

Een Fase-2b, gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek waarin tremelimumab wordt vergeleken met placebo bij tweede- of derdelijnsbehandeling van proefpersonen met inoperabel pleuraal of peritoneaal maligne mesothelioom

Gepubliceerd: 11-07-2013 Laatste bijgewerkt: 24-04-2024

De primaire doelstelling is het vergelijken van de algemene overleving (OS) tussen de 2 behandelingsarmen (tremelimumab en placebo) bij proefpersonen met niet-resecteerbaar maligne mesothelioom. Secundaire doelstellingen zijn: - Het bepalen en...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON41613

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

MedImmune Protocol D4880C00003 Tremelimumab

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

buik of borst vlieskanker, long

Aandoening

inoperabel maligne mesotheliom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Medimmune LLC, subsidiary of AstraZeneca

Overige ondersteuning: Medimmune

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Fase-2b, mesotheliom, totale overleving, tremelimumab

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt is OS dat wordt gedefinieerd als de tijd vanaf randomisatie tot overlijden als gevolg van ongeacht welke oorzaak. Voor proefpersonen die in leven zijn ten tijde van de afsluitingsdatum voor de primaire analyse of verloren zijn voor follow-up, zal OS worden gecensureerd op de laatste datum waarop bekend was dat proefpersonen in leven waren. De verdeling van OS-tijden zal worden geschat met behulp van de Kaplan-Meier-methode (Kaplan en Meier, 1958). De primaire vergelijking van de 2 behandelingsarmen zal worden uitgevoerd nadat er 456 OS gebeurtenissen geobserveerd zijn, door middel van een gestratificeerde log-ranktest met 3 stratificatiefactoren met een algemeen significantie niveau van 0.05 (2-sided). Bovendien zal de hazard-ratio (HR) van tremelimumab vs. placebo en de 95 % betrouwbaarheidsintervallen ervan worden bepaald door middel van het gestratificeerde Cox-regressiemodel met banden gehanteerd door de Efron-methode (Efron, 1977). De primaire analyse zal zijn gebaseerd op de

Intentie-tot-behandelen (ITT) populatie.

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire werkzaamheidseindpunten omvatten algemene overleving na 18 maanden, duurzame DCR, PFS, PROs, ORR en duur van respons, op basis van gemodificeerde responseevaluatiecriteriën in solide tumoren (RECIST) voor pleuraal mesotheliom en RECIST-criteria v 1.1 voor peritoneaal mesotheliom. Door patiënten gerapporteerde resultaten zullen worden beoordeeld met behulp van de longkankersymptoomschaal-mesotheliom (LCSS-Meso) voor ziekte-gerelateerde symptomen en gezondheid-gerelateerde QoL, het beknopte pijninventaris-korte-formulier (BPI-sf) voor pijn en de EQ-5D 3 niveauverschil (EQ-5D-3L) voor gezondheidstoestand.

De veiligheidseindpunten omvatten bijwerkingen (AE's) en ernstige bijwerkingen (SAE's), veranderingen vanaf basislijn in klinische laboratoriumevaluaties, elektrocardiogrammen (ECG's) en vitale functies. Bijwerkingen en SAE's zullen worden beoordeeld op ernst en relatie met het onderzoeksproduct.

Het immunogene potentieel van tremelimumab zal beschrijvend worden geanalyseerd door een samenvatting van het aantal en percentage van proefpersonen die merkbare anti-tremelimumabantilichamen ontwikkelen. De immunogeniciteitstiter zal worden gerapporteerd voor monsters die zijn bevestigd als positief met betrekking tot de aanwezigheid van anti-tremelimumabantilichamen. Het effect van immunogeniciteit op PK, farmacodynamica en veiligheid zal worden geëvalueerd.

Farmacokinetiek van tremelimumab zal worden beoordeeld door het bepalen van

PK-parameters na de eerste en steady state-doses met behulp van een niet-compartmentele analysebenadering. Een populatie-PK-model zal worden ontwikkeld met behulp van een niet-lineaire modelleringsbenadering met gemengde effecten bij proefpersonen met maligne mesothelioom. De impact van fysiologisch-relevante proefpersoonkenmerken (covariantie) en ziekte op PK zal worden geëvalueerd. De relatie tussen bloeds blootstelling van tremelimumab en OS zal worden geëvalueerd.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Patiënten met pleuraal of peritoneaal maligne mesothelioom die falen in de 1e lijnsbehandeling hebben een significante vraag naar medische behandeling. Dit, vanwege een slechte prognose, gebrek aan goedgekeurde therapieën in deze ziekte, en afwezigheid van een klinisch betekenisvolle OS voordeel met bestaande middelen. Mesothelioom ontstaat door contact met asbest heeft een mogelijke immuun-gemedieerde component en daardoor zou mogelijk een middel als tremelimumab, die het CTLA-4 blokkeert, leiden tot een toename van T cel immuun functie en antitumor activiteit.

De onderzoekshypothese is dat in proefpersonen met niet-reseceerbaar pleuraal of peritoneaal maligne mesothelioom die de optimale behandeling krijgen, tremelimumab het risico op overlijden afneemt met ongeveer 29% (risico ratio = 0.71) ten opzichte van placebo. Het veiligheidsprofiel blijft acceptabel. Een afname van overlijdensrisico met 29% is zowel statistisch significant en klinisch betekenisvol, want er zijn geen therapieën aanwezig die een OS voordeel geven in tweede- of derde-lijn pleuraal or peritoneaal maligne mesothelioom.

Doel van het onderzoek

De primaire doelstelling is het vergelijken van de algemene overleving (OS) tussen de 2 behandelingsarmen (tremelimumab en placebo) bij proefpersonen met niet-reseceerbaar maligne mesothelioom.

Secundaire doelstellingen zijn:

- Het bepalen en vergelijken van de algemene overlevingskans (OS rate) na 18 maanden tussen de 2 behandelingsarmen

- Het bepalen en vergelijken van het duurzame ziektecontrolepercentage (DCR) tussen de 2 behandelingsarmen
- Het bepalen en vergelijken van de progressievrije overleving (PFS) tussen de 2 behandelingsarmen
- Het evalueren van het effect van tremelimumab op door patiënten gerapporteerde resultaten (PRO's) inclusief ziekte-gerelateerde symptomen, pijnsymptomen en tijd tot verslechtering van ziekte-gerelateerde symptomen;
- Het bepalen en vergelijken van het totale responspercentage (ORR) en de duur van het ORR tussen de 2 behandelingsarmen
- Het beschrijven van de veiligheid en verdraagbaarheid van tremelimumab bij behandelde proefpersonen;
- Het evalueren van de immunogeniciteit van tremelimumab bij behandelde proefpersonen;
- Het beschrijven van de farmacokinetiek (PK) van tremelimumab bij behandelde proefpersonen.

Onderzoekende doelstellingen zijn:

- a) Het bepalen en vergelijken van duurzame DCR, PFS, ORR en de duur van respons op basis van immuun gerelateerde responscriteria (irRC) tussen de 2 behandelingsarmen;
- b) Het onderzoeken van gezondheid-gerelateerde QoL, ziekte-gerelateerde symptomen, pijn en gezondheidstoestand bij proefpersonen met duurzame klinische activiteit;
- c) Het onderzoeken van biomarkers en hun verband met behandeling met tremelimumab en klinisch resultaat.

Onderzoeksopzet

Dit is een Fase-2b, gerandomiseerd, dubbelblind, placebo-gecontroleerd onderzoek bij volwassenen met niet-reseceerbaar pleuraal of peritoneaal maligne mesotheliom die progressief zijn na 1 of 2 eerdere systemische behandelingen die pemetrexed (of ander antifolaat) omvatten in combinatie met een platinamiddel. Voor proefpersonen bij wie pemetrexed was gecontra-indiceerd of niet werd getolereerd of een niet-goedgekeurde therapie was (bijv. peritoneaal mesotheliom), is eerdere therapie met een eerstelijnsregiem op platinabasis vereist. Hoewel het aantal proefpersonen dat geen eerdere pemetrexed heeft ontvangen naar verwachting klein is, zal het aantal van dergelijke proefpersonen die worden opgenomen in het onderzoek worden gestopt bij 20 %. Proefpersonen zullen worden gerandomiseerd in een verhouding van 2:1 voor het ontvangen van hetzij tremelimumab of placebo. Randomisatie zal worden gestratificeerd per European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) status (weinig risico vs. hoog risico), behandelingslijn (tweede vs. derde) en anatomische locatie (pleuraal vs. peritoneaal). Er zullen ongeveer 564 proefpersonen worden opgenomen in ongeveer 180 onderzoekscentra in meerdere landen.

Wanneer het onderzoek ten tijde van de tweede interimanalyse of ten tijde van

de eindanalyse bewijs toont van klinisch voordeel met een gunstig voordeel-risico profiel, zullen proefpersonen die placebo ontvangen de optie krijgen *over te schakelen' op het ontvangen van behandeling met tremelimumab (afhankelijk van een beslissing van de Sponsor in overleg met de IDMC). Zie Bijlage 8 voor bijzonderheden. Bovendien kunnen proefpersonen in de tremelimumab-arm die klinisch baat hebben ten tijde van de interim- of eindanalyses behandeling met tremelimumab blijven ontvangen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Tremelimumab dient te worden toegediend als een intraveneuze (IV) oplossing van 10 mg/kg met een snelheid van 250 ml/uur. Proefpersonen zullen elke 4 weken (Q4W) één dosis onderzoeksproduct ontvangen voor 6 doses, gevolgd door doses elke 12 weken (Q12W) tenzij de patient voldoet aan de permanente beëindigings criteria.

Inschatting van belasting en risico

Gedurende het onderzoek bezoekt de patiënt 18x het ziekenhuis. Tijdens deze bezoeken wordt lichamelijk onderzoek uitgevoerd en wordt bloed afgenomen, niet meer dan 50mL per visite. Vragenlijsten met betrekking tot de pijn, de longziekte (LCSS) en de algemene gezondheid (EQ-5D) worden ingevuld als ook ECGs. CT of MRI wordt tijdens screening gedaan, op visite 5 en iedere 3 maanden of eerder als dit klinisch significant wordt gevonden door de onderzoeker. Pols oximetrie wordt tijdens iedere visite gemeten.

Het onderzoeksgeneesmiddel kan bijwerkingen veroorzaken. Het is mogelijk dat geen van, sommige of alle hieronder vermelde tot uiting komen. Sommige van deze bijwerkingen kunnen ontstekingen zijn. Deze voorvallen worden veroorzaakt door het activeren van het immuunsysteem van het lichaam door tremelimumab en veroorzaken ontsteking in verschillende organen in het lichaam. De zeer vaak aangetaste organen zijn het maag-darmkanaal, de huid, lever en het endocriene stelsel.

De meest frequent gerapporteerde bijwerkingen (alle klassen van ernst: mild tot ernstig) bij proefpersonen die tremelimumab ontvingen als een enkel middel/monotherapie omvatten de volgende (in afnemende volgorde van frequentie): diarree (in ongeveer 1 op 2 proefpersonen), vermoeidheid, misselijkheid, uitslag (in ongeveer 1 op 3 proefpersonen), jeuk, verminderde eetlust, braken (in ongeveer 1 op 4 proefpersonen), koorts, hoesten, verstopping, buikpijn, hoofdpijn, ademhalingsproblemen (in ongeveer 1 op 3-8 proefpersonen) en gewichtsverlies (in ongeveer 1 op 10 proefpersonen). Van deze bijwerkingen is het bekend dat diarree, uitslag en jeuk gerelateerd zijn aan de toediening van tremelimumab.

Ongeveer de helft van de proefpersonen hebben bijwerkingen van ernstige aard ondervonden. De meest frequente van deze ernstige bijwerkingen die werden gerapporteerd (in afnemende volgorde van frequentie) waren: diarree (in

ongeveer 1 op 8 proefpersonen), vermoeidheid (in ongeveer 1 op 20 proefpersonen), ontsteking van de dikke darm (colitis), ziekteprogressie, ademhalingsproblemen, uitdroging/misselijkheid/braken, buikpijn, verlies van eetlust en lichamelijke zwakte (in ongeveer 1 op 30-50 proefpersonen). Bij meer dan ongeveer 1 op de 20 proefpersonen, waren de meest frequente bijwerkingen ,die aan de behandeling gerelateerd waren: diarree, uitslag, jeuk, vermoeidheid, misselijkheid, braken, verlies van eetlust, hoofdpijn, koorts, buikpijn en ontsteking van de dikke darm (colitis).

Bovendien kan optreden:

- * Verminderd aantal bloedplaatjes met symptomen zoals onverwachte bloeditstoringen, bloeding uit de neus of van het tandvlees, bloed in braaksel of ontlasting, of rode vlekjes onder de huid
- * Ontsteking van de alveesklier (ook wel pancreatitis genoemd) met symptomen zoals buikpijn, misselijkheid, braken en gevoeligheid bij aanraking van de buik of laboratoriumafwijking
- * Leverontsteking met symptomen zoals gezwollen buik, opgezette buik of opgeblazen gevoel, diarree, verkleurde urine en ontlasting, verlies van eetlust, vermoeidheid en lethargie, misselijkheid met of zonder braken, gele verkleuring van de huid en het oogwit (geelzucht)
- * Hormoon afscheidende klieren: symptomen kunnen niet-specifiek zijn en variëren afhankelijk van de oorzaak en kunnen omvatten, maar niet beperkt blijven tot, hoofdpijn, misselijkheid, braken, ernstige vermoeidheid, duizeligheid, zwakte, vermoeidheid, stemmingsveranderingen, slechte eetlust, gewichtsschommelingen en mogelijk verstoorde seksuele functie.

Intraveneuze toediening kan licht ongemak of een bloeditstoring veroorzaken op de plek waar de naald wordt ingebracht en kan ook een licht gevoel in het hoofd en flauwvallen, infectie en excessieve bloeding veroorzaken. Het afnemen van bloed kan soms pijn op de plek waar het bloed wordt afgenomen, bloeditstoring, soms een licht gevoel in het hoofd en, zelden, flauwvallen veroorzaken. Herhaalde bloedafnamen kunnen bloedarmoede veroorzaken. De risico's van een CT (of CAT) en/of MRI röntgenopnamen omvatten blootstelling aan straling en mogelijke reactie op de kleurstof die in de procedure wordt gebruikt.

Contactpersonen

Publiek

Medimmune LLC, subsidiary of AstraZeneca

One MedImmune Way
Gaithersburg MD 20878

US

Wetenschappelijk

Medimmune LLC, subsidiary of AstraZeneca

One MedImmune Way
Gaithersburg MD 20878
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)

Proefpersonen moeten aan alle volgende criteria voldoen:

- Histologisch en/of cytologisch bevestigd pleuraal of peritoneaal maligne mesothelioom;
- Ziekte die niet in aanmerking komt voor curatieve chirurgie;
- 18 jaar of ouder zijn ten tijde van de toestemming;
- ECOG-prestatiestatus 0-1;
- Progressie na ontvangst van 1-2 eerdere systemische behandelingen voor gevorderde ziekte dat eerstelijnsbehandeling op basis van pemetrexed (of antifolaat) in combinatie met een platinamiddel omvatte.
- Hersteld zijn van alle toxiciteiten in verband met eerdere behandeling;
- Meetbare ziekte
- Adequate beenmerg, lever- en nierfunctie
- Negatieve screeningtestresultaten voor het humane immunodeficiëntievirus (HIV), hepatitis A, B en C.
- Schriftelijke toestemming na ontvangst van informatie en lokaal vereiste autorisatie (bijv. HIPAA in de VS, EU, Richtlijn met betrekking tot autorisatie van bescherming van gegevens in de EU) verkregen van de proefpersoon/wettige vertegenwoordiger voorafgaand aan de uitvoering van enige protocol-gerelateerde procedures, inclusief screeningevaluaties;

- Vrouwen die kinderen kunnen krijgen die seksueel actief zijn met een niet-gesteriliseerde mannelijke partner moeten gedurende 28 dagen vóór de eerste dosis onderzoeksgeneesmiddel een zeer effectieve anticonceptiemethode toepassen en moeten bereid zijn deze voorzorgsmaatregelen gedurende 6 maanden na de laatste dosis onderzoeksgeneesmiddel voort te zetten;
- Niet-gesteriliseerde mannen die seksueel actief zijn met een vrouwelijke partner die kinderen kan krijgen moeten vanaf Dag 1 tot en met 90 na de laatste dosis een zeer effectieve anticonceptiemethode toepassen

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Alle volgende redenen zouden de proefpersoon uitsluiten van deelname aan het onderzoek:

- Proefpersonen die gefaald hebben op meer dan 2 eerdere systemische behandelingen voor maligne mesothelioom in een gevorderd stadium;
- Die eerder enig monoklonaal antilichaam hebben ontvangen tegen CTLA-4, geprogrammeerde celdood 1 (PD1) of geprogrammeerde celdood 1 ligand 1 (PD-L1);
- Een voorgeschiedenis van chronische inflammatoire of auto-immuunziekte
- Actieve, onbehandelde metastase van het centrale zenuwstelsel (CZS)
- Een ernstige ongecontroleerde medische aandoening of actieve infectie that de mogelijkheid van inname van onderzoeksmedicatie voor de proefpersoon belemmert, zoals condities die geassocieerd worden met frequente diarree
- Een voorgeschiedenis van andere maligne tumoren tenzij de proefpersoon gedurende ten minste 3 jaar ziektevrij is geweest. Een voorgeschiedenis van niet-invasieve kanker (zoals carcinoom in situ [CIS] dat is gereseceerd) is toegestaan;
- Zwanger zijn of borstvoeding geven ten tijde van de toestemming;
- Elke aandoening die het begrijpen of geven van informatie en toestemming en naleving van de vereisten van dit protocol zou belemmeren;
- Actieve of voorgeschiedenis van diverticulitis. N.B. diverticulose is toegestaan;
- Actieve of voorgeschiedenis van inflammatoire darmziekte (bijv. colitis, ziekte van Crohn), prikkelbaredarmziekte, coeliakieziekte of andere ernstige chronische gastro-intestinale aandoeningen in verband met diarree. Actieve of voorgeschiedenis van systemische lupus erythematosus of de ziekte van Wegener;
- Voorgeschiedenis van sarcoïdosesyndroom;
- Als de proefpersoon op dit moment systemische corticosteroïden of andere immunosuppressiva ontvangt of een medische aandoening heeft waarvoor chronisch gebruik van corticosteroïden nodig is.
- Proefpersonen dienen binnen één maand vóór het starten met de behandeling met tremelimumab niet te zijn gevaccineerd met levende verzwakte vaccins;
- De laatste dosis van eerdere chemotherapie of bestraling (met uitzondering van palliatieve radiotherapie) werd minder dan 2 weken vóór randomisatie ontvangen;
- Elke onopgeloste toxiciteit NCI CTCAE Graad * 2 van eerdere antikankerbehandeling;
- Elke aandoening die, naar de mening van de onderzoeker, de evaluatie van het onderzoeksproduct of interpretatie van de veiligheid van de proefpersoon of resultaten van het onderzoek zou verstoren;

- Gelijktijdige deelname aan een andere klinische trial of ontvangst van een onderzoeksgeneesmiddel in de afgelopen 4 weken (deelname aan de overlevingsfollow-up periode van een onderzoek is geen exclusie criterium);
- Werknemers in het onderzoekscentrum die rechtstreeks bij de uitvoering van het onderzoek zijn betrokken of naaste familieleden van alle dergelijke personen.
- Proefpersonen met een geschiedenis van overgevoeligheid op bestanddelen van vergelijkbare biologische samenstelling als tremelimumab of een ander onderdeel van het produkt

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	22-11-2013
Aantal proefpersonen:	32
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	tremelimumab

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum:	11-07-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-08-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-11-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-12-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-02-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-02-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-03-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-04-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United

(Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 01-09-2014

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 04-03-2015

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 06-03-2015

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 16-09-2015

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

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

ID

EUCTR2012-003524-21-NL

Register

ClinicalTrials.gov

CCMO

ID

NCT01843374

NL44425.060.13