

Dubbelblind, placebogecontroleerd fase III-onderzoek naar Xilonix* voor het verbeteren van de overleving bij metastastische colorectale kanker

Gepubliceerd: 25-11-2015 Laatste bijgewerkt: 19-04-2024

Dit onderzoek vergelijkt de totale overleving (OS) tussen de MABp1-groep en de placebo-groep. De secundaire eindpunten omvatten de verandering in het vetvrije lichaamsgewicht van screening tot cyclus 5 en de verandering in de kwaliteit van leven.

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

Samenvatting

ID

NL-OMON45233

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

2012-PT023

Aandoening

- Maagdarmsstelselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd NEG

Synoniemen aandoening

Gemetastaseerde Colorectale Kanker - Colon of rectum kanker met uitzaaiingen

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: XBiotech Germany GmbH

Overige ondersteuning: De opdrachtgever van dit onderzoek XBiotech Germany GmbH

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Colorectale Kanker, Oncologie, XBiotech, Xilonix

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire eindpunt voor de werkzaamheid

* Het primaire eindpunt van dit onderzoek is de totale overleving (OS). Deze wordt bepaald vanaf de dag van randomisatie tot overlijden of de laatste follow-up.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten voor de werkzaamheid

* De secundaire werkzaamheidsvariabelen omvatten de verandering in het vetvrije lichaamsgewicht (LBM), gemeten met Dual Energy X * Ray Absorptiometry (DEXA) scans, verandering in de kwaliteit van leven, beoordeeld middels de kankerspecifieke vragenlijst EORTC QLQ-C30, stabilisatie van de bloedplaatjestelling, progressievrije overleving (PFS), objectieve responspercentage (ORR) en mate van ziektecontrole (DCR).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

In de setting van een refractaire, gemetastaseerde ziekte is het volledig verdwijnen van de tumorlast redelijkerwijs niet te verwachten. Het voornaamste doel van antitumortherapie in dit stadium is het elimineren of verminderen van de symptomatische effecten van de tumor, terwijl getracht wordt om de

overleving zo lang mogelijk te verlengen. Vanwege behandelingsgerelateerde morbiditeit zijn er evenwel weinig behandelmodaliteiten die ideaal zijn voor dit doel. Zelfs bij de meest recente doelgerichte middelen (zoals multikinaseremmers) leiden geneesmiddelgerelateerde toxiciteiten geregeld tot een relatief korte behandelduur. Na stopzetting van de therapie wordt de ziekteprogressie oncontroleerbaar en is de prognose slecht.

Nieuwe middelen die de ziekteprogressie onder controle houden * en tegelijkertijd een verbetering van de tumorgerelateerde symptomen in plaats van een aanzienlijke therapiegerelateerde morbiditeit veroorzaken * zijn hard nodig voor de behandeling van patiënten met gevorderde kanker, inclusief patiënten met colorectale kanker. Er zijn stappen gezet om een dergelijk middel te ontwikkelen op basis van een monokonaal antilichaam dat de chronische ontsteking bij zowel maligne ziekteprogressie als constitutionele symptomen remt.

Xilonix* remt naar verwachting de tumorgroei en metastasering door het onderbreken van de cruciale signalen die aanzetten tot angiogenese en invasiviteit. De antilichaamtherapie kan mogelijk ook de leukocyttaire tumorinfiltratie in de micro-omgeving remmen (zoals myeloïde suppressorcellen) die de immuniteit tegen tumoren onderdrukt, wat een betere immunologische ziektecontrole bij de gastheer mogelijk maakt. Naast lokale effecten op de tumor heeft Xilonix* naar verwachting een systemische werking ter correctie van de metabole ontregeling, vermoeidheid en angst die gemedieerd worden door chronische inflammatoire signalering naar het centrale zenuwstelsel.

We hebben de eerste waarneming gerapporteerd dat een toename van het vetvrije lichaamsgewicht (LBM) bij patiënten met gevorderde gemetastaseerde ziekte gepaard gaat met een erg substantieel gunstig effect op de overleving. In het recente klinische onderzoek waarin deze waarnemingen werden gedaan, werden patiënten behandeld met een anti-IL-1* therapeutisch antilichaam (Xilonix*) om de tumorgerelateerde ontsteking te remmen. Dual Energy X-Ray Absorptiometry werd gebruikt om veranderingen in het lichaamsgewicht nauwkeurig en objectief te meten en onderscheid te maken tussen veranderingen in vetvrij lichaamsgewicht (d.w.z. spieren) en vet. Het LBM steeg bij 70% van de per-protocol populatie ($p < 0,001$) binnen 8 weken met gemiddeld $1,9 \pm 2$ kg. In het cohort met colorectalkanker lieten patiënten met een toegenomen vetvrij lichaamsgewicht een indrukwekkende verbetering in de overleving zien (19,3 maanden vs. 6,6; $p = 0,098$) vergeleken met patiënten met een afgenomen vetvrij lichaamsgewicht¹.

De indrukwekkende verbetering in de overleving bij patiënten met toenemend LBM na behandeling met een anti-IL-1* therapeutisch antilichaam duidt erop dat er nieuwe hoop is voor de behandeling van patiënten die momenteel als refractair worden beschouwd. Het gebruik van deze monotherapie met antilichamen, gericht op de chronische ontsteking, wordt voorgesteld als een veilige, effectieve

behandeling van patiënten met gemetastaseerde colorectale kanker.

Doel van het onderzoek

Dit onderzoek vergelijkt de totale overleving (OS) tussen de MABp1-groep en de placebo-groep. De secundaire eindpunten omvatten de verandering in het vetvrije lichaamsgewicht van screening tot cyclus 5 en de verandering in de kwaliteit van leven.

Onderzoeksopzet

Dit is een multicentrisch, dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd centraal fase III-onderzoek naar het True Human monoklonaal antilichaam MABp1 (Xilonix*) bij proefpersonen met gemetastaseerde colorectale kanker die refractair zijn voor de standaardtherapie.

- * Geïnccludeerde proefpersonen worden gerandomiseerd (2:1) naar MABp1 plus de beste ondersteunende zorg (BSC) of naar placebo plus BSC.
- * De BSC is gedefinieerd als die maatregelen die bedoeld zijn om de symptomen te verlichten en de kwaliteit van leven te verbeteren. Hierbij gaat het onder meer, maar niet uitsluitend, om antibiotica, anti-emetica, narcotica en parenterale voeding.
- * Proefpersonen die gerandomiseerd zijn naar MABp1 of placebo krijgen eenmaal per 2 weken (één cyclus) via intraveneuze infusie 7,5 mg/kg onderzoeksgeneesmiddel toegediend.
- * Het onderzoeksgeneesmiddel wordt onder strikte observatie toegediend in een faciliteit die is toegerust op het hanteren van medische noodgevallen. Proefpersonen moeten na afloop van de infusie minimaal 1 uur op stabiele vitale functies worden geobserveerd.
- * De werkzaamheid wordt beoordeeld door het vergelijken van de totale overleving (OS) tussen de MABp1- en de placebogroep.
- * De secundaire eindpunten omvatten de verandering in vetvrij lichaamsgewicht en kwaliteit van leven vanaf de screening tot de beoordeling in cyclus 5. Andere secundaire eindpunten zijn progressievrije overleving, objectieve responspercentage (ORR), mate van ziektecontrole (DCR) en stabilisatie van de bloedplaatjestelling. Het bepalen van het vetvrije lichaamsgewicht wordt verricht met behulp van Dual Energy X-Ray Absorptiometry (DEXA) scans. De kwaliteit van leven wordt beoordeeld met de EORTC QLQ-C30 (v. 3). De respons en de progressie worden geëvalueerd aan de hand van de immuungerelateerde responscriteria (irRC).
- * Veiligheidsassessments zijn lichamelijk onderzoek, vitale functies, standaard klinische laboratoriumevaluaties (bloedchemie, urineonderzoek en hematologie), controle op allergische reacties en bijwerkingen.
- * Er worden monsters voor farmacokinetiek genomen bij alle proefpersonen. De farmacokinetiek van MABp1 in plasma wordt steekproefsgewijs geanalyseerd. Plasmamonsters worden ook steekproefsgewijs gecontroleerd op de ontwikkeling

van antilichamen tegen MABp1.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Proefpersonen die hun toestemming geven worden ingesloten en gerandomiseerd (2:1) naar MABp1 plus de beste ondersteunende zorg (BSC) of naar placebo. Proefpersonen die gerandomiseerd zijn naar MABp1 of placebo krijgen eenmaal per 2 weken (één cyclus) via intraveneuze infusie 7,5 mg/kg onderzoeksgeneesmiddel toegediend. De BSC is gedefinieerd als die maatregelen die bedoeld zijn om de symptomen te verlichten en de kwaliteit van leven te verbeteren. Hierbij gaat het onder meer, maar niet uitsluitend, om antibiotica, antiemetica, narcotica en parenterale voeding.

Inschatting van belasting en risico

Tot op heden zijn 140 patiënten behandeld met Xilonix* en zijn meer dan 700 doses toegediend. Tot nu toe wordt het geneesmiddel goed verdragen. Er zijn geen infusiereacties gemeld bij intraveneuze toediening van het antilichaam (patienten werden niet voorbehandeld met antihistaminica of steroïden). en er werden weinig plaatselijk reacties gemeld bij de subcutane toediening. Deze bevindingen zijn erg consistent met het feit dat er geen humane antilichamen tegen Xilonix* werden gevonden.

De gemelde ongewenste voorvallen zijn verschillend per indicatie, maar de meeste voorvallen lijken gerelateerd te zijn aan de onderliggende aandoening. Er werden geen ernstige toxiciteiten gezien die duidelijk gerelateerd zijn aan de behandeling met Xilonix*.

IL-1* heeft een sleutelfunctie in de respons op ontstekingen, echter immunosuppressie wordt beschouwd als een theoretisch risico van het antilichaam. Tot op heden is er geen bewijs van immunosuppressie of toegenomen infectierisico bij enige patiënt behandeld met Xilonix*.

Bloedplaatjes en perifere bloedcellen, waaronder neutrofielen en macrofagen, kunnen IL-1* vrijstellen en kunnen dus voor Xilonix* een doel worden worden. Hoewel er geen bewijs is dat Xilonix* antilichaam-afhankelijke cellulaire cytotoxiciteit induceert, is er de mogelijkheid dat Xilonix* trombocytopenie, monocytopenie of neutropenie induceert in patiënten; tot op heden is dit nog niet vastgesteld.

Xilonix* remt naar verwachting de tumorgroei en metastasering door het onderbreken van de cruciale signalen die aanzetten tot angiogenese en invasiviteit. De antilichaamtherapie kan mogelijk ook de leukocytaire tumorinfiltratie in de micro-omgeving remmen (zoals myeloïde suppressorcellen) die de immuniteit tegen tumoren onderdrukt, wat een betere immunologische ziektecontrole bij de gastheer mogelijk maakt. Naast lokale effecten op de tumor heeft Xilonix* naar verwachting een systemische werking ter correctie van

de metabole ontregeling, vermoeidheid en angst die gemedieerd worden door chronische inflammatoire signalering naar het centrale zenuwstelsel.

De indrukwekkende verbetering in de overleving bij patiënten met toenemend LBM na behandeling met een anti-IL-1* therapeutisch antilichaam duidt erop dat er nieuwe hoop is voor de behandeling van patiënten die momenteel als refractair worden beschouwd. Het gebruik van deze monotherapie met antilichamen, gericht op de chronische ontsteking, wordt voorgesteld als een veilige, effectieve behandeling van patiënten met gemetastaseerde colorectale kanker.

Contactpersonen

Publiek

XBiotech Germany GmbH

Lyoner Strasse 14
Frankfurt am Main Germany 60528
DE

Wetenschappelijk

XBiotech Germany GmbH

Lyoner Strasse 14
Frankfurt am Main Germany 60528
DE

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 worden opgenomen in het onderzoek als ze aan alle onderstaande criteria voldoen; Proefpersonen met pathologisch bevestigde colorectale kanker die gemetastaseerd is of niet operabel is en die refractair is voor de standaardtherapie. Om als refractair te worden gezien, moet bij een proefpersoon progressie (of intolerantie) zijn opgetreden na behandeling met ten minste elk van de volgende middelen: oxaliplatine, irinotecan, fluorpyrimidine en cetuximab of panitumumab in het geval van KRAS wild-type.

2. Proefpersonen worden tijdens deelname aan dit protocol niet behandeld met bestraling, chemotherapie of experimentele middelen.

3. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status van 0, 1 of 2.

4. Er zijn minimaal 2 weken verstreken sinds de laatste kankerbehandeling, waaronder: chemotherapie, bestralingstherapie, immuuntherapie, operatie, hormoontherapie of doelgerichte biologische geneesmiddelen en 4 weken voor proefpersonen die net voor de studie behandeld werden met een anti-IL-1 of anti-TNF middel.

5. Leeftijd $\geq$ 18 jaar, mannelijke of vrouwelijke proefpersonen.

6. Serumkalium- en magnesiumspiegels vallen binnen de normaalwaarden van het centrale labo. De totale serumcalcium- of geïoniseerde calciumspiegel moet hoger liggen dan of gelijk zijn aan de ondergrens van normaal. Proefpersonen met een lage kalium-, calcium- en magnesiumspiegel dienen wellicht een aanvulling te krijgen om toegelaten te worden tot het protocol.

7. Adequate nierfunctie, gedefinieerd door een serumcreatinine van $\leq 1,5 \times$ bovengrens van normaal (ULN) van het centrale labo.

8. Adequate leverfunctie, gedefinieerd als:

- * totale bilirubine $\leq 1,5$ keer de ULN van het centrale labo.

- * alanine-aminotransferase (ALAT) $\leq 2,0$ keer ULN van het centrale labo.

Uitzondering: proefpersonen met bekende levermetastasen: $\leq 3,0$ keer de ULN van het centrale labo voor ALAT.

9. Adequate beenmergfunctie, gedefinieerd als:

- * absolute neutrofielentelling (neutrofielen en banden) van $\geq 1.500/\text{mm}^3$ ($\geq 1,5 \times 10^9/\text{l}$)

- * bloedplaatjestelling van $\geq 100.000/\text{mm}^3$ ($\geq 100 \times 10^9/\text{l}$)

- * hemoglobine van $\geq 9 \text{ g/dl}$

10. Vrouwen die kinderen kunnen krijgen moeten bij de screening en elke daaropvolgende maand een negatieve serumzwangerschapstest hebben. ; Vrouwen die niet postmenopauzaal zijn (24 maanden amenorroe) of chirurgisch gesteriliseerd (afwezigheid van eileiders en/of baarmoeder): akkoord om een adequate manier van anticonceptie te gebruiken tijdens de behandeling en tot 1 maand na de inname van de laatste dosis onderzoeksmedicatie.

Aanvaardbare middel van anticonceptie zijn:

- * Gecombineerde (bevatten oestrogeen en progestoogeen) hormonale anticonceptie die ovulatie voorkomt: oraal, vaginaal of transdermaal

- * Progestoogeen-alleen anticonceptie die ovulatie voorkomt: oraal, via injectie of geïmplantéerd,

- * Intra-uterien middel (IUD),

- * Intra-uterien hormoon-houdend systeem (IUS)

- * Barrière methode of sterilisatie zoals condoom, bilaterale eileider occlusie, partner met

vasectomie of seksuele onthouding.;Voor mannen: akkoord om een barrière methode te gebruiken tijdens de behandeling en tot 1 maand na de inname van de laatste dosis onderzoeksmedicatie.;11. Ondertekende en gedateerde toestemmingsverklaring, goedgekeurd door de ethische toetsingscommissie van de instelling, voordat protocol-specifieke screeningsprocedures worden verricht.

12. Geïnccludeerde proefpersonen moeten, naar oordeel van de onderzoeker, voldoende gezond zijn om drie maanden aan de klinische studie te kunnen deelnemen.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Proefpersonen die voldoen aan ÉÉN OF MEER van de volgende criteria worden uitgesloten van het onderzoek: ;1. Mechanische obstructie die adequate orale inname van voeding belemmert.

2. Ernstige, niet onder controle gebrachte medische stoornis of actieve infectie die voorkomt dat de patiënt protocoltherapie kan krijgen.

3. Niet gecontroleerde of aanzienlijke cardiovasculaire ziekte, waaronder:

- * Een myocardinfarct in de afgelopen 6 maanden.

- * Niet gecontroleerde angina pectoris in de afgelopen 3 maanden.

- * Congestief hartfalen in de afgelopen 3 maanden, gedefinieerd als New York Heart Associatie (NYHA) klasse II of hoger.

- * Gediagnosticeerd of vermoedelijk congenitaal lange-QT-syndroom.

- * Een voorgeschiedenis van klinisch significante ventriculaire aritmieën (zoals ventriculaire tachycardie, ventrikelfibrillatie, Wolff-Parkinson-White-syndroom (WPW-syndroom) of torsade de pointes).

- * Een voorgeschiedenis van een tweede- of derdegraads atrioventriculair blok (persoon kan in aanmerking komen indien hij/zij momenteel een pacemaker heeft).

- * Niet gecontroleerde hypertensie (bloeddruk >140 mm Hg systolisch en >90 mm Hg diastolisch).

4. Dementie of een veranderde geestelijke toestand die het begrijpen of geven van geïnformeerde toestemming belemmert.

5. Proefpersonen die ten tijde van inclusie niet zijn hersteld van de bijwerkingen van een eerdere therapie tot * graad 1; uitgesloten zijn alopecia en neuropathie graad 2.

6. Immuungecompromitteerde proefpersonen, waaronder proefpersonen van wie bekend is dat ze besmet zijn met het humaan immunodeficiëntievirus (hiv).

7. Bekend hepatitis-B oppervlakteantigeen en/of positief hepatitis-C-antilichaam en de aanwezigheid van hepatitis-C-RNA.

8. Voorgeschiedenis van tuberculose (latent of actief) of bekend met positieve interferon-gamma release assay (IGRA).

9. Ontvangst van een levend (verzwakt) vaccin binnen 1 maand voorafgaand aan screening.

10. Proefpersonen met een voorgeschiedenis van overgevoeligheid voor verbindingen met een vergelijkbare chemische of biologische samenstelling als Xilonix*.

11. Vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven.

12. Vrouwen die kinderen kunnen krijgen, of mannen van wie de seksuele partners vrouwen zijn die kinderen kunnen krijgen, die gedurende minimaal 1 maand voorafgaand aan inclusie

in het onderzoek, tijdens het onderzoek en gedurende minimaal 1 maand na de laatste dosis van de onderzoeksmedicatie niet bereid of in staat zijn om een acceptabele anticonceptiemethode te gebruiken.

13. Gewichtsverlies >20% in de voorgaande 6 maanden.

14. Voorgeschiedenis van progressieve multifocale leuko-encefalopathie of andere demyeliniserende aandoening .

15. Proefpersonen met immunosuppressieve behandeling, inclusief transplantatiepatiënten.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	21-06-2016
Aantal proefpersonen:	12
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Xilonix□
Generieke naam:	MABp1

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum:	25-11-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-02-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-07-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-07-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-09-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-10-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-01-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-02-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-07-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	

Datum: 31-07-2017
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

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	EUCTR2012-005287-10-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01767857
CCMO	NL54551.018.15

Resultaten

Einddatum onderzoek: 01-01-1900
Datum resultaten gemeld: 10-11-2017
Totaal aantal deelnemers: 12

Datum eerste publicatie onderzoek
10-11-2017