

Een fase 1b, open label, multi-centrum studie naar de werkzaamheid en veiligheid van durvalumab in combinatie met nieuwe oncologietherapieën, met of zonder chemotherapie, in de eerstelijnsbehandeling van patiënten met gevorderde niet-kleincellig longkanker (MAGELLAN).

Gepubliceerd: 19-12-2018 Laatst bijgewerkt: 30-01-2025

Het bepalen van het veiligheids- en verdraagbaarheidsprofiel van durvalumab monotherapie, durvalumab + nieuwe oncologietherapie, durvalumab + chemotherapie en durvalumab + nieuwe oncologietherapie + chemotherapiecombinaties

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

Samenvatting

ID

NL-OMON48202

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

MAGELLAN

Aandoening

- Ademhalingsorgaan- en mediastinale neoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

longkanker, niet kleincellig longkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Astra Zeneca

Overige ondersteuning: Opdrachtgever / sponsor AstraZeneca

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Danvatirsen, Durvalumab, Niet-kleincellig longkanker (NSCLC), Oleclumab

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

Het bepalen van het veiligheids- en verdraagbaarheidsprofiel van alle armen.

Secundaire uitkomstmaten

Het bepalen van de werkzaamheid van alle durvalumab-combinaties in termen van
ORR, PFS, DoR en OS

Het bepalen van de farmacokinetiek van durvalumab en elke bijkomende nieuwe
oncologetherapie in alle behandelingsgroepen.

Onderzoek naar de immunogeniciteit van durvalumab en elke aanvullende nieuwe
oncologetherapie in alle toepasselijke behandelingsgroepen

Toelichting onderzoek**Achtergrond van het onderzoek**

SCLC omvat 80-85% van alle longkankers en ~ 70% van de patiënten met NSCLC hebben een gevorderde of gemetastaseerde ziekte die niet vatbaar is voor genezende resectie bij diagnose.

Recente studies met IO of IO + chemo vertegenwoordigen een belangrijke stap vooruit; maar verdere verbetering is nodig (mPFS voor fase 3-onderzoeken <1

jaar

Doel van het onderzoek

Het bepalen van het veiligheids- en verdraagbaarheidsprofiel van durvalumab monotherapie, durvalumab + nieuwe oncologietherapie, durvalumab + chemotherapie en durvalumab + nieuwe oncologietherapie + chemotherapiecombinaties

Onderzoeksopzet

Patiënten zullen worden gestratificeerd in Cohort A (PD-L1 High) en Cohort B (PD-L1 low). Patiënten in cohort A kunnen in 3 groepen worden ingedeeld: 1) Durvalumab monotherapie 2) Durvalumab + CD73 (Oleclumab) 3) Durvalumab + STAT2 (Danvatirsen). Patiënten in Cohort B kunnen worden gerandomiseerd in 3 armen: 1) Durvalumab + chemotherapie 2) Durvalumab + CD73 (Oleclumab) + chemotherapie 3) Durvalumab + STAT2 (Danvatirsen) + chemotherapie

Onderzoeksproduct en/of interventie

1 (Cohort A) A1 Durvalumab 1 (Cohort A) A2 Durvalumab + danvatirsen 1 (Cohort A) A3 Durvalumab + oleclumab 1 (Cohort B) B1 Durvalumab + chemotherapie naar keuze 1 (Cohort B) B2 Durvalumab + chemotherapie naar keuze + danvatirsen 1 (Cohort B) B3 Durvalumab + chemotherapie naar keuze + oleclumab

Inschatting van belasting en risico

Patienten worden op verschillende dagen tijdens het onderzoek onderworpen aan de volgende behandelingen: - Tumor biopt (eenmalig tijdens screening wanneer <3 jaar biopt niet aanwezig is) - anamnese (bij screening ook medische voorgeschiedenis) - lichamelijk onderzoek - ECOG performance status - vitale functies (bloeddruk, hartslag, lichaamstemperatuur en ademhalingsritme) - Lichaamsgewicht meting - CT of MRI scan - ECG - bloed- en urine onderzoek - zwangerschapstest wanneer van toepassing - AE/SAE beoordeling

Contactpersonen

Publiek

Astra Zeneca

Prinses Beatrixlaan 582
Den Haag 2595BM
NL

Wetenschappelijk

Astra Zeneca

Prinses Beatrixlaan 582
Den Haag 2595BM
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) Patient is 18 jaar of ouder.
- 2) Schriftelijke toestemming voor deelname aan de studie.
- 3) Histologisch of cytologisch gedocumenteerde gemetastaseerde NSCLC die niet te behandelen is met curatieve chirurgie of bestraling.
- 4) Tumoren die geen activerende EGFR mutatie of ALK fusies hebben. Als een patiënt een plaveiselcelhistologie heeft of waarvan bekend is dat deze een tumor heeft met een KRAS-mutatie, dan zijn EGFR- en ALK-testen niet vereist.
- 5) WHO/ECOG performance status van 0 of 1 at enrolment en bij toewijzing van behandeling
- 6) Geen eerdere chemotherapie of andere systemische therapie voor gemetastaseerde NSCLC. Eerdere platina bevattende adjuvante, neoadjuvante of definitieve chemoradiatie voor niet-gemetastaseerde ziekte is toegestaan, op voorwaarde dat de progressie is opgetreden > 12 maanden na het einde van de laatste behandeling.
- 7) Geen eerdere blootstelling aan een immuun-gerelateerde behandeling (anti-CTLA-4, anti-PD-1, anti-PD-L1, en anti-PD-L2 antilichamen).
- 8) Ten minste 1 laesie, niet eerder bestraald, die kwalificeert als een RECIST 1.1-doelwit laesie bij de basislijn.
- 9) Bekende tumor PD-L1-status, bevestigd door een centraal

referentielaboratorium met een gevalideerde Ventana SP263 PD-L1 IHC-test (verse biopsie of biopsie ≤ 3 jaar voorafgaand aan enrollement).

10) Adequate orgaan en beenmerg functie:

- Hemoglobine ≥ 9 g/dL
- Absolute aantal neutrofielen ≥ $1.5 \times 10^9/L$
- Bloedplaatjes ≥ $100 \times 10^9/L$
- Serum bilirubine ≤ $1.5 \times$ de bovenste limiet van de normaalwaarde, tenzij het veroorzaakt wordt door het Gilbert's syndroom, die toegestaan zijn in overleg met de behandelend arts en AZ.
- Alanine aminotransferase (ALT) en aspartate aminotransferase (AST) ≤ $2.5 \times$ de bovenste limiet; voor patiënten met voorafgaand leveraandoeningen, moet de ALT en AST ≤ $5 \times$ de bovenste limiet zijn.
- Berekenende kreatinine klaring ≥ 60 mL/min volgens Cockcroft-Gault vergelijking (gebruik makend van het huidige gewicht) of gemeten in het verzamelde 24 uren urine.

Mannen:

Kreatinine klaring (mL/min) = gewicht (kg) × (140 - leeftijd) / 72 × serum kreatinine (mg/dL)

Vrouwen:

Kreatinine klaring (mL/min) = gewicht (kg) × (140 - leeftijd) × 0.85 / 72 × serum kreatinine (mg/dL)

- Albumine ≥ 3 g/dL

11) Levensverwachting van tenminste 12 weken.

12) Lichaamsgewicht > 35 kg.

13) Post-menopausaal of negatieve zwangerschapstest

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1) Geschiedenis van allogene transplantatie van organen

2) Actieve of eerder gedocumenteerde auto-immune of inflammatoire aandoeningen, inclusief

inflammatoire darmziekte, diverticulitis, systemische lupus erythematosus, Sarcoidose syndroom, of

Wegener-syndroom, ziekte van Graves, reumatoïde artritis, hypofysitis, uveïtis, enz.).

3) Ongecontroleerde intercurrente ziekte, waaronder, maar niet beperkt tot, aanhoudende of actieve infectie, symptomatisch congestief hartfalen, ongecontroleerde hypertensie, onstabiele angina pectoris, ongecontroleerde hartritme stoornissen, actieve ILD, ernstige chronische gastro-intestinale aandoeningen geassocieerd met diarree, of psychiatrische aandoeningen / sociale situaties die de naleving van de onderzoeksvereisten zouden beperken, het risico op het optreden van bijwerkingen aanzienlijk zou verhogen of de vermogen van de patiënt om schriftelijke geïnformeerde toestemming te geven.

4) Voorgeschiedenis van een hartinfarct, beroerte of voorbijgaande ischemische

aanval in de afgelopen 6 maanden

5) Geschiedenis van veneuze trombo-embolie in de afgelopen 3 maanden.

6) Geschiedenis van een andere primaire maligniteit behalve voor

- Maligniteit die curatief wordt behandeld en geen bekende actieve ziekte heeft ≥ 5 jaar vóór de eerste dosis onderzoeksbehandeling en met een laag potentieel risico op herhaling

- Adequaat behandelde niet-melanoom huidkanker of lentigo maligna zonder tekenen van ziekte

- Adequaat behandeld carcinoom in situ zonder bewijs van ziekte

7) Geschiedenis van leptomeningeale carcinomatose

8) Geschiedenis van actieve primaire immunodeficiëntie

9) Actieve infectie waaronder tuberculose, hepatitis B, hepatitis C of humaan immunodeficiëntievirus (positieve HIV / 2-antilichamen).

10) Onbehandelde CNS-uitzaaiingen geïdentificeerd, hetzij op de baseline hersenbeeldvorming verkregen tijdens de screeningperiode of geïdentificeerd voorafgaand aan de ondertekening van de ICF

11) Bekende allergie of overgevoeligheid voor een van de onderzoeksbehandelingen of voor een van de excipiënten voor de onderzoeksbehandeling

12) Gemiddeld QT-interval gecorrigeerd voor de hartfrequentie met behulp van Fridericia's formule (QTcF) ≥ 470 ms berekend op basis van 3 ECG's (binnen 15 minuten na 5 minuten uit elkaar).

13) Alle klinisch belangrijke afwijkingen in het ritme, de geleiding of de morfologie van het rust-ECG (bijv. Volledig linkerbundeltakblok, derde graads hartblok).

14) Factoren die het risico op QTc-verlenging of het risico op aritmieën, zoals hartfalen, hypokaliëmie, potentieel voor torsades de pointes, aangeboren lang QT-syndroom, familiegeschiedenis van lang QT-syndroom of onverklaarbare plotselinge dood onder de 40 jaar, verhogen. of gelijktijdige medicatie waarvan bekend is dat deze het QT-interval verlengt.

15) Alle eerdere chemotherapie of andere systemische therapie voor stadium IV NSCLC

16) Gelijktijdige chemotherapie, studiebehandeling, biologische of hormonale therapie voor kanker behandeling. Gelijktijdig gebruik van hormonale therapie voor niet-kanker gerelateerde aandoeningen (bijv. Hormoonvervangende therapie) is aanvaardbaar.

17) Bestralingstherapie, tenzij het (1) definitieve straling is die op zijn minst is toegediend

12 maanden voorafgaand aan de datum van progressie tot stadium IV ziekte (zie ook opname

criterium 8), (2) palliatieve straling voor de hersenen, met bijbehorende criteria voor stabiliteit of gebrek aan symptomen, minstens 4 weken voorafgaand aan de eerste onderzoeksdosis (zie ook uitsluiting criterium 10), of (3) palliatieve bestraling van pijnlijke benige letsels (deze moet minder omvatten dan 30% van het beenmerg) ten minste 4 weken voorafgaand aan de eerste onderzoeksdosis.

18) Ontvangst van levend verzwakt vaccin binnen 30 dagen voorafgaand aan de

eerste dosis van de onderzoeksbehandeling.

19) Grote chirurgische procedure (zoals bepaald door de onderzoeker) binnen 28 dagen voorafgaand aan de eerste dosis of nog steeds herstellende van eerdere operaties. Lokale procedures (bijvoorbeeld plaatsing van een systemische poort, kernnaaldbiopsie en prostaatbiopsie) zijn toegestaan **als ze tenminste zijn voltooid 24 uur voorafgaand aan de toediening van de eerste dosis van de onderzoeksbehandeling. dan 30% van het beenmerg) ten minste 4 weken voorafgaand aan de eerste onderzoeksdosis.

20) Huidig **of voorafgaand gebruik van immunosuppressieve medicatie binnen 28 dagen vóór de eerste dosis durvalumab.

21) Deelname aan een ander klinisch onderzoek met een onderzoeksbehandeling die in de laatste 12 maanden werd toegediend

22) Eerdere studie behandelopdracht in de huidige studie

23) Gelijktijdige deelname aan een ander klinisch onderzoek, tenzij het een observationeel (niet-interventioneel) klinisch onderzoek is of gedurende de follow-upperiode van een interventioneel onderzoek

24) Vroegere randomisatie of behandeling in een vorige klinische studie met durvalumab, ongeacht behandeling arm opdracht

25) Gemengde SCLC en NSCLC histologie, sarcomatoïde variant

26) Vrouwelijke patiënten die zwanger zijn of borstvoeding geven of mannelijke of vrouwelijke patiënten met voortplantingsvermogen die niet bereid zijn om effectieve anticonceptie te gebruiken na screening tot 180 dagen na de laatste dosis durvalumab + nieuwe oncologiebehandeling ± chemotherapie of 90 dagen na de laatste dosis van durvalumab monotherapie, welke van de twee het meest recent is.

27) Beoordeling door de onderzoeker dat de patiënt niet aan het onderzoek zou moeten deelnemen als het onwaarschijnlijk is dat de patiënt voldoet aan de onderzoeksprocedures, beperkingen en vereisten

28) Medische contra-indicatie voor op platina gebaseerde doublet-chemotherapie als de tumor laag PD-L1 is

29) Uitsluitingscriteria voor deelname aan de facultatieve (DNA) genetische onderzoekscomponent van de studie omvat:

- Eerdere allogene beenmergtransplantatie
- Niet-leukocyten-verarmde volbloedtransfusie in 120 dagen genetische monsterverzameling

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Onderzoeksmodel: Parallel

Blindering:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Zal niet starten
Aantal proefpersonen:	17
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	n.v.t.
Generieke naam:	Danvatirsen
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	n.v.t.
Generieke naam:	Durvalumab
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	n.v.t.
Generieke naam:	Oleclumab

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-12-2018
Soort:	Eerste indiening
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:	05-06-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-07-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-09-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-09-2019
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	EUCTR2018-001748-74-NL
ClinicalTrials.gov	NCT03819465
CCMO	NL67856.078.18

Resultaten

Samenvatting resultaten

Trial never started