

Een Fase-1 Studie naar de Veiligheid en Farmacokinetiek van ABT-414 bij Patiënten met Multiform Glioblastoom

Gepubliceerd: 13-02-2013 Laatst bijgewerkt: 24-04-2024

Evaluatie van de veiligheid en farmacokinetiek van ABT-414, al dan niet in combinatie met temozolomide en radiotherapie of temozolomide alleen in patiënten met Glioblastoma Multiforme.

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

Samenvatting

ID

NL-OMON41552

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

M12-356

Aandoening

- Zenuwstelselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd NEG

Synoniemen aandoening

Glioblastoom, Graad 4 Hersentumor

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: AbbVie B.V.

Overige ondersteuning: AbbVie B.V.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: ABT-414, Multiform Glioblastoom, Radiotherapie, Temozolomide

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire uitkomstmaten van Arm A zijn:

- * Bepalen van de veiligheid van ABT-414 in combinatie met bestraling en temozolomide.;
- * Bepalen van de maximaal tolereerbare dosering van ABT-414 in combinatie met bestraling en temozolomide;
- * Bepalen van de aanbevolen fase-2 dosering van ABT-414 in combinatie met bestraling en temozolomide;
- * Evaluatie van het ABT-414 farmacokinetische profiel wanneer gebruikt in combinatie met bestraling en temozolomide.

De primaire uitkomstmaten van Arm B zijn:

- * Bepalen van de veiligheid van ABT-414 in combinatie met temozolomide.;
- * Bepalen van de maximaal tolereerbare dosering van ABT-414 in combinatie met temozolomide;
- * Bepalen van de aanbevolen fase-2 dosering van ABT-414 in combinatie met temozolomide
- * Evaluatie van de ABT-414 en temozolomide farmacokinetische profielen wanneer gebruikt in combinatie.

De primaire uitkomstmaten van Arm C zijn:

- * Bepalen van de veiligheid van ABT-414 monotherapie;
- * Bepalen van de maximaal tolereerbare dosering van ABT-414 als monotherapie;
- * Bepalen van de aanbevolen fase-2 dosering van ABT-414 bij monotherapie;
- * Evaluatie van het ABT-414 farmacokinetische profiel wanneer gebruikt als monotherapie.

De primaire uitkomstmaten van de expansiecohorten zijn:

- * Bepalen van de veiligheid van ABT-414 op de eerder bepaalde aanbevolen fase-2 dosering al dan niet in combinatie met radiotherapie en/of temozolomide.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire uitkomstmaat van Arm A, B en C:

- * Bepalen van tumor biomarkers die mogelijk correleren met werkzaamheid waaronder EGFR expressie, met behulp van IHC, FISH en PCR.

Uitkomstmaat van de expansiecohorten is het verder bepalen van de veiligheid van ABT-414, al dan niet in combinatie met TMZ en/of radiotherapie, in een grotere populatie patiënten.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

GBM is de meest voorkomende en meest agressieve soort primaire hersentumor voorkomend in volwassenen, waardoor alleen al in Noord-Amerika 8 tot 10 duizend mensen getroffen worden per jaar. Behandeling bestaat uit chirurgische resectie van de tumor, chemotherapie, bestraling en immuuntherapie. Ondanks verbeteringen in de behandeling blijft de prognose van patiënten met GBM slecht. De huidige standaard behandeling bij nieuw-gediagnosticeerde patiënten

na chirurgisch debulken is bestralingstherapie in combinatie met temozolomide (TMZ), gevolgd door 6 maanden van temozolomide monotherapie.

GBM tumoren hebben unieke moleculaire kenmerken die de uitkomst en behandelingsstrategieën kunnen beïnvloeden. Phosphatase en tensine homoloog (PTEN) en EGFR expressie correleren met uitkomstmaten. GBM tumoren, vooral degenen met EGFR amplificatie, hebben een hoge expressie van de EGFR de2-7 mutatie (tot 40% in de gehele populatie en tot 60% of meer in de EGFR amplificatie populatie). De aanwezigheid van deze mutatie brengt een slechtere prognose met zich mee.

ABT-414 is een antilichaam-drug conjugaat (ADC) ontworpen voor de behandeling van tumoren met EGFR expressie. Het bestaat uit een gehumaniseerd recombinant IgG1* antilichaam dat specifiek bindt aan een unieke epitoop van humaan EGFR. Dit is via maleimido-caproyl linkers gehecht aan een potent middel tegen microtubuli, monomethylauristatin F (MMAF). Het antilichaam bindt aan het EGFR epitoop, wordt geïnternaliseerd, waarna het door intracellulaire enzymen losgemaakt wordt van de linker waardoor het toxine actief wordt. Dit leidt tot inhibitie van de microtubulus functie, de verstoring van of belangrijke cellulaire processen en celdood.

Het is de verwachting dat ABT-414 een potentere en meer tumor-specifieke werking heeft dan EGFR-antilichamen alleen, en dat het derhalve breed inzetbaar is om een breed scala aan tumor subsets te behandelen met expressie van EGFR. In vergelijking met andere moleculen gericht tegen EGFR hebben niet-klinische studies tot nu toe aangetoond dat ABT-414 een hogere potentie heeft dan de huidige klinisch beschikbare stoffen, met een ten minste vergelijkbaar toxiciteitsprofiel.

Doel van het onderzoek

Evaluatie van de veiligheid en farmacokinetiek van ABT-414, al dan niet in combinatie met temozolomide en radiotherapie of temozolomide alleen in patiënten met Glioblastoma Multiforme.

Onderzoeksozet

Er worden ongeveer 200 patiënten ingesloten op 18 studiesites.

De studie bestaat uit 3 armen waarin parallel patiënten ingesloten kunnen worden, en bijbehorende expansiecohorten.

De eerste arm (Arm A) bepaalt toxiciteit, PK, maximaal tolereerbare dosis, en aanbevolen fase-2 dosering van ABT-414 wanneer het om de week toegediend wordt in combinatie met standaard bestraling en temozolomide in een populatie van patiënten met nieuw gediagnosticeerde glioblastoom.

De tweede arm (Arm B) bepaalt toxiciteit, PK, maximaal tolereerbare dosis, en

aanbevolen fase-2 dosering van ABT-414 wanneer het om de week toegediend wordt in een populatie van patiënten die zojuist bestralingstherapie met temozolomide hebben gecompleteerd of patiënten die een terugkerend glioblastoom hebben. De derde arm (Arm C) bepaalt toxiciteit, PK, maximaal tolereerbare dosis en aanbevolen fase-2 dosering van ABT-414 wanneer het om de week toegediend wordt in monotherapie, bij patiënten met terugkerende GBM. Zodra de aanbevolen fase-2 dosering is bepaald, zal in een aantal expansiecohorten deze dosering nader onderzocht worden. In expansiecohort A wordt ABT-414 bestudeerd bij 12 aanvullende patiënten met nieuw gediagnosticeerde GBM op de aanbevolen fase-2 dosis uit armen A en B. In expansiecohorten B (TMZ+ABT-14) en C (alleen ABT-414) wordt de aanbevolen fase-2 dosis uit de respectievelijke voorgaande armen in ongeveer 50 patiënten met terugkerende GBM bestudeerd.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten ontvangen om de week ABT-414 via een infuus, al dan niet samen met de standaard-behandeling (Temozolomide met of zonder radiotherapie). Patiënten kunnen doorgaan met het gebruik van ABT-414 tot progressie van de ziekte of bij ernstige bijwerkingen.

Inschatting van belasting en risico

ABT-414 is een ADC waarvan is aangetoond dat het een preklinisch effect heeft in een breed scala aan tumor-types, waaronder glioblastoom cellijnen met een hoge expressie van de EGFR. Het is ook aangetoond dat ABT-414 sterker bindt op de tumoren dan op cellen met een normale expressie van de EGFR. Deze data bewijst dat er een acceptabele rationale en risico bestaan voor de behandeling van volwassen patiënten met een kanker met een verhoogde of hoge expressie van het EGFR met ABT-414 in klinisch onderzoek.

De patiënten die deelnemen aan de studie zullen zwaarder belast worden door deelname aan de klinische trial. Deze belasting bestaat uit extra visites en bloedafnames. De patiënten hoeven geen dagboeken bij te houden of vragenlijsten in te vullen. Verder worden de patiënten in Arm A en Arm B hetzelfde behandeld als de patiënten die de standaard behandeling krijgen. Patiënten in Arm C ontvangen alleen ABT-414, zonder de standaard behandeling.

Contactpersonen

Publiek

AbbVie B.V.

Wegalaan 9
Hoofddorp 2132 JD
NL

Wetenschappelijk

AbbVie B.V.

Wegalaan 9
Hoofddorp 2132 JD
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)

Multiform Glioblastoom; Karnofsky Status van 70 of hoger; adequate beenmergfunctie. Arm A en expansiecohort A: Patiënten met nieuw gediagnosticeerd glioblastoom; Arm B: patiënt heeft terugkerende GBM meetbaar volgens de RANO criteria, of nieuw gediagnosticeerde GBM die zojuist adjuvante bestraling en/of TMZ therapie heeft gehad; Arm C en expansiecohorten B en C (Met terugkerende GBM): Meetbare ziekte volgens de RANO criteria en een interval van ten minste 12 weken na bestralingstherapie tot aan start studie OF progressie hebben die duidelijk buiten het bestralingsveld valt.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Voor patiënten in Arm A, Arm B en het expansiecohort A met nieuw gediagnosticeerde GBM: Patiënt heeft eerder chemotherapie of radiotherapie ontvangen voor kanker in de hoofd en

nekregio; Terugkerende GBM in Arm B: eerdere behandeling met bevacizumab, nitrosourea, meer dan 2 therapieën, of heeft secondaire GBM; Arm C en expansiecohort C: patiënt is eerder behandeld met bevacizumab voor terugkerende GBM, en secundair GBM; Allergie voor temozolomide, decarbazine, IgG-bevattende stoffen; Anti-kanker behandeling 28 dagen voor studiedag 1.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 06-01-2014

Aantal proefpersonen: 10

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: ABT414

Generieke naam: -

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: Temozolomide

Generieke naam: Temodal

Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 13-02-2013

Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	20-06-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	02-08-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	07-08-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	21-01-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	23-04-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	18-08-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	16-09-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-11-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-12-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-01-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-02-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-08-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-09-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-01-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-02-2016
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-08-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-09-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

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	EUCTR2012-003884-23-NL
CCMO	NL42775.078.13