

Fase 3-onderzoek naar ADXS11-001, toegediend na chemoradiatie als aanvullende behandeling voor lokaal gevorderde baarmoederhalskanker met hoog risico: AIM2CERV

Gepubliceerd: 27-02-2017 Laatste bijgewerkt: 13-04-2024

Primair doel:- Overleven zonder ziekte (disease free survival, DFS) Secundaire doelen:- Veiligheid & tolerantie- Algemeen overleven (overall survival, OS) verkennende doelen:- Verband tussen subtypes HPV en werkzaamheid- Door patiënten...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Voortplantingsorgaanneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd, vrouwelijk
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON47237

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

AIM2CERV onderzoek in patiënten met lokaal gevorderde baarmoederhalskanker

Aandoening

- Voortplantingsorgaanneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd, vrouwelijk
- Baarmoederhalsaandoeningen (excl. infecties en ontstekingen)

Synoniemen aandoening

1)baarmoederhalskanker 2)Een kwaadaardige tumor van de baarmoederhals, het onderste gedeelte van de baarmoeder.

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Advaxis, Inc

Overige ondersteuning: Advaxis;Inc

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: ADXS11-001, fase 3, lokaal gevorderde baarmoederhalskanker

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt van deze studie is 'disease free survival' (DFS) gemeten vanaf randomizatie tot terugkeer van de ziekte of overlijden..

Secundaire uitkomstmaten

Safety endpoint:

- Het veiligheidsdoel van de studie is om de frequentie en ernst van AEs te bepalen en te vergelijken zoals beoordeeld met NCI CTCAE v 4.03 van de behandelingen toegediend in de studie.

Verkennde eindpunt:

- het verkennde eindpunt zijn de patiënt gerapporteerde uitkomsten (patient reported outcomes, PROs)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Zoals beschreven in het protocol sectie 2.1 , vormen patiënten met uitzaaiingen in de lymfeklieren, zoals in het bekken of para - aorta en patiënten met FIGO stadium III en IV een subgroep van patiënten met lokaal gevorderde cervix kanker (LACC) met het grootste risico op herhaling en overlijden aan de ziekte. Zij vertegenwoordigen de populatie van LACC met de hoogste on vervulde behoefte. Door het beperken van de onderzoekspopulatie met alleen hoog risico van de ziekte, zoals bepaald door conventionele en geaccepteerde diagnostische normen, richten we onze evaluatie van ADXS11-001 op die proefpersonen die de grootste kans hebben op voordeel en waarbij het voordeel- risico ratio aanvaardbaar is voor behandeling met een experimentele therapie, zoals ADXS11-001.

Hypothese : ADXS11-001 toegediend in de adjuvante setting , na definitieve behandeling met CCRT , zal een aanzienlijke verbetering van DFS aantallen laten zien vergeleken met placebo.

Doel van het onderzoek

Primair doel:

- Overleven zonder ziekte (disease free survival, DFS)

Secundaire doelen:

- Veiligheid & tolerantie
- Algemeen overleven (overall survival, OS)

verkennende doelen:

- Verband tussen subtypes HPV en werkzaamheid
- Door patiënten gerapporteerde uitkomsten (patient reported outcomes, PRO)

Onderzoekopzet

Dit is een dubbelblinde, placebogecontroleerde gerandomiseerde studie van ADXS11-001 toegediend als aanvullende behandeling na voltooiing van cisplatine-gebaseerde CCRT bij proefpersonen met lokaal gevorderde baarmoederhalskanker met verhoogd risico op terugkerende ziekte (HRLACC) of overlijden. In de studie zullen proefpersonen meedoen met hoogrisico ziekte zoals bepaald door prognostische factoren zoals tumorstadium, betrokkenheid van de lymfeklieren en locatie van de betrokken lymfeklieren. Alle geschikte proefpersonen hebben een CCRT ondergaan met als doel genezing volgens lokale/nationale richtlijnen. Ze voldoen tevens aan de minimale eisen zoals die zijn bepaald in het protocol. Proefpersonen moeten binnen 10 weken na voltooiing van CCRT met de Screeningsperiode beginnen. Radiografische controles en medische laboratoriumtests met als uitgangspunt een basismeting moeten,

respectievelijk, uiterlijk 28 dagen voor en 3 dagen voor het eerste infuus met medicatie worden voltooid. Geschikte proefpersonen worden 1:2 gerandomiseerd om ofwel een placebo te ontvangen of ADXS11-001 (1 x 10⁹ CFU via infuus gedurende ongeveer 60 minuten). Proefpersonen zullen 1 infuus met studiemedicatie ontvangen (placebo of ADXS11-001, 1 x 10⁹ CFU) toegediend eenmaal per 3 weken voor 3 doses (weken 1, 4 en 7) gedurende de eerste 3 maanden. Dit wordt in de studie de Primaire Fase genoemd. Daarna zullen proefpersonen elke 8 weken studiemedicatie ontvangen (weken 15, 23, 31, 39 en 47) gedurende in totaal 5 doses of totdat de ziekte terugkomt. Dit wordt de Onderhoudsfase genoemd. Proefpersonen zullen een antibioticakuur van 7 dagen krijgen (d.w.z. trimethoprim/sulfamethoxazol (Bactrim) of Ampiciline; Bactrim is het voorkeursmedicijn maar Ampicilline kan worden gebruikt in bijzondere gevallen (d.w.z. sulfa-allergie) of placebo die begint 72 uur na de voltooiing van het toedienen van studiemedicatie gedurende de Primaire Fase en Onderhoudsfase. De totale behandelperiode zal ongeveer 1 jaar bedragen.

Lm Controleperiode

Proefpersonen zullen een Lm-controleperiode van 3 jaar ingaan vanaf de voltooiing van de studiebehandeling of vanaf het moment waarop de studie wordt stopgezet. De bedoeling is dat deze periode helpt om alle Lm-bacteriën uit het lichaam te verwijderen. Ze bestaat uit een 6 maanden durende kuur van trimethoprim/sulfamethoxazol, ampicilline of placebo en een 2,5 jaar durende controle met onder andere bloedafnames. Het begin van de antibioticakuur ligt ofwel 72 uur na toediening van de laatste dosis studiemedicatie, of direct na het einde van de studie.

Nacontrole en periode tot terugkeer van de ziekte

Proefpersonen zullen blijven deelnemen aan de studie en er wordt gecontroleerd of de ziekte bij hen terugkeert na voltooiing van de studiebehandelingsperiode. Daarnaast wordt er informatie verzameld over antikankerbehandeling(en) en ingrepen evenals overleving na bewezen terugkeer van de ziekte. Deze periode zal in totaal 5 jaar duren of tot aan het overlijden, afhankelijk van wat zich als eerste voordoet.

Onderzoeksproduct en/of interventie

ADXS11-001 (1 x 10⁹) CFU of placebo IV infuus over 60 minuten. 1 dosis iedere 3 weken toegediend (Week 1, 4 and 7), 3 doseringen in totaal (in de eerste fase). Daarna krijgen proefpersonen 1 dosis iedere 8 weken (Week 15, 23, 31, 39, and 47) in de onderhoudsfase. EN 80 mg Trimethoprim/ 400 sulfamethoxazole (or 500 mg ampicillin) Of placebo oraal toegediend 1x per dag voor 7 achtereenvolgende dagen of ampicilline 4x per dag voor 7 achtereenvolgende dagen De 7-daagse kuur met antibioticum of placebo wordt na ieder infuus met ADXS11-001 gegeven en een 6 maanden kuur van antibioticum of placebo wordt gegeven tijdens de Lm controle periode. Zie ook tabel 5 in het protocol (pagina 31)

Inschatting van belasting en risico

Deelname aan dit onderzoek duurt maximaal 6 jaar. Deze periode omvat een behandelingsperiode van 1 jaar en een vervolg (follow-up) periode van 5 jaar. Tijdens de follow-up periode komt de proefpersoon tijdens het eerste jaar elke 3 maanden voor een onderzoeksbezoek en daarna elke 6 maanden tijdens de volgende 4 jaar. Alle ziekenhuisbezoeken zullen tussen 2 en 6 uur duren. De proefpersoon krijgt ook iedere 3 maanden een telefoongesprek tijdens de periode na terugkeer van de ziekte.

De volgende procedures worden gedaan tijdens de verschillende bezoeken:

19x volledig lichamelijk onderzoek, 3x beperkt lichamelijk onderzoek, 2x check medische voorgeschiedenis, demografische gegevens, vragen naar operaties, 10x meten van vitale functies, 17x bekkenonderzoek, 10x controle algehele fitheid (performance status), 22x bloedafname, 9x urine zwangerschapstest (bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd), 18x invullen van kwaliteit van leven vragenlijsten, 8x toediening pre-medicatie, 8 x infusie van IMP, 8x IV infusie hydratatievloestof voor iedere behandeling, 8x 7 ddaagse kuur antibiotica (na iedere IMP infusie), 17x CT scan van borst en onderbuik en MRI van pelvis, 6 maanden antibioticum kuur tijdens de Lm-controle periode, 12x bloedafname tijdens de Lm-controle periode.

Tijdens alle bezoeken wordt gevraagd naar ander medicatiegebruik en optreden van eventuele (serieuze) bijwerkingen.

De meest voorkomende bijwerkingen bij gebruik van ADX11-001 zijn: Hoofdpijn, rillingen, koorts, misselijkheid, braken, gevoel van lichamelijke en mentale uitputting (vermoeidheid), te weinig rode bloedcellen in het bloed (bloedarmoede), pijn (onderbuik)

Zie de patienteninformatie en investigator brochure voor minder voorkomende bijwerkingen van het IMP en van andere medicatie gebruikt in dit onderzoek als ook risico's in verband met de onderzoeksprocedures.

Contactpersonen

Publiek

Advaxis, Inc

College Road East 305
Princeton NJ 08540
US

Wetenschappelijk

Advaxis, Inc

College Road East 305
Princeton NJ 08540
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)

Proefpersonen met:

o Histologische diagnose van plaveiselcel, adenocarcinoom of adenosquameus carcinoom van de baarmoederhals die definitieve therapie hebben ondergaan met als doel genezing..*

• Proefpersonen hebben:

o Stadium IB2, IIA2, IIB met een van de volgende criteria van pelviene lymfeklier metastasen

* Middels biopsie bewezen pelviene klieren

* 2 of meer positieve klieren via MRI/CT $\geq 1,5$ cm kleinste afmeting

* 2 of meer positieve pelviene klieren via PET met standaard opnamewaarde $\geq 2,5$

OF

o Alle stadia IIIA, IIIB, IVA

OF

o Ieder FIGO-stadium met criteria van para-aortische lymfekliermetastases (bepaald volgens 1 van de volgende methodes):

* Middels biopsie bewezen pelviene klieren

* 1 of meer positieve para-aortische klieren via MRI/CT $> 1,5$ cm kortste afmeting

* 1 of meer positieve para-aortische klieren via PET met SUV >2,5; Proefpersonen moeten een definitieve therapie hebben ontvangen met als doel genezing, die bestond uit een behandeling van ten minste 4 weken met cisplatine en minimaal 40 Gy externe radio therapie (external beam radiation therapy, EBRT). OPMERKING: Brachytherapie is toegestaan.; Proefpersonen moeten:

- o 18 jaar of ouder zijn
- o GOG performance status 0 - 1
- o ANC $\geq 1000 \times 10^9/L$
- o Bloedplaatjes $\geq 75 \times 10^9/L$
- o Bilirubine $\leq 1,5 \times ULN$
- o AST of ALT $\leq 2,5 \times ULN$
- o Serumcreatinine of gemeten creatinineklaring $\leq 1,5 \times ULN$
- o Toxiciteiten door definitieve therapie moeten uitkomen op $\leq$ Graad 1 voor randomisatie, met uitzondering van perifere neuropathie (sensorisch en motorisch) die moeten uitkomen op $\leq$ Graad

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Proefpersonen die nog niet vrij zijn van ziekte (d.w.z. geen bewijs van meetbare ziekte of niet- meetbare ziekte per RECIST 1.1) na voltooiing van CCRT toegepast met als doel genezing.
- Proefpersonen met FIGO stadium IVB
- Histologieën anders dan hierboven beschreven (neuro-endocriene kankers zijn uitgesloten)
- Proefpersonen die een eerdere hysterectomie hebben ondergaan, gedefinieerd als de verwijdering van de gehele baarmoeder, of die een hysterectomie zullen ondergaan als onderdeel van hun eerste behandeling voor baarmoederhalskanker OPMERKING: Vrouwen die een gedeeltelijke/onvolledige hysterectomie hebben ondergaan zijn geschikt voor deelname aan het onderzoek.
- Heeft geïmplanteerde medische apparaten die een hoog risico geven op kolonisatie en/of niet gemakkelijk kunnen worden verwijderd (bijv. prothetische gewrichten, kunstmatige hartkleppen, pacemakers, orthopedische schroeven, metalen platen, bottransplantatie(s) of andere exogene implantaten). OPMERKING: Vaker voorkomende apparaten en protheses, waaronder stents in aders en slagaders, tand- en borstimplantaten en veneuze toegangsmechanismen (bijv. Port-a-Cath of Mediport), zijn toegestaan. Er moet contact worden opgenomen met de sponsor voordat proefpersonen worden toegelaten die andere apparaten en/of implantaten hebben.;
- Die PI3K of TNF * remmers ontvangen, plannen of verwachten te ontvangen
- Die een contra-indicatie heeft (gevoeligheid of allergie) voor trimethoprim/sulfamethoxazol en ampicilline.

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:	6
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Generieke naam:	Genetisch gemodificeerde organisme
Soort:	Geneesmiddel

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-02-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-11-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-06-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-06-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

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	EUCTR2015-004844-20-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02853604
CCMO	NL57159.000.17