

# INTELLANCE 2: ABT-414 alleen of ABT-414 met temozolomide versus lomustine of temozolomide voor terugkerend glioblastoom: een gerandomiseerd fase II onderzoek van de EORTC hersentumorgroep.

Gepubliceerd: 06-05-2015 Laatste bijgewerkt: 25-03-2025

De doelen van de studie zijn om te beoordelen of ABT-414 alleen of in combinatie met TMZ de overleving (OS), PFS, tumor respons, kwaliteit van leven, NDFS en steroïdegebruik verbetert in vergelijking met standaard behandeling met Lomustine of TMZ re...

<b>Ethische beoordeling</b>	Goedgekeurd WMO
<b>Status</b>	Beëindigd
<b>Type aandoening</b>	Zenuwstelselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd NEG
<b>Onderzoekstype</b>	Interventie onderzoek

## Samenvatting

### ID

NL-OMON47561

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

M14-483

### Aandoening

- Zenuwstelselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd NEG

### Synoniemen aandoening

Glioblastoom, Graad 4 Hersentumor

### Betreft onderzoek met

Mensen

## Ondersteuning

**Primaire sponsor:** AbbVie B.V.

**Overige ondersteuning:** AbbVie B.V.

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** Glioblastoom, Hersentumor, Voor kinder sub-studie: hooggradig glioma en DIPG

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

Het primaire uitkomst is algehele overleving (OS) tijdens de uiteindelijke analyse en progressievrije overleving (PFS) volgens de RANO criteria bij de interim analyse.

Kinder substudie

Veiligheid, inclusief toxiciteit volgens CTCAE criteria (percentage van patiënten met bijwerkingen van eerste visite tot 49 dagen na laatste studiedosering).

### Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten zijn:

- \* PFS volgens RANO criteria
- \* % objectieve respons
- \* OS in de subgroup met EGFRvIII mutatie

De volgende zijn exploratieve uitkomsten:

- \* Beste algehele respons %, complete respons %, tijd van respons (DR)

beoordeeld door IRC en lokale onderzoekers worden berekend in elke arm.

- \* PFS in de subgroepen met EGFRvIII mutatie
- \* Neurologische achteruitgang-vrije overleving (NDFS)
- \* Steroïdgebruik
- \* Frequenties en percentages van de bijwerkingen (AEs)
- \* Kwaliteit van leven

#### Kinder sub-studie

- Objectieve response %, best algehele % en duur van response gebaseerd op RANO criteria
- OS, tijd tot progressie en PFS.
- Verandering in neurologische status en functioneren (inclusief kwaliteit van leven vragenlijsten (PedsQL cancer module))

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

Gliomen zijn de meest frequente primaire hersentumoren in volwassenen, met een jaarlijkse incidentie tussen 4 en 5 uit 100.000 inwoners. Glioblastomen vormen 60-70% van deze tumoren. Glioblastoom is de meest agressieve primaire hersentumor in volwassenen, met een overlevings mediaan van 9 tot 15 maanden. Er bestaat geen genezing. Vijftig tot zestig procent van de glioblastomen laten abnormaliteiten zien in de EGFR pathway: 60% hebben overexpressie van de receptor, in 45-50% is de EGFR receptor verhoogd en ongeveer de helft van de EGFR-verhoogde tumoren hebben een geactiveerde EGFRvIII mutatie in delen van de tumor.

Standaard behandeling bestaat uit chirurgische resectie zover dat veilig mogelijk is gevolgd door bestraling en bijkomende en adjuvante TMZ therapie. Met de huidige beschikbare behandelingen (b.v. TMZ, Lomustine) is er geen effectieve behandeling voor recidief tumoren.

ABT-414 is een antilichaam-drug conjugaat (ADC) ontwikkeld voor de behandeling van tumoren die EGFR tot expressie brengen. ABT-414 bestaat uit: (1) een

gehumaniseerd recombinant IgG1\* antilichaam dat specifiek bindt aan een uniek epitoom van human EGFR met (2) maleimido-caproyl linkers elk gehecht aan (3) een potent middel tegen microtubule, monomethylauristatin F (MMAF). Het antilichaam bindt aan het geactiveerde EGFR epitoom (zelfs in de afwezigheid van EGFRvIII mutatie), wordt geïnternaliseerd, waarna het door intracellulaire enzymen losgemaakt wordt van de linker waardoor het toxine actief wordt. Dit leidt tot remming van de microtubulus functie, de verstoring van belangrijke cellulaire processen en celdood.

In een lopende fase I studie in glioblastomen wordt ABT-414 intraveneus (IV) om de twee weken gegeven. Dit wordt onderzocht samen met radiotherapie en dagelijkse temozolomide (RT/TMZ) of met TMZ dag 1-5 elke 4 weken. In dit fase I project worden er effecten gezien bij recidief glioblastomen. Vroegtijdige resultaten laten zien dat 4 van de 15 terugkerende glioblastoom patienten een objectieve respons hadden. Drie van deze response vonden plaats bij patienten met EGFRvIII mutatie of amplificatie. Deze data rechtvaardigen verdere exploratie van ABT-414 in terugkerende glioblastoom met EGFR amplificatie, alleen of in combinatie met TMZ.

Er is een pediatrische sub-studie in patienten van 0 tot 18 jaar met hooggradig glioom

## **Doel van het onderzoek**

De doelen van de studie zijn om te beoordelen of ABT-414 alleen of in combinatie met TMZ de overleving (OS), PFS, tumor respons, kwaliteit van leven, NDFS en steroïdegebruik verbetert in vergelijking met standaard behandeling met Lomustine of TMZ re-challenge in patienten met centraal bevestigde terugkerende EGFR-geamplificeerde glioblastoom.

Andere exploratieve doelen zijn de analyse in de subgroup met EGFRvIII mutatie, correlatie van MGMT methylatiestatus met klinische uitkomst (PFS/OS) en exploratief klinisch translationeel onderzoeksprogramma.

## **Onderzoeksopzet**

Dit is een gerandomiseerd, open label, multicenter, fase II onderzoek.

De studie bestaat uit drie armen.

De eerste arm (Arm 1) ontvangt elke 2 weken ABT-414 met TMZ.

De tweede arm (Arm 2) ontvangt elke 2 weken ABT-414.

De controle arm (Arm 3) wordt behandeld met Lomustine of TMZ afhankelijk van de tijd van het optreden van het recidief: (A) patienten met een terugval binnen 3 maanden vanaf het einde van adjuvante TMZ cycli (16 weken vanaf de eerste dag van de laatste TMZ cyclus) ontvangen Lomustine; (B) patienten met een terugval 3 maanden of meer na het einde van TMZ chemotherapie (16 weken vanaf de eerste

dag van de laatste TMZ cyclus) ontvangen een standaard dosis van TMZ op dag 1 tot 5 elke 4 weken.

## **Onderzoeksproduct en/of interventie**

Patienten krijgen een van de volgende behandelingen: Arm 1: patienten worden behandeld met ABT-414, 1,25 mg/kg intraveneuze injectie van 30 tot 40 minuten elke 2 weken in combinatie met TMZ 150 mg/m<sup>2</sup> per dag 1 tot 5, van de eerste 28 dagen cyclus, met dosis uitbreiding naar 200mg/m<sup>2</sup> in opeenvolgende cycli in het geval van voldoende tolerantie. Behandeling wordt voortgezet totdat een van de criteria voor discontinuatie zijn bereikt. Arm 2: Patienten worden behandeld met ABT-414 monotherapie, 1,25mg/kg intraveneuze injectie van 30 tot 40 minuten elke 2 weken totdat een van de criteria voor discontinuatie zijn bereikt. Arm 3: Patienten in de controle arm worden behandeld volgens het moment dat het recidief optreedt. Arm 3A: Patienten die een recidief hebben tijdens de TMZ behandeling of in de eerste 16 weken na de eerste dag van de laatste TMZ cyclus worden behandeld met Lomustine 110mg/m<sup>2</sup> op dag 1 van elke 42-daagse behandelingsperiode. Behandeling wordt voortgezet totdat een van de criteria voor discontinuatie zijn bereikt. Lomustine wordt maximaal 1 jaar gegeven. Arm 3B: Patienten die een terugval hebben 16 weken of meer na de eerste dag van de laatste TMZ cyclus worden behandeld met TMZ 150 mg/m<sup>2</sup> op dag 1 tot 5 van de eerste 28-daagse cyclus, met dosis uitbreiding tot 200mg/m<sup>2</sup> in opeenvolgende cycli in het geval van voldoende tolerantie. Behandeling wordt voortgezet totdat een van de criteria voor discontinuatie zijn bereikt. De response op de behandeling wordt beoordeeld door een MRI die elke 8 weken wordt uitgevoerd.

## **Inschatting van belasting en risico**

De patienten die deelnemen aan de studie zullen zwaarder belast worden door deelname aan de klinische studie. Deze belasting bestaat uit extra visites, een ECG en extra bloedafnames behalve de standaard veiligheidsafnames. Naast dit zullen de patienten vragenlijsten invullen en moeten ze preventief meerdere dagen oogdruppels gebruiken rond de toedieningen van ABT-414. Verder wordt er elke 8 weken een MRI uitgevoerd.

In Arm 1 en 2 ontvangen patienten elke 2 weken een intraveneuze injectie van ABT-414 met TMZ of als monotherapie.

Risico's van deze studie zijn onder andere toxiciteit van ABT-414. Naast de bijwerkingen van de standaardbehandeling, zoals TMZ, kan ABT-414 monotherapie ook bijwerkingen geven.

Interim veiligheidsdata van een fase I studie met ABT-414 in glioblastoompatienten laten de volgende bijwerkingen zien:

Droge ogen, zanderig gevoel in de ogen, keratitis, photofobie, wazig zicht, vermoeidheid, hoofdpijn.

De huidige gegevens van ABT-414 en het ontbreken van een reeel behandelingsalternatief maakt dat er een acceptabele rationale en risico bestaat voor de behandeling van volwassen patienten met kanker met een

verhoogde of hoge expressie van het EGFR met ABT-414 in klinisch onderzoek.

## Contactpersonen

### Publiek

AbbVie B.V.

Wegalaan 9  
Hoofddorp 2132 JD  
NL

### Wetenschappelijk

AbbVie B.V.

Wegalaan 9  
Hoofddorp 2132 JD  
NL

## Locaties

### Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

## Deelname eisen

### Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)  
Adolescenten (16-17 jaar)  
Volwassenen (18-64 jaar)  
Kinderen (2-11 jaar)  
65 jaar en ouder

### Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Histologisch bevestigde de novo (primaire) Multiform Glioblastoom met duidelijk

aanwezige tumorprogressie of terugkering.

In het geval dat er getest is tijdens de eerste progressie: tenminste 3 maanden na het eind van radiotherapie of tumorprogressie dat duidelijk buiten het radiatieveld valt of tumorprogressie duidelijk aantoonbaar door chirurgie/biopsie.

2. Afwezigheid van enige psychologische, familiale, sociologische of geografische factoren die mogelijk voor belemmering van naleving van het studieprotocol en follow-up kunnen zorgen; zulke condities moeten worden besproken met de patient voor registratie in de studie.

3. Beschikbaarheid van voldoende biologisch materiaal (formalin-fixed paraffin embedded [FFPE] tumor) voor centrale testen van Epitheliale Groei Factor Receptor (EGFR) amplificatie.

4. Aanwezigheid van EGFR amplificatie bevestigd door centrale beoordeling; patienten met onbepaalde EGFR status worden uitgesloten.

5. Wereld Gezondheids Organisatie (WHO) prestatie status 0 - 2.

6. Niet meer dan 1 lijn van chemotherapie voor GBM (gelijktijdig en adjuvant Temozolomide chemotherapie samen met een combinatie van een ander onderzoeksmiddel wordt gezien als 1 lijn van chemotherapie). Chemotherapie moet voltooid zijn tenminste 4 weken voor randomisatie.;Kinder sub-studie:

Pediatric sub-study:

- Patienten moet of terugkerende/progressieve tumor hebben, of als nieuw gediagnosteerd is, radiotherapie hebben afgerond tenminste 4 weken voor de eerste dosering van ABT-414.
- De onderzoeker moet bevestigen dat de patient in staat is om de procedures te doen/ondergaan die nodig zijn om de primaire eindpunten te beoordelen, inclusief PK afnames en veiligheidsbeoordelingen gedurende de eerste vier weken, inclusief Week 5 dag 1.
- De onderzoeker gelooft dat er potentieel voordeel is om de patient te behandelen met ABT-414, en dat dit zwaarder weegt dan de mogelijk verwachte risico's van ABT-414. En dat de behandeling in het belang van de patient is.
- Patienten en/of wettelijke voogden moeten in staat zijn om de risico's en mogelijke voordelen te begrijpen, en daarbij toestemming verlenen voor de deelname door het patient information formulier te tekenen, zoals van toepassing.
- Patient is voldoende hersteld van eerdere operaties.
- (voor terugkerende ziekte) geen eerdere radiotherapie met een dosering van meer dan 65Gy aan de hersenen, stereotactische radiochirurgie of brachytherapie, tenzij het recidief histologisch is bewezen.
- Geen huidige of recente behandeling met ander onderzoeksmiddel (binnen 4 weken of 5 halfwaarde tijdens (welke korter is) voor enrolment).

## **Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)**

1. Eerdere behandeling met nitrosourea.
2. Eerdere behandeling met bevacizumab.
3. Eerdere blootstelling aan middelen tegen Epitheliale Groei Factor Receptor (EGFR), waaronder EGFRvIII gerichte middelen en deelname aan placebo gecontroleerde onderzoeken met EGFR gerichte middelen

4. Eerdere staking van temozolomide chemotherapie vanwege toxiciteit.
  5. Eerdere Radiotherapie (RT) met een dosis boven de 65 Gy in de hersenen, stereotactische radiochirurgie of brachytherapie tenzij histologisch bewezen terugkering.
  6. Eerder andere maligniteiten, behalve een eerdere maligniteit die behandeld was met een curatieve intentie meer dan 5 jaar voor randomisatie en behalve adequaat gecontroleerde gelimiteerde basaalcel carcinoom van de huid, plaveiselcel carcinoom van de huid of in situ carcinoom van de baarmoeder.
  7. Vrouwen die zwanger kunnen worden moeten een negatieve serum of urine zwangerschapstest (minimale sensitiviteit 25 IU/L of equivalente eenheden van HCG) hebben binnen 72 uur voor randomisatie.;Kinder substudie:  
Niet toegestaan zijn patiënten met bekende chronische lever ziekte en/of documentatie van bekende cirrhosis bij een van de volgende (beoordeling dienen te worden gedaan volgens standard of care en enkel als er verdenking is van lever ziekte):
    - Lever biopt met histologische bevindingen overeenkomend met cirrhosis
    - CT of US bewijs van leverziekte met of zonder portale hypertensie
    - Lichamelijk onderzoek, klinische en lab bewijs/uitslagen van chronische leverziekte
    - Colloideverschuiving op een lever-milt scan
    - Een \*child-pugh\* score van 6 of hoger.
- Vrouwen die zwanger kunnen worden moeten een negatieve serum of urine zwangerschapstest (minimale sensitiviteit 25 IU/L of equivalente eenheden van HCG) hebben binnen 72 uur voor randomisatie.
- Mannen die seksueel actief zijn met een vrouwelijke partner die zwanger kan worden, moeten akkoord gaan met gebruik van effectieve methodes van anticonceptie vanaf studie dag 1, gedurende de behandelperiode en tot minstens 6 maanden na de laatste behandeling.

## Onderzoeksopzet

### Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

### Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd



(Verwachte) startdatum: 25-09-2015  
Aantal proefpersonen: 32  
Type: Werkelijke startdatum

## In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel  
Merknaam: ABT414  
Generieke naam: ABT414  
Soort: Geneesmiddel  
Merknaam: Lomustine  
Generieke naam: Belustine  
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering  
Soort: Geneesmiddel  
Merknaam: Temozolomide  
Generieke naam: Temodal  
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

## Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO  
Datum: 06-05-2015  
Soort: Eerste indiening  
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO  
Datum: 23-06-2015  
Soort: Eerste indiening  
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO  
Datum: 25-06-2015  
Soort: Amendement  
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 28-08-2015  
Soort: Amendement  
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO  
Datum: 16-09-2015  
Soort: Amendement  
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO  
Datum: 12-01-2016  
Soort: Amendement  
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO  
Datum: 02-02-2016  
Soort: Amendement  
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO  
Datum: 15-08-2016  
Soort: Amendement  
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO  
Datum: 23-09-2016  
Soort: Amendement  
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO  
Datum: 28-09-2016  
Soort: Amendement  
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO  
Datum: 19-10-2016  
Soort: Amendement  
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

(Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 10-02-2017

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 22-03-2017

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 10-08-2017

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 17-08-2017

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 27-03-2018

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 09-04-2018

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 08-05-2018

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 08-06-2018

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-07-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-07-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-08-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-09-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-11-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-12-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-03-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO  
Datum: 09-04-2019  
Soort: Amendement  
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO  
Datum: 04-06-2019  
Soort: Amendement  
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO  
Datum: 13-06-2019  
Soort: Amendement  
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

## 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	EUCTR2014-004438-24-NL
CCMO	NL52590.078.15

## Resultaten

Einddatum onderzoek: 24-06-2019

Datum resultaten gemeld: 02-01-2020

**Datum eerste publicatie onderzoek**

20-12-2019

**URL result**

URL

Type

int

Naam

M2.2 Samenvatting voor de leek

URL

Type

int

Naam

M2.2 Samenvatting voor de leek

URL

**Internal documents**

File