

Docetaxel vs Docetaxel en Lapatinib voor de behandeling van recidief of gemetastaseerd plaveiselcel carcinoom van het hoofdhalsgebied. Een open label, multicenter gerandomiseerd fase II onderzoek. Een studie van de Nederlandse Werkgroep Hoofd-Hals Tumoren (NWHHT 08-02).

Gepubliceerd: 19-01-2009 Laatste bijgewerkt: 05-05-2024

Het primaire eindpunt van dit fase II onderzoek is om de beste behandelingsarm, gemeten als "clinical benefit", te kiezen voor aanvullend fase III onderzoek. Onder "clinical benefit" valt in dit onderzoek het aantal patiënten met...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Metastasen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON32481

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

NWHHT 08-02

Aandoening

- Metastasen

Synoniemen aandoening

Hoofd hals carcinoom, plaveiselcelcarcinoom hoofd/halsgebied

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

Overige ondersteuning: GlaxoSmithKline, Industrie, Sanofi-aventis

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Docetaxel, Hoofd-hals kanker, Lapatinib

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt van dit fase II onderzoek is om de beste behandelingsarm, gemeten als "clinical benefit", te kiezen voor aanvullend fase III onderzoek. Onder "clinical benefit" valt in dit onderzoek het aantal patiënten met een recidief (niet geschikt voor lokale behandeling) of met gemetastaseerd plaveiselcel carcinoom van het hoofd/halsgebied dat een CR, PR of stabiele ziekte bereikt 8 weken (d.w.z. na 2 kuren Docetaxel) na aanvang van de behandeling volgens een van beide studie armen.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten zijn:

- Het vergelijken van de behandelresultaten in beide studie armen m.b.t. progressie vrije overleving, overleving en effectiviteit (gemeten als CR+PR)
- Het vergelijken van verschillen in toxiciteit tussen beide studie armen
- Het vergelijken van volumetrische tumor responsen volgens RECIST criteria
- Het vergelijken van de kwaliteit van leven tussen beide studie armen m.b.v.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Plaveiselcel carcinomen van het hoofdhalsg gebied vormen 5% van de nieuw gediagnosticeerde tumoren bij volwassenen. Jaarlijks worden er 500.000 nieuwe gevallen in de wereld gediagnostiseerd. In een vroeg stadium is deze groep van tumoren te genezen. Helaas is bij 60% van de patiënten sprake van vergevorderd inoperabele lokale ziekte, waardoor er sprake is van een slechte prognose. In deze subgroep is met de huidige behandelopties de 3 jaars overleving slechts 30 tot 50%. Zestig tot 70% van deze patiënten zal binnen 2 jaar een locoregionaal recidief ontwikkelen en 30% metastasen op afstand. Patiënten met een recidief of met gemetastaseerd plaveiselcel carcinoom van het hoofdhalsg gebied hebben slechts een mediane overleving van 5 tot 9 maanden en vaak een slechte kwaliteit van leven gedurende deze periode. Volgens de huidige nationale richtlijnen worden in Nederland patiënten met een recidief of met gemetastaseerd plaveiselcel carcinoom van het hoofdhalsg gebied vaak behandeld met Methotrexaat, met een respons kans van 15%. Recent heeft de groep van Vermorken voor het eerst in 25 jaar door gebruik te maken van de combinatie Cetuximab (een monoklonale antistof gericht tegen de EGFR), Cisplatinum en 5-FU bereikt dat de mediane overleving door deze behandeling toenam van 7,4 naar 10,1 maanden ($p=0.04$). Hoewel deze behandeling niet geregistreerd is in Nederland, gepaard gaat met veel toxiciteit (nierfunctie stoornissen, neurotoxiciteit en ototoxiciteit) en klinisch gegeven moet worden, toont zij wel aan dat met de combinatie van chemotherapie en EGFR blokkade overlevingswinst te behalen is. Poliklinische behandeling met Docetaxel heeft bij kleine groepen van patiënten met een recidief of met gemetastaseerd plaveiselcel carcinoom van het hoofdhalsg gebied een respons gegeven van 21 tot 42%, echter zonder overlevingswinst. Van Lapatinib, een laag moleculaire remmer van de tyrosine kinase van de EGFR1 en EGFR2, is recent gebleken dat het ook effectief is bij patiënten met een recidief of met gemetastaseerd plaveiselcel carcinomen van het hoofdhalsg gebied (ESMO 2008 abstract #6880 Del Campo). Uit eerder preklinisch onderzoek is gebleken dat bij 6 humane cellijnen van plaveiselcel carcinoom van het hoofdhalsg gebied de door docetaxel geïnduceerde cytotoxiciteit verhoogd kan worden door toevoeging van een laag moleculaire remmer van de tyrosine kinase van de EGFR (in dit geval gefitinib) en de cyclooxygenase-2 remmer celecoxib. Door gebruik te maken van de combinatie Doxetaxel en Lapatinib in een poliklinische setting in een van beide studie armen wordt bestudeerd of bij patiënten met een recidief of met gemetastaseerd plaveiselcel carcinoom van het hoofdhalsg gebied een verbetering van het

behandelresultaat te verkrijgen is en een vermindering van de toxiciteit.

Doel van het onderzoek

Het primaire eindpunt van dit fase II onderzoek is om de beste behandelingsarm, gemeten als "clinical benefit", te kiezen voor aanvullend fase III onderzoek. Onder "clinical benefit" valt in dit onderzoek het aantal patiënten met een recidief (niet geschikt voor lokale behandeling) of met gemetastaseerd plaveiselcel carcinoom van het hoofdhalsg gebied dat een CR, PR of stabiele ziekte bereikt 8 weken (d.w.z. na 2 kuren Docetaxel) na aanvang van de behandeling volgens een van beide studie armen.

Secundaire eindpunten zijn:

- Het vergelijken van de behandelresultaten in beide studie armen m.b.t. progressie vrije overleving, overleving en effectiviteit (gemeten als CR+PR)
- Het vergelijken van verschillen in toxiciteit tussen beide studie armen
- Het vergelijken van volumetrische tumor responsen volgens RECIST criteria
- Het vergelijken van de kwaliteit van leven tussen beide studie armen m.b.v. quality of life vragenlijsten (QLQ)-C30 (Version 3.0) en de voor hoofdhalstumoren specifieke vragenlijst QLQ-H&N35.

Onderzoeksopzet

Een open label multicenter fase II onderzoek.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patients zullen worden gerandomiseerd tussen onderstaande studie armen;. Arm A: Docetaxel 75 mg/m² 1 uur i.v. op dag 1 (1x per 3 weken) tot ziekte progressie Arm B: Docetaxel 75 mg/m² 1 uur i.v. op dag 1 (1x per 3 weken) en Lapatinib 1250 mg p.o. dagelijks vanaf dag 1 tot ziekte progressie Preventieve toediening van G-CSF (Neulasta®): Ter voorkoming van docetaxel gerelateerde neutropene koorts en infectie wordt bij alle patiënten op dag 2 profylactisch pegfilgrastim (Neulasta®) s.c. toegediend in een dosering van 6 mg.

Inschatting van belasting en risico

In vergelijking met vergelijkbare patiënten, die buiten studieverband behandeld worden lopen patiënten, die deelnemen aan deze studie de volgende risico's en worden zij extra belast met:

- De bijwerkingen van docetaxel, o.a: allergische reactie, misselijkheid, hematologische toxiciteit (inclusief neutropene koorts), vermindering van de leverfunctie, gastro-intestinale toxiciteit, perifere neuropathie en nagel afwijkingen.
- De bijwerkingen van lapatinib, o.a: diarree, huidafwijkingen, moeheid en misselijkheid. Zeldzame afwijkingen van lapatinib zijn interstitiele pneumonitis en een vermindering van de linker ventrikel

functie.

Om de kans op deze bijwerkingen zo veel mogelijk te verkleinen zullen alle patiënten de dag na docetaxel toediening behandeld worden met pegfilgratim en zijn in het protocol specifieke "stopping rules", voor de toxiciteit specifieke behandeladviezen en follow-up adviezen opgenomen.

Om de respons en belasting van beide studiearmen te kunnen vergelijken zullen er bij de deelnemende patiënten meer beeldvormende onderzoeken worden verricht en zullen er op verschillende tijdstippen kwaliteit van leven vragenlijsten worden afgenomen.

Contactpersonen

Publiek

Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

Plesmanlaan 121
1066 CX Amsterdam
Nederland

Wetenschappelijk

Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

Plesmanlaan 121
1066 CX Amsterdam
Nederland

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- ≥ 18 jaar
- Histologisch of cytologisch bewezen plaveiselcelcarcinoom van het hoofdhal gebied
- Lokaal of locoregionaal recidief niet geschikt voor locale therapie of gemetastaseerde ziekte
- Tumor weefsel beschikbaar voor immunohistochemisch onderzoek naar EGFR-1 en EGFR-1 expressie
- WHO performance score 0-2
- Meetbare of evalueerbare ziekte volgens RECIST criteria
- Effectieve anti-conceptie voor zowel mannen, als vrouwen in de vruchtbare leeftijd
- Neutrofielen $\geq 1,5 \times 10^9$ cellen/liter, trombocyten $\geq 100 \times 10^9$ cellen/liter en Hb ≥ 6 mmol/liter
- Totaal bilirubine binnen de normaalwaarden van het deelnemend centrum
- Aspartate-aminotransferase (AST) en alanine-aminotransferase (ALT) $\leq 2,5 \times$ ULN
- Creatinine klaring > 60 mL/min
- Linker ventrikel ejectie fractie $\geq 50\%$ gemeten d.m.v. echocardiografie of MUGA scan
- Een door de patiënt ondertekende toestemmingsverklaring tot deelname aan het onderzoek, voorafgaand aan de uitvoering van de voor het onderzoek noodzakelijke verrichtingen
- De verwachting dat de geïncludeerde patiënt het onderzoek inclusief de follow-up zal volbrengen

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Eerdere behandeling met een EGFR remmer
- Eerdere behandeling met docetaxel of paclitaxel
- Nasofarynx carcinoom
- Actieve infectie (dwz infecties waarvoor i.v. antibiotica geïndiceerd is), waaronder actieve tuberculose en AIDS.
- Zwangerschap (bevestigd door serum of urine test op α -HCG) of vrouwen, die borstvoeding geven.
- Iedere andere vorm van anti-kanker therapie buiten de studiemedicatie
- Klasse 3-4 cardiale hartfunctie volgens de criteria van de New York Heart Association, b.v. onbehandelde of symptomatische decompensatio cordis, myocard infarct ≤ 6 maanden voor de deelname aan dit onderzoek, onbehandelde of symptomatische angina pectoris). Ook iedere hartaandoening, welke volgens de behandelend arts, aanleiding kan geven onverantwoorde risico's bij deelname aan dit onderzoek.
- Actieve ziekte aan lever en/of galwegen met uitzondering van syndroom van

Gilbert, asymptomatische galstenen, lever metastasering of stabiele leverziekten na beoordeling van de behandelend arts.

- Aanwezigheid van ernstige en/of onbehandelde ziektes (b.v. onbehandelbare of slecht reguleerbare diabetes mellitus, onbehandelbare leverziekten, waaronder chronische virale hepatitis met kans op reactivatie, etc.)
- Behandeling (of gestaakte behandeling ≤ 4 weken voor randomisatie) met andere experimentele geneesmiddelen; chemotherapie of andere systemische behandeling voor recidief of gemetastaseerde ziekte; chemotherapie in het kader van eerstelijnsbehandeling, d.w.z. chemoradiatie is toegestaan, indien dit 3 weken voor inclusie is gestaakt.

Onderzoekopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	01-12-2008
Aantal proefpersonen:	74
Type:	Verwachte startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
CCMO	NL25440.031.08