

EEN GERANDOMISEERD, DUBBELBLIND, FASE 3-ONDERZOEK VAN AVELUMAB IN COMBINATIE MET ZORGSTANDAARD CHEMORADIOOTHERAPIE (CISPLATINE PLUS DEFINITIEVE BESTRALINGSTHERAPIE) VERSUS ZORGSTANDAARD CHEMORADIOOTHERAPIE ALS EERSTELIJSBEHANDELING VAN PATIËNTEN MET LOKAAL GEVORDERD PLAVEISELCELCARCINOOM VAN HET HOOFD-HALSGBIED

Gepubliceerd: 28-03-2017 Laatste bijgewerkt: 12-04-2024

Het aantonen dat behandeling met avelumab in combinatie met standaardbehandeling (standard of care, SOC) CRT superieur is aan SOC CRT op zich bij het verlengen van progressievrije overleving (PFS) bij eerstelijns Patiënten met hoog risico (zoals...

Ethische beoordeling	Afgewezen
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON45350

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

1 - EEN GERANDOMISEERD, DUBBELBLIND, FASE 3-ONDERZOEK VAN AVELUMAB IN COMBINATIE MET ...
29-05-2025

Aandoening

- Overige aandoening
- Diverse en niet plaatsgespecificeerde neoplasmata, benigne

Synoniemen aandoening

Kankers in het hoofd-halsgebied, PLAVEISELCELCARCINOOM VAN HET HOOFD-HALSGBIED

Aandoening

Squamous cell carcinomas of the head and neck (SCCHN)

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Pfizer

Overige ondersteuning: industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: avelumab, fase 3, gerandomiseerd, hoofd en nek kanker

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

PFS volgens de aangepaste responseevaluatiecriteriën bij solide tumoren (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST) versie (v)1.1 (zie bijlage 3 voor specifieke aanpassingen, waaronder pathologische bevestiging), naar het oordeel van de onderzoeker.

Secundaire uitkomstmaten

* OS.

* Antitumoractiviteit: Pathologische volledige respons in gelijk welke gereceerde specimina, nekdissectie.

* Antitumoractiviteit: Locoregionaal falen, objectieve respons, metastatisch
2 - EEN GERANDOMISEERD, DOUBBELBLIND, FASE 3-ONDERZOEK VAN AVELUMAB IN COMBINATIE MET ...
29-05-2025

falen op afstand en duur van respons, volgens de aangepaste criteria van RECIST v1.1 (bijlage 3) naar het oordeel van de onderzoeker.

* Veiligheid: Bijwerkingen en afwijkende laboratoriumwaarden, beoordeeld aan de hand van de algemene terminologiecriteria voor bijwerkingen van het Nationaal Kankerinstituut, versie 4.03 (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI CTCAE v4.03); vitale parameters (bloeddruk, hartslag).

* Farmacokinetiek:

* Maximumconcentraties (C_{max}) en dalconcentraties (C_{dal}) voor avelumab.

* Gebied onder de concentratietijd-curve, geëxtrapoleerd op oneindig (AUC_{inf}), C_{max} , klaring (CL), tijd tot maximum plasmaconcentratie (T_{max}), eliminatie halfwaardetijd ($t_{1/2}$), en volume van distributie (V_z) voor cisplatine (totaal en vrij), naarmate gegevens dit toelaten.

* Immunogeniciteit: Incidentie van ADA (neutraliserende antilichamen) tegen avelumab.

* Door de patiënt gemelde resultaten: Ziektegerelateerde symptomen en gezondheidsgelateerde kwaliteit van leven zoals gemeten door de index voor hoofd- en neksymptomen met 22 items (Head and Neck Symptom Index-22 items, FHNSI-22) van het National Cancer Comprehensive Network (NCCN), en de zelfgemelde vragenlijst EuroQoL Group 5-Dimension 5 Level (EQ-5D-5L).

* Biomarkers: Biomarkers in tumorweefsel waaronder, maar niet beperkt tot, PD-L1-expressie en tumorinfiltrerende CD8+ T-lymfocyten.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Van de nieuw gediagnosticeerde SCCHN-patiënten hebben ongeveer 60% lokaal of regionaal gevorderde ziekte. Afhankelijk van de plaats van de tumor, het stadium en de resectabiliteit, kan het locoregionale faalpercentage schommelen tussen 35% en 65%. Met een gemiddelde progressievrije overleving (Progression Free Survival, PFS) van 1,9 jaar en een gemeld PFS-percentages over 3 jaar van 61,2%, zal deze ziekte bij een groot deel van de behandelde patiënten uiteindelijk lokaal terugkeren, waarbij er zich in 10% tot 30% van deze patiënten metastasen op afstand vormen. Momenteel beschikbare behandelingsopties voor zowel locoregionale als recidiven op afstand zijn beperkt. Resultaten voor beide groepen van recidiven zijn bar slecht, en het beperkt aantal patiënten die in aanmerking komen voor mogelijk curatieve behandeling voor locoregionale ziekterecidive wordt blootgesteld aan een hoge mate van morbiditeit.

Doel van het onderzoek

Het aantonen dat behandeling met avelumab in combinatie met standaardbehandeling (standard of care, SOC) CRT superieur is aan SOC CRT op zich bij het verlengen van progressievrije overleving (PFS) bij eerstelijnspatiënten met hoog risico (zoals gedefinieerd in inclusiecriteria 2) en lokaal gevorderd SCCHN die in aanmerking komen voor definitieve CRT met cisplatine.

Onderzoeksopzet

Dit is een internationale, multicentrische, gerandomiseerde, dubbelblinde, parallelle fase 3-studie met 2 groepen. Gerandomiseerd in een verhouding van 1:1, naar ofwel groep A (avelumab + SOC CRT) of groep B (placebo + SOC CRT). Randomisatie zal gestratificeerd worden naar tumor (T) -stadium (T4), nodaal (N) -stadium (N0/N1/N2a/N2b tegenover N2c/N3), en HPV-status (positief tegenover negatief) zoals gemeten met via IHC bepaalde p16-expressie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Er zullen 3 behandelingsfasen zijn in deze studie: > Inleidingsfase: Op dag 1 van de inleidingsfase van de studie zullen patiënten een enkele dosis avelumab of overeenkomstig placebo krijgen, toegediend 7 dagen voorafgaand aan het begin van de CRT-fase; > CRT-fase: Avelumab of overeenkomstig placebo zal toegediend worden op dag 8, 25 en 39, samen met SOC CRT beginnend op dag 1 van de CRT-fase; > Onderhoudsfase: Na voltooiing van de CRT-fase zal avelumab of overeenkomstig placebo 12 maanden lang tijdens de onderhoudsfase om de 2 weken (Q2W) toegediend worden.

Inschatting van belasting en risico

Gedurende de studie zal de patient ongeveer 40 keer een bezoek brengen aan de onderzoekscentrum. Tijdens deze visites zal een lichamelijk onderzoek plaatsvinden en zal er bloed worden geprikt. Ook worden tijdens deze visites vragenlijsten afgenomen.

Mogelijke bijwerkingen zijn vermeld in de investigators Brochure en in de patienten informatie.

Gegeven het onderscheiden veiligheidsprofiel en de meestal niet-overlappende toxiciteiten, wordt geen belangrijk toegenomen risico verwacht van de combinatie avelumab met CRT inclusief cisplatine voor de behandeling van lokaal gevorderd SCCHN. Het potentieel voor voordeel is belangrijk, gegeven de sterke preklinische interactie tussen bestraling en immunologische checkpoint-remmers alsook de data die activiteit tonen als afzonderlijke middelen, die in de frontliniesetting eventueel kunnen resulteren in verhoogde lokale regionale tumorcontrole en verbeterde PFS en OS. Zoals eerder beschreven, zijn behandelingsopties voor patiënten met periodieke SCCHN beperkt en verbonden met ernstige toxiciteiten; responsepercentages zijn laag, zich bevindend tussen 15% en 36% met een gemiddelde OS van 6 tot 10,1 maanden. Verbeterde behandeling voor lokaal gevorderd SCCHN met hoog risico ter preventie van locoregionale recidive en metastasen op afstand is kritisch voor succesvolle behandeling van deze multidimensionale aandoening en daarvoor is testen van een multimodaliteittherapie aangewezen met een aanvaardbaar risico-/voordeelprofiel voor patiënten.

De sponsor is van plan het veiligheidsprofiel nauwgezet te monitoren op nieuw opduikende veiligheidsrisico's of toegenomen frequentie of ernst van verwachte risico's, gebaseerd op een overzicht van verzamelde data.

Contactpersonen

Publiek

Pfizer

East 42nd Street 235
New York NY 10017
US

Wetenschappelijk

Pfizer

East 42nd Street 235
New York NY 10017
US

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)

1. Histologische diagnose van squameus celcarcinoom van de mondholte, orofarynx, hypofarynx of larynx met beschikbaar weefsel.
2. Ziekte met hoog risico gedefinieerd door:
 - * HPV-negatieve ziekte, Stadium III, IVa, IVb volgens tumor/nodus/metastase (TNM) - richtlijnen voor hoofd- en neksites (American Joint Committee on Cancer [AJCC] 7de Editie); of
 - * Niet-orofaryngeale HPV-positieve ziekte, Stadium III, IVa, IVb volgens TNM-richtlijnen voor hoofd- en neksites (AJCC 7de Editie); of
 - * HPV-positieve orofaryngeale ziekte T4, N2c of N3 volgens TNM-richtlijnen voor hoofd- en neksites (AJCC 7de Editie);
 - * waarbij de HPV-status aan de hand van p16 immunohistochemie (IHC) bepaald zal worden volgens de normen van de instelling.
3. Geen eerdere behandeling voor gevorderde SCCHN, in aanmerking komend voor definitieve CRT met bedoeling te genezen.
4. Beschikbare tumormonsters voor indiening of bereid om verdere tumorbiopsieën te ondergaan:
 - * Beschikbaarheid van een in formaline gefixeerd en in paraffine ingebed (formalin-fixed paraffin-embedded, FFPE) tumorweefselblok voor de primaire tumor- of nodale biopsie. Als een FFPE weefselblok niet geleverd kan worden, zullen 15 ongekleurde coupes (minimaal 10) aanvaardbaar zijn.

6 - EEN GERANDOMISEERD, DUBBELBLIND, FASE 3-ONDERZOEK VAN AVELUMAB IN COMBINATIE MET ...

29-05-2025

5. Leeftijd *18 jaar (*20 jaar in Japan).
6. ECOG-performance status (PS) (Eastern Cooperative Oncology Group) van 0 of 1 (zie bijlage 2).
7. Adequate beenmergfunctie, waaronder:
 - * Absoluut aantal neutrofielen (Absolute Neutrophil Count, ANC) *1800/ μ l of *1,8 x 10⁹/l.
 - * Bloedplaatjes *100.000/ μ l of *100 x 10⁹/l.
 - * Hemoglobine *9 g/dl (kan via transfusie aanwezig zijn).
8. Voldoende nierfunctie, waaronder:
 - * Geschatte creatinineklaring *50 ml/min, zoals berekend aan de hand van de Cockcroft-Gault (GC) -vergelijking.
9. Voldoende leverfunctie, waaronder:
 - * Totaal bilirubine in serum 1,5 x bovenlimiet van de normaalwaarde (Upper Limit of Normal, ULN).
 - * Aspartaat en alanine-aminotransferase (AST en ALT) *2,5 x ULN.
10. Zwangerschapstest (voor patiëntes die zwanger kunnen worden) negatief bij de screening.
11. Vruchtbare mannelijke patiënten en patiëntes die zwanger kunnen worden en risico lopen op zwangerschap, moeten ermee akkoord gaan om gedurende de hele studie en tot minstens 6 maanden na de laatste dosis van de cisplatine en 60 dagen na de laatste dosis avelumab/placebo (welk daarvan ook later valt) twee zeer doeltreffende anticonceptiemethoden te gebruiken.
Patiëntes die niet zwanger kunnen worden (d.w.z. die voldoen aan minstens een van de volgende criteria):
 - a. hebben medisch bevestigd falen van de eierstokken; of hebben de postmenopauzale status bereikt, als volgt gedefinieerd: ophouden van gewone menstruatie voor minstens 12 opeenvolgende maanden zonder alternatieve pathologische of fysiologische oorzaak en hebben een serumniveau van het follikelstimulerend hormoon (FSH) dat de postmenopauzale staat bevestigt.
 - b. hebben een gedocumenteerde hysterectomie en/of bilaterale ovariëctomie ondergaan.
12. Bewijs van een persoonlijk ondertekend en gedateerd document voor geïnformeerde toestemming, waarin is aangegeven dat de patiënt (of een wettelijk aanvaarde vertegenwoordiger, zoals toegestaan door plaatselijke richtlijnen/praktijk) geïnformeerd werd over alle relevante aspecten van de studie.
13. Patiënten die bereid en in staat zijn zich te houden aan de geplande bezoeken, behandelingsplannen, laboratoriumtests en andere onderzoeksprocedures.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Eerdere immuunbehandeling met een anti-PD-1-, anti-PD-L1-, anti-PD-L2, anti-CD137, of anti-CTLA-4 antilichaam (met inbegrip van ipilimumab) of enig ander antilichaam of geneesmiddel dat zich specifiek richt op T-cel co-stimulering of immunologische checkpoint signaalpaden.
2. Ingrijpende operatie *4 weken voorafgaand aan randomisatie.
3. Diagnose van gelijk welke andere maligniteit binnen 5 jaar voorafgaand aan randomisatie,
7 - EEN GERANDOMISEERD, DUBBELBLIND, FASE 3-ONDERZOEK VAN AVELUMAB IN COMBINATIE MET ...
29-05-2025

behalve voor oppervlakkige esofageale kanker (TIS of T1a) volledig gereseceerd door endoscopie, prostaatkanker (Gleason-score *6) ofwel curatief behandeld of geacht geen behandeling nodig te hebben, ductaal in situ carcinoom van de borst waarvoor curatieve behandeling voltooid is, voldoende behandelde basaalcel- of squameuze celhuidkanker, of in situ carcinoom van de baarmoederhals of blaas.

4. Actieve auto-immuunziekte die kan verslechteren wanneer immuunstimulerende middelen gegeven worden. Patiënten met diabetes type 1, vitiligo, psoriasis, hypo- of hyperthyroïde ziekte die geen immuunonderdrukkende behandeling vereisen, komen in aanmerking.

5. Gelijk welke van de volgende in de 6 maanden voorafgaand aan randomisatie: myocardiinfarct, ernstige/onstabiele angina, coronaire/perifere arteriële bypass, symptomatisch congestief hartfalen, cerebrovasculair ongeval, transiënte ischemische aanval of symptomatische longembolie.

6. Een actieve infectie die systemische behandeling vereist.

7. Gekende eerdere ernstige overgevoeligheid voor onderzoeksmiddelen of gelijk welk component in de formuleringen ervan, waaronder gekende ernstige overgevoeligheidsreacties op mAbs, cisplatine of platinagerelateerde samenstellingen (NCI CTCAE v4.03 Graad * 3).

8. Gebruik van immuunonderdrukkende medicatie op het moment van randomisatie, behalve de volgende:

a. intranasale, geïnhaleerde, topische steroïden, of plaatselijke injecties met steroïden (bv. intra-articulaire injectie);

b. systemische corticosteroïden in fysiologische dosissen *10 mg/dag met prednison of equivalent;

c. steroïden als voorafgaande medicatie voor overgevoeligheidsreacties (bv. medicatie voorafgaand aan CT-scan).

9. Eerdere orgaantransplantatie, inclusief allogene stamceltransplantatie.

10. Diagnose van eerdere met immunodeficiëntie of gekend humaan immunodeficiëntievirus (hiv) of verworven immunodeficiëntiesyndroom (aids) verband houdende ziekte.

11. Infectie met hepatitis B-virus (HBV) of hepatitis C-virus (HCC) bij screening (positief HBV oppervlakteantigen of HCV RNA [ribonucleïnezuur] als anti-HCV antilichaamscreening positief uitvalt).

12. Vaccinatie binnen 4 weken voorafgaand aan randomisatie, behalve voor toediening van geïnactiveerde vaccins.

13. Huidig gebruik van of verwachte behoefte aan behandeling met andere antikankergeneesmiddelen.

14. Patiëntes die zwanger zijn of borstvoeding geven, en vruchtbare mannelijke patiënten en patiënten die zwanger kunnen worden en die niet bereid of in staat zijn om zoals in het protocol aangegeven gedurende de hele studie en tot minstens 6 maanden na de laatste dosis van de cisplatine en 60 dagen na de laatste dosis avelumab/placebo (welk daarvan ook later valt) twee zeer doeltreffende anticonceptiemethoden te gebruiken.

15. Andere ernstige acute of chronische medische aandoeningen waaronder: colitis, ontstekingsziekte van de darmen, longontsteking, pulmonale fibrose, of een psychiatrische aandoening waaronder recente (binnen het afgelopen jaar) of actieve suïcidale ideatie of suïcidaal gedrag; of afwijkingen in de laboratoriumresultaten die het risico verbonden met deelname aan de studie of toediening van de studiebehandeling kunnen verhogen of de interpretatie van de studieresultaten kunnen verstoren, en die naar mening van de onderzoeker de patiënt ongeschikt zouden maken voor opname in deze studie.

16. Patiënten die lid zijn van het studiepersoneel van het centrum en die rechtstreeks betrokken zijn bij de uitvoering van de studie en hun familieleden, andere personeelsleden van het centrum die anders onder de supervisie van de onderzoeker staan, of patiënten die werknemers zijn van Pfizer en rechtstreeks betrokken zijn bij de uitvoering van de studie.

17. Deelname aan andere interventionele studies met (een) nieuw(e) geneesmiddel(en) binnen 4 weken voorafgaand aan randomisatie.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Zal niet starten
Aantal proefpersonen:	4
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	N/A
Generieke naam:	avelumab

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-03-2017
Soort:	Eerste indiening

Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Afgewezen	
Datum:	27-07-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)

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	EUCTR2016-001456-21-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02952586
CCMO	NL60707.028.17