

Een open-label, multicenter, fase 1/2-onderzoek naar radium-223 dichloride in combinatie met pembrolizumab bij deelnemers met stadium IV niet-kleincellige longkanker

Gepubliceerd: 21-08-2019 Laatste bijgewerkt: 10-04-2024

Het doel van het onderzoek is het bepalen van de veiligheid en het beoordelen van de werkzaamheid van de combinatie van radium-223 dichloride en pembrolizumab bij deelnemers met stadium IV NSCLC met uitzaaiingen in de botten die ofwel behandeling...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON49669

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Onderzoek naar radium-223 dichloride in combinatie met pembrolizumab

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

Niet-kleincellige longkanker; Radium-223

Aandoening

niet-kleincellige longkanker

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Bayer Consumer Care AG
Overige ondersteuning: Farmaceutisch industrie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: niet-kleincellige longkanker, Open-label, Radium-223 dichloride

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Fase 1

* Het beoordelen van bijwerkingen (adverse events, AE) met behulp van de National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) (v.5.0) en de incidentie van dosisbeperkende toxiciteiten (dose limiting toxicities, DLT's)

Fase 2

* ORR (objective responsive ratio) volgens RECIST v1.1

Secundaire uitkomstmaten

Fase 1

* De objectieve respons ratio (ORR) per Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) versie 1.1 en iRECIST

* De duur van de respons (DOR) volgens RECIST v1.1 en iRECIST

* Het ziektecontrolepercentage (disease control rate, DCR) volgens RECIST v1.1 en iRECIST

Fase 2

- * ORR (objective response ratio) volgens iRECIST
- * DOR (duur van de respons) volgens RECIST v1.1 en iRECIST
- * DCR (disease control rate) volgens RECIST v1.1 en iRECIST
- * Progressievrije overleving (progression free survival, PFS) volgens RECIST v1.1 en iRECIST
- * OS (overall survival)
- * AE-beoordeling (adverse event) met behulp van de NCI CTCAE (v.5.0)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

NSCLC blijft de meestvoorkomende kanker ter wereld in termen van nieuwe gevallen (1,8 miljoen in 2012) (Ferlay et al. 2015) evenals het overlijden eraan. Veelvoorkomende plaatsen van metastasen zijn bot, long, hersenen, lever, en bijnieren. Botmetastasen worden gedetecteerd met een incidentie van 20% tot 40% tijdens het klinische verloop van de ziekte (Kuchuk et al. 2013). De aanwezigheid van botmetastasen wijst niet alleen op een negatieve prognostische factor voor patiënten met NSCLC (O'Connell et al. 1986), maar het is ook sterk van invloed op de kwaliteit van leven van patiënten.

Radium 223 dichloride-oplossing voor injectie is een gericht radiofarmaceutisch middel dat alfadeeltjes uitstraalt met een dubbel doelgericht actiemechanisme: het vernietigt tumorcellen en remt een door tumoren geïnduceerde, pathologische reactie van het bot. De botzoekende eigenschap van radium-223 is vergelijkbaar met die van andere aardalkali-elementen, zoals calcium of strontium-89. De stralingskenmerken van een radionuclide die alfadeeltjes uitzendt, lijken echter gunstiger te zijn dan een radionuclide die bètadeeltjes uitzendt. Radium 223 is een alfastraler met hoge lineaire energieoverdracht (LET) en een fysieke halfwaardetijd (t^*) van 11,4 dagen, met een bereik beperkt tot minder dan 100 micrometer. De hoge LET van alfastralers (80 keV/micrometer) leidt tot een hoge frequentie breuken in dubbelstrengs-DNA in aangrenzende cellen, wat leidt tot een antitumoreffect voor botmetastasen.

Radium-223 is een isotoop die bederft en niet gemetaboliseerd wordt door enzymen. Polymorfe enzymen hebben bijgevolg geen invloed op radium-223. Radium-223 dichloride wordt intraveneus toegediend (iv); bijgevolg zijn aan absorptie gerelateerde verschillen niet van toepassing voor deze verbinding.

Gezien deze eigenschappen van radium-223 dichloride, is het onwaarschijnlijk dat PK-interactie kan optreden.

Radium-223 dichloride werd voor het eerst goedgekeurd in de EU in 2013 voor de behandeling van mannen met mCRPC en symptomatische botmetastasen, gebaseerd op gegevens van het ALSYMPCA-onderzoek. In dit onderzoek verhoogde radium-223 dichloride OS (risicoverhouding [HR] 0.70, $p < 0.001$), verminderde het risico op symptomatische skeletale voorvallen (SSE*s) (HR 0.66, $p < 0.001$) en verbeterde de kwaliteit van leven (kansverhouding 1.82, $p = 0.004$) vergeleken met placebo wanneer toegevoegd aan beste zorgstandaard bij patiënten met mCRPC en botmetastasen die ofwel eerder docetaxel hadden gekregen of geen kandidaten voor een behandeling met docetaxel waren (Nilsson et al. 2016, Parker et al. 2013, Parker et al. 2017). Tijdens de behandelperiode zijn met radium-223 dichloride minder bijwerkingen opgetreden dan met placebo (Parker et al. 2013) in ALSYMPCA, zoals bevestigd met gegevens van langdurige follow-up (Parker et al. 2017).

In ERA-223 * een fase 3, dubbelblind, gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek, met gelijktijdige behandeling van abirateronacetaat plus prednison/prednisolon (AAP) plus radium-223 dichloride leidde tot een verhoogd risico van fractures vergeleken met AAP alleen bij patiënten met mCRPC. Tijdens de primaire analyse ontstonden tijdens de behandeling fractures bij 103 (26%) van de 392 patiënten in de AAP plus radium-223 dichloridegroep en 38 (10%) van 394 patiënten in de AAP plus placebogroep. In beide behandelgroepen deden de meeste fractures zich voor buiten plaatsen met botmetastasen. De meeste waargenomen verschillen in incidentie van fractures tussen de onderzoeksgroepen deden zich voor bij osteoporotische fractures. Het gebruik van bone health agent (BHA) bij de baseline was lager bij patiënten die een fractuur hadden dan bij patiënten die geen fractuur hadden. Gelijktijdige behandeling met AAP plus radium-223 dichloride verbeterde niet symptomatische skeletale gebeurtenisvrije overleving (SSE-FS) vergeleken met behandeling met AAP plus placebo. Er was geen statistisch significant verschil in OS tussen de groepen.

Hoewel ERA-223 aantoont dat radium-223 dichloride niet mag worden toegediend in combinatie met AAP, blijft radium-223 dichloride een levensverlengende behandelingsoptie bij patiënten met botdominante mCRPC en ziekteprogressie, zoals aangetoond door robuuste klinische en post-marketing-gegevens. Een gedetailleerde beschrijving van de chemie, farmacologie, werkzaamheid, en de veiligheid van radium-223 dichloride vindt u in de brochure voor de onderzoeker (IB).

Pembrolizumab (Keytruda®) is een gehumaniseerd immunoglobuline G4 monoklonaal antilichaam met een hoge specificiteit van binding aan de geprogrammeerde celdood 1 (PD-1) receptor, zodat de interactie met PD-L1 en PD ligand 2 (PD-L2) wordt geremd. Op basis van de preklinische in-vitro gegevens heeft pembrolizumab hoge affiniteit en krachtige receptorblokkeringsactiviteit voor PD-1. Pembrolizumab heeft een aanvaardbaar, preklinisch veiligheidsprofiel en is in klinische ontwikkeling als een intraveneuze immunotherapie voor geavanceerde maligniteiten. Pembrolizumab wordt geïndiceerd voor de behandeling van patiënten in een aantal indicaties. Voor meer details over de specifieke

indicaties, zie de IB.

In de eerstelijnsbehandeling is pembrolizumab goedgekeurd voor de behandeling van NSCLC, zowel als monotherapie (voor PD-L1 tumoreiwitscore [TPS] $\geq 50\%$) en in combinatie met cisplatine of carboplatin+pemetrexed (alleen niet-squameus, ongeacht PD-L1 TPS) en in combinatie met carboplatin-nab-paclitaxel of carboplatin-paclitaxel (squameuze NSCLC, ongeacht PD-L1 TPS). In de tweedelijnsbehandeling, na falen van op platina gebaseerde chemotherapie, is monotherapie met pembrolizumab geïndiceerd voor de behandeling van NSCLC met een PD-L1 TPS $\geq 1\%$. Er zijn geen uitgebreide gegevens over de werkzaamheid van pembrolizumab bij patiënten die werden behandeld na progressie met een immuuncheckpointremmer.

Doel van het onderzoek

Het doel van het onderzoek is het bepalen van de veiligheid en het beoordelen van de werkzaamheid van de combinatie van radium-223 dichloride en pembrolizumab bij deelnemers met stadium IV NSCLC met uitzaaiingen in de botten die ofwel behandeling-naïef zijn of waarbij de ziekte is verergerd bij een eerdere behandeling met het anti-geprogrammeerde celdoodeiwit (ligand) 1 (PD-L1/PD-1).

Onderzoeksopzet

Dit is een open-label, multicenter, fase 1/2-onderzoek met een veiligheidsaanloop evenals twee verschillende cohorten voor het beoordelen van de werkzaamheid van de combinatie van radium-223 dichloride en pembrolizumab bij deelnemers met NSCLC.

Fase 1

Het fase 1-deel van het onderzoek omvat deelnemers met stadium IV NSCLC die ofwel behandeling-naïef zijn (PD-L1 tumoreiwit-score [tumor protein score, TPS] $\geq 50\%$) ofwel verslechterd zijn bij een eerdere behandeling met immuun checkpointremmers (ongeacht de PD-L1 TPS). Het is opgezet om de verdraagbare dosis radium-223 dichloride te bepalen in combinatie met een standaarddosis pembrolizumab (200 mg pembrolizumab om de 3 weken gedurende maximaal 35 cycli). De deelnemers ingeschreven in het fase 1-deel van het onderzoek krijgen de aanvangsdosis van 55 kilo Becquerel (kBq)/kg lichaamsgewicht radium-223 dichloride. Dit is de goedgekeurde monotherapiedosis voor gemetastaseerde castratieresistente prostaatcancer (metastatic Castration Resistant Prostate Cancer, mCRPC). Radium-223 dichloride wordt om de 6 weken toegediend tot maximaal 6 toedieningen. Alle deelnemers worden beoordeeld voor het optreden van DLT's tijdens de DLT-observatietijdspanne (6 weken na de eerste dosis pembrolizumab). In geval van DLT's kan de radium-223 dichloridedosis worden verlaagd met één dosisniveau tot 33 kBq/kg lichaamsgewicht (zie paragraaf 4.1.2.1).

Fase 2

Het hoofddoel van het fase 2-deel van het onderzoek is het beoordelen van de werkzaamheid van de combinatie van radium-223 dichloride en pembrolizumab. Fase 2 omvat 2 verschillende cohorten. In cohort 1 worden deelnemers met behandeling-naïef stadium IV NSCLC (PD-L1 TPS * 50%) gerandomiseerd in een 1:1 verhouding naar ofwel radium-223 dichloride plus pembrolizumab ofwel pembrolizumab monotherapie. In cohort 2 (één groep) krijgen deelnemers met stadium IV NSCLC die zijn verergerd op een eerdere behandeling met immuun checkpointremmers (ongeacht PD-L1 TPS) radium-223 dichloride plus pembrolizumab. Radium-223 dichloride wordt om de 6 weken toegediend met de RP2D zoals bepaald in het fase 1-deel (tot 6 toedieningen in totaal). Pembrolizumab 200 mg wordt om de 3 weken toegediend gedurende maximaal 35 cycli.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Pembrolizumab wordt om de 3 weken toegediend gedurende maximaal 35 cycli of tot progressieve ziekte (progressive disease, PD), overlijden of intrekking van de toestemming (wat het eerst plaatsvindt). Radium-223 dichloride wordt om de andere cyclus pembrolizumab toegediend (om de 6 weken) tot een totaal van maximaal 6 toedieningen of tot PD, overlijden of intrekking van de toestemming (wat het eerst plaatsvindt).

Inschatting van belasting en risico

Het onderzoeksgeneesmiddel kan demedische toestand van de patiënt verbeteren, maar dit is niet zeker.

We weten dat de informatie die in dit onderzoek wordt verzameld, de opdrachtgever van het onderzoek en de artsen helpt om meer te weten te komen over het onderzoeksgeneesmiddel. Deze informatie kan toekomstige patiënten helpen.

Nadelen van meedoen aan het onderzoek kunnen zijn

- mogelijke bijwerkingen/complicaties van het onderzoeksgeneesmiddel
- mogelijke bijwerkingen/ongemakken van de metingen in het onderzoek
- mogelijke noodzaak voor stopzetting van het gebruik van andere geneesmiddelen

Deelname aan het onderzoek betekent ook:

- dat u extra tijd kwijt bent;
- een extra of een langere ziekenhuisopname;
- (extra) testen;
- dat u afspraken heeft waaraan u zich moet houden.

De deelname van de patiënt duurt ongeveer 12 maanden.

Dit kan langer zijn, gebaseerd hoe goed de patiënt reageert op de behandeling.

Contactpersonen

Publiek

Bayer Consumer Care AG

Peter-Merian-Strasse 84
Basel CH-4052
CH

Wetenschappelijk

Bayer Consumer Care AG

Peter-Merian-Strasse 84
Basel CH-4052
CH

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)

- Histologisch of cytologisch bevestigde diagnose van stadium IV NSCLC. Fase 2 Cohort 1: * Geen epidermale groeifactor receptor (EGFR) sensitiserende (activerende) mutatie of anaplastisch lymfoom-kinase (ALK)/ROS1 herschikking. Behandelingsnaïef (geen eerdere systemische therapie) voor de metastatische NSCLC van de patiënt.
Fase 2 cohort 2: Progressie bij eerdere behandeling met een immuuncheckpointremmer

Fase 1 omvat deelnemers die voldoen aan de inclusiecriteria van ofwel cohort 1 ofwel cohort 2

- Meetbare ziekte volgens RECIST v1.1
- Ten minste 2 skeletale metastases
- Een Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performancestatus van 0 of 1.
- Adequaat beenmerg en orgaanfunctie

Overige criteria

- Deelnemers moeten gebruikmaken van een BHA-behandeling, zoals bisfosfonaten of behandeling met denosumab, tenzij dergelijke behandeling gecontra-indiceerd is of niet door onderzoeker wordt aanbevolen en de medische monitor akkoord gaat met inclusie.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Eerder of gelijktijdig kanker binnen 3 jaar vóór registratie
- Heeft eerder behandeling ondergaan met anti-PD-1, anti-PD-L1, of anti-PD-L2-middel of met een middel gericht op een andere stimulerende of co-remmende T-celrecepto. Fase 2 cohort 2: is stopgezet van die behandeling als gevolg van een graad 3 of hogere irAE.
- Bekende, actieve metastasen van het centrale zenuwstelsel en/of carcinomateuze meningitis.

Deelnemers met eerder behandelde metastasen in de hersenen kunnen deelnemen op voorwaarde dat zij radiologisch stabiel zijn, klinisch stabiel zijn, en geen behandeling met steroïden vereisen gedurende ten minste 14 dagen vóór de eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel

- Actieve auto-immuunziekte die in de afgelopen 2 jaar systemische behandeling heeft vereist
- Voorgeschiedenis van (niet-infectieuze) pneumonitis dat steroïden vereist of heeft momenteel pneumonitis.
- Voorgeschiedenis van osteoporotische fractuur.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blindering: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland
Status: Werving gestopt
(Verwachte) startdatum: 12-06-2020
Aantal proefpersonen: 3
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Radium-223 dichloride
Generieke naam: Xofigo®

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 21-08-2019
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 10-02-2020
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 09-03-2020
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 16-04-2020
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 09-06-2020

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	26-06-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	09-02-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

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	EUCTR2018-003704-39-NL
ClinicalTrials.gov	NCT03996473
CCMO	NL70314.031.19