneau, TOURS, France, 37044
Public contact	Fanny LOUAT, Radiation and Oncology Group for Head and Neck, +33 02 42 06 01 85, fanny.louat@gortec.fr
Scientific contact	Fanny LOUAT, Radiation and Oncology Group for Head and Neck, +33 02 42 06 01 85, fanny.louat@gortec.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	24 November 2017
Is this the analysis of the primary completion data?	No

Global end of trial reached?	Yes
Global end of trial date	05 July 2016
Was the trial ended prematurely?	No

Notes:

General information about the trial

Main objective of the trial:

Evaluer le taux de réponse complète de l'association réirradiation- Erbitux.

Protection of trial subjects:

L'apparition d'une dermoépidermite sévère (grade 3) dans le champ d'irradiation vers le 15/20ème jour du traitement est possible (10% à 30 % des cas), en rapport avec les injections de cetuximab. Cette dermoépidermite constitue un critère d'arrêt du cetuximab, s'il existe des critères de gravité tels qu'une épithélite exsudative extensive dans le champs d'irradiation et/ou s'étendant au delà du champs d'irradiation et/ou lorsque cette épithélite
est hémorragique, ou encore lors de la survenue d'ulcération, cela imposerait l'arrêt du cetuximab et également l'arrêt transitoire de la radiothérapie. La reprise de la radiothérapie sera possible lorsque les signes de gravité (exsudation / hémorragie) auront disparu.

Le cetuximab doit être administré sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans l'administration de médicaments cytotoxiques. 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). La disponibilité d'un matériel de réanimation est indispensable.
L'ensemble des traitements symptomatiques nécessaires à la gestion des effets secondaires est autorisé (anti-nauséeux, antalgiques, bains de bouche, antibiotiques…) en l'absence d'intéraction connue avec le médicament à l'étude.

Background therapy: -

Evidence for comparator: -

Actual start date of recruitment	06 October 2010
Long term follow-up planned	Yes
Long term follow-up rationale	Safety, Efficacy
Long term follow-up duration	2 Years
Independent data monitoring committee (IDMC) involvement?	No

Notes:

Population of trial subjects

Subjects enrolled per country

Country: Number of subjects enrolled	France: 50
Worldwide total number of subjects	50
EEA total number of subjects	50

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)	50
From 65 to 84 years	0
85 years and over	0

Subject disposition

Recruitment

Recruitment details:

Patient avec récidive loco-régionale inopérable d'un carcinome épidermoïde dans une région précédemment irradiée (au moins 75 % du volume de la récidive doit être dans un territoire ayant déjà reçu au moins 50 Gy)
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

Pre-assignment

Screening details:

Patient with an unresectable locoregional recurrence of squamous cell carcinoma in the area previously irradiated (at least 75% of volume of recurrence should be in an area which already received at least 50 Gy)
Totality of tumour volume can be included in a field of irradiation without total dose administered to the spinal cord exceeding 50 GY

Period 1

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

Arms

Arm title	Cetuximab-radiothérapie

Arm description:

cetuximab : à débuter à J-7 de la radiothérapie, dose de charge 400 mg/m² la première semaine puis 250 mg / m² hebdomadaire sur toute la durée de la radiothérapie (pour un total de 7 doses incluant la dose de charge).
Radiothérapie : 66 Gy, 5,5 semaines, bi-fractionnement 1,2 Gy/séance

Arm type	single arm
Investigational medicinal product name	cetuximab
Investigational medicinal product code	
Other name	
Pharmaceutical forms	Solution for infusion
Routes of administration	Intravenous use

Dosage and administration details:

dose de charge 400 mg/m² la première semaine puis 250 mg / m² hebdomadaire sur toute la durée de la radiothérapie

Number of subjects in period 1	Cetuximab-radiothérapie
Started	50
Completed	50

Baseline characteristics

Reporting groups

Reporting group title	Overall trial

Reporting group description: -

Reporting group values	Overall trial	Total	
Number of subjects	50	50	
Age categorical			
Patient avec récidive loco-régionale inopérable d'un carcinome épidermoïde dans une région précédemment irradiée			
Units: Subjects			
Adults (18-64 years)	27	27	
From 65-84 years	23	23	
Gender categorical			
female and male			
Units: Subjects			
Female	5	5	
Male	45	45	

Subject analysis sets

Subject analysis set title	Full analysis
Subject analysis set type	Full analysis

Subject analysis set description:

L'analyse étant une analyse d'équivalence (supériorité) sur critère binaire (réponse complète oui/non) le nombre de sujets nécessaires est calculé pour un test d'équivalence de deux proportions binomiales avec les paramètres suivants :
Fréquence de référence : 41%
Fréquence espérée : 51%
L'équivalence est définie à 10% (taux de réponse complète < 41% inacceptable)

Reporting group values	Full analysis		
Number of subjects	48		
Age categorical			
Patient avec récidive loco-régionale inopérable d'un carcinome épidermoïde dans une région précédemment irradiée			
Units: Subjects			
Adults (18-64 years)	27		
From 65-84 years	21		
Gender categorical			
female and male			
Units: Subjects			
Female	5		
Male	43		

End points

End points reporting groups

Reporting group title	Cetuximab-radiothérapie

Reporting group description:

cetuximab : à débuter à J-7 de la radiothérapie, dose de charge 400 mg/m² la première semaine puis 250 mg / m² hebdomadaire sur toute la durée de la radiothérapie (pour un total de 7 doses incluant la dose de charge).
Radiothérapie : 66 Gy, 5,5 semaines, bi-fractionnement 1,2 Gy/séance

Subject analysis set title	Full analysis
Subject analysis set type	Full analysis

Subject analysis set description:

L'analyse étant une analyse d'équivalence (supériorité) sur critère binaire (réponse complète oui/non) le nombre de sujets nécessaires est calculé pour un test d'équivalence de deux proportions binomiales avec les paramètres suivants :
Fréquence de référence : 41%
Fréquence espérée : 51%
L'équivalence est définie à 10% (taux de réponse complète < 41% inacceptable)

Primary: Taux de réponse complète

End point title	Taux de réponse complète

End point description:

Taux de réponse complète
· analyse descriptive
· réponse évaluée selon les critères RECIST V1.1

End point type	Primary

End point timeframe:

L'analyse principale sera réalisée quand le dernier patient bénéficiera de la dernière visite d'évaluation de la réponse et de la toxicité aiguë soit 3 mois après la fin de traitement (évaluation à 2 mois selon le protocole et confirmation de l'évaluation

End point values	Cetuximab-radiothérapie	Full analysis		
Subject group type	Reporting group	Subject analysis set		
Number of subjects analysed	48	48		
Units: RECIST V1.1				
number (not applicable)	48	48		

Statistical analyses

Statistical analysis title	Analyse d'efficacité et de tolérance

Statistical analysis description:

Risque alpha =0.10 (unilatéral) - probabilité de considérer bénéfique à tort l'association réirradiation Cetuximab.
Risque bêta = 0.20 (puissance 0.80) – probabilité de considérer non significatif un bénéfice réel de l'association réirradiation Cetuximab.
Epsilon = 0.10
A= taux de réponse complète de référence
B= taux réponse complète observée
H0: A ≥ B
H1: A< B

Comparison groups	Cetuximab-radiothérapie v Full analysis
Number of subjects included in analysis	96
Analysis specification	Pre-specified
Analysis type	superiority[1]
P-value	< 0.1
Method	Chi-squared
Parameter estimate	frequencies difference
Confidence interval	
level	90 %
sides	1-sided
lower limit	0.41
upper limit	0.51

Notes:

[1] - Analyse d'efficacité et de tolérance

Adverse events

Adverse events information	
Timeframe for reporting adverse events: from the start of treatment until 1 month after the end of treatment	
Assessment type	Systematic

Dictionary used	
Dictionary name	MedDRA
Dictionary version	11

Reporting groups	
Reporting group title	patients enrolled in the study

Reporting group description: -

Serious adverse events	patients enrolled in the study		
Total subjects affected by serious adverse events			
subjects affected / exposed	19 / 48 (39.58%)		
number of deaths (all causes)	3		
number of deaths resulting from adverse events	1		
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)			
Malignant neoplasm progression			
subjects affected / exposed	1 / 48 (2.08%)		
occurrences causally related to treatment / all	2 / 2		
deaths causally related to treatment / all	0 / 1		
Tumour haemorrhage			
subjects affected / exposed	2 / 48 (4.17%)		
occurrences causally related to treatment / all	4 / 4		
deaths causally related to treatment / all	0 / 1		
Injury, poisoning and procedural complications			
Radiation mucositis			
subjects affected / exposed	2 / 48 (4.17%)		
occurrences causally related to treatment / all	4 / 4		
deaths causally related to treatment / all	0 / 0		
Vascular disorders			
Arterial rupture			

subjects affected / exposed	1 / 48 (2.08%)		
occurrences causally related to treatment / all	2 / 2		
deaths causally related to treatment / all	0 / 1		
Cardiac disorders			
Presyncope			
subjects affected / exposed	1 / 48 (2.08%)		
occurrences causally related to treatment / all	2 / 2		
deaths causally related to treatment / all	0 / 0		
Nervous system disorders			
Presyncope			
subjects affected / exposed	1 / 48 (2.08%)		
occurrences causally related to treatment / all	2 / 2		
deaths causally related to treatment / all	0 / 0		
General disorders and administration site conditions			
Mucosal inflammation			
subjects affected / exposed	2 / 48 (4.17%)		
occurrences causally related to treatment / all	4 / 4		
deaths causally related to treatment / all	0 / 0		
Sudden death			
subjects affected / exposed	1 / 48 (2.08%)		
occurrences causally related to treatment / all	2 / 2		
deaths causally related to treatment / all	0 / 1		
Immune system disorders			
Infusion related reaction			
subjects affected / exposed	1 / 48 (2.08%)		
occurrences causally related to treatment / all	2 / 2		
deaths causally related to treatment / all	0 / 0		
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders			
Laryngeal dyspnoea			
subjects affected / exposed	1 / 48 (2.08%)		
occurrences causally related to treatment / all	2 / 2		
deaths causally related to treatment / all	0 / 0		
Pharyngeal necrosis			

subjects affected / exposed	1 / 48 (2.08%)		
occurrences causally related to treatment / all	2 / 2		
deaths causally related to treatment / all	0 / 1		
Pneumonia aspiration			
subjects affected / exposed	1 / 48 (2.08%)		
occurrences causally related to treatment / all	2 / 2		
deaths causally related to treatment / all	0 / 0		
Respiratory distress			
subjects affected / exposed	1 / 48 (2.08%)		
occurrences causally related to treatment / all	2 / 2		
deaths causally related to treatment / all	0 / 1		
Infections and infestations			
Oral candidiasis			
subjects affected / exposed	1 / 48 (2.08%)		
occurrences causally related to treatment / all	2 / 2		
deaths causally related to treatment / all	0 / 0		
Pneumonia aspiration			
subjects affected / exposed	2 / 48 (4.17%)		
occurrences causally related to treatment / all	4 / 4		
deaths causally related to treatment / all	0 / 1		

Frequency threshold for reporting non-serious adverse events: 0 %

Non-serious adverse events	patients enrolled in the study		
Total subjects affected by non-serious adverse events			
subjects affected / exposed	41 / 48 (85.42%)		
Injury, poisoning and procedural complications			
Dermatitis radiation			
subjects affected / exposed	6 / 48 (12.50%)		
occurrences (all)	12		
Dysphagia			
subjects affected / exposed	10 / 48 (20.83%)		
occurrences (all)	20		
Aptyalism			

subjects affected / exposed	5 / 48 (10.42%)		
occurrences (all)	10		
Laryngeal oedema			
subjects affected / exposed	1 / 48 (2.08%)		
occurrences (all)	2		
Mucosal necrosis			
subjects affected / exposed	4 / 48 (8.33%)		
occurrences (all)	10		
General disorders and administration site conditions			
Mucositis oral			
subjects affected / exposed	20 / 48 (41.67%)		
occurrences (all)	40		
Immune system disorders			
Infusion related reaction			
subjects affected / exposed	1 / 48 (2.08%)		
occurrences (all)	2		
Skin and subcutaneous tissue disorders			
Dermatitis			
subjects affected / exposed	5 / 48 (10.42%)		
occurrences (all)	10		
Rash acneiform			
subjects affected / exposed	1 / 48 (2.08%)		
occurrences (all)	2		
Nail disorder			
subjects affected / exposed	1 / 48 (2.08%)		
occurrences (all)	2		

More information

Substantial protocol amendments (globally)

Were there any global substantial amendments to the protocol? Yes

Date	Amendment
24 June 2010	- l'ajout de 5 investigateurs et de 2 centres (les 2 centres se situent à Toulouse, l'investigateur principal et le Dr GALLOCHER pour les 2 centres : les patients réaliseront leur radiothérapie à la Clinique Pasteur, et la chimiothérapie à la Polyclinique du parc. Le service de chimiothérapie de la Polyclinique doit déménager à la Clinique pasteur d'ici la fin de l'année 2010 ; - la correction de la méthode statistique utilisée et modification du nombre de sujet à inclure (62 sujets au lieu de 56) ; - l'ajout d'un critère de non inclusion n° 14 : "patient ayant une maladie cardiaque ischémique active ou antécédent d'infarctus du myocarde depuis moins de 12 mois" ; - l'ajout du critère de non inclusion n°15: "Toxicité tardive cutanée ou sous-cutanée liée à l'irradiation antérieure de grade supérieur à 2 dans l'échelle CTCAE V4.
22 September 2011	- ajout de co-investigateurs dans certains centres - changement de PI dans certains centres - ajout de 3 nouveaux centres
28 June 2012	- changement de PI dans un centre - Ajout de 3 nouveaux centres
29 November 2012	- Ajout de 3 nouveaux centres - Prolongation de la durée d'inclusion de deux ans
18 June 2013	- Ajout d'un nouveau centre investigateur au Centre Paul Strauss à Strasbourg . - changement de PI dans à Gustave Roussy -Le centre hospitalier de Lorient a changé de site.
17 October 2013	- Le Docteur Xu-shan SUN qui sera l'investigateur principal à l'hôpital Jean Minjoz à BESANCON suite au départ du Docteur France NGUYEN ; - L'ajout d'un co-investigateur dans le centre de l'Institut Ste Catherine : Docteur Lysian CARTIER.
18 February 2014	- Ajout d'un nouveau centre, CH Belfort de Montbéliard
24 April 2014	- Ajout de l'institut Claudius Regaud avec le Dr Anne Laprie comme investigateur principal - Ajout du Docteur Philippe Debourdeau qui sera co-investigateur à l'Institut Ste Catherine à Avignon

Notes:

Interruptions (globally)

Were there any global interruptions to the trial? Yes

Date	Interruption	Restart date
20 October 2014	Insuffisance de recrutement	-

Notes:

Limitations and caveats

Limitations of the trial such as small numbers of subjects analysed or technical problems leading to unreliable data.

Insuffisance de recrutement

Notes: