

Een gerandomiseerd, dubbel-blind, placebo-gecontroleerd, fase III onderzoek naar de effectiviteit en veiligheid van afatinib (BIBW2992) als adjuvans therapie na chemo-radiotherapie bij patiënten met primair niet-weggehaalde stadium III, IVa of IVb loco-regionaal gevorderde hoofd-hals plaveiselcelcarcinomen.

Gepubliceerd: 05-07-2011 Laatste bijgewerkt: 29-04-2024

Het doel van het onderzoek is te kijken naar het effect en de veiligheid van afatinib als adjuvansbehandeling bij patiënten met primair, niet weggehaalde, loco-regionale, gevorderde stadium III of IVa/b plaveiselcelcarcinomen van de mondholte, de...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Wekedellenneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON39253

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

LUX-Hoofd & Hals 2

Aandoening

- Wekedellenneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

hoofd en halskanker, plaveiselcelcarcinoom van hoofd/hals

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Boehringer Ingelheim

Overige ondersteuning: Boehringer Ingelheim bv

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: adjuvans, afatinib, plaveiselcelcarcinoom

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

Het primaire eindpunt van de studie is ziektevrije overleving, gedefinieerd als de tijd van randomisatie tot tumorterugkeer of overlijden ten gevolge van elke oorzaak.

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire eindpunten zijn:

Ziektevrije overleving na 2 jaar

Algemene overleving, gedefinieerd als de tijd van randomisatie tot overlijden.

Gezondheids gerelateerde kwaliteit van leven

Toelichting onderzoek**Achtergrond van het onderzoek**

Hoofd/hals tumoren zijn een groep biologisch vergelijkbare tumoren, die ontstaan in het bovenste deel van de luchtwegen en spijsvertering. De meeste hoofd/hals tumoren (>90%) zijn plaveiselcelcarcinomen. Hoofd/hals plaveiselcelcarcinomen zijn het zesde meest voorkomende type kanker met een prevalentie van 650.000 nieuwe gevallen wereldwijd elk jaar en het voorkomen

stijgt snel in ontwikkelende landen.

De meeste plaveiselcelcarcinomen van het hoofd/hals gebied laten een overexpressie van de EGFR groeifactorreceptor zien. Deze receptor is onderdeel van de groep HER/Erb-B receptor tyrosine kinase receptoren die verantwoordelijk zijn voor signaal transductie. EGFR activatie speelt een belangrijke rol in celdeling, angiogenese, metastase en inhibitie van apoptose. Zowel EGFR overexpressie en EGFR gen amplificatie zijn voorspellende factoren voor een kortere progressievrije overleving en algemene overleving.

Zo*ⁿ 50% van de patiënten met een plaveiselcelcarcinoom van het hoofd/halsgebied krijgen de diagnose loco-regionaal gevorderde tumor (stadium III-IVb) en hebben een 5-jaars overlevingsprognose van 10 tot 75% afhankelijk van stadium, lokatie van de primaire tumor, HPV associatie en andere risicofactoren. Patiënten worden behandeld met een combinatie van chemotherapie, operatie of radiotherapie.

Na voltooiing van de chemo-radiotherapie krijgen patiënten momenteel geen verdere behandeling. Echter, meer dan 50% van de patiënten krijgt een terugval. Er is daarom een dringende behoefte voor de studie naar mogelijke nieuwe behandelingen voor deze groep patiënten.

EGFR wordt gelinkt aan ondersteuning van tumorgenese en progressie van solide tumoren en is een veelbelovend doel voor anti-kanker therapie. Afatinib is een tweede generatie irreversibele EGFR inhibitor. Mogelijk is afatinib een veelbelovend middel voor het onderhoud van remissie bij patiënten met een plaveiselcelcarcinoom in het hoofd/halsgebied na behandeling met chemo-radiotherapie.

Doel van het onderzoek

Het doel van het onderzoek is te kijken naar het effect en de veiligheid van afatinib als adjuvansbehandeling bij patiënten met primair, niet weggehaalde, loco-regionale, gevorderde stadium III of IVa/b plaveiselcelcarcinomen van de mondholte, de orofarynx, of hypofarynx of larynx stadium IVa/b die na chemo-radiotherapie geen aantoonbare tumorresten meer hebben in vergelijking met placebo. Het hoofddoel is te kijken of afatinib als adjuvanstherapie superieur is aan placebo op het punt ziektevrije overleving in deze patiëntenpopulatie.

Onderzoeksopzet

Na het voltooien van de chemo-radiotherapie ondergaan de patiënten een MRI of CT scan. Uit deze scan moet blijken dat de patienten geen tekenen meer hebben van de ziekte vóór randomisatie.

Patiënten die voldoen aan de toelatingseisen worden gerandomiseerd (2:1) om afatinib of placebo te krijgen. Dit is gebaseerd op stratificatie factoren: ECOG status en klierstatus.

Patiënten ontvangen een continue dagelijkse behandeling met orale afatinib of placebo gedurende 1,5 jaar. De behandeling wordt gestopt op het moment dat de tumor terugkomt, onacceptabele bijwerkingen optreden of andere redenen waardoor stoppen noodzakelijk is.

De studiemedicatie wordt elke 4 weken uitgegeven. De startdosering afatinib is 40 mg. Indien geen of weinig medicatie-gerelateerde bijwerkingen optreden wordt de dosis verhoogd naar 50 mg. Dosisverlaging treedt op bij bepaalde medicatie-gerelateerde bijwerkingen (protocol sectie 4.1.4)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Gedurende de behandelperiode, bezoeken de patiënten de arts in week 1, 2 en 4, en dan elke 4 weken voor het bepalen van veiligheidsparameters en AEs (zie protocol flowchart). Tumorterugkeer wordt regelmatig beoordeeld door middel van CT of MRI scan, tot het moment van tumorterugkeer of >lost to follow up>. Gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven vragenlijsten worden beoordeeld tot tumorterugkeer. De >einde behandeling> informatie wordt verzameld op het moment dat de studiemedicatie wordt beëindigd. Na het einde behandeling bezoek gaan patiënten door met de opvolgperiode. Tijdens deze periode wordt data verzameld over vitale status (overleving), ECOG status medicatie-gerelateerd, HRQOL, AEs en anti-kanker behandelingen.

Inschatting van belasting en risico

Patiënten komen regelmatig voor een bezoek aan de arts. Indien een scan gemaakt moet worden zal de tijdsbelasting hoger zijn. Gemiddeld is de inschatting 1-3 uur per bezoek.

Afatinib is een geneesmiddel dat nog niet geregistreerd is. Er kunnen daarom onverwachte bijwerkingen optreden. Tevens kunnen verwachte bijwerkingen optreden. Het stralingsonderzoek brengt stralingsbelasting met zich mee. Bij het bloedprikken kunnen AEs ontstaan.

Contactpersonen

Publiek

Boehringer Ingelheim

Comeniusstraat 6
Alkmaar 1817 MS
NL

Wetenschappelijk

Boehringer Ingelheim

Comeniusstraat 6
Alkmaar 1817 MS
NL

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)

Histologisch of cytologisch bevestigd loco-regionaal gevorderd plaveiselcelcarcinoom, a) stadium III, IVa, of IVb, van de mondholte, orofarynx, of hypofarynx; of b) larynx stadium IVa of IVb.; Niet chirurgisch verwijderde tumor voor aanvang van de chemo-radiotherapie vanwege: a) Technisch niet mogelijk te verwijderen (tumor fixatie/invasie in ofwel de basis van de schedel, nekswervel, nasofarynx, of gefixeerde lymfeklieren); en/of b) Lage chirurgische genezing (T3-T4, N2-N3 exclusief T1 N2); en/of c) Orgaan behoud.; Voorgaande chemo-radiotherapie niet langer dan 24 weken afgerond voor aanvang van randomisatie: a) Hoofd en hals radiotherapie met genezingsdoel met een dosis van minimaal 66 Gy met voldoende dekking van de klieren. Cumulatieve pauzes in radiotherapie niet langer dan 10 dagen; en b) Ten minste twee cycli cisplatin (minimale cumulatieve dosis 200 mg/m²) of carboplatin (minimum cumulatieve AUC 9); en c) Ten tijde van randomisatie, bijwerkingen veroorzaakt door chemo-radiotherapie (acute toxiciteit) CTCAE graad * 2 (uitzondering patiënten met een voedingstube kunnen deelnemen als de patient hersteld is van de AE die de voedingstube veroorzaakte); Geen tekenen van ziekte (NED), gedefinieerd als geen meetbare of tastbare tumor bij klinisch en radiografisch (CT scan of MRI) onderzoek naar oordeel van de

onderzoeker.;Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) prestatie status 0 of 1 op het moment van randomisatie.;Mannelijke en vrouwelijke patiënten met een leeftijd > 18 jaar;Geschreven toestemmingsverklaring (informed consent) in lijn met ICH GCP en lokale wetgeving.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- exclusie criterium 1 vervalt met amendement 2 (protocol revisie 03): Gelijktijdige primaire hoofd/hals plaveiselcel carcinomen
- Patienten met minder dan 10 packyears rookgeschiedenis met een primaire tumor op de basis van de tong
- Patienten met minder dan 10 packyears rookgeschiedenis met een primaire tumor van de amandelen
- Primaire kanker van de nasofarynx, sinussen, en/of speekselklieren
- Operatie van de primaire tumor of betrokken lymfeklieren (geïsoleerde bipten of verwijdering van enkele lymfeklieren tellen niet als operatieve procedures) voor aanvang van de chemo-radiotherapie
- Elke andere maligniteit (met uitzondering van gelijktijdige hoofdhals primaire tumoren, behandelde oppervlakkige basaalcel huidkanker en chirurgisch genezen cervix kanker in situ) tenzij gedurende ten minste vijf jaar kankervrij
- Behandeling met elke andere onderzoeksmedicatie of anti-kanker therapie minder dan vier weken voor randomisatie
- Voorgaande behandeling met elke EGFR-gerichte *small molecules*, EGFR gerichte antilichamen, en/of elke onderzoeksmedicatie voor de behandeling van HNSCC
- Noodzaak voor behandeling met elk van de niet toegestane concomiterende medicaties in protocol sectie 4.2.2.1
- Bekende al bestaande Interstitial Lung Disease (ILD)
- Klinisch relevante cardiovasculaire abnormaliteiten, naar oordeel van de onderzoeker, zoals, maar niet exclusief, ongecontroleerde hypertensie, congestief hartfalen NYHA classificatie * 3, onstabiele angina, myocard infarct in 6 maanden voor randomisatie, slecht gecontroleerde aritmieën.
- Linker ventrikel ejectie fractie van minder dan de institutionele onderste limiet van normaal (in het geval geen onderste limiet is vastgesteld is dit 50%)
- Significant of recent acute gastrointestinale aandoeningen met diarree als belangrijk symptoom zoals de ziekte van Crohn, malabsorptie van CTCAE graad >1, diarree met elke oorzaak ten tijde van randomisatie
- Bekende HIV, actieve hepatitis B en/of actieve hepatitis C infectie, naar beoordeling van de onderzoeker
- Andere significante aandoeningen die naar oordeel van de onderzoeker de patient zouden excluderen van studie deelname
- Screening laboratorium waarden:
 - a) Absolute neutrophil telling (ANC) $<1.5 \times 10^9/l$
 - b) bloedplaatjes $<75 \times 10^9/l$
 - c) Totaal bilirubine >1.5 maal de bovenste normaalwaarde (upper limit of normal = ULN)

- d) Aspartaat amino transferase (AST) of alanine amino transferase (ALT) > drie maal de bovenste normaalwaarde (ULN)
- e) Berekenende serum creatinine < 50 ml/min (gebruik makend van de Cockcroft-Gault formule voor GFR vereffening, zie protocol appendix 1)
- Vrouwen die zwanger kunnen worden en mannen die een kind kunnen verwekken, die geen gebruik willen maken van onthouding of een medisch geaccepteerde anticonceptiemethode gedurende het onderzoek en tot ten minste 2 maanden erna, zie protocol sectie 5.2.2.2.1
- Zwangerschap of borstvoeding
- Bekende overgevoeligheid voor de studiemedicatie of bestanddelen
- Patient niet in staat zich te schikken naar het protocol naar oordeel van de onderzoeker
- Op dit moment betrokken bij een ander onderzoek dat interfereert met het scan-schema voor deze studie.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Preventie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	04-09-2012
Aantal proefpersonen:	21
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	afatinib
Generieke naam:	-

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 05-07-2011

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 16-11-2011

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 12-01-2012

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 16-02-2012

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 23-02-2012

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 04-04-2012

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 10-07-2012

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum:	07-08-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-09-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-10-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-11-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-01-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-04-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-04-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-08-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

(Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 22-09-2014

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 11-09-2015

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 16-09-2015

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

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
EudraCT	EUCTR2011-000392-14-NL
CCMO	NL36686.078.11