

Een internationale, gerandomiseerde, dubbelblinde, gecontroleerd onderzoek naar rindopepimut / GM-CSF met adjuvant temozolomide (TMZ) bij patiënten met nieuw gediagnosticeerde, chirurgischegereceerde, voor EGFRvIII-positieve Glioblastoma

Gepubliceerd: 14-05-2013 Laatste bijgewerkt: 24-04-2024

Het primaire doel van het onderzoek is om te bevestigen dat de toevoeging van rindopepimut/GM-CSF aan adjuvant temozolomide de algehele overleving van patiënten met nieuw gediagnosticeerde EGFRvIII-positieve glioblastomen die een bruto-totale...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Zenuwstelselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd NEG
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON39791

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ACT-IV

Aandoening

- Zenuwstelselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd NEG
- Zenuwstelselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd NEG

Synoniemen aandoening

Glioblastoom, hersen tumor

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Celldex Therapeutics, Inc

Overige ondersteuning: Celldex

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: EGFRvIII, Glioblastoma, Rindopepimut

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire doel van het onderzoek is om te bevestigen dat de toevoeging van rindopepimut/GM-CSF aan adjuvant temozolomide de algehele overleving van patiënten met nieuw gediagnosticeerde EGFRvIII-positieve glioblastomen die een bruto-totale resectie ondergaan hebben, verbetert.

Secundaire uitkomstmaten

- * Progressievrije overleving tussen de twee behandelingsarmen vergelijken
- * Het veiligheids- en verdraagbaarheidsprofiel van het rindopepimut-vaccin met temozolomide typeren
- * Gezondheidsgerelateerde levenskwaliteit en ernst/interferentie van symptomen met patiënt-gerapporteerde middelen, QLQ-C30/BN20 MDASI-BT bepalen.
- * Objectief tumorresponspercentage tussen de twee behandelingsarmen vergelijken (alleen van toepassing op patiënten met evalueerbare ziekte bij de opname in het onderzoek volgens de RANO-criteria).

Correlatieve doelstellingen:

- * De EGFRvIII-specifieke immuunrespons op vaccinaties met rindopepimut en de algehele immunogeniciteit van het vaccin karakteriseren.

* Bepalen of de behandeling met rindopepimut/GM-CSF resulteert in eliminatie van EGFRvIII-expressie.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De reden voor het therapeutisch gebruik van rindopepimut / GM-CSF aan glioblastoom behandeling heeft verschillende grondslagen. Aangezien glioblastoma zeer infiltratief is en niet volledig gereseceerd kan worden, zelfs bij zeer vroegtijdige diagnose, is de behandeling van glioblastoma palliatieve omdat er nog geen curatieve behandelingen zijn. Rindopepimut is een vaccin ontworpen om een **immuunrespons tegen de tumor antigen EGFRvIII te genereren. In de omgeving van EGFRvIII-positieve glioblastomen, is deze immuunrespons bedoeld om de uitbreiding van tumorcellen die overblijven na de operatie en radiochemotherapie te verhinderen, teneinde progressievrije overleving (PFS) en totale overleving (OS) te verhogen.

Het doel van deze gerandomiseerde studie is om de therapeutische activiteit van rindopepimut / GM-CSF te beoordelen met adjuvant temozolomide (TMZ) bij patiënten met nieuw gediagnosticeerde, chirurgisch verwijderd, EGFRvIII-positieve glioblastoom.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van het onderzoek is om te bevestigen dat de toevoeging van rindopepimut/GM-CSF aan adjuvant temozolomide de algehele overleving van patiënten met nieuw gediagnosticeerde EGFRvIII-positieve glioblastomen die een bruto-totale resectie ondergaan hebben, verbetert.

Onderzoeksopzet

Dit is een multicenter, dubbelblinde, klinische studie van rindopepimut waarin tot 440 patiënten met nieuw gediagnosticeerde, gereseceerde, EGFRvIII-positieve glioblastoom in aanmerking komen en na voltooiing van de standaard chemoradiatie, gerandomiseerd worden en toegediend krijgen of rindopepimut / GM-CSF of controle (KLH), in combinatie met standaard adjuvans TMZ. Randomisatie zal optreden in een verhouding van 1:1 en zal gestratificeerd zijn volgens land, leeftijd, mini-Mental Status Examination (MMSE) en MGMT promotor methylering status.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Het studiebehandelingsschema is als volgt: Voorbereidende fase met basisdosis van het

vaccin > Vanaf 7-14 dagen na voltooiing van de standaardbehandeling met chemoradiatie zullen de patiënten twee voorbereidende basisdoses met het dubbelblinde vaccin krijgen (ofwel rindopepimut/GM-CSF ofwel KLH) via intradermale injectie, met twee weken tussentijd (op de dagen met toediening van basisdosis 1 en 15). Patiënten die gerandomiseerd worden om rindopepimut te krijgen, zullen een totaal van 0,8 ml krijgen met ongeveer 500 mcg GM-CSF, terwijl de patiënten die naar de controle worden gerandomiseerd 0,8 ml met 100 mcg KLH zullen krijgen. Adjuvant temozolomide/Vaccinatiefase (TMZ-V) > Met TMZ zal niet vroeger worden gestart dan 28 dagen na voltooiing van gelijktijdig TMZ plus radiotherapie en niet vroeger dan zes dagen na de laatste basisdosis van het dubbelblinde vaccin, en alleen wanneer het absoluut aantal neutrofielen (ANC) > 1000/ μ l en het aantal bloedplaatjes > 100.000/ μ l. > TMZ zal toegediend worden op dag 1-5 van herhaalde 28-daagse cycli. Een dosis temozolomide van 150 mg/m² lichaamsoppervlakte per dag zal typerend zijn voor de eerste cyclus TMZ. Deze dosis kan verhoogd worden tot 200 mg/m² lichaamsoppervlakte per dag in de daaropvolgende cycli van TMZ, in afwezigheid van hematologische toxiciteit van graad 3 en 4 (dieptepunt) en adequaat herstel van de telling na de eerste cyclus. Bij elke gewichtsverandering van meer dan 10% zal de toegediende dosis TMZ opnieuw moeten worden berekend; anders kan de dosis gebaseerd worden op het baseline gewicht. De totale dosis TMZ wordt, indien nodig, afgerond om zich aan te passen aan beschikbare pilsterktes. TMZ moet gedurende een minimum van zes cycli en een maximum van 12 cycli worden voortgezet, totdat de patiënt weigert of tot intolerantie of progressie optreedt overeenkomstig de lokale standaardzorg. Er kunnen meer dan twaalf cycli TMZ worden overwogen voor individuele patiënten, te beslissen van geval tot geval na overleg met Celldex (of aangestelde persoon). > Tijdens de behandeling met TMZ moet het dubbelblinde vaccin op de 22ste dag van iedere cyclus TMZ (-3/+1 dagen) worden toegediend. Onderhoudsbehandeling met het vaccin (Vaccin Maintenance Therapy, VMT) > Na voltooiing of stopzetting van TMZ om andere redenen dan tumorprogressie zal de dubbelblinde onderhoudstherapie met het vaccin (VMT) beginnen met de eerste dosis VMT 28 dagen ($\pm$ 3 dagen) na de laatste in het TMZ gedeelte van de studiebehandeling toegediende vaccinatie. Het dubbelblinde vaccin zal maandelijks worden toegediend (dag 1 $\pm$ 3 dagen van iedere 28-daagse cyclus) totdat de patiënt weigert, of tot intolerantie of tumorprogressie optreedt.

Inschatting van belasting en risico

Een gedetailleerde risico / batenanalyse voor het gebruik van rindopepimut / GM-CSF in de onderzoekspopulatie is beschikbaar op artikel 7.7 van de rindopepimut Investigator Brochure. Extracten van deze sectie zijn hieronder weergegeven.

Rindopepimut is een vaccin ontworpen om een **immuunrespons tegen EGFRvIII, de meest voorkomende EGFR mutatie genereren. De mutant EGFR EGFRvIII, dat aanwezig is in 25-30% van glioblastoma (Humphrey, Wong et al.. 1990), is geassocieerd met slechte lange termijn overleving en een prognose onafhankelijk van eerder ontdekte prognostische factoren, waaronder totale bruto resectie (Pellowski, Ballman et al. 2007)..

Rindopepimut in combinatie met GM-CSF, is toegediend als een intradermale vaccin in totaal 125 patiënten met glioblastoma. De klinische ervaring omvat de fase II ACT III studie gesponsord door Celldex, drie studies (te activeren,,

ACT II en ZAP-IT) uitgevoerd krachtens een investigator-initiated IND, en enkele patiënten die behandeld werden in schrijnende gevallen. Bijna alle van deze patiënten hebben rindopepimut gekregen voor de eerste-lijnsbehandeling van chirurgisch weggesneden EGFRvIII-positieve glioblastoom, met of zonder adjuvans (onderhoud) TMZ volgens standaard chemoradiatie. Tot nu toe heeft rindopepimut aangetoond potentiële klinische voordeel in de vorm van schijnbare verlenging van de progressievrije overleving en algehele overleving, met een gunstig veiligheidsprofiel.

De toevoeging van rindopepimut de standaard operatie chemoradiotherapie en adjuvant temozolomide monotherapie is door tamelijk minimale toxiciteit in vergelijking met standaard cytostatica. In de ervaring met 125 patiënten tot nu toe, de meest frequent gemelde behandelingsgerelateerde bijwerkingen waren mild / matig reacties op de injectieplaats, voornamelijk gelokaliseerd erytheem en pruritus, die over het algemeen opgelost zonder de noodzaak voor interventie. Overgevoeligheidsreacties-achtige reacties (met symptomen als jeuk, erytheem, rash, periorale gevoelloosheid, duizeligheid, kortademigheid, oedeem, mylagia, en een toename van de temperatuur, hartslag en bloeddruk) hebben plaatsgevonden, maar waren over het algemeen mild tot matig in ernst en voorbijgaande, verdween spontaan of met routine ondersteunende zorg.

De klinische ervaringen tot nu toe levert sterk bewijs voor potentiële klinische voordeel met een aanvaardbaar risico. De beschikbare informatie laat zien dat de baten / risicoverhouding voor rindopepimut therapie is aanvaardbaar voor verdere ontwikkeling.

Contactpersonen

Publiek

Celldex Therapeutics, Inc

Fourth Avenue 119
Needham MA 02494
US

Wetenschappelijk

Celldex Therapeutics, Inc

Fourth Avenue 119
Needham MA 02494
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. Histologisch bevestigd, nieuw gediagnosticeerd, de novo glioblastoom inclusief de volgende varianten van glioblastoom: kleincellig glioblastoom, reuzencellig glioblastoom, gliosarcoom en glioblastoom met oligodendrogliaal component.
2. Poging tot chirurgische resectie gevolgd door conventionele chemoradiatie, bestaand uit radiotherapie in een minimaal aanvaardbare totale dosis van ten minste 90% van de geplande dosis (doorgaans 60 Gy) en gelijktijdige TMZ chemotherapie (75 mg/m² lichaamsoppervlakte per dag). Patiënten die een onvolledige kuur of een lagere dosis temozolomide hebben gekregen, kunnen in aanmerking komen, op voorwaarde dat aan alle andere opnamecriteria is voldaan.
3. Tumorweefsel monster (in paraffine ingebed) van een chirurgische resectie moeten beschikbaar zijn voor centrale pathologische beoordeling, bepaling van MGMT status en analyse van EGFRvIII status.
4. Gedocumenteerde voor EGFRvIII positieve tumorstatus, bepaald aan de hand van een analyse van de polymerase kettingreactie (PCR) op tumorweefsel en uitgevoerd door het centrale laboratorium die door de sponsor is aangewezen.
5. Radiografische beeldvorming van de postoperatieve periode (ideaaliter verkregen binnen 72 uur na de operatie, maar opnamen gemaakt tot aan de initiatie van de chemoradiatie zijn aanvaardbaar) en post-chemoradiatieperiode (binnen 14 dagen na afronding van de chemoradiatie) beschikbaar om voor te leggen aan de onafhankelijke beoordelingscommissie. Indien meerdere scans worden uitgevoerd binnen de periode na de operatie maar vóór de chemoradiatie, moeten ze allen worden voorgelegd. (Opmerking: Hoewel de voorkeursmodaliteit van beeldvorming de MRI is, kunnen in bepaalde gevallen waarin opname van een MRI niet mogelijk is voor een bepaalde patiënt, CT-scans worden gebruikt. Er zijn echter wel met contrastvloei-stof versterkte scans vereist en dezelfde beeldvormingsmodaliteit moet worden gebruikt vanaf de post-chemoradiatiescan voor de hele duur van de studie).
6. Geen eenduidige radiografische progressie van de ziekte tijdens de pre-studie

- chemoradiatie periode. Deze beoordeling moet gebaseerd zijn op evaluatie van de meest recente interpreteerbare scan uitgevoerd binnen het tijdsinterval tussen de operatie en de eerste dag van chemoradiatie, in vergelijking met de post-chemoradiatie (baseline) scan.
7. Kandidaat voor, en gaat akkoord met, adjuvante (onderhouds) behandeling met TMZ.
8. Behandeling met systemische corticosteroiden in een dosis van * 2 mg dexamethason of equivalent per dag gedurende ten minste 3 dagen vóór randomisatie.
9. WHO-ECOG performance status * 2 gedurende de 7 dagen die voorafgaan aan randomisatie.
10. Man of vrouw die 18 jaar zijn of ouder
11. Patiënten in de vruchtbare leeftijd / reproductieve leeftijd dienen zeer effectieve methode van anticonceptie te gebruiken, zoals gedefinieerd door de onderzoeker, bijvoorbeeld die resulteren in een lage uitvalpercentage (dat wil zeggen minder dan 1% per jaar) indien consequent en correct gebruikt, zoals implantaten, injectables, gecombineerde orale anticonceptiva, sommige spiraaltjes, seksuele onthouding of vasectomie van de partner.
12. Persoonlijk gesigneerd en gedateerd informed consent document, waaruit blijkt dat de patiënt is geïnformeerd over en akkoord gaat met alle relevante aspecten van de studie.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- .1) Alleen stereotactische biopsie (zonder verdere chirurgische resectie)
- 2) Aanwezigheid van diffuse leptomeningeale ziekte, gliomatosis cerebri of infra-tentoriële aandoening.
- 3) Voorgeschiedenis, aanwezigheid of vermoeden van gemetastaseerde ziekte.
- 4) Patiënten die een bijkomende behandeling voor glioblastoom, met uitzondering van chirurgische resectie en chemoradiatie met temozolomide kregen. Middelen gebruikt voor diagnose, beeldvorming of visualisering, zelfs indien experimenteel, leiden niet tot exclusie. Behandelingen die tot exclusie leiden zijn onder meer, maar niet beperkt tot: stereotactische radiochirurgie, plaatsing van Gliadel® (carmustine; BCNU) wafers, alle andere intratumorale of intracavitaire behandelingen, het krijgen van andere chemotherapieën, bevacizumab of experimentele middelen.
- 5) Actieve systemische infectie die behandeling behoeft. Een door behandeling beheerste infectie zal niet uitgesloten worden indien het niet voldoet aan exclusie criterium 7.
- 6) Voorgeschiedenis van kwaadaardigheid (buiten glioblastoom) in de afgelopen drie jaar met uitzondering van niet-melanome huidkanker, in situ baarmoederhalskanker, behandelde oppervlakkige vorm van blaaskanker of genezen prostaatkanker in een vroeg stadium bij patiënten met PSA-concentraties lager dan de ULN of andere carcinoma in situ die behandeld en genezen zijn..
- 7) Ernstige acute of chronische medische of psychiatrische aandoening of abnormaal resultaat op laboratoriumonderzoeken, waardoor het risico geassocieerd met onderzoeksdeelname of toediening van het onderzoeksgeneesmiddel kan toenemen, of dat de interpretatie van de onderzoeksresultaten zou kunnen verstoren en, volgens inschatting van de onderzoeker, de patiënt ongeschikt zou maken om in het onderzoek te worden opgenomen. Dit omvat, maar is niet beperkt tot het volgende:
 - a) Infectie met HIV of chronische hepatitis B of hepatitis C,

- b) Immunodeficiëntie,
- c) Chronische nierziekte/-falen,
- d) Gelijktijdige neurodegeneratieve aandoening,
- e) Cardiovasculair: ongecontroleerde hypertensie, onstabiele angina pectoris, myocardinfarct of symptomatisch congestief hartfalen in de afgelopen 12 maanden of ernstige ongecontroleerde hartritmestoornis,
- f) Dementie of aanzienlijke veranderde mentale status die het begrip en het geven van geïnformeerde toestemming en opvolging van de protocolvereisten zou verhinderen.
- 8) Geplande zware operatie.
- 9) Teken van drugs- of alcoholmisbruik.
- 10) Vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven. Alle vrouwelijke patiënten die kinderen kunnen krijgen, moeten een negatieve zwangerschapstest hebben (serum/urine) binnen 7 dagen voordat ze starten met de behandeling (basis dag 1).
- 11) Gekende allergie of overgevoeligheid voor keyhole limpet hemocyanin (KLH), GM-CSF (sargramostim; LEUKINE®), polysorbaat 80 of voor van gist afgeleide producten, of een voorgeschiedenis van anafylactische reacties op eiwitten van schaaldieren.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	17-02-2014
Aantal proefpersonen:	12
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
--------	--------------

Merknaam: Rindopepimut

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 14-05-2013

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 14-10-2013

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 04-11-2013

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 05-11-2013

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 05-02-2014

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 13-02-2014

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 20-03-2014

Soort: Amendement

Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-05-2014
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	EUCTR2011-006068-32-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01480479
CCMO	NL42432.000.13