

|      |   |  |
|------|---|--|
| 1    | Promoteur :<br>Centre Léon Bérard   |  |
| 2    | Dénomination du (des) médicament(s) expérimental(aux) :<br>Afatinib   |  |
| 3    | Dénomination de la (des) substance(s) active(s) :<br>Afatinib   |  |
| 4    | Titre complet de la recherche :<br>Essai de phase III, randomisé, en double aveugle, versus placebo, évaluant l'efficacité de l'afatinib (BIBW2992) en traitement de maintenance après une radio-chimiothérapie post opératoire dans les carcinomes épidermoïdes des voies aéro-digestives supérieures : GORTEC 2010-02.  |  |
| 5    | Investigateur(s) <sup>1</sup> : Séverine RACADOT (Investigateur coordonnateur), Pascal POMMIER (Investigateur co-coordonnateur)<br>121 investigateurs   |  |
| 6    | Lieux de recherche et centres <sup>2</sup> : 26   |  |
| 7    | Publications <sup>3</sup> : En cours  |  |
| 8    | Durée de la recherche :   | 9. Phase d'expérimentation clinique :<br>Phase III |
| 8.1  | - date de la première inclusion : 07/12/2011  |  |
| 8.2  | - date de la fin de participation de la dernière personne incluse dans la recherche : 30/11/2020  |  |
| 10   | Objectif principal :<br>L'objectif principal de l'étude est de démontrer la supériorité d'un traitement de maintenance de 12 mois par afatinib par rapport à un placebo, après une radiothérapie et chimiothérapie concomitante par cisplatine, sur l'amélioration du taux de survie sans maladie (DFS) à 2 ans.<br><br>Objectifs secondaires de la recherche :<br>- Comparer la survie globale entre les 2 bras<br>- Evaluer le profil de tolérance de l'afatinib<br>- Comparer la qualité de vie entre les 2 bras   |  |
| 11   | Méthodologie de la recherche <sup>4</sup> :<br>Essai de phase III, multicentrique, randomisé, en double-aveugle, versus placebo   |  |
| 12   | Nombre de personnes s'étant prêtées à la recherche :  |  |
| 12.1 | - nombre de personnes prévues : 300   |  |
| 12.2 | - nombre de personnes analysées : 167 inclusions (134 patients randomisés)  |  |
| 13   | Condition médicale ou pathologie étudiée<br>Carcinomes épidermoïdes des voies aéro-digestives supérieures après chirurgie.<br><br>Principaux critères d'inclusion<br>Age ≥ 18 ans<br>- Carcinome épidermoïde de la cavité buccale, de l'oropharynx, du larynx ou de l'hypopharynx, non métastatique, histologiquement prouvé<br>- Chirurgie d'exérèse macroscopiquement complète<br>- Facteurs pronostiques anatomopathologiques défavorables définis par :<br>. résection tumorale microscopique incomplète<br>. et/ou atteinte ganglionnaire avec rupture capsulaire (pN+R+)<br>- Ayant reçu une radio-chimiothérapie adjuvante par cisplatine réalisée selon les recommandations en annexe 7 et ayant comporté<br>. au minimum 60 Gy de radiothérapie et<br>. au minimum deux cures de Cisplatine sur 3 (100 mg/m <sup>2</sup> J1, J22, J43)<br>- Performance Status ECOG ≤ 2<br>- Constantes hématologiques, fonction hépatique et fonction rénale adaptées dans les 15 jours précédant l'inclusion, définies selon les critères suivants : |  |

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

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

<sup>3</sup> 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.

<sup>4</sup> 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"> <li>. Hémoglobine &gt; 9 g/dL</li> <li>. Polynucléaires neutrophiles <math>\geq 1,500 \times 10^9/L</math></li> <li>. Plaquettes <math>\geq 100 \times 10^9/L</math></li> <li>. Bilirubine totale <math>\leq 1,5</math> fois la limite supérieure à la normale (LSN)</li> <li>. ALAT et ASAT <math>\leq 3</math> fois LSN</li> <li>. Phosphatases alcalines <math>\leq 2,5</math> fois LSN</li> <li>. Créatinine sérique &lt; 110 <math>\mu\text{mol/L}</math> ou clairance de la créatinine &gt; 55 ml/min (calculée par la méthode de Cockcroft)</li> <li>. Absence de protéinurie</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pour les femmes en âge de procréer, une méthode contraceptive fiable (contraception hormonale, dispositif intra-utérin, double barrière) est nécessaire</li> <li>- Patient affilié à un régime de sécurité sociale</li> <li>- Patient ayant daté et signé un consentement éclairé</li> </ul> <p>Critère de non inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Résidu tumoral post-opératoire macroscopique (R2)</li> <li>- Maladie métastatique</li> <li>- Maladie progressive</li> <li>- Patient présentant une mucite ou une épidermite de grade <math>\geq 2</math> selon la classification CTCAE-V4.02</li> <li>- Antécédent de traitement par chimiothérapie, radiothérapie ou thérapie ciblée pour un cancer des voies aéro-digestives supérieures</li> <li>- Antécédents ou présence concomitante d'un autre cancer, à l'exception d'un cancer in situ du col utérin, ou d'un carcinome cutané basocellulaire traité de manière curative, ou de tout autre cancer traité de manière curative et sans signe de récurrence pendant au moins 5 ans</li> <li>- Pathologie respiratoire, cardiaque, hépatique ou rénale non contrôlée</li> <li>- Antécédent de pneumopathie interstitielle</li> <li>- Affection cardiovasculaire significative de type : <ul style="list-style-type: none"> <li>. insuffisance cardiaque congestive &gt; classe 2 de la New York Heart Association (NYHA)</li> <li>. infarctus du myocarde dans les 6 mois précédant l'inclusion</li> <li>. angor instable</li> <li>. troubles du rythme graves</li> <li>. hypertension artérielle non contrôlée par un traitement adapté (PA systolique <math>\geq 160</math> mm Hg et/ou PA diastolique <math>\geq 90</math> mm Hg)</li> <li>. trouble de la fonction ventriculaire gauche avec une fraction d'éjection &lt; 50%</li> <li>. accident vasculaire cérébral dans les 6 mois précédant l'inclusion</li> <li>. antécédents thromboemboliques sévères dans les 6 mois précédant l'inclusion</li> <li>. allongement de l'intervalle QT corrigé (QTc) avec QTc &gt; 480 msec selon la formule de Bazett</li> <li>. bradycardie</li> <li>. troubles électrolytiques</li> </ul> </li> <li>- Affection hépatique de type : <ul style="list-style-type: none"> <li>. hépatite B ou C</li> <li>. hépatite chronique évoluée et décompensée</li> <li>. cirrhose hépatique ou hépatite chronique récemment traitée ou en cours de traitement par des agents immunosuppresseurs</li> <li>. hépatite auto-immune ou antécédent de maladie auto-immune</li> </ul> </li> <li>- Infection HIV connue</li> <li>- Trouble digestif récent avec diarrhée tel que : <ul style="list-style-type: none"> <li>. syndrome de Crohn</li> <li>. syndrome de malabsorption</li> <li>. diarrhée de grade CTC <math>\geq 2</math> quelle qu'en soit l'étiologie</li> <li>. consommation excessive d'alcool ou usage de stupéfiants</li> </ul> </li> <li>- Femme enceinte ou allaitante, ou femme en âge de procréer n'acceptant pas d'utiliser une méthode de contraception fiable (contraception hormonale, dispositif intra-utérin, double barrière) durant la durée de l'étude, ou homme n'acceptant pas d'utiliser de méthode de contraception durant la durée de l'étude</li> <li>- Patient participant à un autre protocole de recherche clinique</li> <li>- Suivi impossible</li> </ul> |
| 14 | Médicament(s) expérimental(aux) étudié(s) <sup>5</sup> (dénomination, dose, voie d'administration et numéros de lots) :<br>Traitement d'entretien par afatinib pendant 1 an à la dose de 40 mg/jour pendant un mois, puis 50 mg/jour pendant les 11 mois suivants   |
| 15 | Durée du traitement <sup>6</sup> : 12 mois  |

<sup>5</sup> Répéter la section si la recherche porte sur plusieurs médicaments expérimentaux étudiés.

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

|    |   |
|----|---|
| 16 | <p>Médicament(s) expérimental(aux) de référence<sup>7</sup> (dénomination, dose, voie d'administration et numéros de lots), le cas échéant :</p> <p>Traitement d'entretien par placebo de l'afatinib pendant 1 an 40 mg/jour pendant un mois, puis 50 mg/jour pendant les 11 mois suivants.</p>   |
| 17 | <p>Critère(s) d'évaluation :</p> <p>Critère de jugement principal</p> <p>Le critère de jugement principal de l'étude est la survie sans maladie, 2 ans après la fin de la radiothérapie.</p> <p>Critères de jugement secondaires</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Survie globale</li> <li>- Profil de tolérance</li> <li>- Qualité de vie</li> </ul>  |
| 18 | <p>Analyses statistiques :</p> <p>De manière générale, les données qualitatives seront décrites par leur fréquence et leur pourcentage. Le nombre de données manquantes sera présenté si nécessaire.</p> <p>Les données quantitatives seront décrites par le nombre de présent, la moyenne, l'écart type, la médiane, le minimum et le maximum, et le nombre de données manquantes si nécessaire.</p> <p>La date de randomisation sera considérée comme date de référence dans tous les calculs de délai sauf précision contraire.</p> <p>La durée médiane de suivi sera décrite. Le calcul du recul (suivi) médian des patients sera réalisé selon la méthode de Kaplan-Meier inversée.</p> <p>Les caractéristiques des patients lors de l'inclusion (démographie, antécédents, histoire de la maladie, localisations tumorales, bilan biologique) seront analysées. Aucun test statistique ne sera effectué sur ces caractéristiques sauf en cas d'hétérogénéité flagrante entre les deux bras de traitement.</p> <p>La comparabilité des bras en cours d'étude sera également étudiée à l'aide des paramètres suivants : motifs de report et/ou d'arrêt de traitement, violations des consignes protocolaires.</p> <p>L'analyse du critère principal (survie sans maladie à 2 ans) sera réalisée dans la population en ITT. La survie sans maladie sera calculée de la date de randomisation jusqu'à la date de première mise en évidence d'une rechute documentée, ou jusqu'à la date de décès quelle qu'en soit la cause, ou jusqu'à la date de dernières nouvelles (données censurées). Elle sera estimée dans chaque bras par la méthode de Kaplan-Meier.</p> <p>L'analyse de survie sera réalisée dans la population en ITT et la population évaluable pour le bénéfice clinique. La survie globale sera calculée de la date de randomisation jusqu'au décès quelle qu'en soit la cause ou jusqu'à la date de dernières nouvelles et sera estimée dans chaque bras thérapeutique par la méthode de Kaplan-Meier. La survie des sujets sera surveillée tous les 6 mois, jusqu'au décès ou à la date de clôture du recueil des données cliniques.</p> <p>L'analyse de tolérance sera réalisée dans la population évaluable pour la tolérance, c'est-à-dire sur tous les patients ayant reçu au moins une dose de traitement. Des statistiques descriptives seront utilisées pour caractériser dans chaque bras le profil de tolérance aux traitements défini selon les critères du CTCAE-V4.02 (toxicités par grade, décès toxiques, événements indésirables graves).</p> <p>Les évaluations de la tolérance seront effectuées tout au long du traitement et se poursuivront jusqu'à résolution ou stabilisation du ou des événements indésirables (se reporter aux tableaux de déroulement de l'étude).</p> <p>L'analyse de la qualité de vie sera réalisée sur la population en ITT. Le niveau de qualité de vie lors de l'inclusion ainsi que l'évolution de la qualité de vie entre l'inclusion et la randomisation, 1 an et 2 ans post-inclusion seront évalués à l'aide du questionnaire QLQ-C30 de l'EORTC et son module spécifique « tête et cou » QLQ-H&amp;N35. Le seuil adopté de 10 points de différence entre l'évaluation initiale et les évaluations ultérieures sur le score global de qualité de vie sera considéré comme cliniquement significatif.</p> |
| 19 | <p>Résumé – conclusions de la recherche</p> <p>Dans cette étude, 134 patients ont été randomisés entre décembre 2011 et décembre 2017. 67 patients ont été randomisés dans le bras BIBW, recevant de l'Afatinib, et 67 patients ont été randomisés dans le bras recevant du placebo. On compte 8 déviations majeures dont un patient non traité, qui a été exclu de l'analyse de tolérance.</p> <p>Descriptif de la population analysée</p> <p>L'âge médian des patients à l'inclusion était de 57 ans (min-max : 27 – 74). Il s'agissait majoritairement d'homme (85.8%), fumeurs ou ex fumeurs (85%). 5 patients avaient un antécédent de cancer (2 cancers de la peau, 2 cancers prostatiques et un in situ du col utérin) dont 3 traités par chirurgie.</p> <p>La localisation tumorale était majoritairement l'oropharynx (50%), et plus spécifiquement les amygdales. 27% des patients avaient une tumeur localisée à cavité buccale, et plus spécifiquement située sur la langue mobile et le plancher. 1 patient avait une tumeur métastatique (considéré comme déviation majeur). Lors de la chirurgie d'exérèse de la tumeur 52.3% des patients étaient R1 et 47.7% étaient R0. 11 patients étaient HPV positifs.</p>   |

<sup>7</sup> Répéter la section si la recherche comporte plusieurs médicaments expérimentaux de référence.  
Formulaire ANSM – Avril 2015

Lors du bilan clinique initial, le poids moyen était de 68.4 Kg et l'ECG était majoritairement normal dans les 2 bras (90.2%).

#### Traitements antérieurs

Avant de débiter le traitement de maintenance, les patients avaient été traités par radio-chimiothérapie. La technique de radiothérapie était pour 64.9% des cas de la Radiothérapie Conformationnelle avec Modulation d'Intensité (RCMI) avec Arcthérapie. Pour 18.7% des patients, la technique de radiothérapie était de la RCMI sans Arcthérapie et pour 16.4% de la radiothérapie Conventionnelle sans modulation d'intensité. Les patients ont reçu en médiane 66 Gy variant entre 54 et 73 Gy. Dans chaque bras, 23 patients ont eu une interruption de traitement mais seulement une interruption, dans le bras Placebo, a été définitive. Les principales causes d'interruption étaient pour raison technique, pour toxicité et pour autres causes.

Les toxicités les plus fréquentes de grade 1 et 2, dans les 2 bras sont mucite, l'épidermite et la xérostomie. Concernant le grade 3, les toxicités dominantes dans les 2 bras sont la mucite et l'épidermite. Enfin, on compte 2 toxicités de grade 4 dans le bras placebo (mucite et aplasie fébrile) et une toxicité de grade 4 dans le bras BIBW (aplasie fébrile).

77.4% des patients ont eu 3 cures de cisplatine et 22.6% ont eu 2 cures de cisplatine. 18 patients ont eu une réduction de dose de cisplatine pour toxicité et 7 patients pour autres causes (4 pour AEG, 1 pour bio, 1 pour neutropénie avec PNN à 730/mm<sup>3</sup> et 1 pour adaptation vis à vis de la mucite et de l'alimentation entérale).

Les traitements concomitants pour lesquels on constate une différence de répartition notable entre les 2 bras (Différence ≥ 3 patients) sont : l'anticoagulant (10 patients dans le bras BIBW / 3 patients dans le bras Placebo), l'antifongique (4 patients dans le bras Placebo / 1 patients dans le bras BIBW), les antalgiques de classe I et II (11 patients dans le bras Placebo / 5 patients dans le bras BIBW pour les antalgiques de classe I et 6 patients dans le bras Placebo / 1 patients dans le bras BIBW pour les antalgiques de classe II).

#### Administration du traitement et fin d'étude

Pour les 133 patients traités, la dose initiale était de 40 mg. La dose maximale prévue au protocole (50 mg) a été administrée uniquement chez 54.5% des patients. Environ ¾ des 54.5% sont dans le bras Placebo. 15% des patients ont eu une réduction de dose à 30 mg et 7.5% des patients ont eu une dose réduite à 20 mg. Les réductions de doses sont majoritairement dans le bras expérimental (66% versus 34%). De même, plus d'interruptions de doses ont eu lieu dans le bras expérimental 63% versus 36% pour le placebo.

La durée de traitement est beaucoup plus courte dans le bras expérimental avec une médiane de 2 mois de traitement comparé à 11.9 mois pour le bras placebo. Dans le bras BIBW, la fin de traitement est majoritairement prématurée (71.9%) contrairement au bras placebo qui a une fréquence de fin de traitement protocolaire de (59.7%).

Globalement les fins de traitement prématurées sont dues à la toxicité, à la récurrence et à la décision du patient et de l'investigateur. Néanmoins, on remarque qu'il y a plus de raison de fins prématurées pour cause de toxicité et de décision du patient dans le bras BIBW.

Environ la moitié des patients ont été suivis à 5 ans dans les 2 bras. Les raisons de non suivi étaient : le décès (pour 53 cas), le retrait de consentement (pour 8 cas) et pour un cas la décision de l'investigateur. Dans chacun des 2 bras, 35% des patients ont récidivé et 43.3% sont décédés notamment dû à une rechute.

Dans le bras BIBW, 8 patients ont eu une récurrence locale pour 9 patients dans le bras Placebo.

Dans le bras BIBW, 19 patients ont eu une récurrence métastatique pour 16 patients dans le bras Placebo.

Il y a eu 18 second cancer, 8 dans le bras BIBW et 10 dans le bras Placebo.

Globalement 51.5% de la population a eu une récurrence et/ou un second cancer et/ou est décédé.

#### Analyse du critère principal

Le critère de jugement principal de la phase de maintenance est la survie sans maladie.

Parmi les 134 patients randomisés, 69 ont reporté un événement au cours de l'étude (37 dans le bras expérimental, 32 dans le bras placebo). Le test du Log Rank (stratifié) n'est pas significatif (Pvalue=0.6401).

#### Analyse des critères secondaires d'efficacité

##### OS

Parmi les 134 patients analysés, 58 décès ont été reportés : on compte dans chaque bras 29 décès. On dénombre 39 décès dû à une rechute.

Dans le bras BIBW, la médiane de suivi est de 69.2, la plus courte durée de suivi est de 2.8 mois (retrait de consentement) et la plus longue de 95 mois.

Dans le bras placebo, la médiane de suivi est de 63.7, la plus courte durée de suivi est de 0.5 mois (retrait de consentement) et la plus longue de 91.8 mois.

Il est de nouveau observé aucune différence significative entre les deux bras.

|    |   |
|----|---|
|    | <p><b>Tolérance</b><br/> Pour les 133 patients évaluable pour la tolérance, 94 patients ont présenté un EI aigu et 22 patients un EI tardif. 33.1% des EI aigus sont de grade supérieur ou égal à 3 et 9.8% des EI tardifs sont de grade supérieur ou égal à 2.<br/> Concernant les EI avec imputabilité certaine au traitement de maintenance, on compte 49 EI aigus et 0 EI tardifs. Pour les EI aigus entraînant l'arrêt définitif du traitement de maintenance, on compte 27 EI aigu.<br/> On constate une différence significative entre les 2 bras de traitement pour les EI aigus de grade supérieur ou égal à 3, les EI avec imputabilité certaine au traitement de maintenance et les EI aigus entraînant l'arrêt définitif du traitement de maintenance.<br/> Enfin, on dénombre 15 EIG aigus et 3 EIG tardifs.</p> <p><b>Qualité de vie</b><br/> Globalement, on constate à l'aide des radars plot que la qualité de vie des patients s'améliore à chaque temps par rapport à la randomisation quel que soit le bras de traitement. Cette amélioration concerne moins de dimensions en moyenne dans le bras BIBW par rapport au bras Placebo. On note également que la qualité de vie s'améliore davantage pour les dimensions symptomatiques du H&amp;N35 que pour les dimensions du QLQ-C30 qui étaient moins impactées initialement.<br/> Les différences moyennes de score entre BIBW et Placebo à chaque temps, nous permettent d'observer une qualité de vie globale meilleure dans le bras Placebo à 1 an post-randomisation. On remarque également que la diarrhée est plus importante dans le bras BIBW à 1 an post-randomisation et que la constipation est plus importante dans le bras Placebo à 2 ans post-randomisation.<br/> L'analyse des améliorations / détériorations montre 17 scores à 1 an post randomisation et 10 scores à 2 ans post-randomisation pour lesquels le pourcentage de détérioration est plus élevé dans le bras BIBW. C'est notamment le cas pour la qualité de vie globale : à 1 an post-randomisation où le pourcentage d'amélioration est supérieur dans le bras Placebo (Placebo : 38.71% / BIBW : 28.00%) et le pourcentage de détérioration est supérieur dans le bras BIBW (Placebo : 9.68% / BIBW : 28.00%).</p> |
| 20 | Date du rapport : 22/11/2011  |
| 21 | Numéro EudraCT : 2010-023265-22   |
| 22 | Date de transmission du rapport : 15/11/2022<br><br>Signature : <br>Nom / qualité : Séverine METZGER/ Chef de Projet  |