

Een gerandomiseerd, dubbelblind, fase 3-werkzaamheidsonderzoek naar PROSTVAC-V/F met of zonder GM-CF bij mannen met asymptomatische of minimaal symptomatische gemetastaseerde castratieresistente prostaatkanker

Gepubliceerd: 12-12-2012 Laatste bijgewerkt: 26-04-2024

Primaire werkzaamheidsdoelstellingen: Vaststelling of de totale overleving van proefpersonen die gerandomiseerd zijn naar groep V+G (PROSTVAC- V/F plus GM-CSF) of naar groep V (PROSTVAC-V/F) superieur is aan de totale overleving van proefpersonen...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Voortplantingsorgaan- en urogenitale neoplasmata, geslacht niet-gespecificeerd NEG
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON41305

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

BNIT-PRV-301

Aandoening

- Voortplantingsorgaan- en urogenitale neoplasmata, geslacht niet-gespecificeerd NEG

Synoniemen aandoening

Prostaatkanker

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Bavarian Nordic, Inc.
Overige ondersteuning: Farmaceutische industrie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: castratieresistent, Immunotherapie, prostaatkanker, PROSTVAC

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primair Werkzaamheid Eindpunt

- Totale overleving

Secundaire uitkomstmaten

Secundair Werkzaamheid Eindpunt:

- Verhouding 'events'-vrije proefpersonen (radiologische progressie, pijn progressie, start chemotherapie, of overlijden) na zes maanden (of voortijdige beëindiging) in vergelijking met placebo

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

PROSTVAC* (PROSTVAC-V en PROSTVAC-F; PROSTVAC-V/F, PROSTVAC) is een nieuwe kandidaat voor immunotherapie bij de behandeling van prostaatkanker. Het is een op een virusvector gebaseerd product dat over een periode van vijf maanden in zeven subcutane vaccinaties wordt toegediend. In een gerandomiseerd gecontroleerd fase 2-onderzoek is behandeling met PROSTVAC geassocieerd met een langere overlevingsduur bij mannen met gemetastaseerde castratieresistente prostaatkanker.

PROSTVAC is een op PSA (prostaatspecifiek antigeen) gebaseerde immunisatiestrategie. Deze is bedoeld voor het opwekken van een immuunrespons

op prostaatspecifieke antigenen en prostaatkankercellen. Met behulp van pokkenvirusvectoren wordt gemodificeerd PSA bij de patiënt ingebracht op een immunogene manier om de zelftolerantie te doorbreken en daarmee een tegen prostaatkankercellen gerichte immuunrespons op te wekken.

PROSTVAC bestaat uit twee samenstellende virusvectoren: een recombinant vacciniavirus (PROSTVAC-V) en een recombinant hoenderpokkenvirus (PROSTVAC-F) die achtereenvolgens worden gebruikt in een heteroloog prime-boostvaccinatieschema.

Doel van het onderzoek

Primaire werkzaamheidsdoelstellingen:

Vaststelling of de totale overleving van proefpersonen die gerandomiseerd zijn naar groep V+G (PROSTVAC- V/F plus GM-CSF) of naar groep V (PROSTVAC-V/F) superieur is aan de totale overleving van proefpersonen die gerandomiseerd zijn naar groep P (placebocontrole).

Secundaire werkzaamheidsdoelstellingen:

Vaststelling of een proportioneel groter aantal proefpersonen dat gerandomiseerd is naar groep V+G of naar groep V na 6 maanden (of vroegtijdige beëindiging) nog gebeurtenisvrij is (radiologische progressie, pijnprogressie, start chemotherapie, of overlijden) in vergelijking met de proefpersonen die gerandomiseerd zijn naar groep P.

Veiligheidsdoelstelling

Verdere typering van de veiligheid en verdraagbaarheid van de PROSTVAC-immunotherapie.

Onderzoeksopzet

BNIT-PRV-301 is een gerandomiseerd, placebogecontroleerd, multicenter fase 3-werkzaamheidsonderzoek naar PROSTVAC-V/F bij mannen met asymptomatische of minimaal symptomatische gemetastaseerde castratieresistente prostaatkanker. Het is een onderzoek met drie groepen, waarin de totale overleving wordt beoordeeld aan de hand van twee afzonderlijke vergelijkingen: PROSTVAC plus GM-CSF versus controle, en PROSTVAC zonder GM-CSF versus controle.

Proefpersonen worden met gelijke kans gerandomiseerd naar een van drie dubbelblinde groepen. De bedoelde interventies voor gerandomiseerde proefpersonen zijn:

(groep V+G) PROSTVAC-V/F plus GM-CSF

(groep V) PROSTVAC-V/F plus GM-CSF-placebo

(groep P) dubbele placebo (lege hoenderpokkenvector F/ plus GM-CSF-placebo)

De onderzoeksinterventies bestaan uit een enkele subcutane (s.c.) immunisatie met PROSTVAC-V of placebo in week 1, gevolgd door 6 s.c. immunisaties met

PROSTVAC-F of placebo, toegediend in week 3, 5, 9, 13, 17 en 21.

Elke immunisatie gaat vergezeld van de toediening van een lage dosis GM-CSF of placebo op de dag van de immunisatie en gedurende de daaropvolgende 3 dagen (s.c. injectie op dezelfde plaats, binnen 5 mm).

Onderzoeksproduct en/of interventie

PROSTVAC wordt verschaft in de volgende doses op basis van de doses PROSTVAC die zijn gebruikt in het gerandomiseerde gecontroleerde fase 2-onderzoek onder 122 mannen, TBC-PRO-002. > 2 x 10⁸ inf. U/0,5 ml voor vaccinia (PROSTVAC-V) > 1 x 10⁹ inf. U/0,5 ml voor hoenderpokken (PROSTVAC-F) > 1 x 10⁹ inf. U/0,5 ml voor placebo (lege hoenderpokkenvector). PROSTVAC wordt volgens het volgende schema per s.c. injectie toegediend: > 1 priming-vaccinatie met PROSTVAC-V (of placebo) (week 1) > 6 boostervaccinaties met PROSTVAC-F (of placebo) (week 3, 5 en dan 9, 13, 17 en 21) Voor elke vaccinatie wordt (op dag 1 > 4) GM-CSF gegeven met 100 >g per s.c. injectie. GM-CSF-placebo is bacteriostatisch water voor injectie en dit wordt volgens hetzelfde schema toegediend.

Inschatting van belasting en risico

- 9x lichamelijk onderzoek
- 9x uitgebreid bloedonderzoek
- 2x ECG
- 2x vragenlijsten
- 3x botscan en CT scan
- 2x urinalysis

Vervolgonderzoek (tot 12 maanden na behalen van aantal events of tot overlijden, welke eerder is):

- lichamelijk onderzoek (iedere 6 maanden)
- uitgebreid bloedonderzoek (iedere 6 maanden)
- botscan en CT scan (alleen de 1e visite na 6 maanden)
- vragenlijst (alleen de 1e visite na 6 maanden)

Bijwerkingen PROSTVAC:

In klinische studies met PROSTVAC wordt het vaccin gegeven door middel van injectie onder de huid. De meeste proefpersonen ervaren wat roodheid en zwelling van de huid in de omgeving van de injectie, ongeveer 2-10 centimeter. Dit duurt ongeveer 7-14 dagen en kan vergezeld gaan van jeuk en pijn. Typerend is het volledige herstel en geen restlitteken door subcutane toediening. Gemiddeld blijft vaccinia actief in het lichaam voor ongeveer 10-14 dagen. Voordat de volgende injectie wordt gegeven, zullen proefpersonen onderzocht worden op bewijs van bacteriële infectie, blaren, vesicles (leasies op de huid en in de omgeving van de toedieningsplek van het vaccin) of bewijs van persisterend vaccin infectie.

Meer dan 300 proefpersonen hebben PROSTVAC-V/F onderzoeksmedicatie ontvangen.

De meeste bijwerkingen die gemeld zijn over dit vaccin zijn:

- koorts
- rillingen
- moeheid
- hoofdpijn
- reactie plaats injectie * erytheem (roodheid) en/oedeem (zwellings)
- gewrichtspijn en/of spierpijn
- misselijkheid
- pijn
- lokale lymfadenopathie (gezwollen klieren dichtbij de injectieplaats)

Serieuze gebeurtenissen die zijn gemeld bij 1 proefpersoon: hartaanval en Trombotische Trombocytopenische Purpura (grote kans op samenklontering van het bloed).

Contactpersonen

Publiek

Bavarian Nordic, Inc.

Penobscot Drive 595
Redwood City CA 94063
US

Wetenschappelijk

Bavarian Nordic, Inc.

Penobscot Drive 595
Redwood City CA 94063
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. Ondertekening toestemmingsformulier
2. Mannen * 18 jaar met gedocumenteerde asymptomatisch of minimaal symptomatisch metastatische castratie-resistente prostaatkanker
3. Testosteronconcentratie na castratie < 50 ng/dl
4. Gedocumenteerde progressieve ziekte na chirurgische castratie of tijdens androgeensuppressie of tijdens complete androgeenblokkade en staken van de behandeling. Gedocumenteerd op basis van ofwel criterium a (radiologische progressie) OFWEL criterium b (PSA-progressie).
 - * Radiologische progressie wordt gedefinieerd als nieuwe/groeiende botmetastasen of nieuwe/groeiende groeiende lymfeklierziekte, overeenkomend met prostaatkanker.OF
 - * PSA-progressie wordt gedefinieerd als een reeks stijgende waarden met intervallen van > 1 week (2 afzonderlijke stijgende waarden) boven een minimumdrempelwaarde van 2,0 ng/ml (PCWG2 PS geschiktheidscriteria).
5. Chemotherapienaïef. Geen eerdere chemotherapie voor gemetastaseerde prostaatkanker. (Neo-)adjuvante chemotherapie voor primaire prostaatkanker is toegestaan indien > 3 jaar eerder.
6. Reeds blootgesteld aan vaccinia (eerdere vaccinatie tegen pokken)
7. Prestatiescore 0 of 1 op de ECOG-schaal
8. Levensverwachting * 1 jaar
9. Beenmergfunctie:
 - * Absolute neutrofielentelling * 1.500/mm³
 - * Hemoglobine * 10 g/dl
 - * Trombocytentelling * 100.000/mm³
10. Leverfunctie:
 - * AST en ALT * 2,5 x de bovengrens van normaal (ULN)
 - * Bilirubine * 1,5 x ULN
11. Nierfunctie:
 - * Creatinine * 2.0 x ULN
12. Gebruikt momenteel een GnRH-agonist of -antagonist (tenzij chirurgisch gesteriliseerd)

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Kankergerelateerde pijn die onder controle gebracht moet worden met geplande toediening van opioïde narcotica (als nodig, * 2 x per week is toegestaan)
2. Metastase naar andere orgaansysteem dan de lymfeklieren en/of botten
3. LDH * 2 x ULN
4. Alkalische fosfatase * 2 x ULN
5. Geschatte PSA-verdubbelingstijd van < 1 maand zoals vastgesteld in de 6 maanden voorafgaand aan de geanticipeerde eerste dosis vaccin of placebo. Een minimum van 3 bepalingen van het PSA-gehalte, met intervallen van ten minste 2 weken (over een periode van 6 maanden), zijn nodig voor beoordeling
6. Gelijktijdige of voorafgaande Provenge (Sipuleucel-T)-immunotherapie voor prostaatkanker
7. Ontvangst van een onderzoeksmiddel in de 30 dagen (of 60 dagen in het geval van een antilichaam-gebaseerde behandeling) voorafgaand aan de eerste geplande dosis PROSTVAC-V/F. Exclusie is niet van toepassing bij eerdere onderzoeksbehandelingen wanneer de laatste dosis/de behandeling ten minste 30 dagen voor de eerste geplande dosis vaccin voltooid is, tenzij anders aangegeven
8. Voorgeschiedenis van eerdere maligniteiten anders dan prostaatkanker in de afgelopen 3 jaar, afgezien van het succesvol verwijderen van basaalcel- of plaveiselcelcarcinoom van de huid
9. Congestief hartfalen (NYHA-klasse II, III of IV), onstabiele angina, ventriculaire of hemodynamisch significante atriale aritmie, of cardiovasculaire aandoeningen zoals een beroerte of myocardinfarct (momenteel of in de afgelopen 6 maanden)
10. Bevestigd positief voor HIV, hepatitis B en/of hepatitis C
11. Eerdere solide orgaan- of beenmergtransplantatie
12. Immunodeficiëntie of splenectomie
13. Chronische immunosuppressieve behandeling binnen 30 dagen voor screening
14. Oogontsteking waarvoor behandeling met steroïden nodig is
15. Chronische toediening (gedefinieerd als dagelijks of om de andere dag bij langdurig gebruik van > 14 dagen) van systemische corticosteroïden in de 28 dagen voorafgaand aan de eerste geplande dosis PROSTVAC-V/F. Gebruik van inhalatatiesteroïden, neussprays en topische crèmes voor kleine gebieden op het lichaam is toegestaan
16. Voorgeschiedenis van of actieve auto-immuunziekte (bijv. auto-immuunneutropenie, -trombocytopenie of -hemolytische anemie, systemische lupus erythematoses, Sjögren-syndroom, sclerodermie, myasthenia gravis, Goodpasture-syndroom, ziekte van Addison, Hashimoto-thyreoïditis of ziekte van Graves). Exclusie geldt niet voor personen met vitiligio. Exclusie geldt niet voor diabetici indien de aandoening goed gecontroleerd is
17. Bekende allergieën voor eieren, ei producten, aminoglycoside antibiotica (bijvoorbeeld gentamicine of tobramycine), of GM-CSF. Proefpersonen met een bekende of vermoede allergie voor radiologische contrastmiddelen komen in aanmerking, maar dit dient te worden vermeld in de anamnese en het medische dossier van de proefpersoon
18. Voorgeschiedenis van atopische dermatitis of een actieve huidaandoening (acuut, chronisch, exfoliatief) die de epidermis verstoort
19. Eerdere ongewenste bijwerkingen op vaccinatie tegen pokken
20. Onvermogen om nauw contact of gezinscontact te voorkomen met de volgende hoogrisico-personen gedurende drie tot vier weken na de vaccinatie op dag 1 of tot de plek van vaccinatie volledig is hersteld: (a) kinderen < 3 jaar, (b) vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven, (c) personen met eerdere of aanwezige eczeem of andere eczematieuze huidaandoeningen, of (d) immunogecompromitteerde personen (bijv. personen met HIV)

21. Significant medische afwijking (gedefinieerd als bestaande afwijking AE/aandoening * graad 3 van de NCI CTCAE v 4.0) en aandoening die, naar mening van de onderzoeker, volledige deelname aan dit onderzoek (waaronder de follow-up op de lange termijn) zou verhinderen of de beoordeling van de eindpunten van het onderzoek zou verstoren
22. Onderzoekspersoneel

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	06-05-2014
Aantal proefpersonen:	30
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Generieke naam:	Genetisch gemodificeerde organisme

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-12-2012
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den

Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 18-07-2013

Soort: Eerste indiening

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 05-09-2013

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 13-09-2013

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 30-01-2014

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 07-03-2014

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 21-05-2014

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 29-08-2014

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 15-09-2015

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-11-2015
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	EUCTR2010-021196-85-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01322490
CCMO	NL37100.000.12