

Een fase 3, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek in meerdere centra van gePEGyleerd recombinant humaan Hyaluronidase (PEGPH20) in combinatie met nab-paclitaxel plus gemcitabine in vergelijking met placebo plus nab-paclitaxel en gemcitabine bij proefpersonen met hoog hyaluronan stadium IV, niet eerder behandeld ductaal adenocarcinoom van de pancreas.

Gepubliceerd: 07-03-2016 Laatste bijgewerkt: 17-04-2024

Primaire doelstelling is:* Het bepalen van het voordeel voor totale overleving (overall survival, OS) van behandeling met PAG, in vergelijking met behandeling met AG, bij proefpersonen met hoog-HA, stadium IV, niet eerder behandelde PDA.Secundaire...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Diverse en niet plaatsgespecificeerde neoplasmata, benigne
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON47683

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

HALO

Aandoening

- Diverse en niet plaatsgespecificeerde neoplasmata, benigne

Synoniemen aandoening

alvleesklierkanker, pancreascarcinoom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Halozyme, Inc

Overige ondersteuning: Halozyme;Inc

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Alvleesklier kanker, gemcitabine, nab-paclitaxel, PEGPH20

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- * Totale overleving

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire uitkomstmaten zijn:

- * Progressievrije overleving
- * Objectieve respons
- * Duur van respons
- * Incidentie van bijwerkingen (adverse events, AE's), veranderingen in klinische laboratoriumwaarden voor veiligheid, en veranderingen in cardiovasculaire parameters (ecg en vitale functies)

Verkennde uitkomstmaten zijn:

- * Veranderingen in CA19-9-serumspiegels
 - * Veranderingen in HA-spiegels in plasma en tumorbiopsie (indien beschikbaar)
- en andere potentiële biomarkers
- * Farmacokinetiek van PEGPH20 in combinatie met NAB plus GEM
 - * Farmacokinetiek van NAB en GEM in de PAG-groep versus de AG-groep
 - * Door de patiënt gemelde resultaten, waaronder de EORTC QLQ-C30, EQ-5D en NRS

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De incidentie van alvleesklierkanker is de afgelopen decennia gestegen. Op dit moment is het de 7e grootste oorzaak van kanker gerelateerde sterfte wereldwijd. In Europa is het de 7e meest voorkomende kankersoort en de 5e grootste oorzaak van kanker gerelateerde sterfte (verwacht dat het de 4e wordt binnen 10 jaar). Ductaal adenocarcinoom van de pancreas (pancreatic ductal adenocarcinoma, PDA) is verantwoordelijk voor zo'n 90% van alle alvleesklierkankers. Vanwege een gebrek aan specifieke symptomen en gelimiteerde diagnostiek wordt meer dan 50% van de patiënten met PDA pas gediagnosticeerd in fase 4, wat resulteert in een slechte prognose en weinig opties voor chirurgische resectie. Voor de meeste PDA patiënten met een late diagnose is de gemiddelde overleving minder dan 1 jaar na diagnose.

In de laatste decennia zijn er niet veel vorderingen gemaakt wat betreft de behandelingsmethodes voor patiënten met fase 4 PDA en er zijn niet veel goedgekeurde behandelingsopties.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling is:

- * Het bepalen van het voordeel voor totale overleving (overall survival, OS) van behandeling met PAG, in vergelijking met behandeling met AG, bij proefpersonen met hoog-HA, stadium IV, niet eerder behandelde PDA.

Secundaire doelstellingen zijn:

- * Het bepalen van het voordeel voor PFS van behandeling met PAG, in vergelijking met behandeling met AG, bij proefpersonen met hoog-HA, stadium IV,

niet eerder behandelde PDA.

- * Het bepalen van de objectieve respons (objective response rate, ORR) en duur van de respons (duration of response, DOR) van behandeling met PAG, in vergelijking met behandeling met AG, bij proefpersonen met hoog-HA, stadium IV, niet eerder behandelde PDA
- * Het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van behandeling met PAG bij proefpersonen met hoog-HA, stadium IV, niet eerder behandelde PDA.

Verkennde doelstellingen zijn:

Het beoordelen van het behandeldeffect van PAG op de serumspiegels van kankerantigeen 19-9 (CA19-9)

- * Het beoordelen van het behandeldeffect van PAG op HA-spiegels en andere mogelijke biomarkers in plasma en tumorbipten (indien beschikbaar)
- * Het beoordelen van de farmacokinetiek (FK) van PEGPH20 in combinatie met NAB plus GEM
- * Het beoordelen van het mogelijke effect van PEGPH20 op de FK van NAB en GEM
- * Het beoordelen van de invloed van behandeling met PAG op door de patiënt gemelde resultaten (patient-reported outcomes, PRO's), waaronder gezondheidsgelateerde kwaliteit van leven met behulp van de kwaliteit van leven vragenlijst C30 van de Europese Organisatie voor Onderzoek en Behandeling van Kanker (EORTC QLQ-C30); andere gezondheidsresultaten met behulp van de Europese schaal voor kwaliteit van leven met 5 dimensies (EQ-5D); en symptomen die verband houden met alveolairkanker en met toxiciteit die verband houdt met de behandeling met behulp van een numerieke beoordelingsschaal (Numerical Rating Scale, NRS)

Onderzoeksopzet

Dit is een fase 3, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek in meerdere centra om de werkzaamheid en veiligheid te vergelijken van behandeling met PAG versus AG bij proefpersonen met stadium IV, niet eerder behandelde PDA bij wie de tumoren hoog in HA zijn. Ten behoeve van dit onderzoek wordt gerandomiseerd onderzoeksgeneesmiddel gedefinieerd als PEGPH20 of placebo en onderzoeksgeneesmiddel gedefinieerd als PEGPH20, placebo, NAB en GEM.

Het onderzoek begint met een screeningsperiode. De daaropvolgende behandelingsperiode bestaat uit behandelingscycli van 4 weken (28 dagen); week 4 van elke cyclus is een rustweek (oftewel: er wordt geen behandeling toegediend).

Onderzoeksproduct en/of interventie

Geschikte proefpersonen worden als volgt op dubbelblinde wijze gerandomiseerd naar 1 van 2 behandelingsgroepen in een verhouding van 2:1: > PAG-groep: PEGPH20 (3,0 g/kg) + NAB (125 mg/m²) + GEM (1000 mg/m²) > AG-groep: Placebo + NAB (125 mg/m²) + GEM (1000 mg/m²) Gerandomiseerd onderzoeksgeneesmiddel wordt tweemaal per week

toegediend als een intraveneus (IV) infuus gedurende week 1 tot 3 van cyclus 1, en vervolgens eenmaal per week gedurende week 1 tot 3 van cyclus 2 en daarna; NAB en GEM worden eenmaal per week toegediend als een IV-infuus gedurende week 1 tot week 3 in alle behandelingscycli. De behandeling wordt voortgezet tot ziekteprogressie, onaanvaardbare toxiciteit, overlijden, of intrekking van toestemming.

Inschatting van belasting en risico

De patient wordt gevraagd om in de eerste cyclus zeven bezoeken af te leggen aan het ziekenhuis, en in de daaropvolgende cycli vier bezoeken per cyclus. De visites kunnen tot 5 uur duren afhankelijk van de procedures die gedaan worden en of er onderzoeksmedicatie wordt toegediend tijdens de visite. Tijdens de visites kunnen verschillende procedures plaatsvinden, voor een schema kunt u pagina's 21-25 van het Protocol AM 2.1 raadplegen. Per cyclus worden er verschillende malen bloedmonsters afgenomen en aan het begin van elke cyclus wordt er een lichamelijk onderzoek gedaan en vragenlijsten afgenomen (vragenlijsten ook op dag 15 van de eerste cyclus). Tijdens de behandeling krijgen de patienten ook dexamethasone en enoxaparine voor respectievelijk de verdraagbaarheid van de chemotherapie te verbeteren + spier en/of gewrichtspijn te verlichten/voorkomen en om bloedstolsels te helpen voorkomen. Daarnaast hebben de onderzoeksgeneesmiddelen bijwerkingen die schadelijk kunnen zijn voor de patient (zie ook hoofdstuk 7 en bijlage 3 van het Patient informatie- en toestemmingsformulier v1.0, 29Jan2016).

Contactpersonen

Publiek

Halozyme, Inc

Sorrento Valley Road 11388
San Diego CA 92121
US

Wetenschappelijk

Halozyme, Inc

Sorrento Valley Road 11388
San Diego CA 92121
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. Ondertekend(e), schriftelijk(e), door de institutionele beoordelingscommissie/ethische commissie goedgekeurd(e) geïnformeerd(e) toestemmingsformulier(en).
2. Stadium IV pancreatisch ductaal adenocarcinoom (PDAC) met histologisch of cytologisch bevestiging van PDAC.
3. Bepaald moet worden dat de HA-spiegel van de proefpersonen hoog is op basis van een gearcheveerde of verse tumor kern-biopt of monster welke is verkregen nadat er gemetastaseerde ziekte is gedocumenteerd voor de proefpersoon. Biopsies/monster moeten voldoen aan de volgende vereisten:
 - a. Pancreatisch tumor biopsies/monsters verkregen op of na de datum dat the gemetastaseerde ziekte is gedocumenteerd of de tumor biopsies/monsters van de gemetastaseerde laesie is acceptabel
 - b. Tumor biopsies or monsters moeten voldoen de vereisten betreffende de tumorweefselarchitectuur zoals verstrekt in de studie laboratorium handleiding. Opmerking: cytologische monsters van een fijne naald afzuiging zonder onderhouden tumorarchitectuur of borstelbiopsies zijn niet acceptabel.
 - c. Tumorweefsel (met voorkeur een formale-gefixeerd paraffine-omgeven [FFPE] blok) moet voldoende tumor bevatten om minimal 5-10 ongekleurde, opeenvolgende FFPE plakjes (met voorkeur 10 plakjes) van 1 gearcheveerd blok dat voldoet aan specifieke weefselmonster vereisten (zie studie laboratorium handleiding).
4. Radiografische bevestiging van stadium IV PDAC met ten minste 1 tumormetastase die gemeten kan worden met een computertomografie (CT-scan) en/of magnetische resonantiebeeldvorming (MRI) volgens de criteria voor responseevaluatie bij vaste tumoren (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST) versie 1.1, met uitzondering van de primaire pancreatische laesie.
5. Als een proefpersoon een adjuvante/neoadjuvante behandeling en/of behandeling voor lokaal gevorderde ziekte heeft ondergaan (chemotherapie voor niet-metastatische alvleesklierkanker in combinatie met of zonder bestralingstherapie), mag tumorrecidief of ziekteprogressie zich niet eerder dan 6 maanden na toediening van de laatste dosis van

bovenstaande middelen hebben voorgedaan, op voorwaarde dat alle toxiciteit is teruggekeerd naar de baseline of * graad 1.

6. ECOG-prestatiestatus (Eastern Cooperative Oncology Group) van 0 of 1.

7. Levensverwachting * 3 maanden.

8. Leeftijd * 18 jaar.

9. Een negatieve zwangerschapstest op urine of serum binnen 7 dagen vóór cyclus 1, dag 1 (C1D1; eerste dosis van onderzoeksgeneesmiddel) als de vrouwelijke proefpersoon van vruchtbare leeftijd is.

10. Klinische laboratoriumwaarden bij de screening als volgt (rubriek 8.2.7)

c. Totaal bilirubine * 1,5 maal de bovenlimiet van de normaalwaarde (upper limit of normal, ULN) (proefpersonen met het syndroom van Gilbert zijn geschikt ongeacht hun bilirubinespiegels).

d. Aspartaataminotransferase (serum glutaminezuur-oxaalazijnzuur-transaminase) en alanine-aminotransferase (serum glutaminezuur-pyruvaattransaminase) * 2,5 keer ULN (zijn er levermetastasen aanwezig zijn dan is *5 keer ULN toegestaan).

e. Serumcreatinine * 2,0 mg/dl of berekende creatinineklaring * 40 ml/min.

f. Serumalbumine * 2,5 g/dl.

g. Protrombinetijd of internationaal genormaliseerde verhouding (international normalized ratio, INR) binnen normale grenzen ($\pm 15\%$), tenzij de proefpersoon warfarine neemt, in welk geval de protrombinetijd of INR-resultaten in het therapeutisch bereik moeten vallen.

h. Partiële tromboplastinetijd (PTT) binnen normale grenzen ($\pm 15\%$).

i. Hemoglobine * 9 g/dl (transfusie en erytropoëtische middelen toegestaan).

j. Absoluut aantal neutrofielen * 1.500 cellen/mm³.

k. Aantal bloedplaatjes * 100.000/mm³.

11. Vrouwen van vruchtbare leeftijd (women of childbearing potential, WOCBP) en mannen moeten akkoord gaan met het gebruik van een zeer effectieve anticonceptiemethode gedurende het hele onderzoek vanaf het moment van de screening tot 1 maand (WOCBP) of 6 maanden (mannen) na het toedienen van de laatste dosis van een onderzoeksgeneesmiddel. Zeer effectieve anticonceptiemethoden zijn onder meer eerdere sterilisatie, een spiraaltje, een intra-uterien hormoon-afgevend systeem (IUS), orale of injecteerbare anticonceptiemiddelen, barrièremethoden, en/of echte seksuele onthouding (rubriek 8.2.9).

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Klinisch bewijs van diepe veneuze trombose (DVT), longembolie (PE) of een ander bekend TE-voorval dat bekend is tijdens de screeningsperiode (zie rubriek 8.2.11.1 en rubriek 8.2.12).

l. Proefpersonen met oppervlakkige veneuze trombose kunnen wel meedoen.

m. Proefpersonen met viscerale/inwendige veneuze trombose blijven in aanmerking komen voor deelname als, naar de mening van de onderzoeker, de viscerale/inwendige veneuze trombose voornamelijk geassocieerd is met de anatomische locatie van de onderliggende ziekte, gemetastaseerde pancreaskanker. (d.w.z. er moet sprake zijn van primaire of metastatische ziekte in redelijke nabijheid van de trombose, en de onderzoeker bepaalt dat

de trombose het gevolg is van een lokale tumorgebeurtenis en niet van een coagulatieprobleem).'

2. Eerdere radiotherapie, chirurgie, chemotherapie of een experimentele therapie voor de behandeling van metastatische aandoeningen.
 - a. Palliatieve bestralingstherapie voor pijnbeheersing van metastatische botlaesies is toegestaan.
3. Een bekende betrokkenheid van het centrale zenuwstelsel of hersenmetastasen.
4. New York Heart Association klasse III of IV hartziekte (bijlage C) of myocardinfarct in de afgelopen 12 maanden.
5. Een voorgeschiedenis van een beroerte of een transiënte ischemische aanval.
6. Een klinisch belangrijke, reeds bestaande aandoening van de halsslagader.
7. Een bekende infectie met humaan immunodeficiëntie virus, en/of actieve infectie met hepatitis B of hepatitis C in de afgelopen 12 maanden.
8. Een bekende allergie tegen hyaluronidase.
9. Huidig gebruik van megestrolacetaat of geneesmiddelen die megestrolacetaat bevatten (gebruik binnen 10 dagen van dag 1).
10. Een contra-indicatie voor heparine volgens de richtlijnen van de instelling.
11. Vrouwen die momenteel zwanger zijn of borstvoeding geven.
12. Dexamethasonintolerantie.
13. Een voorgeschiedenis van een andere primaire kanker in de afgelopen 3 jaar met uitzondering van niet-melanome vormen van huidkanker, prostaatkanker in een vroeg stadium of curatief behandeld carcinoom in situ van de baarmoederhals.
14. Enige andere ziekte, een actieve, niet onder controle gebrachte bacteriële, virale of schimmelziekte waarvoor systemische behandeling nodig is, metabole stoornissen, resultaten van lichamelijk onderzoek of klinisch laboratoriumonderzoek die leiden tot het redelijke vermoeden van een ziekte of aandoening die het gebruik van een onderzoeksgeneesmiddel contra-indiceert, of die de interpretatie van de resultaten kan beïnvloeden, of die de proefpersoon blootstelt aan een hoog risico op complicaties door de behandeling.
15. Immunisatie met een levend vaccin tot 2 weken voorafgaand aan dag 1.
16. Overgevoeligheid voor de werkzame stof of bestanddelen van PEGPH20, gemcitabine en nab-paclitaxel.
17. Een onvermogen zich te houden aan de procedures van het onderzoek en de follow-up, zoals beoordeeld door de onderzoeker.

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:	27-03-2017
Aantal proefpersonen:	14
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Abraxane
Generieke naam:	nab-paclitaxel
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Gemzar
Generieke naam:	gemcitabine
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	nog niet beschikbaar
Generieke naam:	gePEGyleerd recombinant humaan hyaluronidase

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-03-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-06-2016
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-08-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-10-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-01-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-01-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-01-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-06-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-06-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-08-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-08-2017
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-05-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-06-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-08-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-08-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-10-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-10-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-03-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-03-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-08-2019
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-08-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

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	EUCTR2015-004068-13-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02715804
CCMO	NL55923.091.16