

Een open label, gerandomiseerd, fase-3 onderzoek naar nivolumab of chemotherapie bij proefpersonen met gerecidiveerde kleincellige longkanker na platinagebaseerde, eerstelijns chemotherapie.

Gepubliceerd: 11-08-2015 Laatste bijgewerkt: 19-04-2024

Bij patiënten met kleincellige longkanker is het onderzoeksdoel het vergelijken van de algehele overleving bij patiënten met nivolumab ten opzichte van patiënten met topotecan, nadat deze behandeld zijn met platinagebaseerde eerstelijns...

Ethische beoordeling	Afgewezen
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON42328

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CA209-331

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

Kleincellige longkanker

Aandoening

neoplasms in the lung

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Bristol-Myers Squibb

Overige ondersteuning: Bristol-Myers Squibb (Sponsor)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Chemotherapie, Kleincellige longkanker, Nivolumab

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Vergelijken van de algehele overleving van nivolumab met die van topotecan bij proefpersonen met gerecidiveerde SCLC na voorafgaande platinagebaseerde eerstelijns chemotherapie. (De algehele overleving is het percentage van mensen in een klinisch onderzoek dat nog in leven is voor een bepaalde periode nadat zij werden gediagnosticeerd met of begonnen aan de behandeling voor een ziekte, zoals kanker.)

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire doelen zijn de volgende:

Vergelijken van de progressievrije overleving van nivolumab ten opzichte van topotecan.

Vergelijken van het objectieve responspercentage van nivolumab ten opzichte van topotecan. (Objectief responspercentage: het percentage patiënten bij wie de kanker vermindert of verdwijnt na behandeling.)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

A209-331 is een multicentrisch fase 3-onderzoek met volwassen patiënten met gerecidiveerde kleincellige longkanker (Small Cell Lung Cancer, SCLC) die voorafgaand behandeld zijn met platinagebaseerde chemotherapie. Het onderzoek richt zich op een experimenteel geneesmiddel genaamd nivolumab, enkelvoudig toegediend bij patiënten, of de patiënten krijgen topotecan.

Longkanker is de op één na meest voorkomende vorm van kanker in het VK en de meest voorkomende oorzaak van kankergerelateerd overlijden bij mannen en vrouwen. Nadat patiënten met kleincellige longkanker behandeld zijn met platinagebaseerde eerstelijns therapie, ervaart ongeveer 80% van deze patiënten ziekteprogressie. Patiënten met ziekteprogressie worden opnieuw behandeld met ofwel therapie met een platinadoublet, ofwel topotecan. Ondanks deze behandeling is het mediane algehele overlevingscijfer slechts 10 maanden. Daarom is er voor patiënten met gerecidiveerde kleincellige longkanker een grote onbeantwoorde medische behoefte aan verdere behandeling.

Nivolumab is een nieuw type immunotherapiegeneesmiddel dat het lichaamseigen immuunsysteem stimuleert bij het aanvallen van kankercellen. Het is werkzaam door het blokkeren van een eiwit op de lichaamseigen immuuncellen, PD1 genaamd, waardoor het immuunsysteem tumoren als lichaamsvreemd kan herkennen en aanvallen.

De hypothese van dit onderzoek is dat patiënten met kleincellige longkanker dankzij nivolumab een verbetering in algehele overleving kunnen ervaren door de waargenomen immuunreactie.

Er nemen ongeveer 480 patiënten deel aan dit onderzoek. 16 hiervan komen uit Nederland.

Doel van het onderzoek

Bij patiënten met kleincellige longkanker is het onderzoeksdoel het vergelijken van de algehele overleving bij patiënten met nivolumab ten opzichte van patiënten met topotecan, nadat deze behandeld zijn met platinagebaseerde eerstelijns chemotherapie.

Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerd open label-onderzoek met twee groepen volwassen patiënten met gerecidiveerde kleincellige longkanker, voorafgaand behandeld met platinagebaseerde eerstelijns chemotherapie.

Patiënten ondergaan het onderzoek in drie fasen: screening, behandeling en opvolging.

Screening:

Patiënten ondergaan verschillende procedures om te bepalen of zijn in aanmerking komen voor het onderzoek. Alle geschikte patiënten worden

willekeurig ingedeeld voor een actieve behandeling met nivolumab of topotecan. Patiënten worden toegewezen aan een behandeling op basis van hun reactie op eerstelijnsbehandeling en ook op basis van aanwezigheid van hersentumoren.

Behandeling:

Nivolumab is een immunotherapiegeneesmiddel. Nivolumab werkt door het blokkeren van een lichaamseigen substantie, PD-L1 genaamd. PD-L1 (programmed death, geprogrammeerd overlijden) is een type eiwit dat op het oppervlak van bepaalde kankercellen gevonden wordt. Topotecan is op dit moment goedgekeurd in Nederland voor de behandeling van kleincellige longkanker.

Proefpersonen die nivolumab (groep A) ontvangen, krijgen nivolumab op Dag 1 van een 14-daagse cyclus als IV infusie gedurende 30 minuten toegediend. Deze patiënten ontvangen een dosis van 240 mg.

Patiënten die topotecan ontvangen (groep B), krijgen op Dag 1-5 van een 21-daagse cyclus dagelijks topotecan toegediend. Deze patiënten ontvangen een dosis van 1,5 mg/m² per cyclus.

De behandeling zal voortduren tot ziekteprogressie, onacceptabele toxiciteit, intrekking van de toestemming, verlies van de patiënt voor opvolging of beëindiging van het onderzoek.

Opvolging:

Na behandeling nemen alle proefpersonen deel aan de opvolgingsfase van het onderzoek. Proefpersonen leggen in de eerste 4 maanden na het beëindigen van de behandeling 2 bezoeken af. De resterende opvolgingsbezoeken kunnen telefonisch worden uitgevoerd en vinden elke 3 maanden plaats. De duur van het onderzoek is naar verwachting 22,5 maanden, waaronder een minimale opvolgingsfase van 11,5 maanden. Deze studie zal eindigen als de analyse van de overleving is voltooid.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De medische interventies voor dit onderzoek omvatten zowel nivolumab als topotecan. Alle stoffen worden door het bedrijf van de sponsor geleverd. Elke proefpersoon zal worden behandeld in een van volgende groepen: Arm A: Nivolumab: intraveneuze infusie van 240 mg, toegediend op Dag 1 van een 14-daagse cyclus. Arm B: Topotecan: eenmaal daags een intraveneuze infusie van 1,5 mg/m² op Dag 1-5 van een 21-daagse cyclus.

Inschatting van belasting en risico

Binnen het onderzoek zal van patiënten worden verwacht dat ze meermaals het centrum bezoeken voor lichamelijke onderzoeken, meting van vitale functies (inclusief niveaus van zuurstofverzadiging), bloedtests voor veiligheidsbeoordeling, zwangerschapstests (voor vrouwen die zwanger kunnen worden) en controle op bijwerkingen. Verder ondergaan patiënten om de 6 weken (van week 6 tot week 30) en vervolgens om de 12 weken een radiografische beoordeling van de tumoren (door CT of MRI) tot ziekteprogressie of beëindiging van de behandeling, afhankelijk van wat later optreedt. Bij bepaalde bezoeken

zal ook bloed worden afgenomen voor onderzoeksdoeleinden (onderzoek naar FK, immunogeniciteit en biomarkers).

De frequentie van de bezoeken en het aantal procedures dat tijdens dit onderzoek wordt uitgevoerd, worden over het algemeen beschouwd als meer dan de standaardbehandeling. Deze procedures worden door daarin opgeleide medisch deskundigen uitgevoerd en alles zal in het werk worden gesteld om eventueel ongemak of risico's voor de patiënt tot een minimum te beperken. Behandelingen tegen kanker hebben vaak bijwerkingen, die soms levensbedreigend zijn. Er zal een onafhankelijke toezichtscommissie voor gegevens (Data Monitoring Committee, DMC) worden gebruikt in dit onderzoek.

Contactpersonen

Publiek

Bristol-Myers Squibb

Uxbridge Business Park Sanderson Road
Uxbridge, Middlesex UB81DH
NL

Wetenschappelijk

Bristol-Myers Squibb

Uxbridge Business Park Sanderson Road
Uxbridge, Middlesex UB81DH
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Ondertekende schriftelijke informatie- en toestemmingsverklaring

a) Proefpersonen moeten volgens de regelgevende en institutionele richtlijnen een door een institutionele toetsingsraad (Institutional Review Board, IRB)/institutionele ethische commissie (Institutional Ethics Commission, IEC) goedgekeurde schriftelijke geïnformeerde toestemming hebben ondertekend en gedateerd. Dit moet worden verkregen voorafgaand aan de uitvoering van protocolgerelateerde procedures die geen deel uitmaken van de normale zorg voor de proefpersoon.

b) De proefpersonen moeten bereid en in staat zijn om zich te houden aan geplande bezoeken, het behandelingsschema, laboratoriumtests, en andere eisen van het onderzoek.;Doelpopulatie

a) Histologisch of cytologisch bevestigde kleincellige longkanker.

b) Er moet sprake zijn van recidive of progressie na platinagebaseerde eerstelijns chemotherapie of bestralingstherapie voor de behandeling van kleincellige longkanker in een gelimiteerd of voortgeschreden ziektestadium:

i) Proefpersonen moeten ten minste 4 cycli platinagebaseerde eerstelijns chemotherapie hebben ondergaan in het gelimiteerde of voortgeschreden stadium, of bij minder dan 4 cycli een beste algehele respons (best overall respons, BOR) hebben gehad van een gedeeltelijke of complete respons na beëindiging van chemotherapie.

ii) Proefpersonen moeten slechts 1 voorafgaand regime van platinagebaseerde eerstelijnsbehandeling hebben ondergaan.

d) Evalueerbare ziekte door CT/magnetische kernresonantie (magnetic resonance imaging, MRI) volgens criteria van RECIST 1.1.

e) De proefpersoon moet ziekteprogressie hebben getoond op basis van ten minste één tumorbeoordeling, uitgevoerd na beëindiging van chemotherapie en voorafgaand aan randomisatie. De uitgevoerde tumorbehandelingen tijdens de screening worden gebruikt als baseline voor werkzaamheidsbeoordelingen.

f) Voor biomarkerbeoordeling moet(en) een in formaline gefixeerd en in paraffine ingebed tumorweefselblokje of onbevleete sneden van het tumormonster (gearchiveerd of recent) beschikbaar zijn, als beschreven in paragraaf 5.6.1. Stalen moeten voorafgaand aan randomisatie ontvangen zijn door het centrale laboratorium. Biopsie via excisie, incisie of kernnaald. Dunne naald-aspiratie is onvoldoende.

g) Prestatiestatus 0 of 1 volgens de Oostelijke Coöperatieve Groep voor Oncologie (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG).

h) Opnieuw inschrijven van proefpersonen: In dit onderzoek is het toegestaan een proefpersoon die het onderzoek heeft stopgezet als *verloren voorafgaand aan behandeling* (d.w.z. proefpersoon werd niet gerandomiseerd of behandeld) opnieuw in te schrijven nadat daarvoor toestemming is verkregen van de medische monitor. Indien een proefpersoon opnieuw wordt ingeschreven, moet hij of zij opnieuw een toestemmingsformulier ondertekenen. Alleen de screeningsprocedures die uitgevoerd zijn buiten het in het protocol beschreven tijdvenster (bv. > 28 dagen) moeten worden herhaald.

i) Voorafgegane bestralingstherapie of radiochirurgie aan de metastasen in de hersenen of

het bot moet ten minste 2 weken voor de randomisatie beëindigd zijn.;3. Leeftijd en vruchtbaarheidsstatus

a) Mannen en vrouwen, 18 jaar en ouder

b) Vrouwen die kinderen kunnen krijgen (women of childbearing potential, WOCBP) moeten een negatief testresultaat hebben op een zwangerschapstest op serum of urine (met een minimale gevoeligheid van 25 IE/L of equivalente eenheden betahumaan chorionisch gonadotrofine) binnen 24 uur voorafgaand aan de start van inname van het onderzoeksgeneesmiddel.

c) Vrouwen mogen geen borstvoeding geven.

d) WOCBP moeten instemmen met het volgen van de instructies voor het gebruik van anticonceptiemethode(n) voor de duur van de behandeling met nivolumab plus 5 halfwaardetijden van nivolumab (halfwaardetijd tot 25 dagen) plus 30 dagen (de duur van de ovulatiecyclus) voor een totaal van 23 weken na het beëindigen van de behandeling (voor proefpersonen met behandeling in groep A).

WOCBP moeten ook instemmen met het volgen van de instructies voor het gebruik van anticonceptiemethode(n) voor de duur van de behandeling plus 5 halfwaardetijden van chemotherapie plus 30 dagen (de duur van de ovulatiecyclus) voor een totaal van 30 dagen na het beëindigen van de behandeling of een duur aangegeven op de lokale labels van de ontvangen geneesmiddelen voor chemotherapie, afhankelijk van wat langer is (voor proefpersonen met behandeling in groep B).

e) Mannen die seksueel actief zijn met WOCBP moeten instemmen met het volgen van de instructies voor het gebruik van anticonceptiemethode(n) voor de duur van de behandeling met nivolumab plus 5 halfwaardetijden van nivolumab plus 90 dagen (de duur van spermaherstel) voor een totaal van 31 weken na het beëindigen van de behandeling (voor proefpersonen met behandeling in groep A).

Mannen die seksueel actief zijn met WOCBP moeten ook instemmen met het volgen van de instructies voor het gebruik van anticonceptiemethode(n) voor de duur van de behandeling met chemotherapie plus 5 halfwaardetijden van chemotherapie plus 90 dagen (de duur van spermaherstel) voor een totaal van 90 dagen

f) Mannen die geen zaadcellen (meer) hebben en WOCBP die nooit heteroseksueel actief zijn, worden van de anticonceptiemaatregelen vrijgesteld. Zij moeten echter toch de zwangerschapstesten ondergaan die in deze rubrieken worden beschreven.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Uitzonderingen doelziekte

a) Actieve symptomatische metastasen aan het centrale zenuwstelsel (central nervous system, CNS). Proefpersonen komen in aanmerking als de CNS-metastasen werden behandeld en de proefpersonen zich neurologisch terug op de baseline bevinden (behalve residuale tekenen of symptomen van de CNS-behandeling) gedurende ten minste 2 weken voorafgaand aan de randomisatie. Bovendien mogen de proefpersonen ofwel geen corticosteroïden gebruiken, of een stabiele of dalende dosis van minder dan of gelijk aan 10 mg prednisolon per dag (of equivalent) gebruiken gedurende ten minste 2 weken voorafgaand aan de inschrijving.

2. Medische voorgeschiedenis en gelijktijdig optredende ziekten

- a) Vrouwen die kinderen kunnen krijgen of borstvoeding geven
- b) Gedocumenteerde carcinomateuze hersenvliesontsteking
- c) Proefpersonen met een actieve gekende of vermoedelijke auto-immuunziekte. Proefpersonen met een auto-immuun paraneoplastisch syndroom dat gelijktijdig immunosuppressieve behandeling nodig heeft, zijn uitgesloten. Proefpersonen met type I diabetes mellitus, hypothyreoïdie waarvoor enkel hormoonsubstitutie nodig is, huidaandoeningen (zoals vitiligo, psoriasis of alopecia) waarvoor geen systemische behandeling nodig is of aandoeningen waarvan wordt verwacht dat ze zonder externe reactiesterter niet opnieuw zullen optreden, mogen echter wel in het onderzoek worden opgenomen.
- d) Proefpersonen met een aandoening die systemisch moet worden behandeld met ofwel corticosteroïden (> 10 mg dag prednisolon of gelijkwaardig) of andere immunosuppressieve medicatie in de 14 dagen voorafgaand aan randomisatie. Corticosteroïden met een minimale systemische absorptie (geïnhaleerde of topische steroïden of als beschreven in paragraaf 3.4.3) en bijniervervangende steroïden aan > 10 mg per dag prednison of gelijkwaardig zijn toegestaan indien er geen actieve auto-immuunziekte is.
- e) Voorafgaande behandeling met een anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CD137, of anti-CTLA-4 antilichaam (inclusief ipilimumab of enig ander antilichaam of geneesmiddel dat specifiek gericht is op T-cel co-stimulatie of checkpoint signaalpaden).
- f) Voorafgaande behandeling met topotecan of amrubicin.
- g) Interstitiële longziekte die symptomatisch is of de detectie of het beheer van verdachte geneesmiddelgerelateerde pulmonaire toxiciteit kan storen.
- h) Alle aan voorgaande antikankertherapieën toegeschreven toxiciteit, behalve alopecia en vermoeidheid, moeten zijn afgenomen tot graad 1 volgens de Gemeenschappelijke toxiciteitscriteria voor bijwerkingen van het Nationaal Kankerinstituut (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria for Adverse Events, NCI CTCAE, versie 4) of baseline voordat het onderzoeksgeneesmiddel wordt toegediend. Proefpersonen met aan voorgaande antikankertherapieën toegeschreven toxiciteit die naar verwachting niet zal afnemen en resulteerde in langdurige sequelae, zoals neuropathie na platinagebaseerde therapie, mogen deelnemen.
- i) Andere actieve maligniteit die een gelijktijdige ingreep vereist
- j) Proefpersonen met voorafgaande maligniteiten (behalve niet-melanome huidkankers en de volgende in-situ kankers: blaas, maag, dikke darm, baarmoederslijmvlies, cervicaal/dysplasie, melanoom of borsten) tenzij ten minste 2 jaar voorafgaand aan toetreding tot het onderzoek een volledige remissie werd bereikt EN er geen bijkomende behandeling nodig is tijdens de onderzoeksperiode.
- k) Een bekende medische aandoening die volgens de onderzoeker het risico bij deelname aan het onderzoek of bij toediening van het onderzoeksgeneesmiddel kan verhogen of de interpretatie van de veiligheidsresultaten kan verstoren.
- l) Behandeling met enige vorm van chemotherapie, biofarmaca tegen kanker of experimentele therapie in de 28 dagen voorafgaand aan de eerste toediening van het onderzoeksgeneesmiddel (proefpersonen met voorgaande cytotoxische of onderzoeksgeneesmiddelen < 4 weken voor de behandeling kunnen in aanmerking komen na bespreking tussen onderzoeker en sponsor, indien de toxiciteit van de voorgaande behandeling is afgenomen tot Gemeenschappelijke toxiciteitscriteria (Common Toxicity Criteria, CTC) graad 1).

m) Belangrijke chirurgie of significant traumatisch letsel dat ten minste 4 dagen voorafgaand aan de eerste toediening van het onderzoeksgeneesmiddel niet hersteld is.;3. Resultaten lichamelijk onderzoek en laboratoriumtesten

a) Positieve test voor hepatitis B-virus-oppervlakteantigeen (HBV sAg) of hepatitis C-virus ribonucleïnezuur (HCV-antilichaam) die acute of chronische infectie aangeeft

b) Gekende voorgeschiedenis van positief testen voor humaan immunodeficiëntievirus (hiv) of bekend verworven immunodeficiëntiesyndroom (aids).

c) Inadequate hematologiefunctie gedefinieerd door

i) Witte bloedcellen $< 2000/\text{mm}^3$

ii) Absoluut aantal neutrofielcellen $< 1000/\text{mm}^3$ of

iii) Aantal bloedplaatjes $< 100.000/\text{mm}^3$, of

iv) Hemoglobinewaarde $< 9 \text{ g/dl.}$.;d) Inadequate hepatische functie gedefinieerd door een van de volgende:

i) Totaal bilirubineniveau $\times 2,5$ keer de maximale normale limiet of

ii) Niveaus van aspartaataminotransferase (AST) en alanine-aminotransferase (ALT) $\times 2,5$ keer de maximale normale limiet of $\times 5$ keer de maximale normale limiet bij aanwezigheid van levende metastasen. ;4. Allergieën en bijwerkingen

a) Voorgeschiedenis van allergie of overgevoeligheid voor een of meer

onderzoeksgeneesmiddelen of bestanddelen daarvan.;5. Overige exclusiecriteria

a) Gevangenen of proefpersonen die onvrijwillig gevangen zitten

b) Proefpersonen die verplicht worden vastgehouden voor behandeling van een psychiatrische of lichamelijke aandoening (bijvoorbeeld een infectieziekte)

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Zal niet starten
Aantal proefpersonen:	16

Type: Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Hycamtin
Generieke naam:	Topotecan
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Opdivo
Generieke naam:	Nivolumab
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-08-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Afgewezen	
Datum:	21-12-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

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

ClinicalTrials.gov

CCMO

ID

EUCTR2015-001097-18-NL

NCT02481830

NL53917.042.15