

EEN FASE 3, GERANDOMISEERD, DUBBELBLIND ONDERZOEK VAN PF-06439535 PLUS PACLITAXEL-CARBOPLATINE EN BEVACIZUMAB PLUS PACLITAXEL-CARBOPLATINE VOOR DE EERSTELIJSBEHANDELING VAN PATIËNTEN MET GEVORDERDE, NIET ALS PLAVEISELCELCARCINOOM TE KARAKTERISEREN NIET-KLEINCELLIGE LONGKANKER

Gepubliceerd: 05-03-2015 Laatste bijgewerkt: 14-04-2024

Primaire doelstelling* De primaire doelstelling van dit onderzoek is het vergelijken van het bevestigde objectieve responspercentage (ORR) in week 19 na behandeling met bevacizumab-Pfizer plus paclitaxel en carboplatine met bevacizumab-EU plus...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON45020

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

9002/0328 (B7391003)

Aandoening

- Ademhalingsorgaan- en mediastinale neoplasmata maligne en niet-gespecificeerd
- Luchtwegneoplasmata

Synoniemen aandoening

- bepaald soort longkanker, GEVORDERDE, NIET ALS PLAVEISELCELCARCINOOM TE KARAKTERISEREN NIET-KLEINCELLIGE LONGKANKER

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Pfizer

Overige ondersteuning: the Sponsor (Pfizer Inc.)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Bevacizumab, Biosimilar, fase 3, NSCLC

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

* Objectieve responspercentage (ORR), het evalueren van de beste respons bereikt in week 19 en vervolgens zes weken daarna bevestigd, in overeenstemming met de criteria voor responsevaluatie bij solide tumoren (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors - RECIST) versie 1.1.

Secundaire uitkomstmaten

* Veiligheid gekenmerkt door type, incidentie, hevigheid, timing en ernst van bijwerkingen en de relatie hiervan met de onderzoeksbehandeling, waaronder cardiotoxiciteit en infusiegerelateerde reacties, en laboratoriumafwijkingen op 1 jaar vanaf randomizatie.

* Responsduur (DOR), 1 jaar progressievrije overleving (PFS) en 1-jaars

overlevin vanaf randomisatie.

* Piek- en dalconcentraties bevacizumab-Pfizer en bevacizumab-EU in geselecteerde cycli tot 1 jaar vanaf randomisatie.

* Incidentie van anti-geneesmiddel (bevacizumab) antilichamen (ADA), inclusief neutraliserende antilichamen (NAb) tot 1 jaar vanaf randomisatie.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Achtergrond

Biologische therapeutica zijn grote complexe eiwitmoleculen waarvoor een grote verscheidenheid aan analytische methoden nodig is om een consistente kwaliteit te waarborgen. Als gevolg van hun complexiteit en de gebruikte productiemethoden hebben biologische producten een intrinsieke variabiliteit en is het niet mogelijk een exact identiek product te ontwikkelen. Biosimilars zijn geneesmiddelen waarvan de structuur in hoge mate overeenkomt met die van eerder in de handel gebrachte biologische geneesmiddelen. Biosimilars worden ondersteund door de geëigende analytische tests en klinische onderzoeken om aan te tonen dat deze voldoende 'soortgelijk' zijn (zowel qua structuur als qua biologische functie) aan het biologische product.

Bij de ontwikkeling van een biosimilar is een directe vergelijking met een goedgekeurd referentieproduct vereist. De Europese Unie (EU) heeft een wettelijke basis voor goedkeuring van biosimilars, waarin een referentieproduct wordt gedefinieerd als een product dat is toegelaten in de EU (bevacizumab-EU). Ook in de United States Biologics Price Competition and Innovation Act is een verkorte goedkeuringsroute vastgesteld voor biologische producten waarvan is aangetoond dat ze biologisch soortgelijk zijn aan een biologisch product waarvoor de Food and Drug Administration (FDA) een vergunning heeft verleend (bevacizumab-US).

BEVACIZUMAB

Bindt zich aan VEGF en voorkomt daardoor de interactie van VEGF met de bijbehorende receptoren, Flt-1 en kinase insert domain receptor (KDR), op het oppervlak van endotheelcellen. De interactie van VEGF met de bijbehorende

receptoren leidt tot proliferatie van endotheelcellen en de vorming van nieuwe bloedvaten in in vitro-modellen van angiogenese.^{1,2} De blokkade van de interactie van VEGF door bevacizumab remt de angiogenese en tumorgroei. Toediening van bevacizumab aan xenotransplantatiemodellen van dikkedarmkanker in naakte (thymusloze) muizen leidde tot een afname van de microvasculaire groei en tot remming van de progressie van de gemetastaseerde ziekte.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling

* De primaire doelstelling van dit onderzoek is het vergelijken van het bevestigde objectieve responspercentage (ORR) in week 19 na behandeling met bevacizumab-Pfizer plus paclitaxel en carboplatine met bevacizumab-EU plus paclitaxel en carboplatine bij patiënten met gevorderde, niet als plaveiselcelcarcinoom te karakteriseren niet-kleincellige longkanker (NSCLC) die niet eerder een behandeling hebben ontvangen.

Secundaire doelstellingen

- * Het evalueren van de veiligheid van bevacizumab-Pfizer plus paclitaxel en carboplatine en bevacizumab-EU plus paclitaxel en carboplatine.
- * Het evalueren van de secundaire maatregelen van tumorcontrole.
- * Het evalueren van de populatiefarmacokinetiek (PK) van bevacizumab-Pfizer en bevacizumab-EU.
- * Het evalueren van de immunogeniciteit van bevacizumab-Pfizer en bevacizumab-EU.

Onderzoeksopzet

Dit is een multinationalaal, dubbelblind, gerandomiseerd, parallelgegroepeerd fase 3 klinisch onderzoek dat de werkzaamheid en veiligheid evalueert van bevacizumab-Pfizer plus paclitaxel en carboplatine versus bevacizumab-EU plus paclitaxel en carboplatine bij de eerstelijnsbehandeling van patiënten met gevorderde, niet als plaveiselcelcarcinoom te karakteriseren (inoperabel, lokaal gevorderd, recidiverend of gemetastaseerd) niet-kleincellige longkanker (NSCLC).

Er worden ongeveer 355 patiënten ingeschreven in elke behandelingsarm met in totaal ongeveer 710 patiënten in meer dan 300 centra. Patiënten worden gerandomiseerd (1:1) om ofwel behandeling met bevacizumab-Pfizer plus paclitaxel en carboplatine ofwel bevacizumab-EU plus paclitaxel en carboplatine

te ontvangen. Randomisatie wordt gestratificeerd naar regio (op basis van de locatie van het geneesmiddeldepot dat het centrum voorziet van middelen), geslacht (man/vrouw) en voorgeschiedenis van roken (nooit/ooit). Patiënten nemen gemiddeld ongeveer dertien maanden deel aan het onderzoek. Dit is inclusief ongeveer één maand van screening en ten minste één jaar voor behandeling en follow-up.

De werkelijke lengte van deelname voor de individuele patiënt hangt af van de werkelijke duur van de behandeling. De minimale verwachte deelname is één jaar, tenzij korter wegens overlijden, intrekking van de toestemming, of vroegtijdige beëindiging van het onderzoek.

Na de voltooiing van minimaal vier maar niet meer dan zes cycli chemotherapie, of bij stopzetting van de chemotherapie, blijven patiënten op bevacizumab-Pfizer of bevacizumab-EU elke drie weken bevacizumab-monotherapie met geblindeerd geneesmiddel ontvangen, tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit. Onderzoeksbehandeling met bevacizumab dient door te gaan tot ziekteprogressie, zoals beoordeeld door RECIST 1.1, naar het oordeel van de onderzoeker. Derhalve is de behandeling van individuele patiënten met bevacizumab na week 19 van het onderzoek naar verwachting een geschikte behandeling voor individuele patiënten. Patiënten die ziekteprogressie ervaren, dienen met de onderzoeksbehandeling te staken en te beginnen met de follow-up-fase van het onderzoek.

Patiënten die stoppen met de onderzoeksbehandeling om andere redenen dan ziekteprogressie, intrekking van de toestemming of het starten van een nieuwe kankerbehandeling vóór week 19, moeten tumorbeoordelingen ondergaan tot en met week 19 volgens het protocolschema. Als de onderzoeker identificeert een volledige of een gedeeltelijke respons op basis van 1.1 RECIST criteria moeten deze responsen bevestigd worden na 6 weken, wanneer mogelijk, met dezelfde beeldvormingssequentie.

Er worden in het onderzoek twee eenzijdige hypothesetoetsen voor ORR uitgevoerd om aan te tonen dat bevacizumab-Pfizer gelijkwaardig is aan bevacizumab-EU. Voor de EU wordt gelijkwaardigheid geacht tot stand te zijn gebracht als het 95%-betrouwbaarheidsinterval van de risicoverhouding in de marge van 0,73 tot 1,37 valt.

Veiligheid wordt tijdens het hele onderzoek op een geblindeerde wijze door het onderzoeksteam, en op een niet-geblindeerde wijze beoordeeld door een externe commissie voor gegevenscontrole (DMC - Data Monitoring Committee).

Onderzoeksproduct en/of interventie

Dag 1 van een cyclus van 21 dagen voor elke cyclus van minimaal 4 en niet meer dan zes (6) cycli van 21 dagen. Na stopzetting van paclitaxel en carboplatine wordt behandeling eenmaal per drie weken met bevacizumab-Pfizer of bevacizumab-EU (monotherapie) voortgezet tot het volgende zich voordoet: onaanvaardbare toxiciteit, verzoek van de regelgevende

instanties, overlijden, verzoek van de onderzoeker, beëindiging door de patiënt of ziekteprogressie.

Inschatting van belasting en risico

De meest voorkomende bijwerkingen van bevacizumab - EU zijn: hoge bloeddruk, handen of voeten die ongevoelig zijn of tintelen, afwijkingen (afname) in het aantal bloedcellen, zwakte, gebrek aan energie, vermoeidheid, diarree, misselijkheid en braken.

Meer informatie over de bijwerkingen van bevacizumab - EU en de overige medicatie gebruikt in deze behandelingen vindt u in bijlage 3: **Risico*s en bijwerkingen**. In deze bijlage wordt tevens informatie gegeven over minder vaak voorkomende bijwerkingen en mogelijke bijwerkingen als gevolg van de procedures die onderdeel zijn van het onderzoek.

Contactpersonen

Publiek

Pfizer

East 42nd Street 235
New York NY 10017
US

Wetenschappelijk

Pfizer

East 42nd Street 235
New York NY 10017
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. Mannelijke en vrouwelijke patiënten *18 jaar of * meerderjarigheid in de regio.;2. Nieuw gediagnosticeerde fase IIIB of IV niet-kleincellige longkanker (volgens het herziene International System for Staging Lung Cancer-criteria uit 2010) of recidiverende niet-kleincellige longkanker (NSCLC).;3. Histologisch of cytologisch bevestigde diagnose van overwegend niet als plaveiselcelcarcinoom te karakteriseren niet-kleincellige longkanker (NSCLC).;4. Ten minste één meetbare laesie gedefinieerd door de Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST v1.1).;5. Bij patiënten met terugkerende ziekte dienen ten minste zes maanden te zijn verstreken sinds afronding van de adjuvante of neo-adjuvante behandeling.;6. Screening scan (computertomografie [CT] of magnetische resonantie beeldvorming [MRI]) van de hoofd, borstkas, abdomen (met bijnieren) en andere ziektelocaties, zoals klinisch geïndiceerd, om de ziektelast te beoordelen.;7. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status 0 of 1.;8. Laboratoriumwaarden bij screening binnen de volgende grenzen (waarbij afwijking van maximaal 10% aanvaardbaar is voor een enkele waarde, indien naar het oordeel van de onderzoeker de patiënt geen verhoogd veiligheidsrisico heeft).;a. Absoluut aantal neutrofielen (ANC) * $1,5 \times 10^9$ cellen/l ($1500/\text{mm}^3$);
b. Trombocytengehalte * 100×10^9 cellen/l ($100.000/\text{mm}^3$);
c. Hemoglobine *9,0 g/dl (90 g/l); Nierfunctie
d. Serum of plasma creatinine * $1,5 \times$ de bovengrens van normaal (ULN).;e. Urinedipstick proteïnurie <2+ (d.w.z. of 0, spoor of 1+). Als urinedipstick proteïnurie >1+ is, dan moet een eiwitbepaling in 24-uurs urine een uitscheiding van *500 mg eiwit per dag in de urine hebben aangetoond, of urine eiwit/creatinine ratio (UPC) groter dan 1.;Leverfunctie;f. Totaal bilirubine * $1,5 \times$ ULN (<3 ULN indien syndroom van Gilbert).;g. aspartaat-aminotransferase (AST) en/of alanine-aminotransferase (ALT) * $3 \times$ ULN (* $5 \times$ ULN bij aanwezigheid van levermetastasen).;9. Herstel (tot graad 1 of baseline) van alle klinisch significante nadelige effecten van eerdere behandelingen (met uitzondering van alopecia).;10. Bewijs van een persoonlijk ondertekend en gedateerd document voor geïnformeerde toestemming dat aangeeft dat de patiënt is geïnformeerd over alle relevante aspecten van het onderzoek.;11. Patiënten die bereid en in staat zijn om de geplande bezoeken, behandelingsplan, laboratoriumonderzoeken en andere onderzoeksprocedures op te volgen.;12. In aanmerking komen voor de studiebehandeling met bevacizumab, paclitaxel en carboplatine op basis van de standaardzorg, voor de behandeling van gevorderde of gemetastaseerde niet-plaveiselcelcarcinoom te karakteriseren niet-kleincellige longkanker.;13. Mannelijke patiënten die in staat zijn kinderen te verwekken en vruchtbare vrouwelijke patiënten met een risico op zwangerschap moeten instemmen om twee zeer effectieve anticonceptiemethoden te gebruiken tijdens het

onderzoek en minimaal zes maanden na de ontvangst van de laatste dosis van de toegewezen behandeling.;Vrouwelijke patienten die niet vruchtbaar zijn (d.w.z. zij moeten aan minimaal een van de volgende criteria voldoen);* zij hebben een geregistreerde hysterectomie en/of bilaterale ovariëctomie ondergaan;.* zij hebben een medisch bevestigd ovarieel falen; of;* zij hebben een postmenopauzale status bereikt als volgt gedefinieerd: beëindiging van een regelmatige menstruatie gedurende minimaal twaalf opeenvolgende maanden met geen alternatieve pathologische of fysiologische oorzaak; status kan bevestigd worden door het hebben van een serumwaarde van follikelstimulerend hormoon (FSH) bevestigend de postmenopauzale status.;Alle andere vrouwelijke patienten (inclusief vrouwen bij wie de eileiders zijn afgebonden) zullen worden beschouwd in de vruchtbare leeftijd.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Kleincellige longkanker (SCLC), of een combinatie van SCLC en NSCLC. Plaveiselceltumoren en gemengde adenosquameuse carcinomen van overwegend een plaveiselcelkarakter.;2. Bewijs van een tumor die grote bloedvaten comprimeert of binnendringt of tumorcavities die zou kunnen gaan bloeden.;3. Bekende gevoelige EGFR-mutaties (bijvoorbeeld 19-deleties of L858R) of positieve mutaties EML4-ALK translocatie. Als mutatie testen worden uitgevoerd, moeten de resultaten bekeken worden en moeten ze bevestigd zijn als negatief voor randomisatie plaatsvindt.;4. Voorgeschiedenis van een andere kanker binnen vijf jaar voorafgaand aan screening voor dit onderzoek, behalve adequaat behandeld ductaal carcinoom in situ van de borst, carcinoma in situ van de baarmoederhals, of basaalcel- of plaveiselcelcarcinoom.;5. Eerdere systemische therapie voor NSCLC, eerdere neo-adjuvante / adjuvante therapie is toegestaan als chirurgische resectie voor de primaire ziekte heeft plaatsgevonden.;6. Voorgeschiedenis van lokale bestraling voor pijnlijke botmetastasen in de afgelopen 2 weken. (Patienten met botmetastasen komen in aanmerking, alhoewel patienten met symptomatische of pijnlijke botmetastasen mogen niet palliatieve lokale bestraling hebben ontvangen voor ten minste 2 weken voorafgaand aan de randomisatie).;7. Voorgeschiedenis van hemoptyse (> 2,5 ml per gebeurtenis) in de afgelopen drie maanden of ernstige bloeding. Bewijs van huidige trombotische stoornissen of bloedingsstoornissen. Therapeutische antistolling en/of stollings abnormaliteiten (bv, INR > 1.5 en een aPTT groter dan ULN tenzij profylactische antistolling);8. Medisch ongecontroleerde hypertensie of systolische bloeddruk > 150 mmHg of diastolische bloeddruk > 100 mmHg.;9. Perifere motorische of sensorische neuropathie met een waarde van * graad 2.;10. Grote operatie, of experimentele middelen, binnen vier weken vóór de toediening van de eerste dosis van de onderzoeksbehandeling. Geplande grote operatie tijdens de behandelingsperiode.;11. Een ongenezen wond of botbreuk.;12. Actieve infectie. Patiënten moeten van de anti-infectie middelen af zijn.;13. Bijkomende ziekten die het risico van toxiciteit zouden doen toenemen.;14. Gelijktijdige toediening van andere behandelingen tegen kanker. Behandeling met bisfosfonaten en Rank-ligand remmer voor reeds bestaande botmetastasen of osteoporose is toegestaan.;15. Bekende metastasen van het centrale zenuwstelsel (CZS), aangetoond door toepasselijke scans, klinische symptomen, cerebraal oedeem en/of progressieve groei (indien een verdachte laesie van het

CZS niet bevestigd is door pathologie). Behandelbare en stabiele (asymptomatische; geen steroiden) brein metastases zijn toegestaan.;16. Actieve ongecontroleerde hartziekte, zoals cardiomyopathie, congestief hartfalen (CHF) volgens de New York Heart Association-functieclassificatie van *3, instabiele angina of myocardinfarct binnen twaalf maanden voorafgaand aan de eerste dosis van de onderzoeksbehandeling. Klinisch significante cardiovasculaire aandoening, perifeer vaatlijden, transiënte ischemische aanval, cerebrovasculair accident.

;17. Voorgeschiedenis van bekende ernstige overgevoeligheidsreactie voor een van de middelen die worden toegediend tijdens het onderzoek, inclusief van zoogdiercel afgeleide geneesmiddelen, taxanen, bevacizumab, muizeneiwitten, of hulpstoffen in hun formuleringen.;18. Klinische contra-indicatie voor behandeling met steroiden die gebruik hiervan als onderdeel van de premedicatie voor paclitaxel verhindert.;19. Zwangere vrouwelijke patiënten, vrouwelijke patiënten die borstvoeding geven, patiënten met een partner die momenteel zwanger is, patiënten die een kind kunnen verwekken en vruchtbare vrouwelijke patiënten die niet bereid of in staat zijn twee zeer effectieve anticonceptiemethoden te gebruiken zoals uiteengezet in dit protocol voor de duur van het onderzoek en voor minimaal zes maanden na de ontvangst van de laatste dosis van de onderzoeksmedicatie.;Opmerking: Vruchtbare vrouwelijke deelnemers moeten, om de mogelijkheid van een zwangerschap uit te sluiten, op twee momenten, een serum- of urinezwangerschapstest met een gevoeligheid van ten minste 25 mIU/ml laten uitvoeren door een plaatselijk gecertificeerd laboratorium, en er zijn twee negatieve tests nodig voordat de eerste dosis van het experimentele product mag worden ontvangen. De tweede negatieve test moet gedaan worden gedurende de eerste vijf dagen van de menstruatie, direct voorafgaand aan de eerste dosis van het experimentele product. Bij afwezigheid van een regelmatige menstruatie moet de patiënt gedurende minimaal 1 maand twee verschillende methoden van anticonceptie hebben gebruikt voordat de tweede zwangerschapstest wordt uitgevoerd. Een patiënt is vruchtbaar als, naar de mening van de onderzoeker, zij biologisch in staat is kinderen te krijgen en seksueel actief is. Dit omvat vrouwen die anticonceptie gebruiken of wier seksuele partners zijn gesteriliseerd of anticonceptie gebruiken.;Zie protocol voor exclusie criteria 20-25

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Actieve controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland
Status: Werving gestopt
(Verwachte) startdatum: 12-10-2015
Aantal proefpersonen: 20
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Avastin
Generieke naam: bevacizumab
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: bevacizumab
Generieke naam: bevacizumab

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 05-03-2015
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 26-06-2015
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 06-10-2015
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO
10 - EEN FASE 3, GERANDOMISEERD, DUBBELBLIND ONDERZOEK VAN PF-06439535 PLUS PACLITAXE ...
25-05-2025

Datum:	21-10-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-12-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-12-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-02-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-04-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-03-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-03-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

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	EUCTR2014-003878-16-NL
CCMO	NL52220.056.15