

Een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd fase III-onderzoek met 2 behandelgroepen ter beoordeling van de werkzaamheid en veiligheid van xevinapant en radiotherapie vergeleken met placebo en radiotherapie voor het aantonen van verbetering van de ziektevrije overleving bij deelnemers met gereseceerd plaveiselcelcarcinoom van het hoofd-halsgebied, die een hoog risico lopen op recidief en die niet in aanmerking komen voor een hoge dosis cisplatine

Gepubliceerd: 01-11-2022 Laatste bijgewerkt: 02-12-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-508528-36-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Het doel van deze studie is een verbetering van de ziektevrije overleving (DFS) met xevinapant aan te tonen in vergelijking met...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Diverse en niet plaatsgespecificeerde neoplasmata, benigne
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON56150

Bron

Verkorte titel

Fase 3 xevinapant en radiotherapie in gereseceerde LA SCCHN

Aandoening

- Diverse en niet plaatsgespecificeerde neoplasmata, benigne

Synoniemen aandoening

Lokaal gevorderde tumor / lokaal gevorderde kanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Merck Healthcare KGaA

Overige ondersteuning: The pharmaceutical industry.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: - Adjuvans RT (Radiotherapie), - LA SCCHN (Lokaal gevorderd plaveiselcelcarcinoom van het hoofd-halsgebied).

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Ziektevrije overleving (DFS).

Secundaire uitkomstmaten

1. Algehele overleving (OS)
2. Tijd tot volgende kankerbehandelingen
3. Optreden van bijwerkingen (AE's) en behandelingsgerelateerde bijwerkingen
4. Verandering ten opzichte van de baseline in de score van de European

Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Head and Neck

Module (Module voor kwaliteit van leven met betrekking tot hoofd en hals van de

Europese organisatie voor het onderzoek naar en de behandeling van kanker)

(EORTC QLQ-HN35)

5. Verandering ten opzichte van de baseline in de score van de European

Organization for research and treatment of Cancer Quality of Life Core

Questionnaire (Kernvragenlijst naar de kwaliteit van leven van de Europese

organisatie voor het onderzoek naar en de behandeling van kanker; EORTC QLQ-C30)

6. Verandering ten opzichte van de baseline in de score van de EuroQOL 5

Dimension 5 Level Gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven meting van

visuele analoge schaal (EQ-5D-5L VAS)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Xevinapant is een antagonist van IAP's die is aangetoond in niet-klinische in-vitro en in vivo-modellen om zowel chemo- als radiosensibiliserend potentieel te hebben, evenals immunomodulerend potentieel. Bij niet-operabele LA SCCHN-patiënten toonde de toevoeging van xevinapant aan chemoradiotherapie in de standaardbehandeling onlangs een statistisch significante en klinisch betekenisvolle verbetering van de locoregionale controle na 18 maanden in vergelijking met placebo en standaardzorg alleen.

Het doel van deze studie is om de superieure werkzaamheid van xevinapant versus placebo aan te tonen wanneer het wordt toegevoegd aan radiotherapie bij de behandeling van deelnemers met een hoog risico met geresecteerde LA SCCHN die niet in aanmerking komen voor gelijktijdige chemoradiatie op basis van cisplatine.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-508528-36-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Het doel van deze studie is een verbetering van de ziektevrije overleving (DFS) met xevinapant aan te tonen in vergelijking met placebo wanneer het wordt toegevoegd aan RT, ongeacht de daaropvolgende antikankertherapie.

Onderzoeksopzet

3 - Een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd fase III-onderzoek met 2 b ... 26-06-2025

Dit is een multicenter, gerandomiseerd dubbelblind, placebogecontroleerd Fase 3-onderzoek met 2 armen en parallelle groepen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Deelnemers die aan de geschiktheidscriteria voldoen, worden ingeschreven en gerandomiseerd in een verhouding van 1:1, met behulp van gepermuteerde bloktoewijzing aan Arm A of Arm B en krijgen de volgende behandelingen: • Arm A: 3 cycli xevinapant (orale oplossing 200 mg/dag van dag 1 tot 14, per cyclus van 3 weken) + IMRT (66 Gy in 33 fracties, 2 Gy/fractie, 5 dagen/week), gevolgd door 3 cycli van monotherapie van xevinapant (orale oplossing 200 mg/dag van dag 1 tot 14, per cyclus van 3 weken) OF • Arm B: 3 cycli placebo (bijpassende orale oplossing van dag 1 tot 14, per cyclus van 3 weken) + IMRT (66 Gy in 33 fracties, 2 Gy/fractie, 5 dagen/week), gevolgd door 3 cycli monotherapie van placebo (bijpassende orale oplossing van dag 1 tot 14, per cyclus van 3 weken). • Studieduur: deelnemers worden gevolgd totdat de laatste deelnemer aan de studie zijn/haar 60ste maand post-randomisatiebezoek bereikt, tot een beslissing om het onderzoek te beëindigen is genomen, of tot voortijdige beëindiging van het onderzoek, afhankelijk van wat zich het eerst voordoet. • Behandelingsduur: 18 weken, bestaande uit zes cycli van 3 weken. • Bezoekfrequentie: wekelijks bezoek tijdens combinatietherapieperiode, eenmaal per 3 weken tijdens monotherapieperiode, en elke 3, 4, of 6 maanden tijdens de ziektevrije overlevingsopvolgperiode in respectievelijk jaar 1, 2 en 3, of 4 en 5 (met telefonisch contact ertussen), en elke 3 maanden (telefonische bezoeken zijn toegestaan) tijdens de totale overlevingsvervolgperiode.

Inschatting van belasting en risico

De deelname van de proefpersoon aan dit onderzoek duurt 5 jaar en bestaat uit een screeningperiode, een behandelperiode en een follow-upperiode. Tijdens de behandelingsperiode moeten de proefpersonen de onderzoekslocatie 5 dagen per week bezoeken gedurende de eerste 6,5 weken (dit kan alleen worden verlengd tot 9 weken als de radiotherapie binnen de eerste 6,5 weken wordt uitgesteld). Daarna zullen de proefpersonen eens in de drie weken de onderzoekslocatie moeten bezoeken. Tijdens de follow-upperiode moeten proefpersonen de onderzoekslocatie het eerste jaar in maand 7, 9 en 12 bezoeken, elke 4 maanden voor het 2e tot 3e jaar en elke 6 maanden voor het 4e tot 5e jaar, of eerder als er ziekteprogressie is. Als er sprake is van ziekteprogressie of als de proefpersoon 4,5 jaar ziektevrije follow-up van de gezondheidsstatus heeft voltooid, moet de proefpersoon mogelijk elke 3 maanden het onderzoekscentrum bezoeken of telefoontjes ontvangen tot ongeveer 5 jaar nadat de laatste deelnemer de onderzoeksmedicatie heeft ontvangen of proefpersoon kan niet meer verder in de studie.

Naast de hierboven beschreven interventie omvat deelname aan deze studie bloedafnames bij meerdere bezoeken, biopsie op het moment van terugval, blootstelling aan straling door middel van CT & PET-scan, en mogelijk

blootstelling aan straling door MRI-scans. Het kan ook gaan om een **
audiometrietest en een tandheelkundig onderzoek.

Deelnemers zullen worden onderworpen aan: vragen over medische geschiedenis, gebruik van gelijktijdige medicatie/procedures en bijwerkingen; urinemonsters; meting van vitale functies; fysiek onderzoek; ECOG-prestatiestatus; ECG's en vragenlijsten over de door de patiënt gerapporteerde uitkomsten.

Van de proefpersonen wordt verwacht dat ze naar hun bezoeken komen, niet deelnemen aan andere medische onderzoeken, hun afspraken voor bezoeken nakomen, de instructies van het onderzoeksteam opvolgen, te allen tijde een patiëntenkaart bij zich houden, geen bloed/sperma/eicellen doneren en passende vormen van anticonceptie te gebruiken. De proefpersonen zullen ook gevraagd worden om dagelijks een dagboek in te vullen met vragen over hun Xevinapant/placebo-inname.

De hieronder vermelde bijwerkingen zijn gemeld in andere klinische medisch-wetenschappelijke onderzoeken waarbij xevinapant werd toegediend als een enkel geneesmiddel of in combinatie met verschillende andere geneesmiddelen; er is echter geen oorzakelijk verband met xevinapant aangetoond. Bovendien kunnen er bijwerkingen optreden die nog niet bekend zijn. Het is mogelijk dat toediening van xevinapant in combinatie met radiotherapie leidt tot ernstigere of nieuwe bijwerkingen of dat bijwerkingen sneller verergeren dan verwacht. Sommige bijwerkingen van xevinapant kunnen op elk moment optreden tijdens de behandeling of zelfs nadat de behandeling is beëindigd.

Vaak (bij meer dan 5 tot 100 op 100 mensen) voorkomende bijwerkingen van xevinapant zijn: misselijkheid, braken, stomatitis, droge mond, verminderde eetlust, diarree, verstopping, asthenie, vermoeidheid, anemie, verhoging van alanine-aminotransferase (ALAT) (abnormale levertests), verhoging van aspartaataminotransferase (ASAT) (abnormale levertests), verhoging van hyperlipasemie/lipase, huiduitslag, pruritus.

Op basis van de huidige beschikbare werkzaamheids- en veiligheidsgegevens die beschikbaar zijn voor behandeling met xevinapan, inclusief de combinatie met chemoradiotherapie (CRT) en/of immunotherapie, en voor radiotherapie (RT) alleen, is de baten/risicobeoordeling voor een onderzoek waarin xevinapant wordt gecombineerd met radiotherapie (RT) positief verwacht.

Contactpersonen

Publiek

Merck Healthcare KGaA

Frankfurter Str. 250 Frankfurter Str. 250

Darmstadt 64293
DE

Wetenschappelijk

Merck Healthcare KGaA

Frankfurter Str. 250 Frankfurter Str. 250
Darmstadt 64293
DE

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)

- Deelnemers met Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS) 0-2 en die in staat zijn om standaard IMRT-behandeling (Intensiteitsgemoduleerde bestralingstherapie) te tolereren volgens de beoordeling van de onderzoeker
- Deelnemers met histologisch bevestigd plaveiselcelcarcinoom met een van de volgende primaire locaties: mondholte, orofarynx, hypofarynx of strottenhoofd. Deelnemers zijn in de afgelopen 4 tot 8 weken vóór aanvang van de behandeling op deze plaatsen geopereerd met curatieve intentie (cyclus 1 dag 1)
- Deelnemers aan Orofarynx (OPC) moeten een bekende status van het humaan papillomavirus (HPV) hebben, zoals bepaald door p16-expressie met behulp van immunohistochemie (ICH).
- Deelnemers zonder restziekte volgens computertomografie (CT) of magnetische resonantie beeldvorming (MRI) en met een hoog risico op recidief met 1 of 2 van de volgende criteria, bevestigd door lokale histopathologie:
 - nodale extra-capsulaire extensie (ECE) en positieve resectiemarges (R1 of nauwe marge kleiner dan of gelijk aan ($\leq$) 1 millimeter (mm)

- Ongeschikt zijn om een hoge dosis cisplatine te krijgen door te voldoen aan een of meer van de volgende criteria: geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) < 60 milliliter per minuut per 1,73 vierkante meter (ml/min/1,73 m²); Geschiedenis van slechthorendheid, gedefinieerd als Graad ≥ 2 audiometrisch gehoorverlies of tinnitus Graad ≥ 2. Een audiogram is niet nodig als een van de andere criteria voldoet aan de ongeschiktheid om een hoge dosis cisplatine te krijgen; Perifere neuropathie ≥ Graad 2 en indien ≥ 70 jaar, ongeschikt volgens G8-vragenlijst (score ≤ 14) of komen niet in aanmerking voor behandeling met cisplatine vanwege de leeftijdsgrens volgens nationale richtlijnen
- Deelnemers met een adequate hematologische, nier- en leverfunctie zoals gedefinieerd in het protocol
- Andere protocol-gedefinieerde inclusiecriteria kunnen van toepassing zijn

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Elke aandoening, met inbegrip van elke ongecontroleerde ziektestaat anders dan SCCHN die naar het oordeel van de onderzoeker een ongepast risico of een contra-indicatie voor deelname aan het onderzoek vormt of die de onderzoeksdoelstellingen, -uitvoering of -evaluatie zou kunnen verstoren
- Deelnemer met een onvolledige operatie
- Primaire tumor van nasofaryngeale, paranasale sinussen, neusholte, speekselklier, schildklier of bijschildklier, huid of onbekende primaire plaats
- Voorafgaande definitieve, neoadjuvante, gelijktijdige of adjuvante (C)RT aan het hoofd-halsgebied die het primaire tumorbestralingsplan in gevaar kan brengen, of enige andere voorafgaande systemische SCCHN-behandeling, inclusief onderzoeksmiddelen
- Deelname aan een interventioneel klinisch onderzoek binnen 28 dagen voorafgaand aan keuring of tijdens deelname aan dit onderzoek
- Bekende contra-indicatie voor het ondergaan van positronemissietomografie met 18F-FDG-PET-CT-scans, of zowel contrastversterkte MRI als contrastversterkte CT-scans
- Bekende allergie voor Xevinapant (Debio 1143) of een hulpstof waarvan bekend is dat deze aanwezig is in Xevinapant (Debio 1143) of in de placeboformulering
- Deelnemers met terugkerende of gemetastaseerde ziekte
- Andere protocol-gedefinieerde uitsluitingscriteria kunnen van toepassing zijn

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	07-03-2024
Aantal proefpersonen:	15
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

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

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-11-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-02-2023
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-08-2023

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-09-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

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
CTIS	CTIS2023-508528-36-00
EudraCT	EUCTR2022-001144-18-NL
ClinicalTrials.gov	NCT05386550
CCMO	NL82563.056.22