

Gerandomiseerd, dubbel-blind, multicenter, fase 3 studie die Veliparib met carboplatin en paclitaxel vergelijkt met placebo met carboplatin en paclitaxel in niet eerder behandelde gevorderde of gemetastaseerde niet-kleincellig longkanker van het plaveiselcel type

Gepubliceerd: 13-06-2014 Laatste bijgewerkt: 25-03-2025

Het primaire doel van dit onderzoek is om te bepalen of de toevoeging van veliparib aan carboplatine en paclitaxel de algemene overleving in de groep van huidige rokers verbetert vergeleken met de toevoeging van placebo aan carboplatine en...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Ademhalingsorgaan- en mediastinale neoplasmata maligne en niet-gespecificeerd
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON44246

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

M11-089

Aandoening

- Ademhalingsorgaan- en mediastinale neoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

plaveiselcelcarcinoom niet kleincellig, uitgezaaide longkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: AbbVie

Overige ondersteuning: AbbVie B.V.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: PARP remmer, plaveiselcel niet-kleincellig longkanker

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

Algehele Overleving in de groep van huidige rokers; Tijd tot overlijden, vanaf randomisatie

Secundaire uitkomstmaten

Algehele Overleving in de gehele populatie.

Progressie-vrije Overleving in de groep van huidige rokers en Progressie-vrij

Overleving in de gehele groep patiënten: aantal dagen randomisatie tot progressieve ziekte of overlijden.

Objectieve Response Percentage in de groep huidige rokers en Objectieve

Response Percentage in de gehele groep patiënten: deel van de patiënten met volledige of gedeeltelijke response.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De meeste NSCLC patiënten krijgen de diagnose in een gevorderd stadium, met een slechte prognose. De huidige standaardtherapie voor NSCLC biedt een tijd tot progressie van 4 tot 6 maanden en een algehele overleving van 10 tot 12 maanden.

Veliparib is een PARP remmer. PARP is een nucleair enzym dat DNA schade herkent en DNA kan repareren. De remming van PARP resulteert in een minder efficiënte reparatie van DNA met als gevolg een DNA beschadiging. Omdat kankercellen genetisch onstabiel zijn, zijn deze cellen gevoeliger dan normale weefsels voor cytotoxiciteit geïnduceerd door DNA beschadigde middelen en PARP-remmers. Voorlopige gegevens van een fase 2 studie laten een verbetering zien van de mediane progressievrije overleving van ongeveer 2 maanden en een verbetering in de algehele overleving van > 2 maanden onder 76 plaveiselcel NSCLC patiënten die behandeld zijn met veliparib. Dit suggereert dat de toevoeging van veliparib aan carboplatin en paclitaxel de uitkomst van patiënten met gevorderd of gemetastaseerd niet-kleincellig longcarcinoom kan verbeteren.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van dit onderzoek is om te bepalen of de toevoeging van veliparib aan carboplatine en paclitaxel de algemene overleving in de groep van huidige rokers verbetert vergeleken met de toevoeging van placebo aan carboplatine en paclitaxel, in patiënten met een niet eerder behandeld, lokaal gevorderd en gemetastaseerd NSCLC.

Het secundaire doel van dit onderzoek is om de effecten te bepalen van veliparib in combinatietherapie op: algemene overleving in de gehele populatie patiënten, progressie-vrije overleving in de groep van huidige rokers, progressie-vrije overleving in de gehele populatie patiënten, objectieve responspercentage in de groep van huidige rokers en het objectieve responspercentage in de gehele populatie patiënten.

De tertiaire doelstellingen zijn de duur van de totale response, de kwaliteit van leven te beoordelen (zoals beoordeeld door de European Quality of Life-5 Afmetingen [EQ-5D-5L], EORTC-QLQ-C30 en EORTC-LC13 vragenlijsten) en ECOG-score.

Onderzoeksopzet

Dit is een fase 3, gerandomiseerd, dubbelblind, multicenter onderzoek om de effectiviteit, veiligheid en tolerantie te evalueren van veliparib plus carboplatin en paclitaxel versus placebo plus carboplatin en paclitaxel in niet

eerder behandelde patiënten met gemetastaseerde of gevorderde plaveiselcel NSCLC. Ongeveer 975 patiënten zullen aan dit onderzoek meedoen bij ongeveer 250 ziekenhuizen. Patiënten worden gerandomiseerd via een 1:1 ratio voor veliparib 120 mg BID of placebo BID. De randomisatie van patiënten wordt beïnvloed door het stadium van de tumor, (lokaal gevorderd versus gemetastaseerd) rokersgeschiedenis (huidige roker versus nooit gerookt versus ex-roker), ECOG performance status (0 versus 1) en regio (West-Europa/Australië/Verenigde Staten versus Oost-Europa/Rusland).

Onderzoeksproduct en/of interventie

Screeningprocedures, kwaliteit van leven bepaling zal binnen 21 dagen en baseline radiografische tumor beoordeling binnen 28 dagen plaatsvinden voor de start van de behandeling op C1D-2 (de eerste dag dat veliparib/placebo wordt toegediend). De dosering van orale veliparib/placebo begint 2 dagen voor de start van het carboplatin/paclitaxel infuus op C1D-2 en zal t/m C1D5 aanhouden gedurende tweemaal daags (7 opeenvolgende dagen). Alle patiënten ontvangen op Dag 1 van iedere cyclus een IV infuus met carboplatin (AUC 6 mg/mL/min) en paclitaxel (200 mg/m²). Patiënten ontvangen veliparib/placebo in combinatie met carboplatin/paclitaxel tot maximaal 6 behandelcycli, totdat een onacceptabele toxiciteit optreedt of tot aan radiografische progressie. Patiënten die 6 behandelcycli doorlopen hebben worden daarna iedere 6 weken gevolgd voor assessment tot 1 jaar na de start van de behandeling (C1D-2), daarna elke 12 weken. De assessments gaan door tot radiografische progressie, stopzetting van het onderzoek voor een andere behandeling voor kanker of overlijden. Radiografische tumor beoordeling vindt plaats tijdens baseline, voorafgaand aan C3D1, voorafgaand aan C5D1, elke 6 weken tot 1 jaar na start van de behandeling (C1D-2) en daarna elke 12 weken. Alle patiënten die hun laatste visite <30 dagen na laatste dosering van het onderzoeksgeneesmiddel hebben, krijgen na ongeveer 30 dagen na de laatste visite een Follow-up Visite. Overlevingsinformatie wordt verzameld via het eCRF gedurende een 2 maandelijks interval beginnend op de datum van de progressie en houdt aan tot het overlijden, de patiënt niet meer te bereiken is voor follow-up of tot AbbVie het onderzoek beëindigt.

Inschatting van belasting en risico

De extra last voor de patiënt bestaat uit extra bezoeken aan het ziekenhuis, tweemaal een ECG, extra bloedafnames naast de standaard veiligheids-lab afnames. Daarnaast moet de patiënt 3 vragenlijsten invullen bij de meeste bezoeken. De progressie van de ziekte wordt elke 6 weken gemeten tot 1 jaar na de start van de behandeling (C1D-2) en daarna iedere 12 weken.

De patiënt ontvangt veliparib/placebo in combinatie met carboplatin/paclitaxel gedurende 6 behandelcycli, totdat een onacceptabele toxiciteit optreedt of tot aan radiografische progressie. Daarna komen de patiënten in een nabehandelingsfase met beoordelingen elke 6 weken tot 1 jaar en daarna elke 12 weken.

Risico*s in dit onderzoek omvatten toxiciteit van de toevoeging van veliparib aan de standaardtherapie.

De eerste veiligheidsdata uit een geblindeerde, gerandomiseerde Fase 2 studie van de voorgestelde combinatietherapie bij gevorderde NSCLC laten lage getallen zien van extra toxiciteit (verhoogde Leukopenie <15% en verhoogde Neutropenie <10%) en zonder compromis aan de levering van carboplatin en paclitaxel.

De standaard klinische praktijken zijn goed om de toxiciteit van carboplatin + paclitaxel te behandelen. Andere potentiële risico*s van veliparib, geïdentificeerd tijdens preklinische studies of gebaseerd op het farmacologische mechanisme, maar nog niet bevestigd in klinische studies moeten ook overwogen worden. Dit zijn: aanvallen, veranderingen in de testikels / eierstokken, toxiciteit voor de zich ontwikkelende foetus en secundaire tumoren

Contactpersonen

Publiek

AbbVie

Wegalaan 9
Hoofddorp 2132JD
NL

Wetenschappelijk

AbbVie

Wegalaan 9
Hoofddorp 2132JD
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. Patiënten zijn ≥ 18 jaar.
2. Levensverwachting >12 weken (volgens klinische beoordeling van de onderzoeker)
3. Patiënten moeten cytologisch of histologisch bevestigde plaveiselcel NSCLC hebben. Patiënten met tumoren met gemende histologie zijn toegestaan mits de tumor hoofdzakelijk plaveiselcel histologie heeft en geen tumorcellen bevat die kleincellig zijn. Als cytologie wordt gebruikt voor de diagnose, moet het monster eenduidig en hoofdzakelijk plaveiselcel NSCLC zijn. Patiënten moeten in het bezit zijn van een rapport van de patholoog die de plaveiselcel NSCLC bevestigt en welke beschikbaar is voor verzameling door de sponsor.
4. Patiënten moeten een gevorderd of gemetasteerde niet-kleincellig longcarcinoom hebben dat niet in aanmerking komt voor chirurgische resectie of bestraling met curatieve intentie op het moment van studie screening. Patiënten met recidiverende plaveiselcel NSCLC na een chirurgische behandeling die niet in aanmerking komen voor chirurgische resectie of bestraling met curatieve intentie komen in aanmerking.
5. Patiënten moeten ten minste 1 dimensionale meetbare NSCLC laesie op een CT-scan hebben, als omschreven bij RECIST (versie 1.1).
6. Patiënt moet instemmen om een gearchiveerde monster van een plaveiselcel NSCLC laesie (primaire of metastatische) af te staan voor biomarker analyse.
7. Patiënt mag geen geschiedenis hebben van hersenmetastasen of het bewijs van CNS tumoren bij de screening assessment. Patiënten met tekenen of symptomen van CNS betrokkenheid moeten een scan ondergaan om afwezigheid van CNS metastasen te bevestigen.
8. Patient moet een Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance score hebben van 0-1.
9. Patiënt moet in staat zijn om orale medicatie in te nemen.
10. Patiënten met een vochtretentie, zoals ascites of pleuravocht, kunnen worden toegelaten indien de arts dit goed acht.
11. Patiënten moeten voldoende beenmerg-, nier- en leverfunctie hebben als volgt:
 - Beenmerg: het aantal neutrofielen (ANC) $\geq 1500/\text{mm}^3$ ($1.5 \times 10^9/\text{L}$); Bloedplaatjes $\geq 100,000/\text{mm}^3$ ($100 \times 10^9/\text{L}$); Hemoglobine $\geq 9.0 \text{ g/dL}$ (5.6 mmol/L);
 - Nierfunctie: serum berekende creatineklaring $> 50 \text{ mL/min}$ volgens de Cockcroft en Gault vergelijking of een urine creatinineklaring van $>50 \text{ mL/min}$;
 - Verminderde functie AST en ALT: $\leq 2.5 \times \text{ULN}$ tenzij leveruitzaaiingen aanwezig zijn, dan AST en ALT $\leq 5.0 \times \text{ULN}$; bilirubine $\leq 1.5 \times \text{ULN}$; of patiënten met het Syndroom van Gilbert kan een bilirubine $\geq 1.5 \times \text{ULN}$ zijn.
12. Vrouwelijke en mannelijke patiënten in de vruchtbare leeftijd, en/of hun partners, moeten anticonceptie gebruiken tot ten minste 6 maanden na de behandeling met paclitaxel.

Mannelijke patiënten en hun vrouwelijke partner(s) moeten ten minste een van de volgende methoden van anticonceptie beoefenen. Vrouwelijke patiënten moeten of postmenopauzaal zijn gedurende 1 jaar of chirurgisch steriel (bilaterale afbinden van de eileiders, bilaterale ovariëctomie of hysterectomie) of de vrouwelijke patiënt en haar mannelijke partner(s) moeten ten minste één van de volgende methoden van anticonceptie beoefenen:

- Totale onthouding van geslachtsgemeenschap (als dit de voorkeur van de patiënt is en zijn/haar normale levenswijze is; minimaal een complete menstruele cyclus voor toediening van studiemedicatie en tot en met 6 maanden na behandeling);
- Gesteriliseerde patiënt en/of partner(s);
- hormonale anticonceptiva (orale, parenterale of transdermale) gedurende ten minste 90 dagen voorafgaand aan de toediening van het onderzoeksgeneesmiddel) gebruikt door de patiënt of de vrouwelijke partner(s) van de patiënt;
- Spiraaltje gebruikt door de patiënt of de vrouwelijke partner(s) van de patiënt;
- dubbele-barrière methode (condooms, anticonceptie-spons, diafragma of vaginale ring met zaaddodend gelei of crèmes) gebruikt door de patiënt of de vrouwelijke partner(s) van de patiënt.; Als hormonale anticonceptiva worden gebruikt, moeten het specifieke anticonceptiemiddel zijn gebruikt gedurende ten minste 90 dagen voorafgaand aan de toediening van het onderzoeksgeneesmiddel. Als de patiënt of de vrouwelijke partner(s) van de patiënt op dit moment een hormonaal anticonceptiemiddel gebruikt, moet ze ook een barrière methode gebruiken tijdens deze studie en gedurende 6 maanden (of volgens lokale bijsluiters) na het einde van de studiemedicatie.

Vrouwelijke patiënten moeten een negatieve zwangerschapstest hebben bij de screening op een serumspecimen verkregen binnen 21 dagen voorafgaand aan de eerste toediening van het onderzoeksgeneesmiddel en voorafgaand aan de dosering op C1D-2 met een urinemonster tenzij de serum zwangerschapstest werd verzameld binnen 7 dagen na C1D-2. 13. Patiënten moeten in staat zijn om de regels zoals beschreven in het protocol te begrijpen en op te volgen en moeten in staat zijn om toestemming voor deelname te verlenen voorafgaand aan de initiatie of elke andere screening- of studie specifieke procedures.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Patiënt heeft een bekende overgevoeligheid voor Paclitaxel of andere geneesmiddelen geformuleerd met gepolyethoxyleerd ricinusolie (Cremophor).
2. Patiënt heeft een bekende overgevoeligheid voor een platina bevattend middel
3. Patiënt heeft perifere neuropathie $\geq$ graad 2.
4. Patiënt heeft niet-plaveiselcel NSCLC, of een bekende EGFR mutatie van exon 19 deletie of L858R mutation in exon 21, of een bekende ALK mutatie. Volgens de NCCN richtlijnen moeten EGFR en ALK getest worden in patiënten met plaveiselcel NSCLC die nooit hebben gerookt of in het geval van kleine biopsie monsters (beoordeelt door de onderzoeker) of niet eenduidige histologie. Zulke patiënten moeten onderzocht worden om de afwezigheid van de EGFR mutatie of de ALK mutatie te bevestigen volgens de lokale standaard zorg voor aanvang van de studie.
5. Patiënt heeft een voorgeschiedenis van een insult binnen 12 maanden voor aanvang van de studie.

6. Patiënt heeft eerder cytotoxische chemotherapie (met inbegrip van definitieve chemoradiotherapie) ontvangen voor de behandeling van gevorderde of gemetastaseerde NSCLC, met uitzondering van adjuvante of neoadjuvante therapie.
7. Patiënt heeft adjuvante of neoadjuvante chemotherapie gekregen ≤ 12 maanden voorafgaand aan randomisatie.
8. Patiënt heeft kruidengeneesmiddelen of zonder recept anti-kanker supplementen voor kanker ontvangen ≤ 2 weken voor randomisatie.
9. Patiënt heeft focal uitwendige bestraling ondergaan ≤ 2 weken voorafgaand aan randomisatie. Bestraling van grotere gebieden (bv. 100 cm²) zijn < 4 weken voor randomisatie zijn niet toegestaan. Bestraalde laesies kunnen niet worden beschouwd targetlaesies.
10. Klinisch significante en ongecontroleerde ernstige medische conditie(s), waaronder maar niet beperkt tot:
- Ongecontroleerde misselijkheid / braken/ diarree;
 - Actieve ongecontroleerde infectie;
 - Symptomatisch congestief hartfalen;
 - Instabiele angina pectoris of hartritmestoornissen;
 - Psychiatrische ziekte / sociale situatie dat de naleving van studie-eisen zouden beperken;
 - Geschiedenis van het bloedspuwing;
 - Elke medische aandoening, die naar het oordeel van de onderzoeker, de patiënt een onacceptabel hoog risico op toxiciteit geeft.
11. De patiënt is zwanger of geeft borstvoeding;
12. De patiënt is eerder behandeld met een bekende PARP remmer
13. De patiënt heeft een voorgeschiedenis van een ander soort kanker in de afgelopen 3 jaar behalve baarmoederhalskanker, carcinoom van de blaas, squameus of basaal celcarcinoom van de huid of een ander soort kanker die genezen wordt beschouwd door de onderzoeker (bijvoorbeeld prostaatkanker).
14. Patienten mogen niet deelnemen als deelname volgens lokale wet verboden is.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland
Status: Beëindigd
(Verwachte) startdatum: 12-01-2015
Aantal proefpersonen: 32
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Carboplatine
Generieke naam: Carboplatine
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Paclitaxel
Generieke naam: Paclitaxel
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Placebo
Generieke naam: Placebo
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Veliparib
Generieke naam: Veliparib

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 13-06-2014
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO
Datum: 31-07-2014
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-09-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-10-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-10-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-12-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-12-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-01-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-01-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-02-2015
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-03-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-08-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-08-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-03-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-03-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-08-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-09-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	17-08-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-10-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-11-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-07-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-12-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-12-2018
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	ID
EudraCT	EUCTR2013-005020-42-NL
CCMO	NL47784.060.14

Resultaten

Einddatum onderzoek: 19-07-2019

Datum resultaten gemeld: 18-11-2020

URL result

URL

Type

int

Naam

M2.2 Samenvatting voor de leek

URL

Internal documents

File