

Studie naar de effectiviteit van MORAb-003 bij patiënten met platinumgevoelig eierstokkanker die eerder goed reageerden op platinum en nu een eerste recidief hebben

Gepubliceerd: 19-09-2007 Laatste bijgewerkt: 08-05-2024

Het doel van dit onderzoek is om de doelmatigheid vast te stellen van multiële intraveneuze infusies van MORAb-003 bij platinagevoelige patiënten die een eerste recidief van epitheliaal ovariumkanker doormaken (inbegrepen eileiderkanker en primaire...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON30586

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

MORAb-003-002

Aandoening

- Voortplantingsorgaanneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd, mannelijk

Synoniemen aandoening

eierstokkanker, Ovariumcarcinoom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Morphotek, Inc

Overige ondersteuning: Morphotek;Inc.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Immunotherapie, Monoclonaal antilichaam, Ovarium carcinoom, Recidief

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De eindpunten zijn specifiek voor iedere groep van dit klinische onderzoek, omdat de klinische toestand van een bepaalde patiënt aangeeft in welke groep zij ingedeeld wordt en welke therapie ze krijgt. De primaire variabelen die moeten worden gemeten zijn de ziekte-indicaties die bepalend waren voor het recidief bij iedere individuele patiënt; dat wil zeggen de concentratie van de biomarker CA125, met of zonder een objectieve meting van de tumorlaesies door middel van CT, MRI of andere beeldvormende modaliteit, of lichamelijk onderzoek op geleide van objectieve tekens.

Het eindpunt van de groep asymptomatische patiënten die werden behandeld met MORAb-003 als enig middel, zal een verlaging van de concentratie CA125 zijn. De definitie van een CA125 reactie wordt door de GCIG (Gynaecological Cancer Intergroup) bepaald als een verlaging van 50%, die minstens 20 dagen heeft standgehouden. [Duffy, 2005] Als een patiënt in deze groep eveneens een meetbare ziektelast had, zal de maat van de ziektelast worden gevolgd (b.v. via radiologisch onderzoek verkregen aanwijzingen zullen worden gevolgd door geëigende beeldvormende technieken.)

De eindpunten voor patiënten die werden ingedeeld voor de

standaard-chemotherapiekuur plus MORAb-003 (d.w.z. patiënten met een symptomatische aandoening en patiënten zonder symptomatische aandoening die direct standaard-chemotherapie nodig hadden) zijn A) CA125 volgens de reactiecriteria van de GCIG (Tabel 2), en B) objectieve meting van de tumor door de modaliteit waarmee het recidief werd bepaald. In de meeste gevallen gaat men ervan uit dat dit radiologische onderzoeken zijn die worden geïnterpreteerd aan de hand van de RECIST-criteria. De percentages patiënten die een objectieve mate van reactie (CR of PR) en een stabiele ziektelast bereiken, worden berekend.

In het derde deel van het onderzoek worden patiënten die CR of PR (of stabilisatie (SD) en een gunstige beoordeling van de onderzoeker betreffende de klinische resultaten) bereiken met standaard-chemotherapie plus MORAb-003 en een onderhoudsbehandeling krijgen met MORAb-003 als enig middel, gevolgd op basis van de concentratie CA125 en objectieve criteria. De lengte van de tweede reactieperiode zal worden gemeten en vergeleken met de lengte van de eerste reactieperiode van die patiënt.

Secundaire uitkomstmaten

Vaststellen van serum pharmacokinetiek van MORAb-003 in individueën met een geringe hoeveelheid tumor.

Vaststellen van de veiligheid van MORAb-003 in combinatie met gebruikelijke chemotherapie.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

MORAb-003 kan een effectief middel zijn tegen epitheliaal ovariumkanker, ofwel afzonderlijk of in combinatie met andere geneesmiddelen. De werking van MORAb-003 berust op een ander mechanisme dan die van andere middelen tegen kanker en blijkt goed te worden verdragen. Dit onderzoek biedt de gelegenheid om vast te stellen of MORAb-003 werkzaam kan zijn als enkelvoudig middel of in combinatie met een chemotherapeutische standaardbehandeling met platinum en taxane in het geval van een minimale aandoening om a) een recidief van CA125 te behandelen, of b) een tweede respons op chemotherapie aan te houden bij platinum-gevoelige patiënten die een recidief hebben.

MORAb-003 is een gehumaniseerd IgG1* dat wordt geproduceerd in CHO-cellen. MORAb-003 bindt zich aan de foliumzuurreceptor alpha (FRA), die overmatig tot expressie komt in vrijwel alle epitheliaal ovariumkankercellen, waaronder primaire maligniteiten van het peritoneum en de eileiders. Het is bekend dat de expressie van FRA verband houdt met het maligne karakter van de kanker. MORAb-003 is effectief bij preklinische xenograftmodellen van ovariumkanker, en is bovendien erg actief bij tests met antistofafhankelijke cellulaire cytotoxiciteit (ADCC). Aangetoond is dat MORAb-003 de fosforylering van eiwitten remt door middel van het Lyn-kinase (een van de kinasen van de Src-familie) en de groei van cellen met FRA-expressie remt bij tekort aan foliumzuur.

MORAb-003 werd toegediend aan cynomolgus-aper in drie onderzoeken: een dosisbereikonderzoek van 15 dagen, een onderzoek naar GLP-toxiciteit van 28 dagen en een tweede GLP-onderzoek van 6 maanden. Er werden geen specifieke toxiciteiten geïdentificeerd en er werd geen maximaal te verdragen dosis bepaald.

1.2 Samenvatting van de klinische gegevens

MORAb-003 is gebruikt in een enkel fase-I-onderzoek bij mensen met platinum-resistente of refractieve epitheliaal ovariumkanker. Wat betreft de 37,5 mg/m² dosisgroep, waren er geen significante verwante bijverschijnselen gezien en het testen van groepen met een hogere dosering is gaande. Twee patiënten waren gedurende het onderzoek stabiel op grond van RECIST-criteria, en bij een van deze patiënten was de concentratie CA125 20% lager. Geïsoleerde gevallen van geneesmiddelenkoorts zonder symptomen of tekens die wijzen op het vrijkomen van histamine (d.w.z. geen tekens van anafylaxie) werden gezien bij twee patiënten. Een patiënt met reeds bestaande dermatomyositis kreeg een huiduitslag in het gezicht die weer verdween.

Farmacokinetische analyse bij deze groep patiënten met hoge ziektelast en lage dosering liet een halfwaardetijd zien die korter was dan werd verwacht. De vorming van humane anti-humane antilichamen werd niet aangetoond. Dit verschijnsel is waargenomen bij diverse biologische geneesmiddelen en kan een bewijs zijn van de tumorbinding van het geneesmiddel. Er lopen aanvullende onderzoeken waarin de farmacokinetiek en de tumorbindende eigenschappen nader worden onderzocht.

Doel van het onderzoek

Het doel van dit onderzoek is om de doelmatigheid vast te stellen van multiple intraveneuze infusies van MORAb-003 bij platinagevoelige patiënten die een eerste recidief van epitheliaal ovariumkanker doormaken (inbegrepen eileiderkanker en primaire peritoneale kanker) binnen 6 tot 18 maanden na de eerste remissie. De doelmatigheid wordt in drie settings bepaald:

als afzonderlijk middel bij asymptomatische patiënten met een verhoogde concentratie CA125 (met of zonder meetbare ziektelast) om een reactie in de concentratie van CA125 en/of een meetbare tumorlast te bereiken;

in combinatie met een standaard-chemotherapie (platina met of zonder taxaan) ter verbetering van het reactiepercentage van chemotherapie om een tweede reactie op te wekken (vergeleken met de controles in het verleden);

- bij asymptomatische patiënten na behandeling met enkelvoudig MORAb-003
- bij patiënten die een recidief hebben met symptomen of ziektelast waarvoor standaard-chemotherapie (platina met of zonder taxaan) nodig is;

als onderhoudstherapie met één enkel middel (single-agent) om de tweede reactie te verlengen bij patiënten die een complete remissie (CR) of partiële remissie (PR) (of stabilisatie (SD) en een gunstige beoordeling van de onderzoeker betreffende de klinische resultaten) bereiken na MORAb-003 in combinatie met standaard-chemotherapie.

Onderzoeksopzet

Patiënten met epitheliaal ovariumkanker (EOC) die hun eerste recidief doormaken kunnen deelnemen aan het onderzoek. De initiële chemotherapie moet een standaardkuur van intraveneus of intraperitoneaal toegediend platina met of zonder taxaan zijn geweest, en ze moeten in aanmerking komen om nogmaals dezelfde chemotherapie te krijgen om een tweede reactie op te wekken. (Indien de patiënt taxaan kreeg tijdens de initiële chemotherapie maar geen taxaan meer kan nemen vanwege bijwerkingen, kan ze toch in aanmerking komen voor deelname aan dit onderzoek.) Er mogen geen nieuwe middelen toegevoegd worden aan de initiële chemotherapiekuur, hoewel vervangingen met middelen die vergelijkbaar zijn wat betreft de werkzame stoffen, toegestaan zijn.

De eerste remissie moet 6 tot 18 maanden geduurd hebben.

Het recidief zal dan worden geclassificeerd als *niet-symptomatisch* of *symptomatisch* en de patiënten zullen in overeenstemming daarmee in verschillende behandelingsgroepen worden ingedeeld. Patiënten zonder symptomen kunnen ingedeeld worden in de *symptomatische* behandelingsgroep op basis van het feit dat de onderzoeker van oordeel is dat voor de patiënt standaard-chemotherapie directe noodzaak is.

Tot de niet-symptomatische recidieven behoren ook die recidieven die slechts

bepaald worden door een verhoging van de concentratie CA125, met of zonder meetbare ziektelast met behulp van beeldvormend of lichamelijk onderzoek, of andere technieken. Van een verhoging van de concentratie CA125 zal sprake zijn als het niveau verdubbeld is, volgens metingen op twee verschillende tijdstippen die minstens een week uit elkaar liggen, en het niveau moet minstens 35 kU/l bedragen, op grond van een wijziging in de GCIG-criteria. Niet-symptomatische patiënten krijgen 9 weken MORAb-003, gevolgd door een beoordeling van de tumorstatus gevolgd door standaard-chemotherapie bestaande uit een herhaling van hun initiële kuur plus MORAb-003.

Als er zowel in de concentratie van CA125 als in een eventuele meetbare ziektelast (indien aanwezig) een duidelijke reactie is kan de standaard-chemotherapie achterwege gelaten worden en de patiënt behandeld worden met een voortzetting van MORAb-003, hetgeen van geval tot geval wordt besloten door de onderzoeker en de medisch expert van de sponsor. Patiënten die doorgaan met de behandeling zullen hetzelfde onderzoekprogramma volgen als is beschreven voor de eerste 9 weken.

Tot de symptomatische recidieven behoren ook alle recidieven waarvoor, volgens de onderzoeker, eerder dan na 9 weken standaard-therapie nodig is vanwege het optreden van symptomen (bijvoorbeeld significante ascites, feitelijke of dreigende darmobstructie), of laesies van een omvang of aard die in de normale oncologische praktijk standaard cytotoxische therapie vereisen. Deze patiënten krijgen standaard-chemotherapie plus MORAb-003.

Patiënten uit beide groepen (niet-symptomatisch of symptomatisch) krijgen standaard-chemotherapie met extra MORAb-003. De standaard-chemotherapie zal de initiële kuur van die patiënt, die gewoonlijk heeft bestaan uit platina (cis-platina of carboplatine) en een taxaan (paclitaxel of docetaxel) zo dicht mogelijk benaderen. Bovendien wordt MORAb-003 toegediend. Gewoonlijk worden zes kuren platina/taxaan gegeven, maar het kunnen er meer of minder zijn als dat volgens de onderzoeker het beste is voor de patiënt. Als een CR of een PR (of stabilisatie (SD) en een gunstige beoordeling van de onderzoeker betreffende de klinische resultaten) wordt bereikt, wordt de patiënt alleen met MORAb-003 behandeld om de reactie te handhaven.

Onderzoeksproduct en/of interventie

MORAb-003 is een gehumaniseerde IgG1/> monoclonale antistof die zich bindt aan de humane foliumzuur-alfareceptor. MORAb-003 is voor 99,15% gehumaniseerd. De dosis van het onderzoeksproduct die nodig is voor een patiënt moet worden genomen uit zoveel flacons als nodig zijn. Resterende onderzoeksmedicatie die achterblijft in een flacon nadat de aan de patiënt voorgeschreven dosis eruit genomen is mag niet voor volgende doses worden gebruikt. De onderzoeksmedicatie moet volledig verantwoord worden. Er kan een fijn doorschijnend of wit neerslag te zien zijn in de flacons met MORAb-003. Er moet een 0,22 micron in-line filter worden gebruikt. Om ervoor te zorgen dat de patiënt de volledige dosis MORAb-003 krijgt moeten de infuusslangen doorgespoeld worden met een voldoende hoeveelheid normale zoutoplossing om de medicatie die achterblijft in de slangen af te

leveren. Iedere dosis van het onderzoeksproduct wordt gegeven als doorlopend infuus. De patiënten moeten MORAb-003 om te beginnen toegediend krijgen met een snelheid van 1-2 mg/min en de snelheid kan worden opgevoerd naarmate de patiënt dat verdraagt. Als er geen infusiereacties van graad 2 of hoger ontstaan, kunnen volgende doses met een hogere snelheid worden toegediend. De snelheid moet worden verhoogd met toenames van 2 mg/min, niet vaker dan om de 15 minuten. Indien er infuus-gerelateerde bijverschijnselen ontstaan, moet de infuussnelheid met minstens 50% worden verlaagd en vervolgens weer worden opgevoerd tot de hoogste snelheid die goed werd verdragen. De toediening van MORAb-003 gebeurt uitsluitend intraveneus. Als een intravasculaire katheter wordt gebruikt, zal MORAb-003 waar mogelijk via een andere opening worden toegediend dan die welke wordt gebruikt voor bloedafnamen. Aanbevolen wordt om MORAb-003 toe te dienen via de meest distale opening van een multi-lumen katheter om de mogelijkheid dat de farmacokinetische analyses verward worden, te beperken.

Inschatting van belasting en risico

Dit is het eerste fase-2-onderzoek van MORAb-003. Bij wekelijkse infusies tot een concentratie van 62,5 mg/m² zijn geen significante medicatie-gerelateerde bijverschijnselen aangetoond behalve een enkel gevallen van geneesmiddelenkoorts. Er lopen nog fase-1-onderzoeken om te bepalen of er medicatie-gerelateerde bijverschijnselen geconstateerd zullen worden bij hogere doseringen. Onderzoekers en institutionele beoordelingsraden (IRBs) die bij dit onderzoek zijn betrokken zullen direct geïnformeerd worden indien nieuwe informatie wordt gevonden over de veiligheid met betrekking tot MORAb-003. Totnogtoe zijn er bij preklinische onderzoeken geen specifieke risico's geconstateerd. In het algemeen kan toediening van monoclonale antistoffen allergische of anafylactische reacties veroorzaken. Ook kunnen de antistoffen zich specifiek of niet-specifiek binden aan antigenen die tot expressie komen in niet-tumorweefsel hetgeen kan leiden tot een reactie. In het fase-1-onderzoek hadden twee patiënten na kortdurende blootstelling meer dan 35 dagen radiologisch vastgestelde stabilisatie. Een van de patiënten had een daling van 20% in de concentratie CA125 die niet voldeed aan de Rustin-criteria voor reactie, vanwege de korte duur van het vervolgonderzoek. Er zijn geen andere voordelen bekend van MORAb-003.

Contactpersonen

Publiek

Morphotek, Inc

210 Welsh Pool Road
Exton, PA 19341

Verenigde Staten

Wetenschappelijk

Morphotek, Inc

210 Welsh Pool Road
Exton, PA 19341
Verenigde Staten

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)

Vrouwelijke deelnemers, ouder dan 18 jaar met histologisch bewezen niet-mucineus epitheliaal ovarium carcinoom (incl. tuba- en primair peritoneaal carcinoom) bij eerste recidief na aanvankelijke remissie die 6 tot 18 maanden duurde.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Bekend met centraal zenuwstelsel (CZS) betrokkenheid van tumor
2. Tekenen van ander actieve kwaadaardige ziekte die behandeling behoeft
3. Klinisch relevante hartkwaal (bijv. obstructief hartfalen, New York Hart Vereniging klasse III of IV, angina pectoris die niet goed ingesteld is op medicatie, of hartinfarct minder dan 6 maanden geleden).
4. ECG afwijkingen met klinisch relevante arrhythmie (uitgezonderd individuen met chronische bezem arrythmiën, d.w.z. boezemfibrileren of paroxysmale SVT).
5. Actieve ernstige systemische ziekte, incl. actieve bacteriële of schimmel infectie.

6. Actieve hepatitis of HIV-infectie
7. Behandeling in de laatste 3 maanden met afweerbevloedende therapie (bijv. interferonen, immunoglobulinen, IL-1RA of systemische corticosteroïden). Kortdurende behandeling met systemische corticosteroïden of locale of intra-articulaire steroïden zijn toegestaan, afhankelijk van het oordeel van de onderzoeker.
8. Behandeling met monoclonale antilichamen EN tekenen van een afweer- of allergische reactie of bewezen HAHA.
9. Blijvende eerste remissie op taxanen of andere chemotherapeutica.
10. Aanvang of geplande aanvang met antikanker behandeling die niet bedoeld zijn om een eerste remissie te bereiken.
11. Borstvoedend, zwanger of het is aannemelijk dat ze zwanger raakt gedurende de studie.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	17-10-2007
Aantal proefpersonen:	25
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	MORAb-003
Generieke naam:	MORAb-003

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-09-2007
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-10-2008
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-10-2008
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-07-2009
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

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	EUCTR2006-003580-31-NL
ClinicalTrials.gov	NCT00318370
CCMO	NL13398.029.07