

13^{ème} Biennale Monégasque de Cancérologie 2018

Actualités des essais ORL du GORTEC

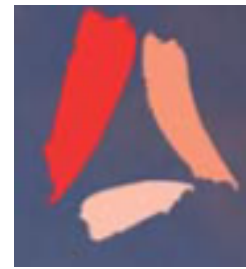
GORTEC
Groupe Oncologie Radiothérapie
Tête Et Cou
Radioterapy oncology group for head & neck

GETTEC
Groupe
d'Etude
des Tumeurs
Tête Et Cou

G
GERCOR

Yoann POINTREAU MD PhD

Institut inter-régional de Cancérologie – Le Mans
CHRU Bretonneau Tours



Essais terminés Phase III 2007-01

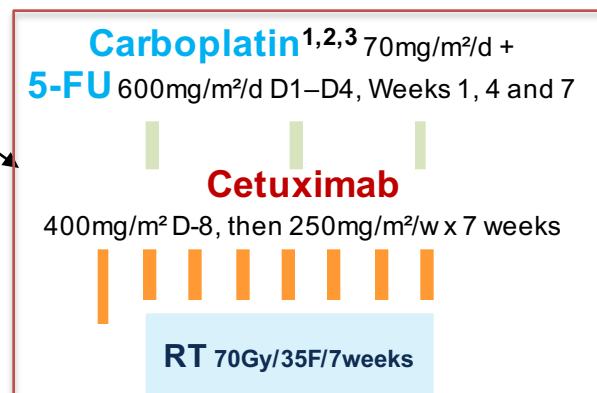
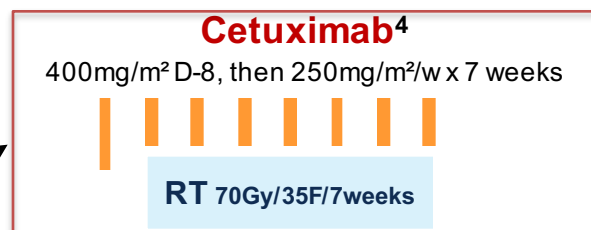


- T1-T4, No-N2a (or non-palpable N2b) SCCHN
- Cetuximab + RT (70Gy/35 F) +/- Carboplatin-5FU

N0-N2a

R

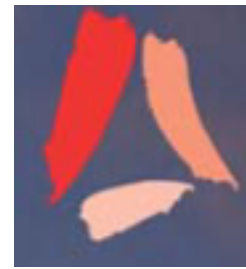
Randomized
N=406



1. Bourhis J, et al. Lancet Oncol 2012;13:145-153; 2. Tao Y, et al. ASTRO 2016; 3. Calais G, et al. J Natl Cancer Inst 1999;91:2081-2086; 4. Bonner J, et al. N Engl J Med 2006;354:567-578.

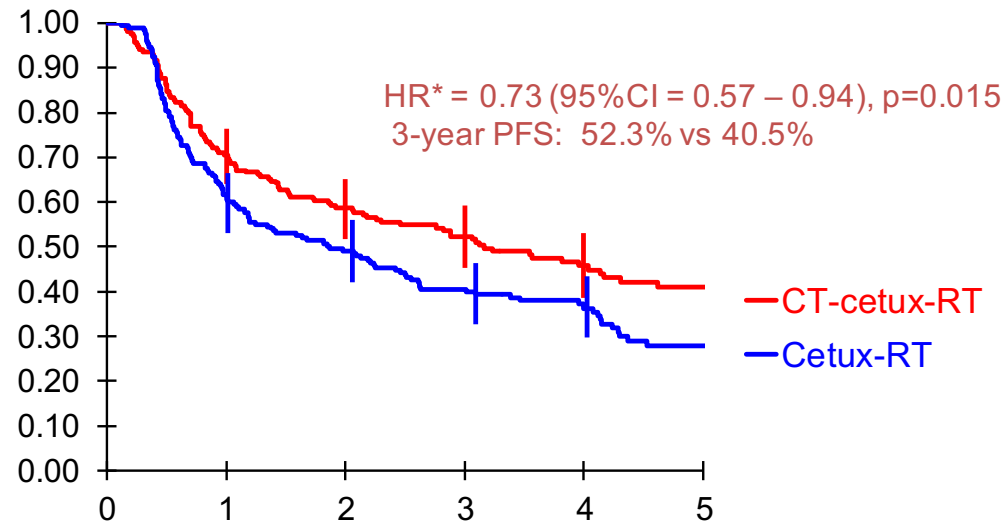
Essais terminés

Phase III 2007-01



Addition of concomitant Chemo to cetux-RT markedly improved both PFS and LRC in **N0-N2a** SCCHN

GORTEC 2007-01 Progression free survival

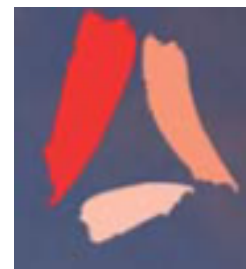


At risk	Years since randomization					
	0	1	2	3	4	5
— CT-cetux-RT	204	144	115	80	53	29
— Cetux-RT	201	121	97	68	44	17

* adjusted on N (0 vs 1-2), T (0-2 vs 3-4), centre

Essais terminés

Phase III 2007-01



	CT-Cetux-RT n=201			Cetux-RT n=198			P-value
	Grade 3	Grade 4	Any grade	Grade 3	Grade 4	Any grade	
In-RT field dermo-epithelitis	54%	9%	97%	54%	5%	96%	
Skin reaction outside RT field	4%	-	12%	4%	-	13%	
Mucositis (RTOG)	64%	9%	99%	58%	3%	97%	0.01
WBC	12%	-	47%	-	-	-	
Renal	1%	-	6%	-	-	-	
Elevated ALT/AST	5%	-	33%	2%	-	18%	0.0005

Essais terminés

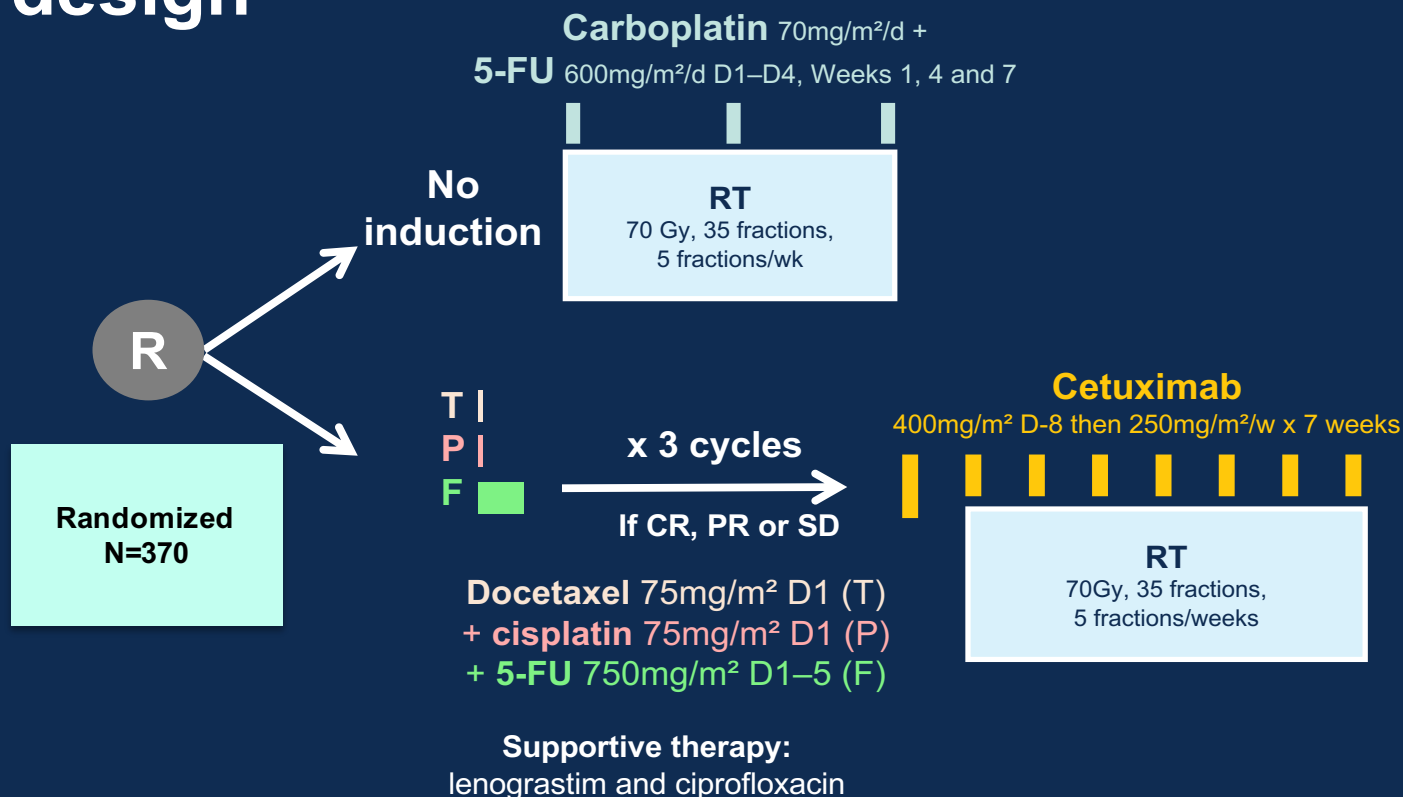
Phase III 2007-02



- T2-T4, N2b palpable-N2c-N3 SCCHN

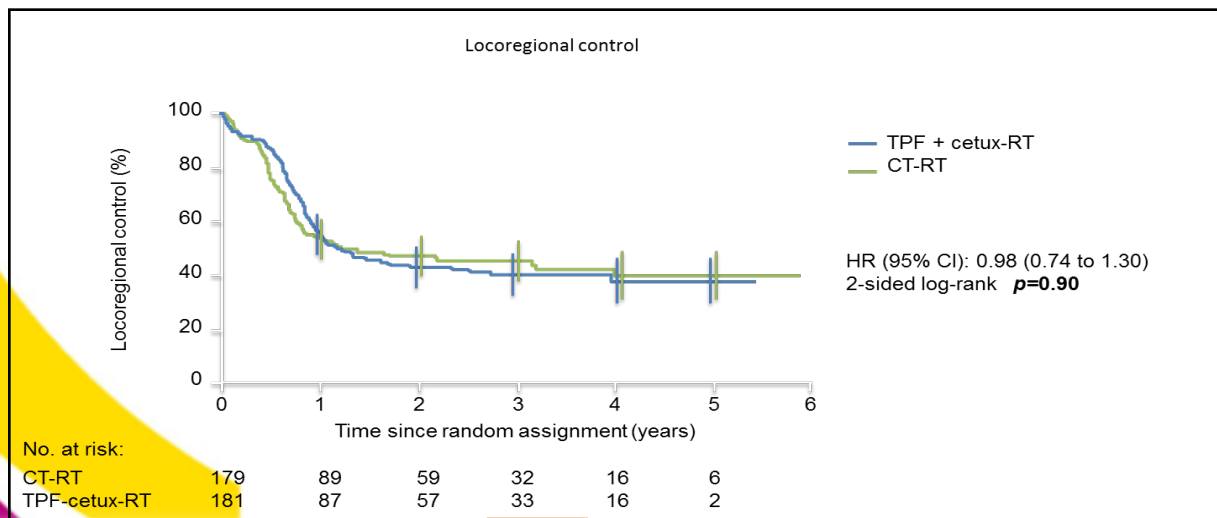
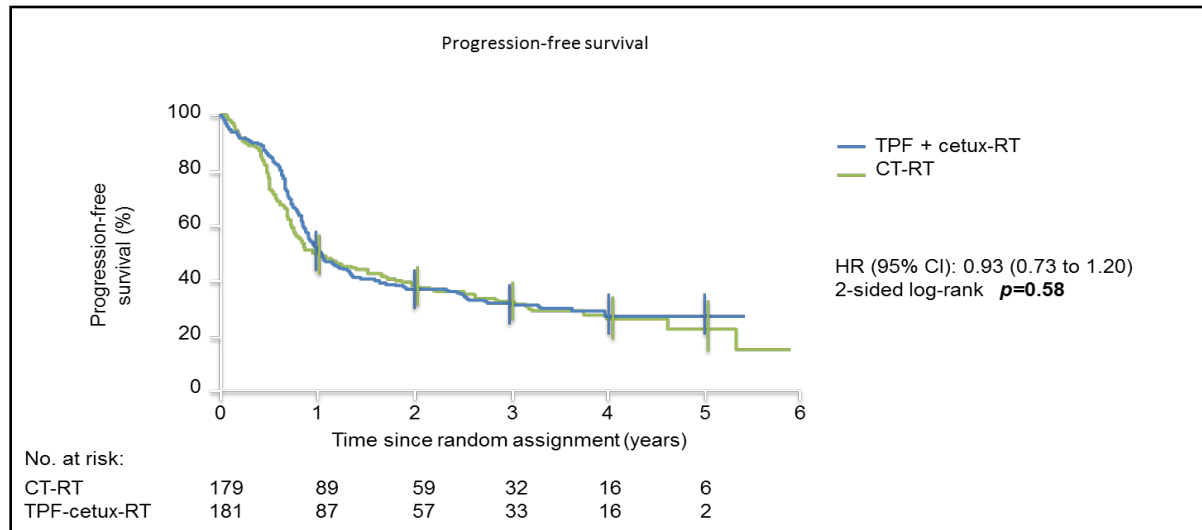
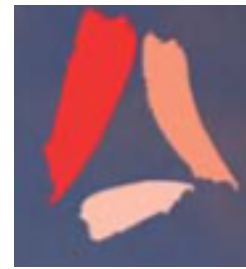
Study design

GORTEC
2007-02



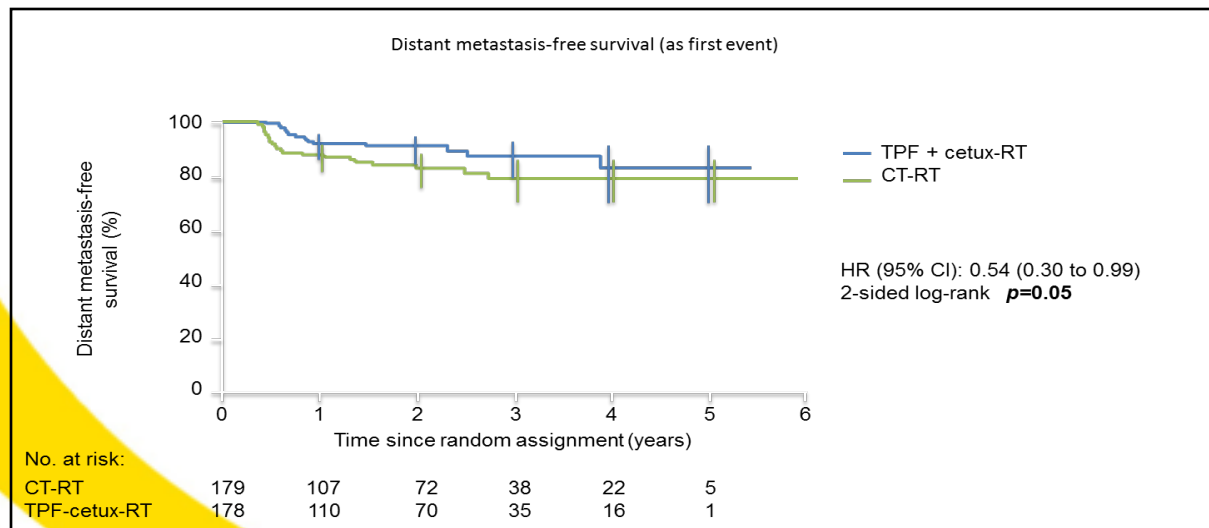
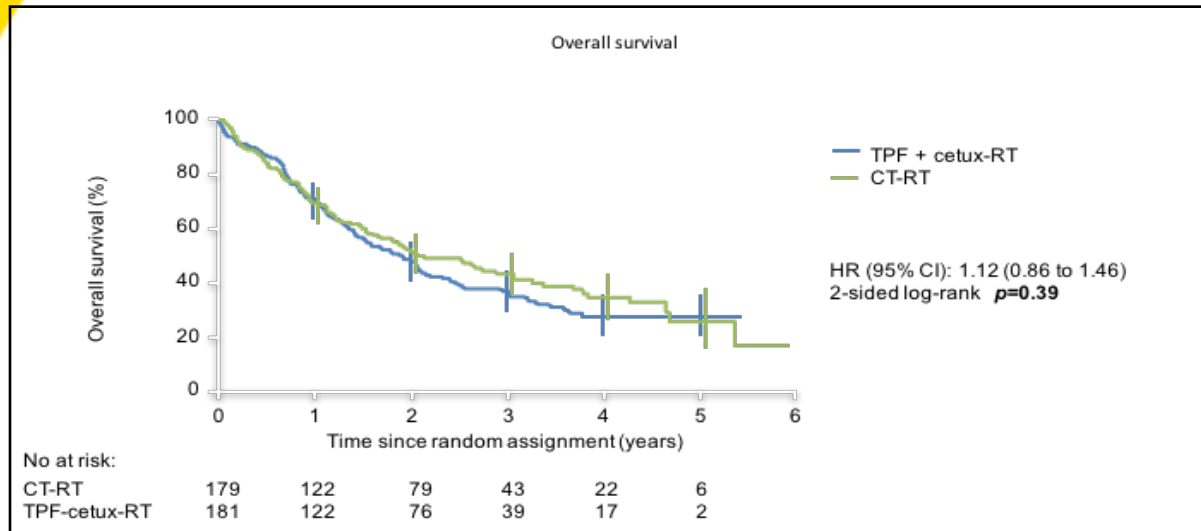
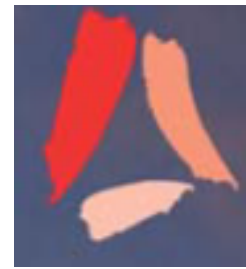
Essais terminés

Phase III 2007-02



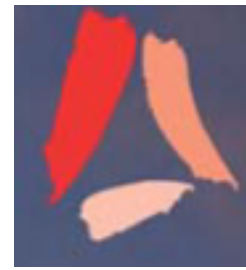
Essais terminés

Phase III 2007-02



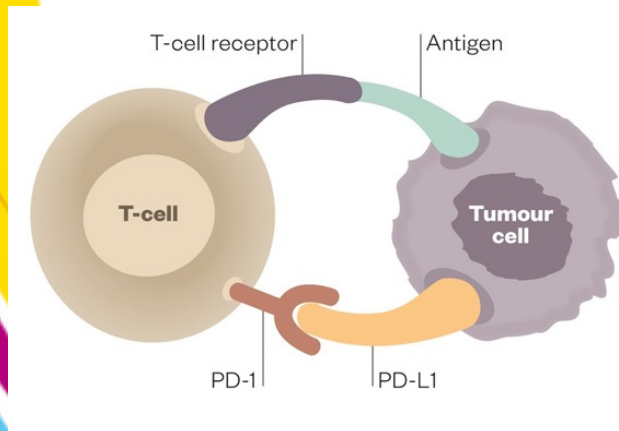
Essais terminés

PembroRad

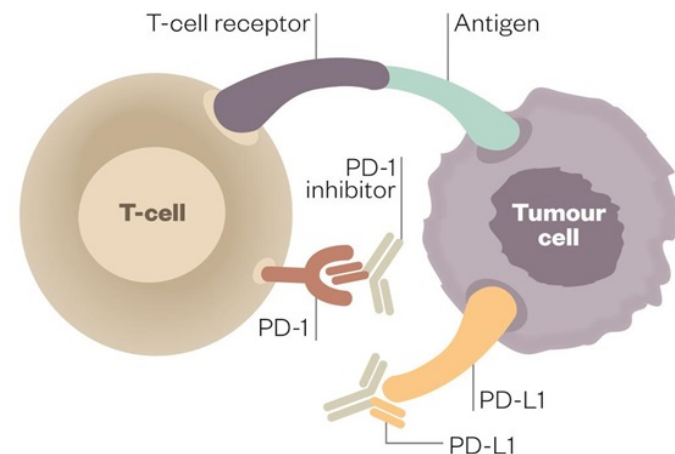


- Essai de Phase II randomisé étudiant la tolérance et l'activité anti-tumorale du Pembrolizumab (MK-3475)
 - AntiPD1, combiné à la radiothérapie chez les patients localement avancés

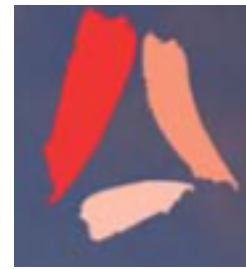
Lymphocyte T désactivé



Lymphocyte T activé



Essais terminés PembroRad



Maladie LA
Non éligible
à l'ARCC

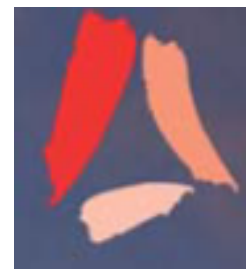
R

Pembrolizumab + RT

Cetuximab + RT

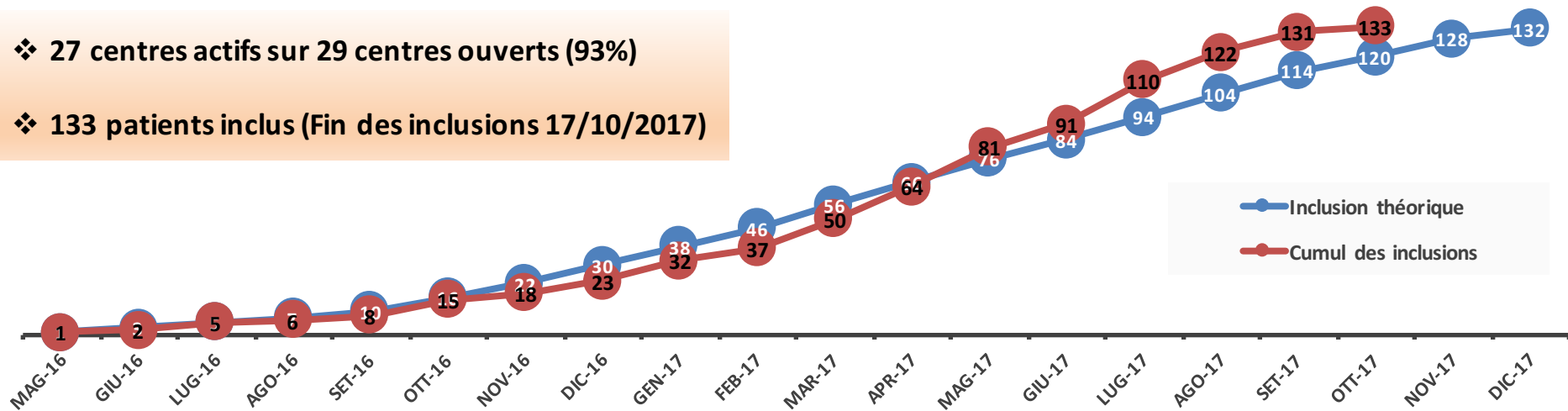
Phase II : OP = CLR à **15 months** (60% essai Bonner) à 80%
57 patients / bras (**114 patients**)

Essais terminés PembroRad



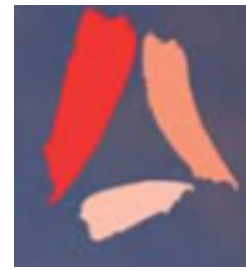
Courbe des inclusions

- ❖ 27 centres actifs sur 29 centres ouverts (93%)
- ❖ 133 patients inclus (Fin des inclusions 17/10/2017)



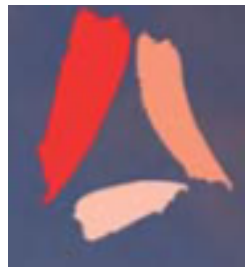
- ❖ Analyse et revue des données de la tolérance (DSMB) → Q2 2018
- ❖ Présentation des données de la tolérance à l'ASCO ou ESMO 2018 ?
- ❖ Evaluation critère principal → Q3 2019

Essais terminés Debio 1143-201

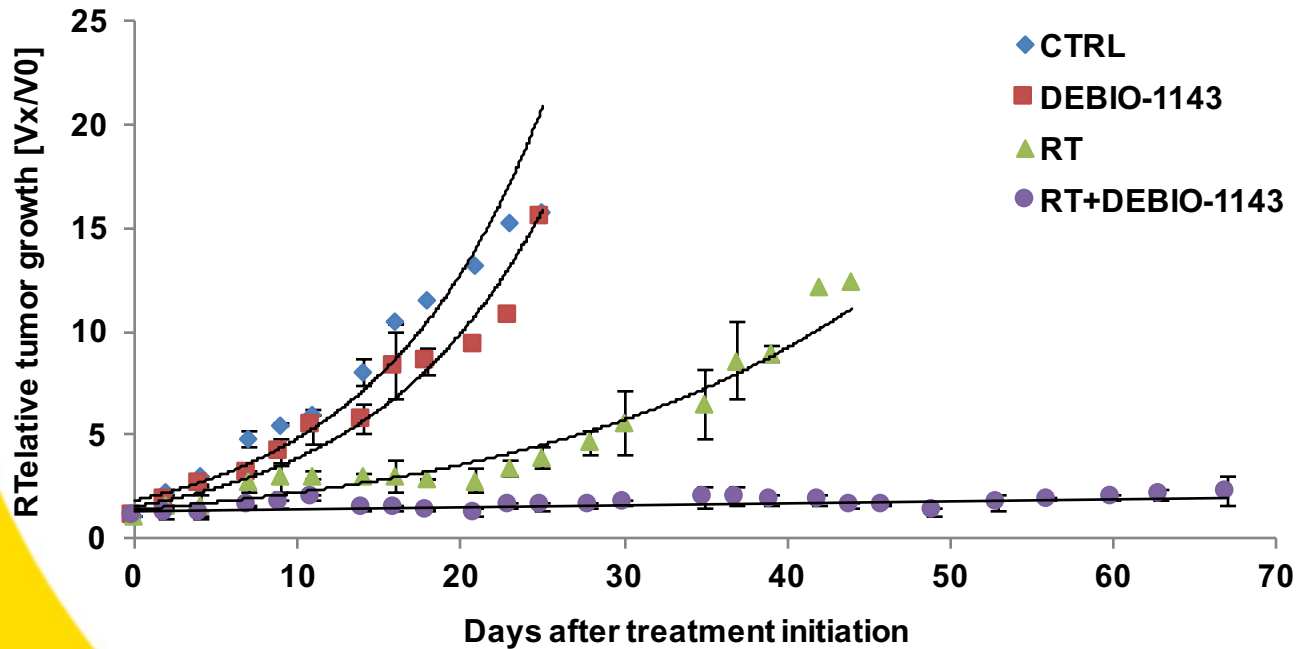


- Essai multicentrique randomisé de phase II pour les cancers localement avancés (stage III / IV, HPV- si oropharynx)
- Randomisation
CDDP-RT + Placebo versus CDDP-RT + Debio 11-43
- Drogue Orale qui déclenche l'apoptose
- Bloque les "inhibitors of apoptosis proteins" (IAP)

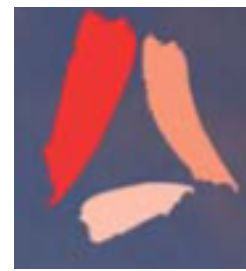
Essais terminés Debio 1143-201



- Effet synergique



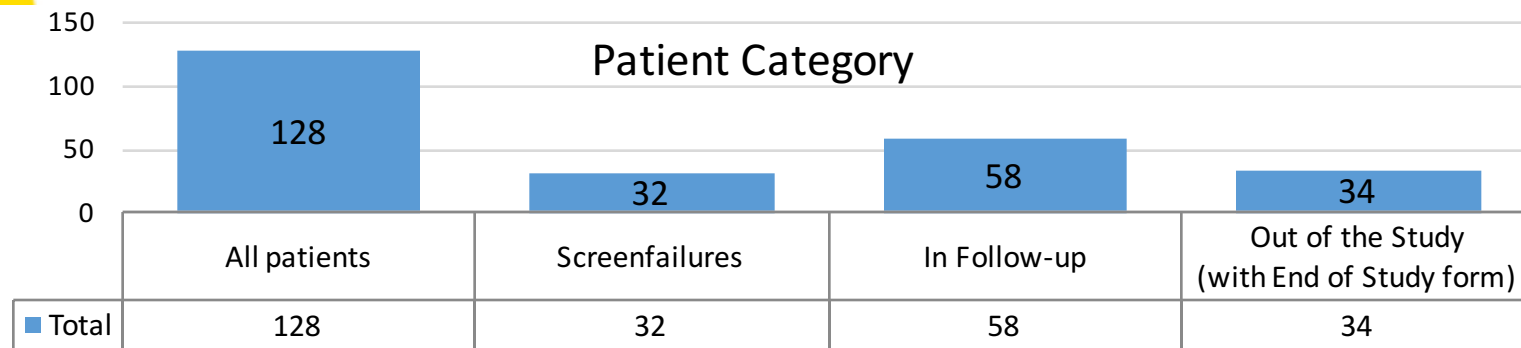
Essais terminés Debio 1143-201



- **Objectif principal:** Loco-regional control (**LRC**) @ 18 months
- **Objectifs secondaires:** Safety, ORR, CR (by RECIST), PFS & OS at 2 yrs

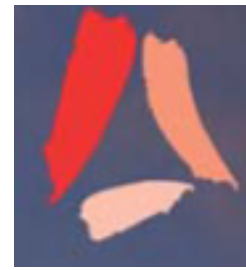
Recrutement

- **Clôture des inclusions : Avril 2017 → 96 patients inclus**
- **23 centres ouverts → 19 centres actifs**



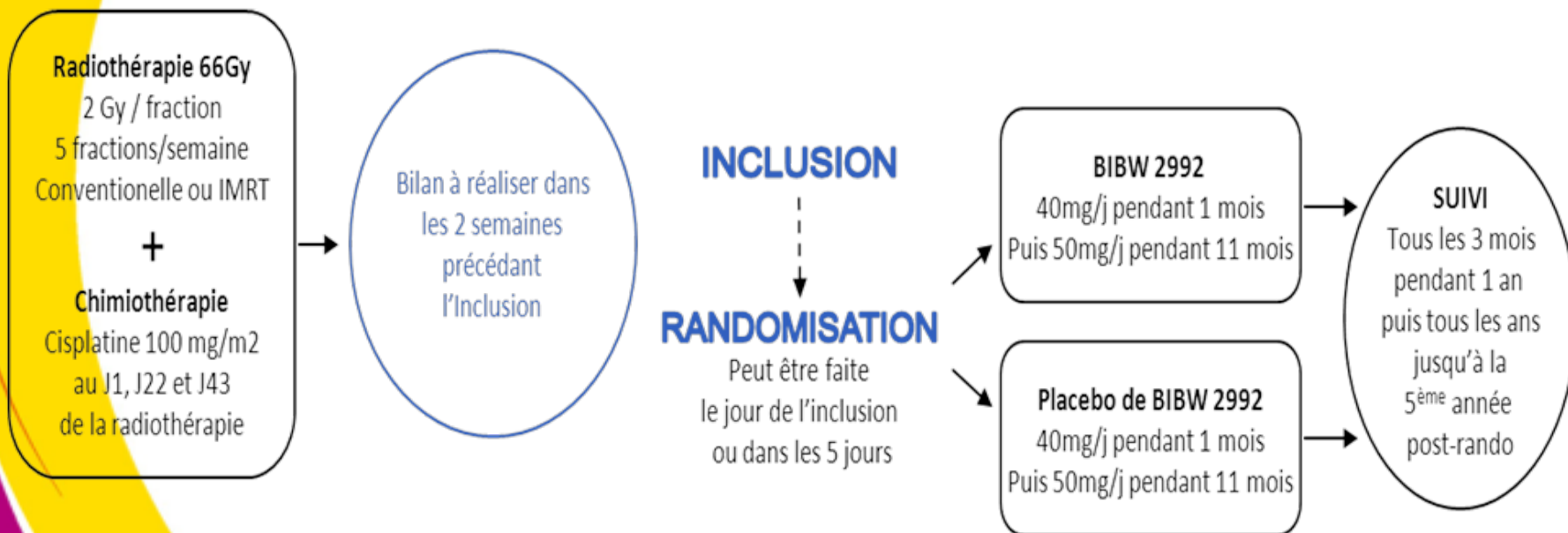
PROCHAINE ETAPE: Analyse de la PFS → Avril 2018

Essais terminés GORTEC 2010-02



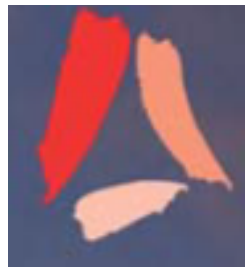
Essai de phase III, randomisé, en double aveugle, versus placebo, évaluant l'efficacité de l'afatinib (BIBW2992) en traitement de maintenance après une radiochimiothérapie post opératoire dans les carcinomes épidermoïdes des voies aéro-digestives supérieures

Essais terminés GORTEC 2010-02



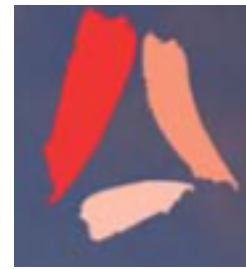
Essais terminés

GORTEC 2010-02



- Objectif principal
 - 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.
- Objectifs secondaires
 - Comparer la survie globale entre les 2 bras
 - Evaluer le profil de tolérance de l'afatinib
 - CTCAE- V4.02
 - Comparer la qualité de vie entre les 2 bras
 - EORTC QLQ-C30
 - EORTC QLQ-HN35

Essais terminés GORTEC 2010-02



- **134 patients randomisés**
 - 73 pts ont arrêté prématurément le traitement de l'étude
 - 5 retraits de consentement (dont 1 après toxicité)
 - 1 toxicité sévère (SAE): rupture anévrisme aortique
 - 31 toxicités attendues
 - 13 décisions patient
 - 1 grossesse (partenaire du patient)
 - 15 progressions
 - 3 décisions investigateur
 - 4 raisons inconnues (non disponible)
 - 49 patients ont eu 1 an de traitement de maintenance
 - 12 patients sont toujours sous traitement de l'étude
- **39 patients randomisés ont présenté une maladie progressive**

Essais terminés TPEXTREME



Facteurs de minimisation :

- PS
- Statut métastatique,
- Cetuximab antérieur
- Pays

R (1:1)

N = 208

R

N = 208

Carcinome
épidermoïde en
rechute ou
métastatique
1^{ère} ligne

•Age < 71 ans
•PS < 2
•Thérapies antérieures :
CDDP <300mg/m²
anti-EGFR > 1 an

Bras contrôle (EXTREME)

(6 cycles toutes les 3 semaines)

Cisplatine: 100 mg/m² iv
5FU: 4000 mg/m² iv pendant 96h en continu
Cetuximab: 400 mg/m² iv (dose de charge),
puis 250 mg/m² iv

Cetuximab 250 mg/m² hebdomadaire
Jusqu'à progression ou toxicité inacceptable

Bras Expérimental (TPEX)

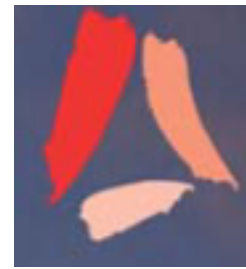
(4 cycles toutes les 3 semaines)

Cisplatine: 75 mg/m² iv
Docetaxel: 75 mg/m² iv
Cetuximab: 400 mg/m² iv (dose de charge),
puis 250 mg/m² iv

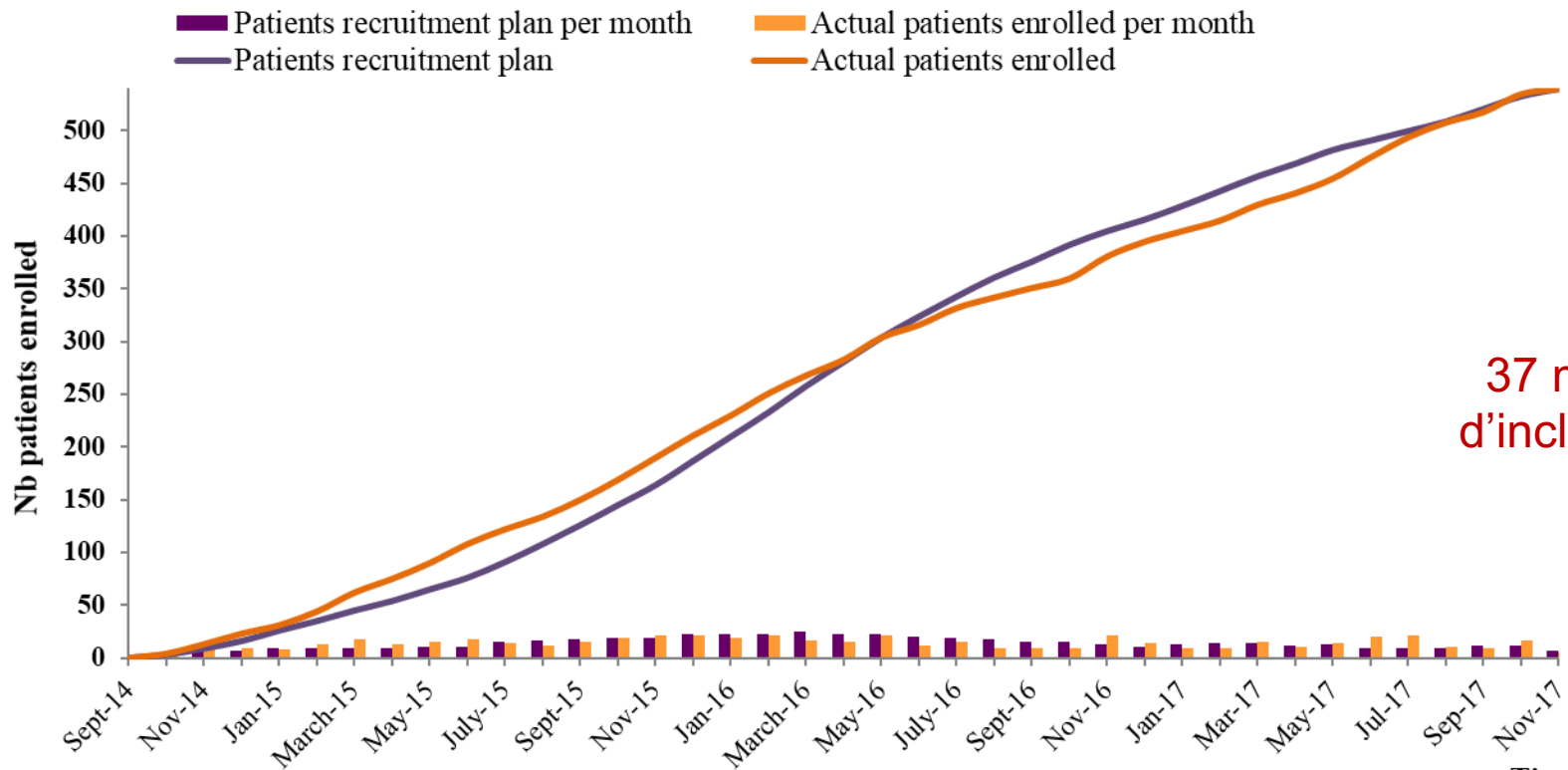
Cetuximab 500 mg/m² toutes les 2 semaines
Jusqu'à progression ou toxicité inacceptable

+ G CSF après chaque cycle

Essais terminés TPEXTREME



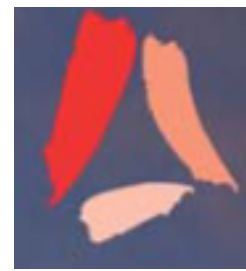
Inclusions terminées



37 mois
d'inclusion

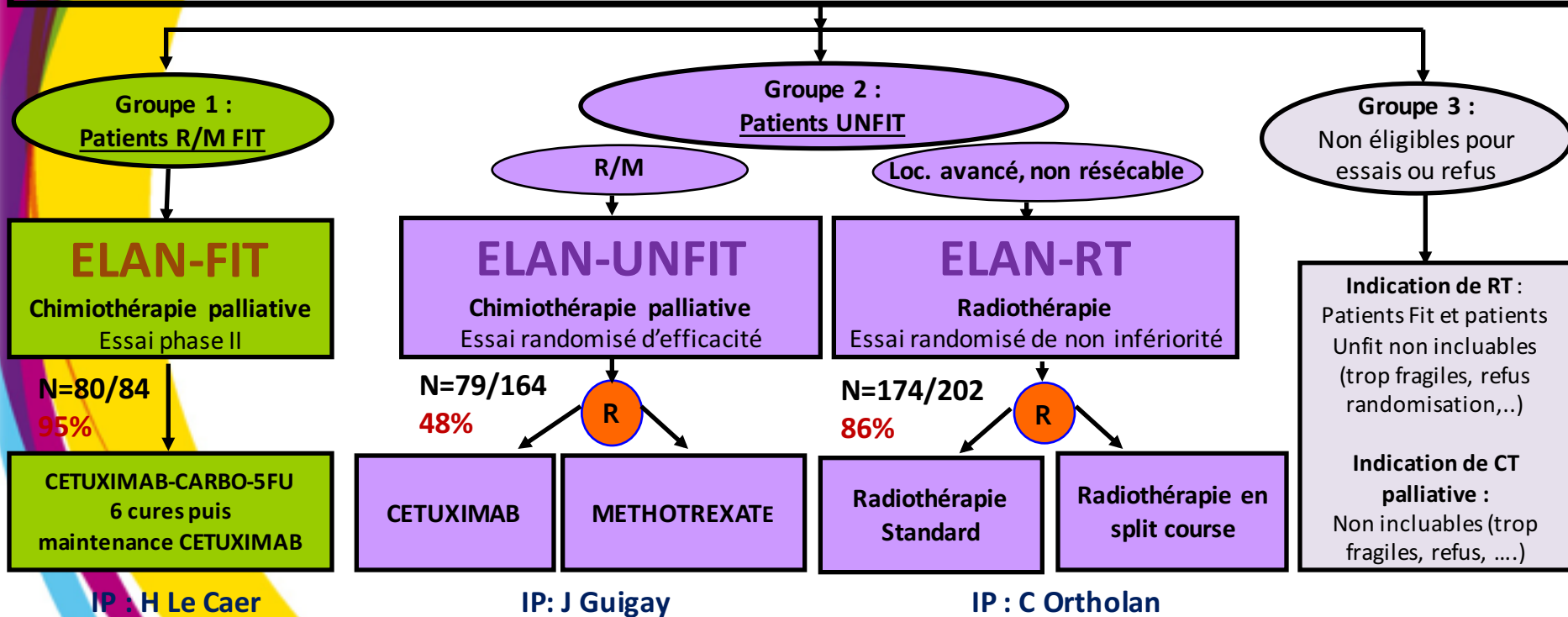
=> Premiers résultats attendus pour l'ASCO 2019

Essais en cours ELAN



ELAN-ONCOVAL N=575

IP : J Guigay / C Mertens pour le Gerico



Essais en cours SALTORL



**ETUDE DE PHASE III RANDOMISEE, OUVERTE,
MULTICENTRIQUE DE PRESERVATION LARYNGEE
COMPARANT UNE CHIMIOOTHERAPIE D'INDUCTION
ASSOCIANT LE CISPLATINE, LE 5-FLUOROURACILE ET LE
DOCETAXEL (TPF) SUIVIE DE RADIOTHERAPIE A UNE
RADIOTHERAPIE ASSOCIEE A L'ADMINISTRATION
CONCOMITANTE DE CISPLATINE**

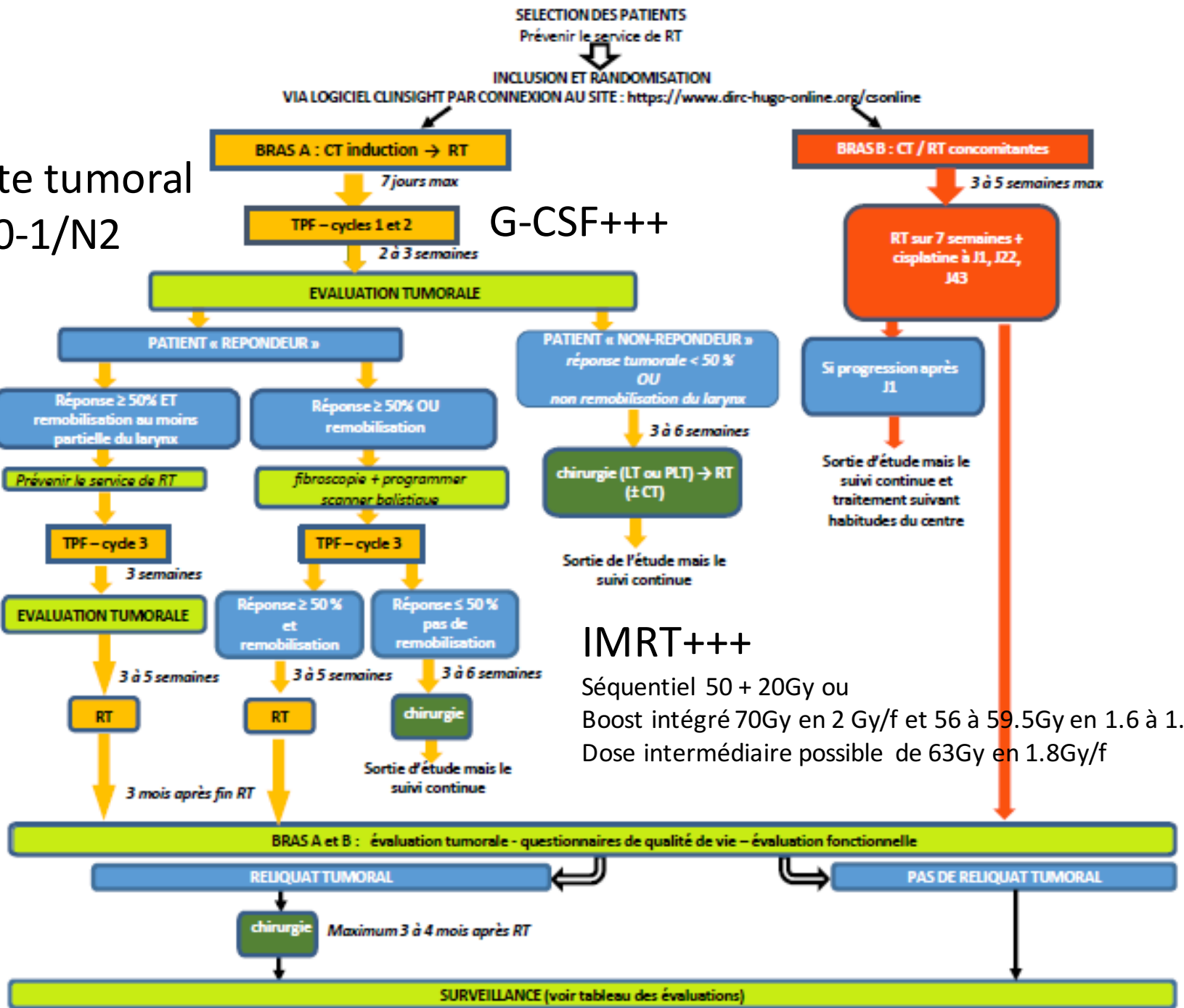
stratification

Site tumoral
N0-1/N2

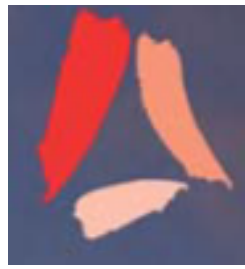
G-CSF+++

IMRT+++

Séquentiel 50 + 20Gy ou
Boost intégré 70Gy en 2 Gy/f et 56 à 59.5Gy en 1.6 à 1.7Gy
Dose intermédiaire possible de 63Gy en 1.8Gy/f

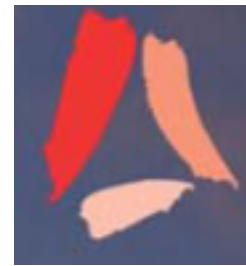


Essais en cours SALTORL



- Nombre total de patients: 440
- Durée des inclusions: 4 ans
 - 9 à 10 par mois!
- Début des inclusions : Juin 2015
- Nombre de centres prévus: 25

Essais en cours SALTORL



- Critère de jugement principal:
- Comparer la survie à deux ans, sans trouble de la fonction laryngée et pharyngo œsophagienne (évaluée par une vidéoscopie dynamique de la déglutition) obtenue par TPF suivi de radiothérapie, ou par l'association concomitante de radiothérapie-cisplatine

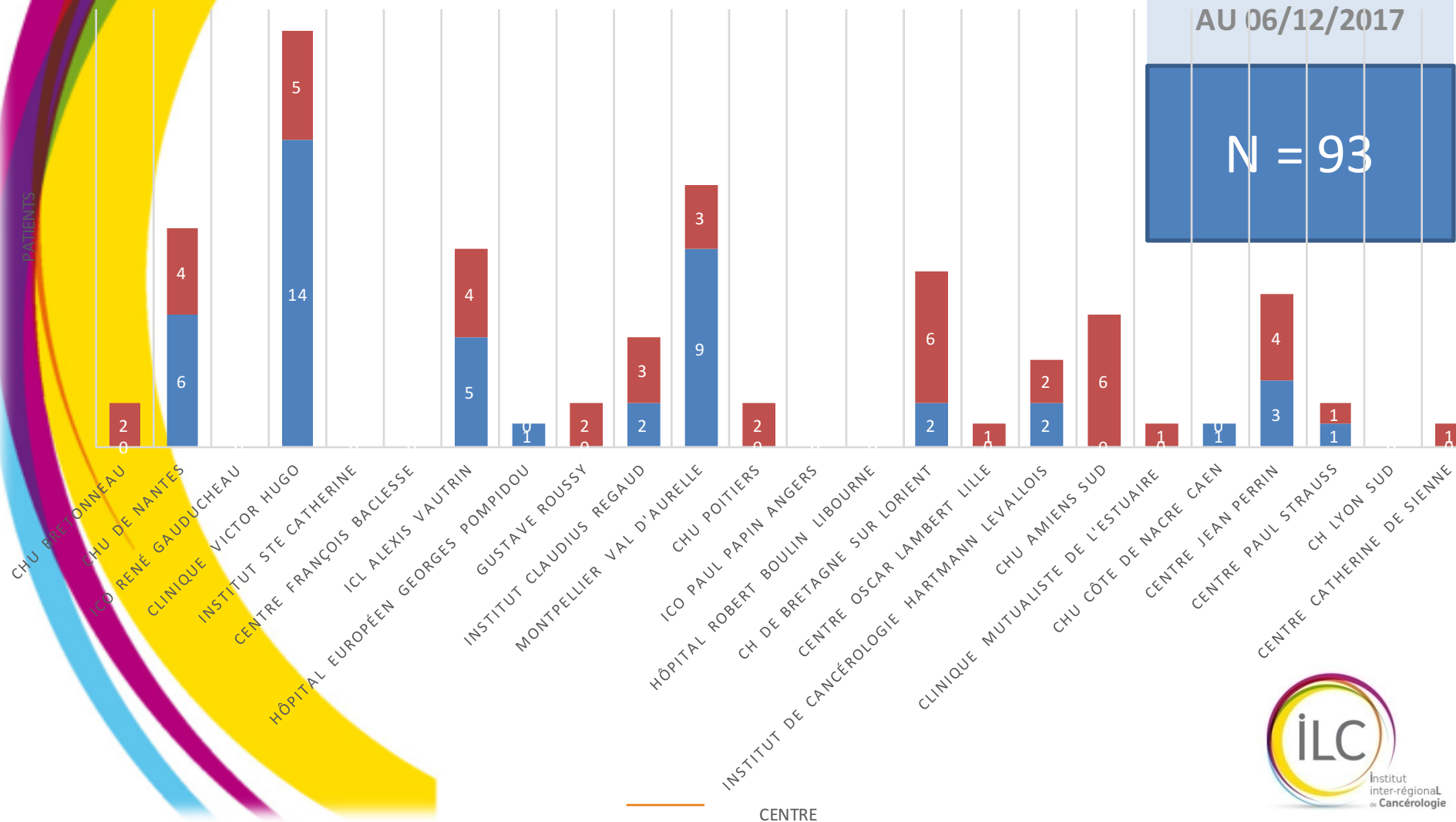
Essais en cours SALTORL



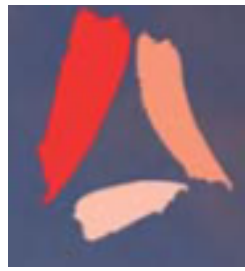
NOMBRE D'INCLUSION PAR CENTRE

AU 06/12/2017

N = 93

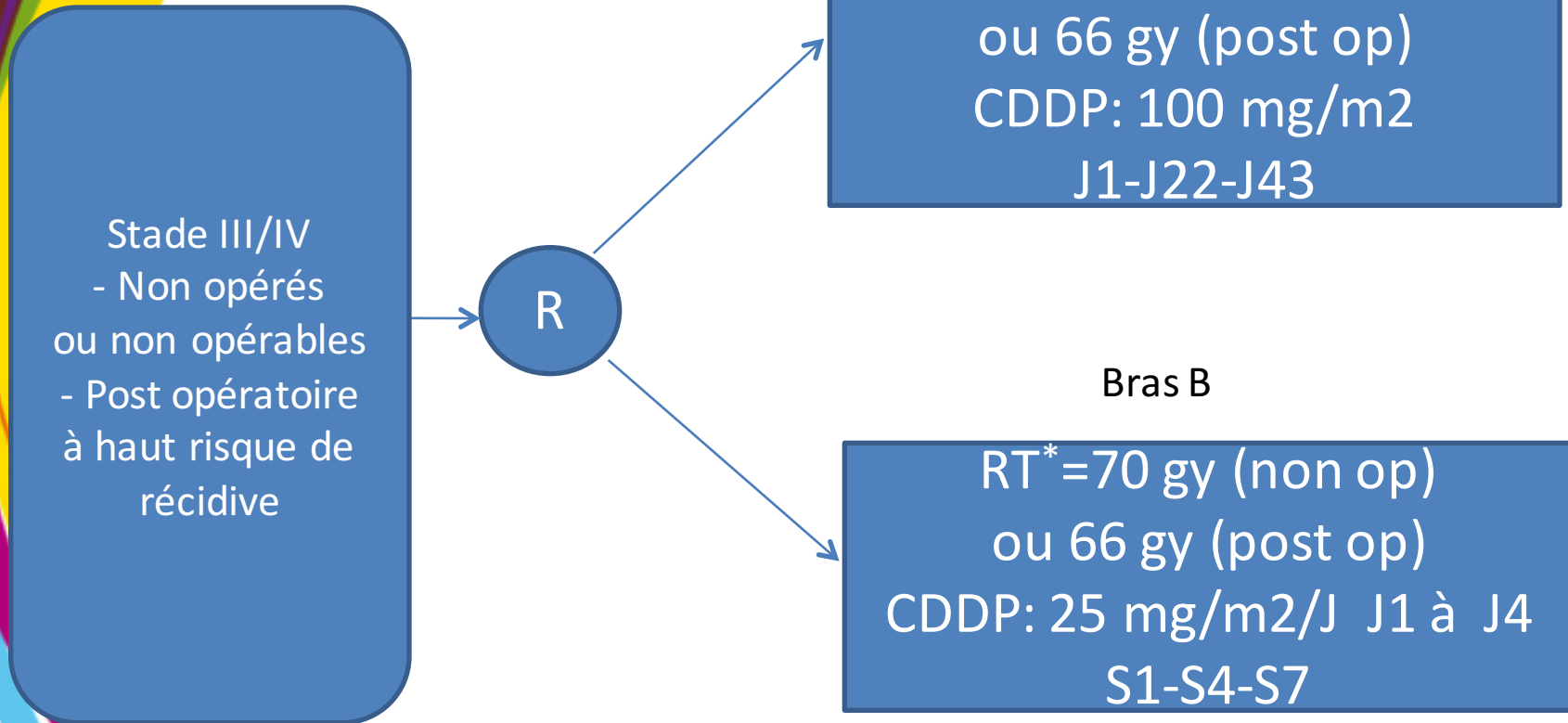
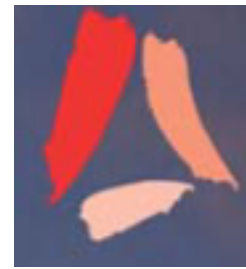


Essais en cours CisFrad



Essai de phase II randomisée comparant deux schémas d'administration du cisplatine concomitant à la radiothérapie en traitement exclusif des carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou non opérés ou non opérables ou en traitement adjuvant post opératoire des formes à haut risque de récurrence

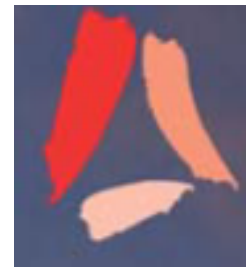
Essais en cours CisFrad



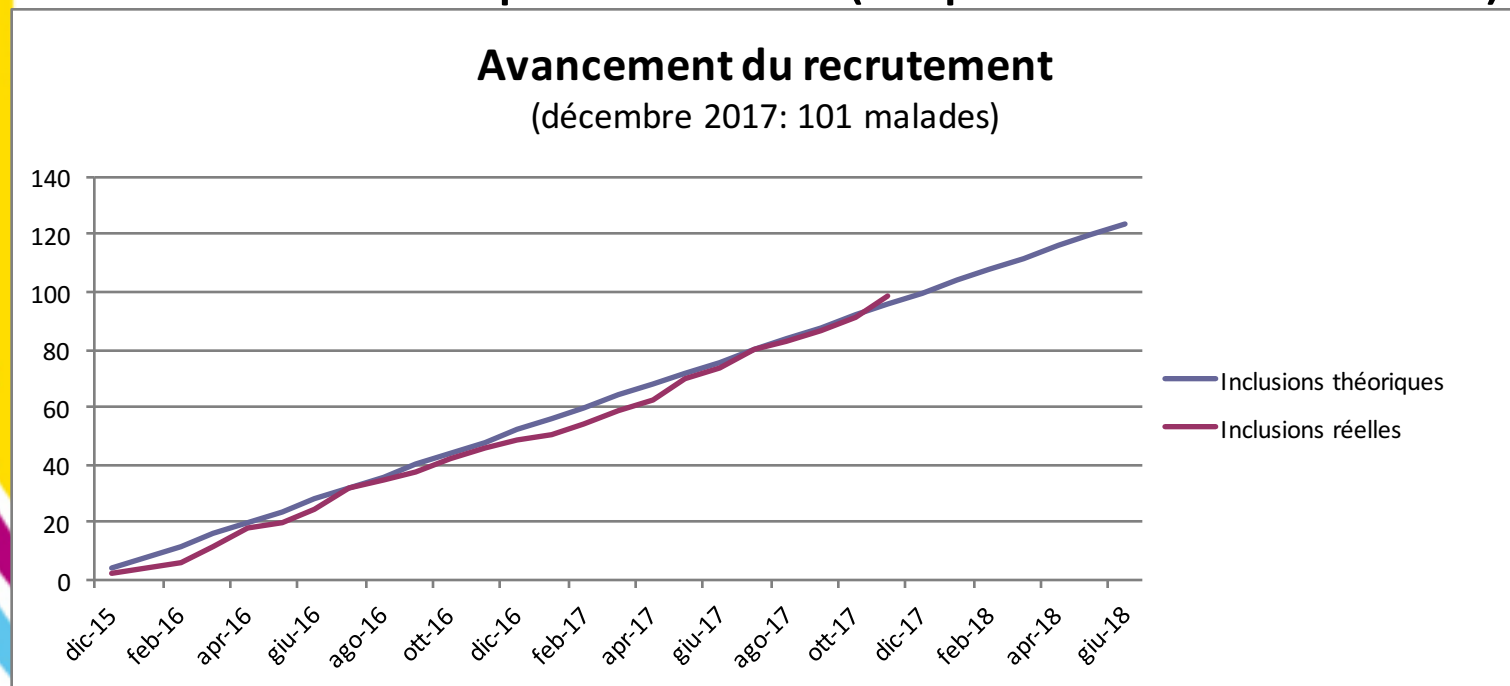
Stratification: exclusif vs post op

*: RCMi

Essais en cours CisFrad



- Comparer la dose cumulée de cisplatine administrée concomitamment à la radiothérapie dans le bras A de référence (cisplatine 100 mg/m² J1 tous les 21 jours) et dans le bras B expérimental (cisplatine fractionné).

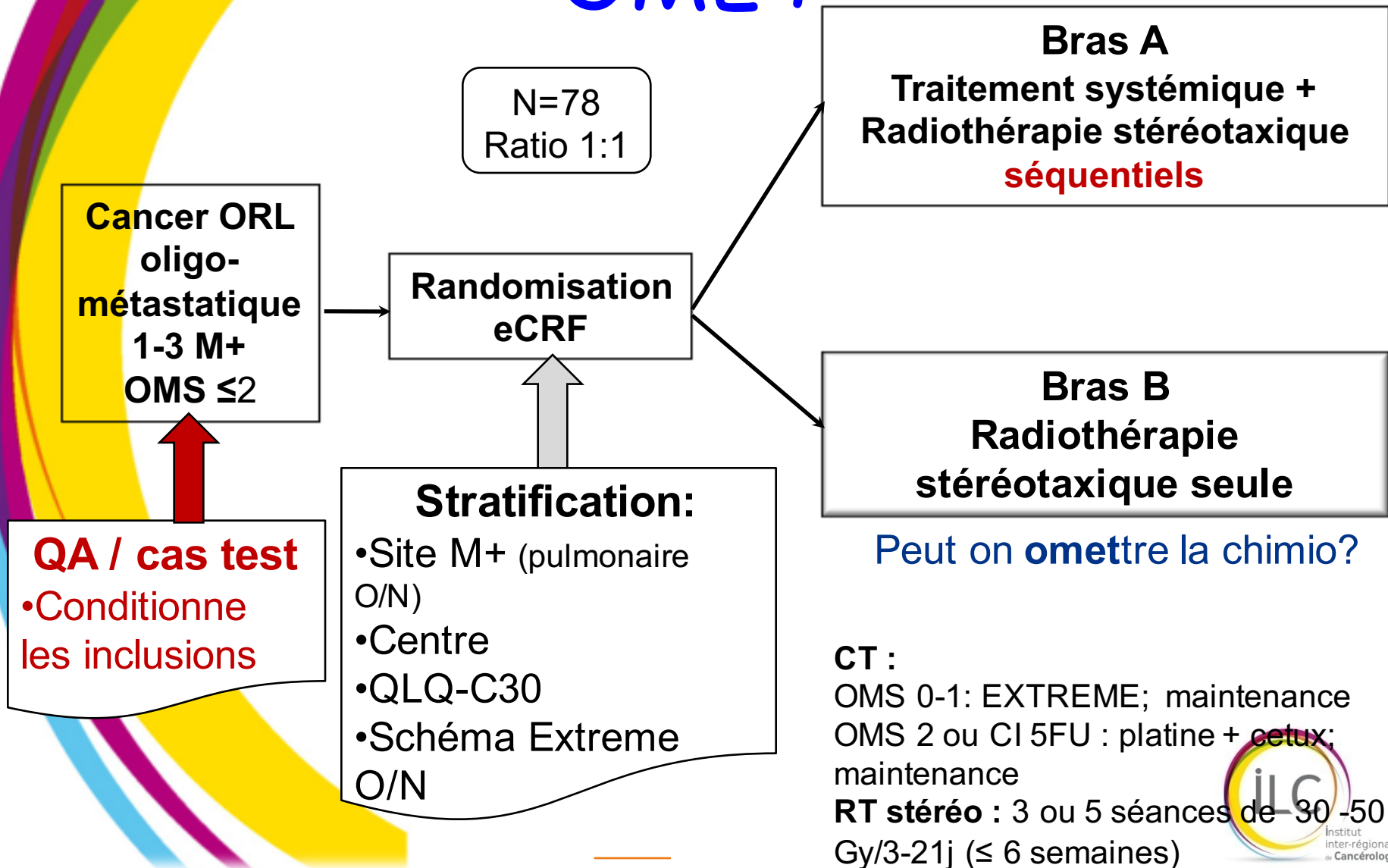


Essais en cours OMET

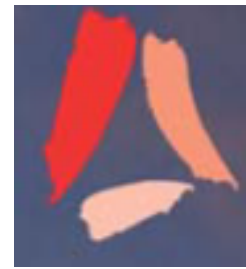


ESSAI DE PHASE II RANDOMISÉ DE TRAITEMENT
SYSTÉMIQUE ET RT STÉRÉOTAXIQUE ABLATIVE VS
RT STÉRÉOTAXIQUE ABLATIVE SEULE POUR LE
TRAITEMENT D'OLIGOMÉTASTASES DE CANCERS
ORL: GORTEC/INTERGROUPE 2014-04

Essais en cours OMET



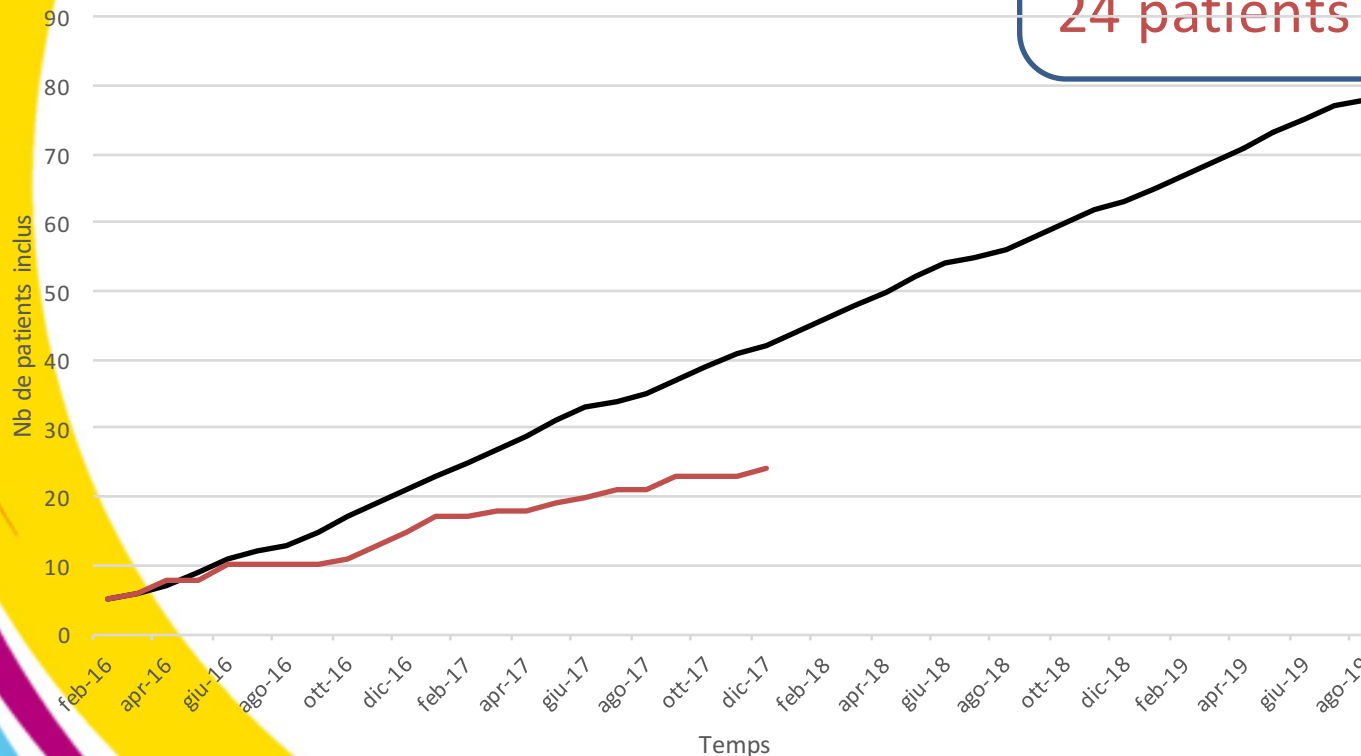
Essais en cours OMET



Inclusions : des difficultés

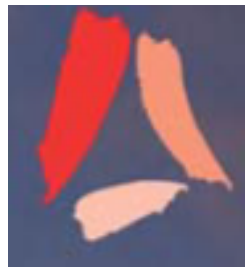
24/27 centres ouverts
8 centres actifs
24 patients inclus

Courbe Inclusion OMET



— Inclusions théoriques cumulées — Inclusions réelles cumulées

Essais en cours SANTAL

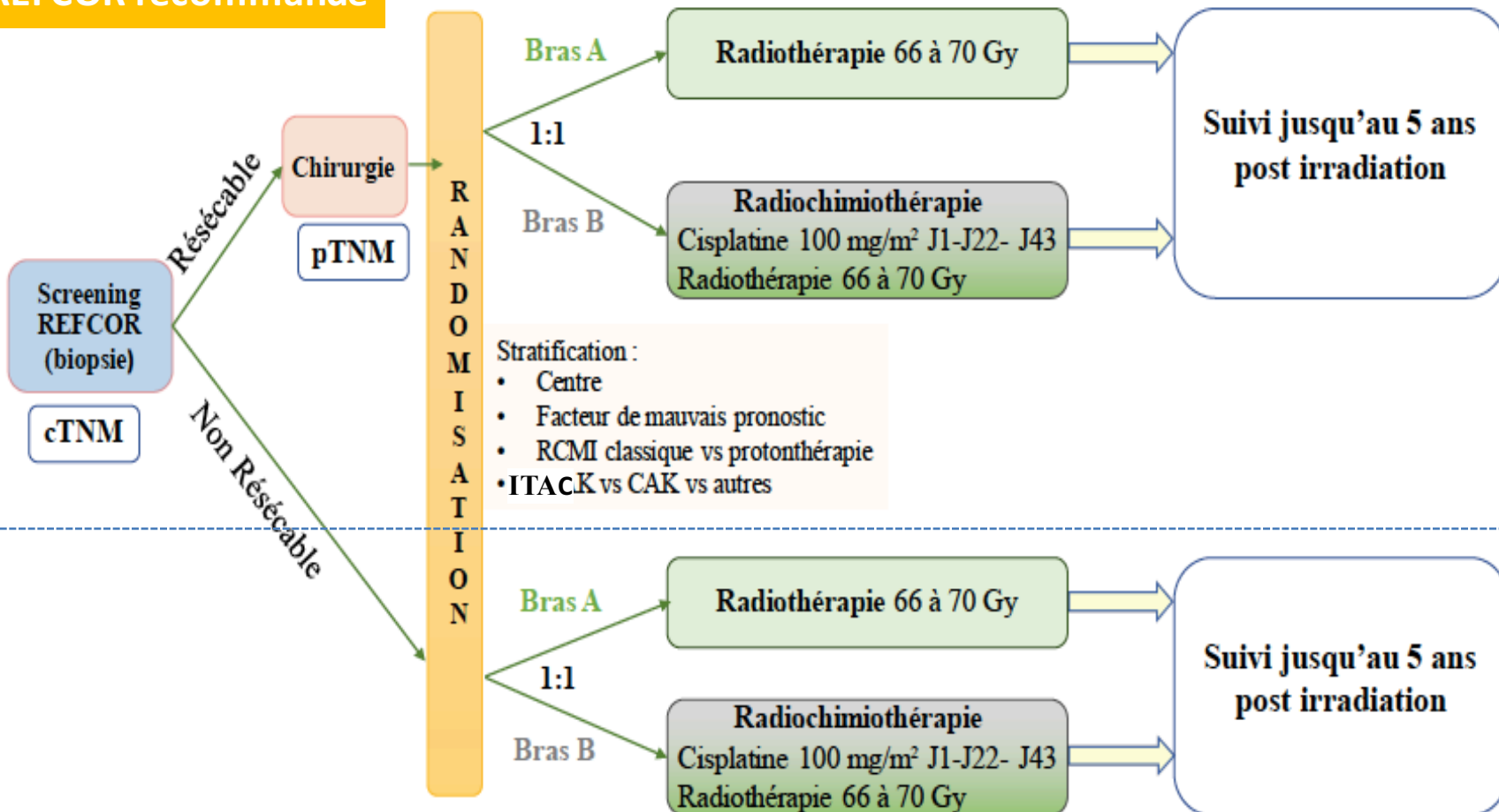


- Phase III randomisée, multicentrique
- Intérêt de la potentialisation par CISPLATINE de la radiothérapie post opératoire des tumeurs naso-sinusiennes et des glandes salivaires

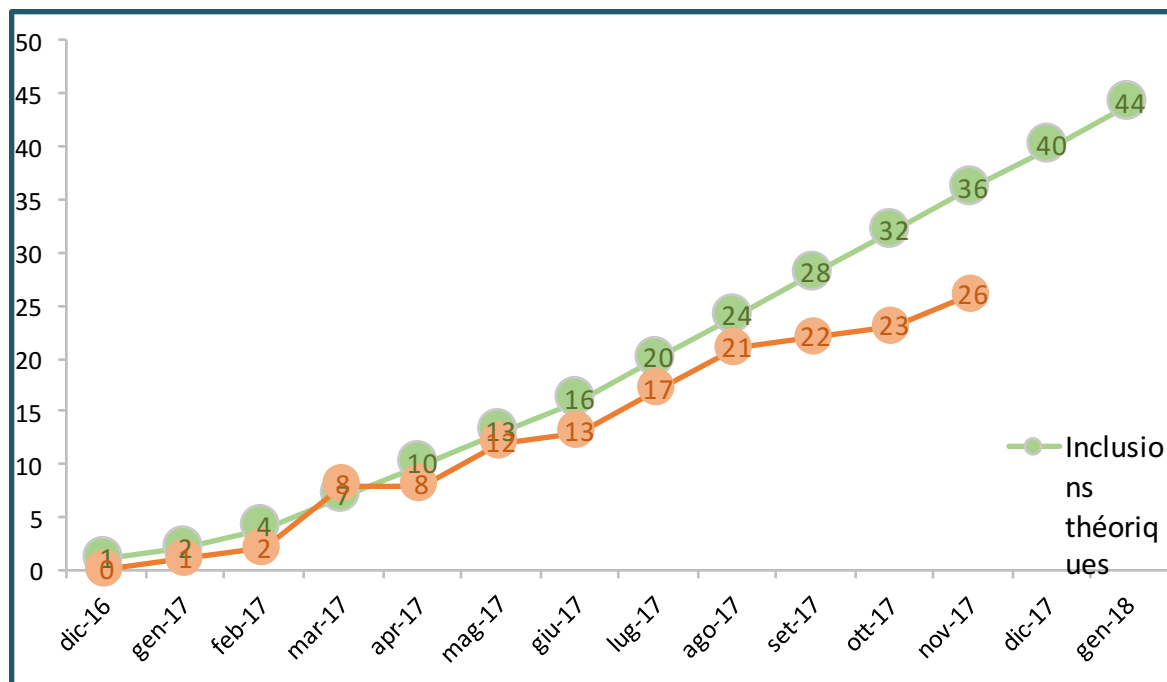
Essais qui débutent SANTAL



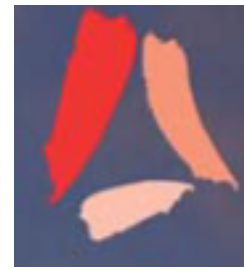
Passage en RCP
REFCOR recommandé



Essais en cours SANTAL

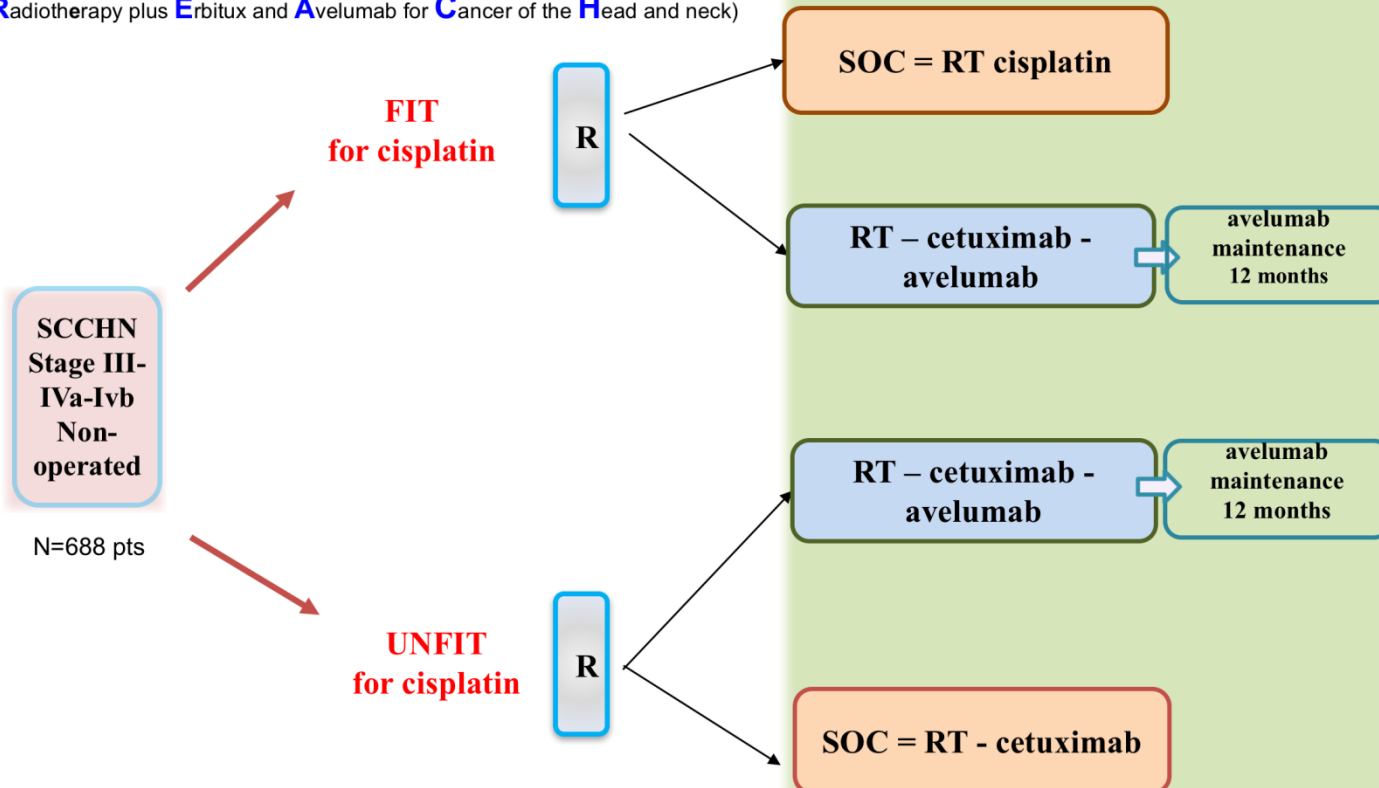


Essais qui débutent REACH



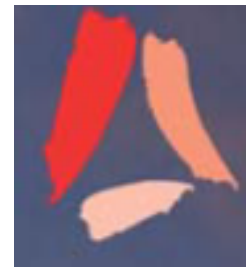
REACH randomized study in LA SCCHN

(Radiotherapy plus **E**rbitux and **A**velumab for **C**ancer of the **H**ead and neck)



Avelumab = The only anti-PD-L1 antibody with ADCC (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity) component

Essais qui débutent REACH



Objectif principal : avelumab-cetuximab-RT is superior to SOC

Cohorte des patients aptes à recevoir du cisplatine :

$\alpha=0,05$, $\beta=0,2$ HR=0,64

420 patients

Cohorte des patients non aptes à recevoir du cisplatine :

$\alpha=0,05$, $\beta=0,2$ HR=0,62

268 patients

Programme d'AQ-RT
Relecture centralisée imageries
Baseline, 3, 27 et 60 mois post RT

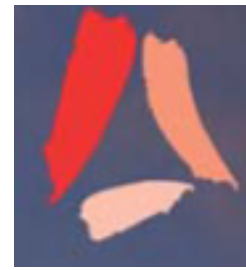
- 1ère étape safety terminée : 29 patients randomisés / 15 bras expérimentaux : pas d'alertes de toxicités

Essais qui débutent PICH



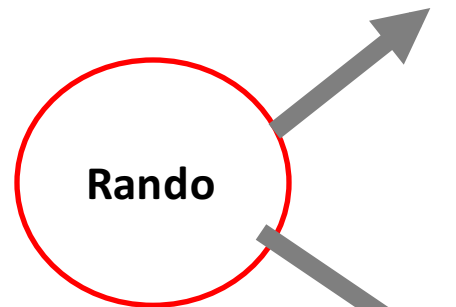
- Phase II, randomisée, multicentrique, ouverte
- Objectif principal:
- Comparer pour les carcinomes épidermoïdes des VADS localement avancés une induction par TPF standard (75/75/750mg/m²) avec ou sans adjonction de Pembrolizumab (200mg/m² J1) après 2 cures
- Si réponse : RTE (70 Gy) + carboplatine hebdomadaire AUC 1,5

Essais qui débutent NIVO POSTOP



AntiPD1

- ✓ SCCHN Stage III-IV
- ✓ **ECE or positive margins**
- ✓ fit for high dose Cisplatin



SOC :

Cisplatin 100 mg/m² Q3W + 66 Gy

Cisplatin 100 mg/m² Q3W + 66 Gy
+ Nivolumab 360 mg Q3W during RT-CT followed by 480 mg Q4W for 6 months

PRIMARY endpoint = DFS

440 patients to be randomized

CONCLUSIONS

- Renommée nationale et internationale
- Structuration du GORTEC/Intergroupe
- Beaucoup d'essais
- Puissance d'inclusion / Tous types de structures
- Production de SOC
- Essais uniques et originaux
- Grand dynamisme

- De grands projets encore à venir



Merci



Institut inter-
régional de
Cancérologie
ILC - Le Mans
ILC - Chartes
ILC - Laval
ILC - Caen



Centre
Henry Kaplan
CHRU Tours

