

1	Promoteur : GORTEC (Groupe d'Oncologie Radiothérapie Tête Et Cou) 19 rue Edouard Vaillant, 37000 TOURS Chairman: Prof. Jean Bourhis	
2	Dénomination du(des) médicament(s) expérimental(aux) : - Régime EXTREME : associant le 5-FU, le Cisplatine et le Cetuximab - Régime TPEX : associant le Docetaxel, le Cisplatine et le Cetuximab	
3	Dénomination de la (des) substance(s) active(s) : 5-Fluorouracile, docetaxel, cisplatine et cetuximab	
4	Titre complet de la recherche : Randomized, controlled trial of Platinum-Cetuximab combined either with Docetaxel (TPEX) or with 5FU (EXTREME) in patients with recurrent/metastatic squamous cell cancer of the head and neck. [Essai randomisé et contrôlé de Platine-Cetuximab combiné soit avec Docetaxel (TPEX) soit avec 5FU (EXTREME) chez des patients atteints d'un cancer épidermoïde récurrent/métastatique de la tête et du cou.]	
5	Investigateur(s) ¹ : I - Investigateur coordonnateur : Prof. Joël GUIGAY, Department of Medical Oncology and Research, Centre Antoine Lacassagne, FHU Oncoage, University Côte d'Azur, 33 Avenue de Valombrose, 06189 Nice Cedex 2, France - Nombre total d'investigateurs : 137	
6	Lieux de recherche et centres ² : - France (46 centres) - Espagne (11 centres) - Allemagne (11 centres)	
7	Publications ³ : Joël Guigay, Anne Aupérin, Jérôme Fayette, Esma Saada-Bouazid, Cédrik Lafond, Miren Taberna, Lionnel Geoffrois, Laurent Martin, Olivier Capitain, Didier Cupissol, Hélène Castanie, Damien Vansteene, Philippe Schafhausen, Alison Johnson, Caroline Even, Christian Sire, Sophie Duplomb, Camille Evrard, Prof Jean-Pierre Delord, Brigitte Laguerre, Sylvie Zanetta, Cécile Chevassus-Clément, Aldéric Frassin, Fanny Louat, Laura Sinigaglia, Ulrich Keilholz, Jean Bourhis, Ricard Mesia, on behalf of the GORTEC, AIO, TTCC, and UniCancer Head and Neck groups. Cetuximab, docetaxel, and cisplatin versus platinum, fluorouracil, and cetuximab as first-line treatment in patients with recurrent or metastatic head and neck squamous-cell carcinoma (GORTEC 2014-01 TPEXtreme): a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2021 Apr;22(4):463-475. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30755-5.	
8	Durée de la recherche : 8.1 - date de la première inclusion : 10 octobre 2014 8.2 - date de la fin de participation de la dernière personne incluse dans la recherche : 29 novembre 2017	9. Phase d'expérimentation clinique : 2
10	Objectif principal et de la recherche : <u>Objectif principal</u> : Comparer, en termes de survie globale, les schémas TPEX et EXTREME dans le traitement de première ligne des patients atteints de HNSCC récurrent ou métastatique. <u>Objectifs secondaires</u> Survie sans progression; taux de réponse objective; meilleur taux de réponse globale; délai avant progression; toxicité; observance de la chimiothérapie et du cetuximab; qualité de vie.	
11	Méthodologie de la recherche ⁴ : Essai prospectif, randomisé, contrôlé, ouvert, à groupes parallèles, multicentrique comparant le régime TPEX avec le régime EXTREME	
12	Nombre de personnes s'étant prêtées à la recherche : 12.1 - nombre de personnes prévues : 540 12.2 - nombre de personnes analysées : 539	

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.

13	<p>Condition médicale ou pathologie étudiée et principaux critères d'inclusion et de non inclusion : Carcinome épidermoïde de la tête et du cou récurrent ou métastatique.</p> <p><u>Principaux critères d'inclusion</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Carcinome épidermoïde de la tête et du cou (cavité buccale, oropharynx, hypopharynx, larynx) confirmé histologiquement. - Récidive et/ou maladie métastatique ne convenant pas à un traitement local. - Au moins une lésion mesurable (RECIST) par CT ou IRM. - PS < 2. - Âge ≥ 18 ans et < 71 ans. - Clairance de la créatinine > 60ml/mn. - Fonction hématologique comme suit : nombre absolu de neutrophiles > 1,5 x 10⁹/l, plaquettes > 100 x 10⁹/l, hémoglobine ≥ 9,5 g/dl. - Fonction hépatique : bilirubine ≤ limite supérieure de la normale (LSN) ; SGOT/SGPT < 1,5 LSN ; AP < 2,5 LSN. - Formulaire de consentement éclairé signé. <p><u>Principaux critères de non inclusion</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Patients atteints d'un cancer du nasopharynx, d'un cancer des sinus paranasaux ou d'un cancer primitif inconnu. - Chimiothérapie systémique antérieure pour le carcinome de la tête et du cou. - Chirurgie ou radiothérapie dans les 6 semaines précédant l'entrée dans l'étude. - Traitement anti-EGFR antérieur reçu moins de 12 mois avant l'inscription à l'essai. - Réaction d'hypersensibilité connue au 5FU, au cisplatine, au carboplatine, au docetaxel ou au cetuximab. - Métastases cérébrales ou leptoméninges documentées ou symptomatiques. - Maladie cardiovasculaire cliniquement significative. - Affections malignes au cours des 5 années précédant la randomisation. - Infection active (infection nécessitant des antibiotiques par voie intraveineuse). - Maladie importante qui, de l'avis de l'investigateur, rendrait le patient inapte à participer à l'essai. - Tout facteur social, personnel, médical et/ou psychologique susceptible d'interférer avec le respect du protocole et/ou le suivi et/ou la signature du consentement éclairé par le patient. - Femmes enceintes ou allaitantes.
14	<p>Médicament(s) expérimental(aux) étudié(s)⁵ (dénomination, dose, voie d'administration et numéros de lots) :</p> <p>Régime TPEX. Docetaxel à 75 mg/m² et en cisplatine à 75 mg/m² le jour 1 et en cetuximab aux jours 1, 8 et 15 (400 mg/m² au jour 1 du cycle 1 et 250 mg/m² par semaine par la suite) tous les 21 jours pendant quatre cycles, avec prise en charge systématique du facteur de stimulation des colonies de granulocytes (G-CSF) à chaque cycle. Si le contrôle de la maladie était atteint après quatre cycles, le cetuximab à la dose de 500 mg/m² était poursuivi toutes les 2 semaines jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable.</p> <p>Tous les médicaments utilisés ont été commercialisés.</p>
15	<p>Durée du traitement⁶ :</p> <p>Régime TPEX : 12 semaines</p>
16	<p>Médicament(s) expérimental(aux) de référence⁷ (dénomination, dose, voie d'administration et numéros de lots), le cas échéant :</p> <p>5-FU à 4 000 mg/m² les jours 1 à 4 ; cisplatine à 100 mg/m² au jour 1; et cetuximab les jours 1, 8 et 15 comme ci-dessus tous les 21 jours pendant six cycles, avec cetuximab hebdomadaire à 250 mg/m² d'entretien chez les patients dont la maladie est contrôlée. Le support du G-CSF n'était pas obligatoire.</p> <p>Tous les médicaments utilisés ont été commercialisés.</p>
17	<p>Critère(s) d'évaluation :</p> <ul style="list-style-type: none"> - d'efficacité: Le critère d'évaluation principal était la survie globale dans la population en intention de traiter. Autres critères : survie sans progression; Taux de réponse objective (réponse complète ou partielle selon les critères RECIST 1.1) à 12 semaines (examen centralisé); Meilleur taux de réponse global (avec confirmation de la réponse par une seconde évaluation 6 semaines plus tard); Délai avant progression. - de sécurité : Toxicité (tous les grades, selon NCI CTCAE v4.0) et observance de la chimiothérapie et du cetuximab. - autre(s) : La qualité de vie évaluée par le questionnaire EORTC QLQ-C30. Le critère d'évaluation principal de l'étude sur la qualité de vie était l'échelle globale de l'état de santé/qualité de vie du questionnaire QLQ-C30.
17.1	
17.2	
17.3	
18	<p>Analyses statistiques :</p> <p>L'analyse des critères d'efficacité a été réalisée dans la population en intention de traiter (ITT).</p>

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.

	L'analyse de la toxicité a été réalisée dans la population des patients ayant reçu au moins une administration de chimiothérapie ou de cetuximab.
19	<p>Résumé – conclusions de la recherche</p> <p>541 patients ont été randomisés en 37,5 mois dans le cadre de cet essai pour recevoir soit le schéma thérapeutique TPEx (n = 271) ou EXTREME (n = 270).</p> <p>408 (75,7%) patients ont été randomisés par des centres français, 68 (12,6%) par des centres espagnols et 63 (11,6%) par des centres allemands.</p> <p>Pour deux patients, le formulaire de consentement éclairé présentait un écart majeur. Ces deux patients ont donc été exclus de toutes les analyse et 539 patients ont été évalué pour l'efficacité.</p>
19.1	<p>- Résultats de l'évaluation de l'efficacité, le cas échéant :</p> <p>Le suivi médian était de 34,4 mois (intervalle interquartile [IQR] = 26,6 à 44,8 mois) dans le groupe TPEx et de 30,2 mois (IQR = 25,5 à 45,3 mois) dans le groupe EXTREME. La survie globale médiane était de 14,5 mois (intervalle de confiance [IC] à 95 % = 12,5 à 15,7 mois) dans le groupe TPEx contre 13,4 mois (IC à 95 % = 12,2 à 15,4 mois) dans le groupe EXTREME (rapport de risque [HR] = 0,89, IC à 95 % = 0,74 à 1,08, P = 0,23).</p> <p>La survie médiane sans progression était de 6,0 mois (IC à 95 % = 5,7 à 6,4 mois) dans le groupe TPEx contre 6,2 mois (IC à 95 % = 5,8 à 6,7 mois) dans le groupe EXTREME (HR = 0,88, IC à 95 % = 0,74 à 1,04, P = 0,14). Les taux de réponse objective lors d'un examen central indépendant à 12 semaines parmi 190 contre 179 patients étaient de 57 % (y compris une réponse complète chez 4 %) contre 59 % (y compris une réponse complète chez 6 %, P = 0,89) .</p>
19.2	<p>- Résultats de l'évaluation de la sécurité, le cas échéant :</p> <p>Des événements indésirables de grade ≥ 3 sont survenus chez 81 % des patients du groupe TPEx contre 93 % du groupe EXTREME (P < 0,0001), avec des événements de grade ≥ 4 survenus dans 36 % contre 52 %. Les événements indésirables de grade ≥ 3 les plus fréquents étaient des événements hématologiques et des troubles électrolytiques dans les deux groupes, notamment neutropénie (25 % contre 49 %), leucopénie (23 % contre 38 %), thrombocytopénie (2 % contre 20 %), anémie (8 % contre 20 %), le trouble de la kaliémie (10 % contre 23 %) et le trouble de la magnésémie (13 % contre 22 %).</p> <p>Des événements indésirables graves sont survenus chez 45 % contre 54 % des patients. Les événements indésirables ont entraîné le décès chez 16 patients contre 21, le décès étant considéré comme lié au traitement chez 8 patients contre 11 patients ; les décès liés au traitement étaient le plus souvent dus à une septicémie ou à un choc septique (4 patients dans chaque groupe)</p> <p>Le nombre prévu de cycles de traitement a été reçu par 72 % contre 44 % des patients (P < 0,0001). Le traitement d'entretien par le cetuximab a été commencé par 72 % contre 52 % des patients (P < 0,0001), les principales raisons pour ne pas avoir commencé étant les événements indésirables et la progression de la maladie.</p>
19.3	<p>- Conclusion :</p> <p>Bien que l'essai n'ait pas atteint son critère d'évaluation principal, sans amélioration significative de la survie globale avec TPEx par rapport à EXTREME, le régime TPEx présentait un profil d'innocuité favorable. Le régime TPEx pourrait fournir une alternative aux soins standard avec le régime EXTREME dans le traitement de première intention des patients atteints d'un carcinome épidermoïde de la tête et du cou récurrent ou métastatique.</p>
20	Date du rapport : 20 décembre 2022
21	Numéro EudraCT : 2014-000048-14
22	<p>Date de transmission du rapport : 03.10.2023</p> <p>Signature :</p> <p>Nom / qualité : Pr. Jean Bourhis, Président</p>