

Een open-label, gerandomiseerde, fase IIIb studie om de effectiviteit en veiligheid van de standaardbehandeling +/- gecontinueerde bevacizumab behandeling na progressie van ziekte te bepalen in patienten met vergevorderde niet-plaveisel, niet-kleincellig longcarcinoom na eerste-lijnsbehandeling met bevacizumab plus chemotherapy waaronder een platinum-doublet (MO22097)

Gepubliceerd: 11-02-2011 Laatste bijgewerkt: 27-04-2024

Dit onderzoek is voornamelijk bedoeld om vast te stellen of doorgaan met bevacizumab, naast standaard tweede- en derdelijnsbehandeling, kan helpen om patiënten met niet-kleincellige longkanker die is verergerd langer te laten leven. Het onderzoek is...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON39879

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

MO22097 / AvaALL

Aandoening

- Diverse en niet plaatsgespecificeerde neoplasmata, benigne
- Luchtwegneoplasmata

Synoniemen aandoening

Longkanker, niet-kleincellig longcarcinoom, niet-plaveisel

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Roche Nederland B.V.

Overige ondersteuning: Roche Nederland B.V.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: bevacizumab, gecontinueerde behandeling, NSCLC

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

2. Doelstellingen

2.1 Primaire Doelstelling

* Het bepalen van de effectiviteit van gecontinueerde bevacizumab behandeling

na eerste progressie, gemeten door de OS

Secundaire uitkomstmaten

2.2 Secondaire Doelstellingen

* Het bepalen van de effectiviteit gemeten door de ratio van 6-, 12-, en

18-maanden OS gemeten van randomisatie tot PD1.

* Het bepalen van de effectiviteit gemeten door PFS en TTP van randomisatie op

PD1 tot PD2 (PFS2, TTP2), en tot PD3

- * Het bepalen van de effectiviteit gemeten door RR, disease control rates, en duration of response op PD2 and PD3.
- * Het bepalen van de effectiviteit in de subgroup van adenocarcinoma patienten.
- * Het bepalen van de veiligheid van bevacizumab behandeling gedurende meerdere lijnen van behandeling.

2.3 Exploratieve Doelstellingen

- * Het bepalen van QoL gedurende meerdere lijnen van behandeling.
- * Het vergelijken van de effectiviteit tussen Aziatische en niet-Aziatische patienten.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Terugkerende of uitgezaaide niet-kleincellige longkanker kan met enkele geneesmiddelen worden behandeld. Er bestaat echter nog steeds een grote behoefte aan aanvullende behandelingen die de gezondheid van patiënten met terugkerende of uitgezaaide niet-kleincellige longkanker langer in stand houden.

Bevacizumab wordt vaak gecombineerd met twee soorten chemotherapie bij de eerste behandeling van niet-kleincellige longkanker. Op dit moment wordt de behandeling met bevacizumab en beide soorten chemotherapie stopgezet als de niet-kleincellige longkanker verergert (d.w.z. dat de tumor op dezelfde plaats teruggroeit of een tumor op een nieuwe plaats in het lichaam wordt aangetroffen (uitzaaiing)). Veel patiënten zullen daarna een nieuwe behandeling met andere geneesmiddelen tegen kanker (standaard tweedelijsbehandeling) krijgen aangeboden om de groei van de kankercellen opnieuw te verminderen. Als daarna wederom hergroei optreedt, krijgen sommige patiënten nogmaals therapie met andere geneesmiddelen tegen kanker aangeboden (derdelijsbehandeling).

Doel van het onderzoek

Dit onderzoek is voornamelijk bedoeld om vast te stellen of doorgaan met bevacizumab, naast standaard tweede- en derdelijsbehandeling, kan helpen om

patiënten met niet-kleincellige longkanker die is verergerd langer te laten leven. Het onderzoek is er ook op gericht om erachter te komen of doorgaan met bevacizumab patiënten zal helpen om langer te leven zonder dat de tumor teruggroeit of zich uitzaait en of het over het algemeen veilig is om bevacizumab in combinatie met standaardbehandeling te gebruiken voor niet-kleincellige longkanker die is verergerd.

Onderzoeksopzet

Zie protocol Sectie 3.

3. STUDIE OPZET

3.1 Overzicht van Study Opzet

Dit is een twee-armige, open-label, gerandomiseerde, multicentrum, fase IIIb study .

Patiënten gerandomiseerd in Arm A zullen bevacizumab 7.5 mg/kg i.v. of 15 mg/kg i.v. krijgen op Dag 1 en vervolgens iedere 21 dagen (+/- 3 dagen) (zodat het samenvalt met de standaardbehandeling) vanaf Cyclus 1 tot het opkomen van een onacceptabele toxiciteit of het intrekken van het consent (wat er als eerste gebeurt). De dosis bevacizumab zou dezelfde dosis moeten zijn als wat was toegediend gedurende de eerstelijns en onderhoudsbehandeling. Patiënten gerandomiseerd in Arm B zullen geen bevacizumab krijgen

Alle patiënten (Arm A en Arm B) zullen een van de volgende medicaties als tweedelijns standaardbehandeling krijgen tot het optreden van een onacceptabele toxiciteit of het intrekken van het consent (wat er als eerste gebeurt):

- * Erlotinib 150 mg dagelijks ingenomen op een lege maag tenminste 1 uur voordat, of twee uur nadat er eten is ingenomen

of

- * Docetaxel 75 mg/m² op Dag 1 en iedere 21 dagen (+/- 3 dagen).

or

- * Pemetrexed 500 mg/m² i.v. gedurende 10 minuten op Dag 1 en iedere 21 dagen (+/- 3 dagen).

De tweedelijns standaardbehandeling zal door de onderzoeker worden bepaald voor randomisatie.

Na PD2/3, za de derde- en vierdelijnsbehandeling, respectievelijk, gekozen worden door de onderzoeker volgens lokale richtlijnen. (Protocol Sectie 6.4).

De standaardbehandeling kan aangepast, stopgezet of veranderd worden voor progressie van de ziekte of unacceptabele toxiciteit. Als de standaardbehandeling permanent stopgezet wordt, dan zou de bevacizumab behandeling door moeten gaan, onder de voorwaarde dat er geen onacceptabele toxiciteit is gerelateerd aan bevacizumab of intrekking van het informed consent. (zie Protocol Sectie 4.5 voor andere redenen van vroegtijdige stopzetting).

Arm A: Patienten zullen bevacizumab 7.5 mg/kg i.v. of 15 mg/kg i.v. krijgen op Dag 1 en iedere 21 dagen (+/- 3 dagen) in combinatie met de standaardbehandeling van cyclus tot het optreden van een onacceptabele toxiciteit of het intrekken van het consent (wat er als eerste gebeurt). De dosis bevacizumab zou dezelfde dosis moeten zijn als wat was toegediend gedurende de eerstelijns en onderhoudsbehandeling.

Arm B: Patienten zullen standaardbehandeling krijgen tot het optreden van een onacceptabele toxiciteit of het intrekken van het consent (wat er als eerste gebeurt).

De standaardbehandeling kan aangepast worden naar aanleiding van toxiciteiten of progressie van ziekte (PD).

Onderzoeksproduct en/of interventie

De standaardbehandeling met daaraan wel of niet bevacizumab (tot aan progressie) toegevoegd.

Inschatting van belasting en risico

Belasting en risico:

De belangrijkste bekende bijwerkingen van bevacizumab die bij meer dan 10% van de patiënten voorkomen zijn:

Hoge bloeddruk, doof gevoel of verlies van gevoel in vingers of tenen, weinig witte bloedcellen (neutropenie, leucocytopenie) en potentieel geassocieerd met koorts (febriele neutropenie), weinig bloedplaatjes (thrombocytopenie), ademnood (dyspneu), diarree, bloeding van de endeldarm (rectum), misselijkheid en overgeven, pijn (inclusief hoofdpijn en pijnlijke gewrichten), spraakverandering, obstipatie, ontsteking van het slijmvlies in de mond of de maag, eiwit in de urine, neusbloedingen, weinig energie, futloos, verandering van smaak en verminderde eetlust, koorts, droge en ontstoken huid, verkleuring van de huid, tranende ogen of loopneus.

Ook kan bevacizumab oorzaak zijn van veranderingen in de uitslagen van de door uw arts uitgevoerde laboratoriumonderzoeken, zoals een verlaagd gehalte bloedkalium (elektrolyt) en natrium (elektrolyt), verhoogd bloedsuikergehalte of veranderende stollingswaarden.

Sommige bijwerkingen komen bij oudere patiënten vaker voor dan bij jongere patiënten. Dit geldt bijvoorbeeld voor bloedstolsels in de slagaders, die een beroerte of een hartaanval kunnen veroorzaken. Bovendien hebben oudere patiënten meer kans op een verlaagd gehalte aan witte bloedcellen en/of bloedplaatjes, optreden van diarree, misselijkheid, hoofdpijn en vermoeidheid

Patiënten met een medische geschiedenis van diabetes (diabetes mellitus) of een geschiedenis met arteriële trombo-embolie (bloedpropfen in de slagaders) hebben een verhoogd risico op ontwikkeling van arteriële trombo-embolie.

Sommige bijwerkingen treden maar zelden of zelfs zeer zelden op. Een lijst hiervan is te vinden in de patienteninformatie. Er is een kans dat nog onbekende bijwerkingen optreden.

Mogelijke voordeel:

Dit onderzoek is bedoeld om vast te stellen of doorgaan met bevacizumab, naast standaard tweede- en derdelijnsbehandeling, kan helpen om patiënten met niet-kleincellige longkanker die is verergerd langer te laten leven.

Contactpersonen

Publiek

Roche Nederland B.V.

Beneluxlaan 2a
Woerden 3446 GR
NL

Wetenschappelijk

Roche Nederland B.V.

Beneluxlaan 2a
Woerden 3446 GR
NL

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. Getekende patiënteninformatie voor de start van enige studie specifieke procedure of behandeling.
2. Leeftijd * 18 jaar.
3. In staat om zich aan het protocol te houden.
4. Histologisch of cytologisch (materiaal dient afgenomen te worden door biopsie of bronchoscopie) bevestigde niet-plaveisel NSCLC met gedocumenteerde PD1 (lokaal terugkerend of gemetastaseerd) door de onderzoeker vastgesteld na een eerstelijns behandeling met 4 tot 6 cycli van twee geneesmiddelen voor chemotherapie (waarvan er één carboplatine of cisplatine was) en bevacizumab gevolgd door ten minste 2 cycli met alleen bevacizumab onderhoudsbehandeling voor PD1.
5. Geen interruptie van de behandeling met bevacizumab van meer dan 42 dagen gedefinieerd van de start van de eerstelijns behandeling tot de start van cyclus 1 van de tweedelijnsbehandeling.
6. Randomisatie binnen 4 weken na PD1.
7. Ten minste 1 eendimensionaal te meten laesie die voldoet aan de RECIST (v.1.1) criteria.
8. ECOG PS 0-2.
9. Levensverwachting * 16 weken zoals bepaald door de onderzoeker.
10. Adequate hematologische functie:
 - * ANC * $1.5 \times 10^9/L$ EN
 - * Trombocyten * $100 \times 10^9/L$ EN
 - * Hemoglobine * 9 g/dL (een transfusie mag gedaan worden om deze waarde te behouden of te overtreffen).
11. Adequate leverfunctie:
 - * Totaal bilirubine < $1.5 \times ULN$ EN
 - * AST en ALT < $2.5 \times ULN$ in patiënten zonder lever- of botmetastasen; < $5 \times ULN$ in patiënten met lever- of botmetastasen.
12. Adequate nierfunctie
 - * Serum kreatinine * $1.25 \times ULN$ of berekende kreatinine klaring * 50 ml/min
 - * Urine dipstick voor proteïnurie < 2+. Patiënten die * 2+ hebben voor proteïnurie volgens dipstick urinalyse tijdens de baseline visite zouden een 24-uurs urine bepaling moeten krijgen en moeten < 1 g eiwit in 24 uur laten zien.
13. INR * 1.5 en aPTT * $1.5 \times ULN$ binnen 7 dagen voor randomisatie, tenzij er profylactisch gebruik wordt gemaakt van anti-coagulatie.
14. Patiënten met asymptomatische behandelde hersenmetastasen zijn toegestaan voor deelname aan de studie. Patiënten moeten de behandeling voor hersenmetastasen afmaken (radiotherapie of stereotactische radiochirurgie), waaronder steroïden, ten minste 14 dagen voor de randomisatie. Behandeling met anti-convulsiva ten tijde van de inclusie(i.e. > 28 dagen) is toegestaan zolang de anti-convulsiva op een stabiele dosis gehouden wordt.
15. Vrouwelijke patiënten zouden niet zwanger of borstvoeding gevend moeten zijn. Vrouwelijke patiënten in de vruchtbare leeftijd (gedefinieerd als >2 jaar na de laatste menstruatie of niet chirurgisch gesteriliseerd) moeten een zeer betrouwbare vorm van contraceptie gebruiken (toegestane methoden van anticonceptie, i.e. met een kans op falen van minder dan 1 % per jaar, zijn implantaten, injecties, gecombineerde orale contraceptie,

IUDs [alleen hormoonspiraaltjes], onthouding of partner met vasectomie) gedurende de studie en voor een periode van tenminste 6 maanden na de laatste toediening van de studiemedicatie(s). Vrouwelijke patiënten met een intacte uterus (tenzij de vrouwen amenorrhea hebben gedurende de laatste 24 maanden) moeten een negatieve serum zwangerschapstest hebben binnen 7 dagen voor randomisatie in de studie.

16. Vruchtbare mannen moeten akkoord gaan met het gebruik van een zeer betrouwbare vorm van contraceptie (toegestane methodes van anticonceptie, i.e. met een kans op falen van minder dan 1 % per jaar, zijn partners met implantaten, injecties, gecombineerde orale contraceptie, IUDs [alleen hormoonspiraaltjes], onthouding of eerdere vasectomie) gedurende de studie en voor een periode van tenminste 6 maanden na de laatste toediening van de studiemedicatie(s).

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Gemengde, niet-kleincellige en kleincellige tumoren of gemengde adenoplaveisel carcinomas met voornamelijk plaveisel component.
2. EGFR-mutatie-positieve ziekte zoals bepaald door lokaal laboratorium testen. Het testen van EGFR is niet verplicht. In centra waar dit nog niet routine is, zijn patiënten met een onbekende EGFR mutatie status toegestaan in deze studie.
3. Geschiedenis van haemoptoe* graad 2 (gedefinieerd als fel rood bloed van ten minste 2.5 mL) binnen 3 maanden voor randomisatie.
4. Operaties (waaronder open biopsie), significante traumatische letsel binnen 28 dagen voor randomisatie, of verwachting van benodigde grote operatie gedurende de behandelingsperiode van de studie.
5. Kleine operaties, waaronder het inbrengen van een catheter, binnen 24 uur voor het eerste bevacizumab infuus.
6. Bewijs van het binnendringen van een groot bloedvat door een tumor (b.v., longslagader of superior vena cava) op beeldvorming.
7. Radiotherapie op enige plek voor welke reden dan ook binnen 28 dagen voor randomisatie. Palliatieve radiotherapie voor bot laesies of hersenmetastasen > 14 dagen voor randomisatie is toegestaan.
8. Huidig of recent (binnen 10 dagen voor de eerste dosering van bevacizumab) gebruik van aspirine (> 325 mg/dag), clopidogrel (> 75 mg/dag), of huidig of recent (binnen 10 dagen voor de eerste dosering van bevacizumab) gebruik van volledige dosis (i.e. therapeutische dosis) orale of parenterale anticoagulantia of trombolytische agentia voor therapeutische doeleinden. Profylactisch gebruik van anticoagulantia is toegestaan.
9. Geschiedenis of bewijs van genetisch overgedragen hemorragische diathesis of coagulopathie met het risico op bloedingen.
10. Actieve gastrointestinale bloedingen.
11. Inadequate gecontroleerde hypertensie (bloeddruk: systolisch > 150 mmHg en/of diastolisch > 100 mmHg) binnen 28 dagen voor randomisatie of een geschiedenis van hypertensiecrisis of hypertensieve encefalopathie.
12. Klinisch significante (i.e. actieve) cardiovasculaire ziekte (e.g. CVA of myocard infarct binnen 6 maanden voor randomisatie, instabiele angina, CHF NYHA Klasse * II, of ernstige

cardiale arrhythmie - see appendix 8), die niet gecontroleerd is door medicatie of die kan interfereren met de toediening van studiemedicatie.

13. Niet-helende wond, actieve zweer op de huid of onbehandelde botbreuk.

14. Geschiedenis van abdominale fistels, gastrointestinale perforatie of intra abdominaal abces binnen 6 maanden voor randomisatie.

15. Behandeling met enig andere onderzoeksmedicatie binnen 28 dagen voor randomisatie.

Patiënten in de follow-up fase van een eerstelijns studie die aan alle criteria voor deelname voldoen mogen geïnccludeerd worden in deze studie als het eerstelijns protocol behandeling met bevacizumab in de follow-up fase toestaat.

16. Bekende overgevoeligheid voor bevacizumab of een van de bestanddelen, of een van de standaardbehandelingen.

17. Maligniteiten anders dan NSCLC binnen 5 jaar voor randomisatie, behalve voor adequaat behandelde carcinoma in situ van de cervix, basaal of plaveiselcel huidkanker, gelokaliseerde prostaatkanker behandeld met curatieve bedoeling, and ductaal carcinoma in situ operatief behandeld met curatieve bedoeling.

18. Bewijs van enig andere ziekte, neurologisch of metabolische disfunctie, bevindingen tijdens het lichamelijk onderzoek of laboratorium bevindingen die redelijke verwachting scheppen van een ziekte of aandoening die een contraindicatie is voor het gebruik van onderzoeksmedicatie of de standaardbehandeling gebruikt in deze studie of de patiënt blootstelt aan een hoger risico voor complicaties gerelateerd aan de behandeling.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	04-11-2011
Aantal proefpersonen:	25
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Avastin
Generieke naam:	Bevacizumab
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-02-2011
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-07-2011
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-08-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-09-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-10-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-01-2012
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-01-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-03-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-03-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-05-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-07-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-01-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-02-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	15-10-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-10-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-01-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-01-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-10-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-10-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-01-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-03-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit

Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 31-12-2015

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit
Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 07-01-2016

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit
Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

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

EudraCT

Ander register

CCMO

ID

EUCTR2010-022645-14-NL

EUDRACT: 2010-022645-14

NL35187.068.11