B9991016

“Estudio en fase 3, aleatorizado, doble ciego sobre Avelumab combinado con la quimiorradioterapia de referencia (cisplatino más radioterapia definitiva) en comparación con la quimiorradioterapia de referencia en el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma epidermoide localmente avanzado de cabeza y cuello”

OBJETIVO PRINCIPAL:

Mostrar que el tratamiento de primera línea con avelumab combinado con el tratamiento de referencia (TR) es superior al TR en supervivencia sin progresión (SSP), en pacientes con CECC localmente avanzado de riesgo alto que son candidatos para la QRT definitiva con cisplatino

Study Design

Key eligibility criteria

- LA SCCHN
- High-risk disease*
- No prior systemic treatment for advanced disease
- Candidate for definitive cisplatic-based CRT
- HPV+ or HPV-

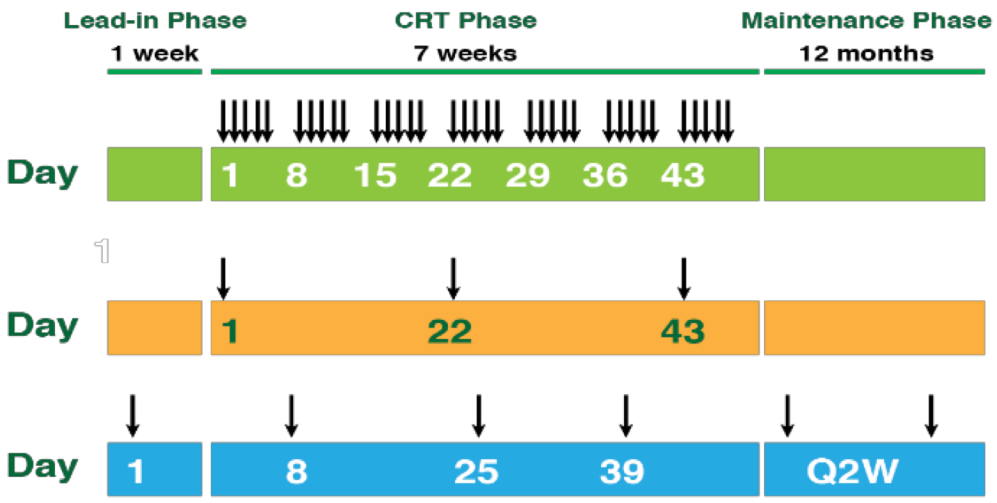
*HPV+: Oropharyngeal T4, N2c, N3
Nonoropharyngeal stage 3, 4a, 4b
HPV-: Stage 3, 4a, 4b

R 1:1
N≈640

Lead-in Phase 1 week	CRT Phase 7 weeks	Maintenance Phase 12 months
Avelumab 10 mg/kg IV	Avelumab 10 mg/kg IV + CRT	Avelumab 10 mg/kg IV Q2W
Placebo IV	Placebo IV + CRT	Placebo IV Q2W

Treatment until confirmed progression (per modified RECIST v1.1), unacceptable toxicity, or other protocol-specific criterion for withdrawal

Treatment schedule and dosing



Radiation therapy IMRT
70 Gy/35 fractions over 7 weeks
1 fraction per day, 5 fractions per week

Cisplatin 100 mg/m^2 Q3W

Avelumab 10 mg/kg IV
or **Placebo**

B9991016

B9991016

PRINCIPALES CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Diagnóstico histológico de carcinoma escamoso de **cavidad oral**, **orofaringe**, **hipofaringe** o **laringe**
- **Enfermedad de alto riesgo** (definida por la **7 ª edición del Manual de Estadificación del Cáncer AJCC**)*:

  Estadio III, IVa, IVb (HPV negativo)

  No orofaringe: estadio III, IVa, IVb (HPV positivo)

  Orofaringe: T4 o N2c o N3 (HPV positivo)
- **HPV determinado por p16**
- **Sin tratamiento previo** para el CECC en estadio avanzado, aptos para QRT definitiva con intención curativa

*American Joint Committee on Cancer. Head and Neck cancer staging, 7th edition. 2009

WO40242

“Estudio fase 3, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de atezolizumab (anticuerpo Anti-PD-L1) como terapia adyuvante tras terapia local definitiva, en pacientes con carcinoma de cabeza y cuello de células escamosas con alto riesgo localmente avanzado”

OBJETIVOS Y CRITERIOS DE VALORACIÓN:

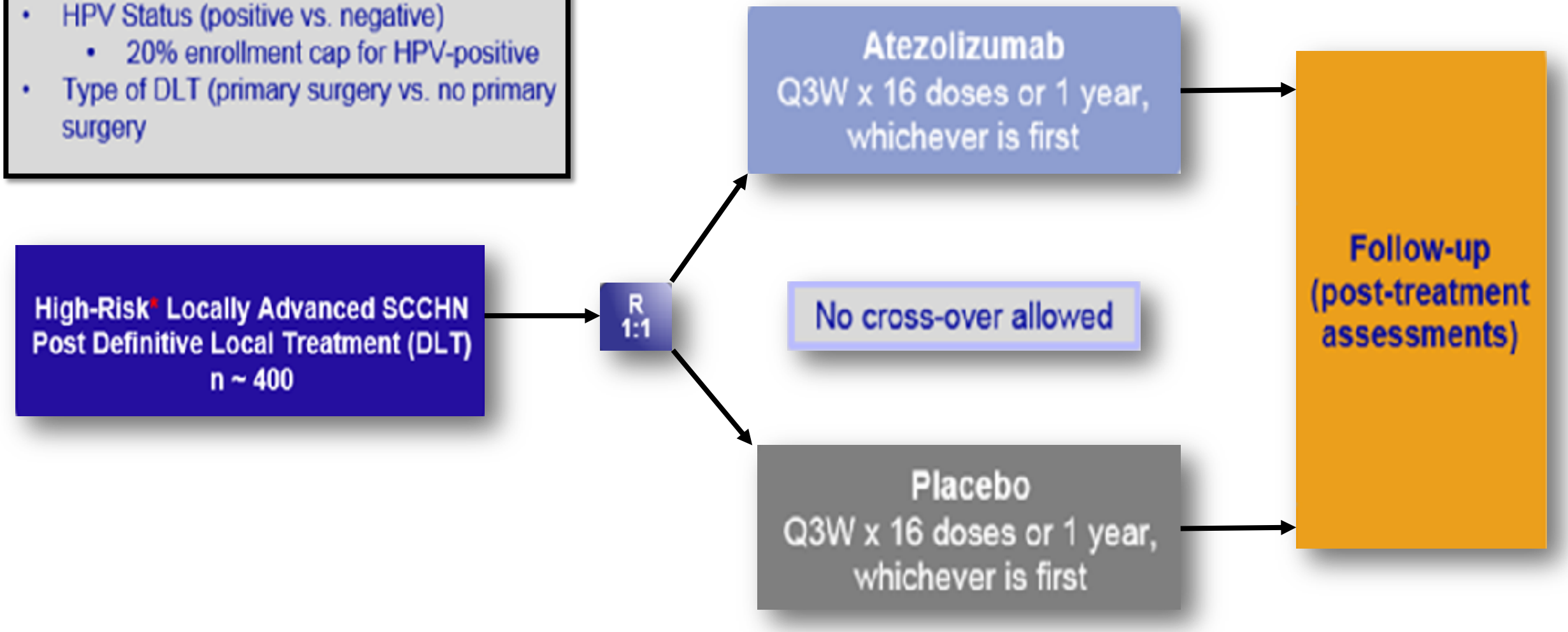
Evaluar la eficacia, seguridad, farmacocinética e inmunogenicidad de atezolizumab, en comparación con un placebo

- **Supervivencia Libre de Eventos (SLE),** definida como el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la primera recurrencia documentada de la enfermedad (indicios radiológicos inequívocos de recurrencia local, segunda nueva lesión primaria de CCECC o aparición de metástasis a distancia), la progresión de la enfermedad (conforme a los criterios RECIST v1.1) o la muerte por cualquier causa, lo que suceda antes.
- **Supervivencia Global (SG),** después de la aleatorización, que se define como el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la muerte por cualquier causa.

WO40242

Stratification By:

- Response to DLT (CR vs. PR or SD)
- HPV Status (positive vs. negative)
  - 20% enrollment cap for HPV-positive
- Type of DLT (primary surgery vs. no primary surgery



WO40242

PRINCIPALES CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- CCECC confirmado histológica o citológicamente que afecte a la **cavidad oral**, **orofaringe**, **hipofaringe** o **laringe**
- **8 ª edición del Manual de Estadificación del Cáncer AJCC*:**

  Estadio IVA (T3/T4a + N2M0), virus del papiloma humano (VPH) negativo, con independencia de los antecedentes tabáquicos

  Estadio IVB (T3/T4a + N3M0 o T4b + N2/N3M0), VPH negativo, con independencia de los antecedentes tabáquicos

  Carcinoma orofaríngeo en estadio III (T1/T2 clínica + N3M0), VPH positivo y con historia de fumador ≥ 10 paquetes / año y/o con historia de consumo de tabaco sin humo ≥ 10 años

  Carcinoma orofaríngeo en estadio III (T3/T4 clínica + N3M0 o T3/T4 anatomopatológica + N2M0), VPH positivo, con independencia de los antecedentes tabáquicos
- **HPV determinado por p16, hibridación in situ o PCR**
- **Tratamiento definitivo completado:**

1. Cirugía primaria seguida de RT postoperatoria o QRT concurrente
2. Quimioterapia de inducción seguida de cirugía primaria sola (por ejemplo, laringectomía), quimioterapia de inducción seguida de cirugía primaria seguida de RT o QRT, o quimioterapia de inducción seguida de RT o QRT solas.
3. QRT concurrente sin cirugía primaria o de rescate
4. QRT seguida de disección cervical de rescate o laringectomía de rescate (solo pacientes con cáncer de laringe)

*American Joint Committee on Cancer. Head and Neck cancer staging, 8th edition. 2017