

Een gerandomiseerd, open-label, multicenter, fase 3 onderzoek waarin rovalpituzumab tesirine vergeleken wordt met topotecan in proefpersonen met gevorderde of gemetaseerde kleincellige longkanker met hoge expressie van DLL3, die tijdens of volgend op eerstelijns platinumhoudende chemotherapie eerste ziekte progressie vertonen (TAHOE)

Gepubliceerd: 06-06-2017 Laatste bijgewerkt: 25-03-2025

Het primaire einddoel is om te evalueren of rovalpituzumab tesirine, in vergelijking met topotecan, de overall survival rate (OS) verbetert in patiënten met DLL3high SCLC die progressie hebben na of tijdens eerstelijns behandeling met platinum-...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON49877

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

M16-289

Aandoening

- Ademhalingsorgaan- en mediastinale neoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

gevorderde of metastatische longkanker, kleincellige longkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: AbbVie

Overige ondersteuning: Farmaceutische industrie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: kleincellige longkanker, Rovalpituzumab Tesirine, Topotecan

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- Algehele overlevingskans (overall survival, OS)

Tijdstippen waarop deze variabelen worden geëvalueerd:

- De OS wordt gedefinieerd als de datum van randomisatie tot aan het overlijden (ofwel, datum van overlijden minus randomisatiedatum +1).

Secundaire uitkomstmaten

- Progressie-vrije overleving (progression-free survival, PFS), gebaseerd op het Central Radiographic Assesment Committe (CRAC) per RECIST v1.1
- Duur van de objectieve respons (DOR), gebaseerd op het CRAC per RECIST v1.1
- Patiënt-gerapporteerde uitkomstvariabelen (PROs)

Tijdstippen waarop deze variabelen worden geëvalueerd:

- PFS is gebaseerd op een onafhankelijke evaluatie van de tumormetingen, wat wordt gedefinieerd als de datum van randomisatie tot aan door het CRAC-gedocumenteerde ziekteprogressie, of overlijden door een andere oorzaak (welke van voorgaande zich het eerst voordoet);
- DOR wordt gedefinieerd als de tijd tussen de eerste respons (complete response of partial response, welke zich het eerste voordoet) tot aan de datum waarop er volgens RECIST v1.1 gedocumenteerde ziekteprogressie plaatsvindt, of overlijden door een andere oorzaak (welke van voorgaande zich het eerste voordoet).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Kleincellige longkanker (small cell lung cancer, SCLC) heeft een belangrijke on vervulde medische urgentie. Jaarlijks zijn er 220.000 nieuwe gevallen van longkanker in de VS en in 15 - 20% van de gevallen is dit SCLC. SCLC kan worden onderverdeeld in verschillende stadia door middel van de TNM-classificatie of de Veterans Administration Lung Study Group (VA LG) classificatie, die onderscheid maakt tussen beperkte en vergevorderde SCLC. Ongeveer tweederde van de nieuw gediagnosticeerde patiënten hebben een vergevorderd stadium van SCLC.

Standaard behandeling voor alle patiënten bestaat uit chemotherapie met platinum-houdende stoffen in combinatie met etoposide of irinotecan. Voor patiënten met een beperkt stadium SCLC kan er gelijktijdig of aansluitend involved-field radiotherapie van de borstkas worden toegepast. Respons op de eerstelijnsbehandeling is hoog, variërend van 70-90% voor beperkte SCLC en 60-70% voor vergevorderde SCLC. Echter is de respons vaak niet blijvend: het percentage dat terugvalt is hoog in het beperkte stadium en bijna gelijk in het vergevorderde stadium, wat leidt tot een mediane overleving van respectievelijk 14-20 maanden en 9-11 maanden.

Opties voor patiënten met terugval na therapie zijn beperkt. De topoisomerase I-remmer topotecan is momenteel het enige middel met wereldwijde goedkeuring, maar de werkzaamheid van dit middel is niet voldoende en de toxiciteit is significant. Het zoeken naar nieuwe tweedelijns therapieën met als doel om de

ziekte langer onder controle te houden en de mediane overleving te verbeteren is daarom gerechtvaardigd.

De positieve resultaten van een fase I studie rechtvaardigen de verdere ontwikkeling van Rova-T in een klinische setting.

Doel van het onderzoek

Het primaire einddoel is om te evalueren of rovalpituzumab tesirine, in vergelijking met topotecan, de overall survival rate (OS) verbetert in patiënten met DLL3high SCLC die progressie hebben na of tijdens eerstelijns behandeling met platinum-chemotherapie.

De secundaire doelen van het onderzoek zijn:

1. Evalueren of behandeling met Rova-T de progressie-vrije overlevingskans (PFS) verbetert in patiënten met vergevorderde SCLC of uitgezaaide DLL3high SCLC, die ziekteprogressie hebben tijdens of na eerstelijns platinum-chemotherapie;
2. De duration of response tussen de twee armen vergelijken;
3. Het effect van rovalpituzumab tesirine op de farmacokinetiek (PK) en immuogeniciteit evalueren;
4. Evalueren van het effect op gerapporteerde resultaten bij patiënten behandeld met Rova-T vergeleken met patiënten behandeld met topotecan, die vergevorderde SCLC of metastatische DLL3high SCLC en ziekteprogressie hebben tijdens of na eerstelijns platinum-chemotherapie.
5. Om te beoordelen of de behandeling met rovalpituzumab tesirine het objectieve responspercentage (ORR) en klinisch voordeel verbetert vergeleken met topotecan bij proefpersonen met gevorderde of gemetastaseerde DLL3-hoge SCLC die voor de eerste keer ziekteprogressie hebben tijdens of na eerstelijns platinum-chemotherapie.
6. Om de duur van de objectieve respons tussen de twee behandel armen te vergelijken.

Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerde, open-label, multicenter, fase 3-studie, die Rova-T met topotecan vergelijkt in patiënten met vergevorderde SCLC of uitgezaaide DLL3high SCLC, die ziekteprogressie hebben tijdens of na eerstelijns platinum-chemotherapie. Patiënten zullen 2:1 gerandomiseerd worden en zullen respectievelijk Rova-T of topotecan toegediend krijgen. Patiënten die Rova-T toegediend krijgen, zullen ook twee keer per dag 8 mg dexamethason oraal innemen op Dag -1, Dag 1 en Dag 2 van elke kuur met Rova-T. Overleving van de patiënt wordt gevolgd tot datum van overlijden, wanneer de patiënt niet meer gevolgd kan worden, wanneer de patiënt toestemming voor studiedeelname intrekt of wanneer het onderzoek wordt gestopt door AbbVie, welke van voorgaande zich het eerst voordoet.

De randomisatie zal gebeuren op basis van de volgende stratificatiefactoren: geschiedenis van hersenmetastases (ja/nee), eerdere PCI voor patiënten zonder eerdere hersenmetastases (ja/nee), gevoeligheid voor eerstelijns platinum-chemotherapie en LDH tijdens screening ($> \text{ULN}$ / $\leq \text{ULN}$). Er zullen wereldwijd ongeveer 411 patiënten geïnccludeerd worden in dit onderzoek.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten in de Rova-T-arm zullen op dag 1 van de 42 dagen tellende kuur (IV) toegediend krijgen en twee keer per dag 8 mg dexamethason oraal innemen op Dag -1, Dag 1 en Dag 2 van elke kuur met Rova-T. Deze middelen zullen 2 kuren worden toegediend, tenzij het gewenst is de medicatie eerder stop te zetten, of 2 extra kuren zullen worden toegediend aan patiënten die voldoen aan de criteria zoals beschreven in het protocol. Patiënten in deze therapiearm zullen afspraken bij het ziekenhuis hebben voor de screening, dag 1/22 van elke kuur, einde van de behandeling (EoT) en elke 6 weken tijdens de nabehandelingsfase. Patiënten worden geadviseerd om onbeschermde blootstelling aan zonlicht te vermijden vanwege de door Rova-T geïnduceerde gevoeligheid voor zonlicht. Patiënten in de topotecan-arm zullen op dag 1-5 van de 21 dagen tellende kuur mg/m² topotecan (IV) toegediend krijgen (of minder als dit lokaal wordt voorgeschreven). Alle patiënten in deze therapiearm zullen topotecan ontvangen tot ziekteprogressie, tenzij het gewenst is de medicatie eerder stop te zetten vanwege onaanvaardbare toxiciteit of een andere reden. Patiënten in deze therapiearm zullen afspraken bij het ziekenhuis hebben voor de screening, dag 1-5 van elke kuur, einde van de behandeling (End of Treatment, EoT) en elke 6 weken tijdens de nabehandelingsfase. Ziekteprogressie zal bij beide therapiearmen elke 6 weken worden geëvalueerd door middel van een CT-scan. Op dag 1 van elke kuur zal er een echo plaatsvinden, om pericardiale vochtophoping te beoordelen. Patiënten zullen hun gewicht bijhouden door middel van een dagelijkse vragenlijst vochtophoping. Een EoT-bezoek zal plaatsvinden als er ziekteprogressie wordt ontdekt of als de patiënt aan andere criteria voldoet die het stopzetten van de behandeling vereisen. Het EoT-bezoek is het laatste bezoek tijdens de behandelingsfase, hierna vindt nabehandelingsfase (post-treatment follow-up, PTFU) en/of het monitoren van de overleving plaats. Patiënten die geen ziekteprogressie vertonen, zullen elke 6 weken na de laatste dosering van het onderzoeksmedicijn een PTFU-bezoek hebben. Patiënten zullen gemonitord worden voor overlevings als ze ziekteprogressie hebben of als hun medicatie is stopgezet. Tijdens het monitoren wordt de patiënt elke 6 weken gecontacteerd voor zowel opvolgende anti-kankertherapieën als overlevingsstatus. De bezoeken zullen elke 6 weken (± 1 week) plaatsvinden, tot datum van overlijden, wanneer de patiënt niet meer gevolgd kan worden, wanneer de patiënt toestemming intrekt of wanneer het onderzoek wordt gestopt door AbbVie, welke van voorgaande zich het eerst voordoet.

Inschatting van belasting en risico

De belasting voor patiënten bestaat uit extra bezoeken aan het ziekenhuis, twee ECG's, twee echo's, extra bloedafname bovenop standaard bloedafnames, dagelijks wegen, invullen van QoL-vragenlijsten en de vochtophopingsvragenlijst, 6-wekelijkse CT-scans en vier urineanalyses. Patiënten zullen in het onderzoek blijven tot er ziekteprogressie is geconstateerd of wanneer er andere criteria

voor stopzetting zijn. Als de patiënt in het onderzoek zit, mogen er geen andere anti-kankertherapieën worden gestart.

De meest voorkomende adverse events na behandeling (treatment-emergent adverse events, TEAE) die gerelateerd zijn aan Rova-T zijn vermoeidheid (35%), pleuravocht (28%) en perifeer oedeem (26%). Verwante TEAE-groepen van graad 3 of hoger zijn onder andere thrombocytopenie (10%), sereus vocht (13%) en huidreacties (10%). Daarnaast heeft preklinisch toxicologisch onderzoek in ratten en java-apen het beenmerg, longen, lever en nieren geïdentificeerd als mogelijke plekken waar adverse events kunnen optreden.

Contactpersonen

Publiek

AbbVie B.V.

Wegalaan 9
Hoofddorp 2132JD
NL

Wetenschappelijk

AbbVie B.V.

Wegalaan 9
Hoofddorp 2132JD
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. Patiënten van 18 jaar of ouder die schriftelijk geïnformeerde toestemming gegeven hebben.
2. Histologisch of cytologisch bevestigd vergevorderde of metastatische kleincellige longkanker met gedocumenteerde eerste ziekte progressie tijdens of volgend op eerstelijns platinum-houdende systemische therapie.
3. Er moet sprake zijn van hoge DLL3 expressie (DLL3^{high}) in het tumorweefsel, wat wordt gedefinieerd als het hebben van $\geq 75\%$ tumorcellen die positief testen volgens de VENTANA DLL3 (SP347) IHC Assay. Een gearhiveerd of vers tumor biopt kan gebruikt worden voor het testen van DLL3.
4. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status van 0 of 1.
5. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd dienen een negatieve serum-zwangerschapstest te hebben bij de screening en een negatieve urine-zwangerschapstest bij randomisatie. Vrouwen die niet vruchtbaar zijn (gedefinieerd als post-menopausaal of permanent chirurgisch steriel) ten tijde van Screening hoeven geen zwangerschapstest te ondergaan.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Elke significante medische aandoening, waardoor de patiënt, volgens de onderzoeksarts of sponsor, bovenmatig risico door de studie loopt, waaronder, maar niet noodzakelijk beperkt tot, ongecontroleerde hypertensie en/of diabetes, klinisch significante long ziekte of neurologische aandoening (bv. een aandoening met toevallen, actief in de afgelopen 6 maanden).
2. Gedocumenteerde geschiedenis van een cerebraal vasculair incident (beroerte of TIA) , onstabiele angina, hartinfarct of hartklachten overeenkomend met New York Heart Association (NYHA) klasse III - IV) hartfalen binnen 6 maanden vóór de eerste dosering van het onderzoeksmiddel.
3. Bekende leptomeningeale metastasen.
4. Geïsoleerde ziekte progressie in het centrale zenuwstelsel zonder bewijs van progressie buiten het centrale zenuwstelsel.
5. Meer dan één eerdere systemische behandeling voor kleincellige longkanker (eerdere systemische onderhoudsbehandeling volgend op eerstelijns platinum-houdende behandeling, toegediend in het kader van een klinische studie is toegestaan).

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	30-08-2017
Aantal proefpersonen:	9
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Topotecan hydrochloride
Generieke naam:	Topotecan hydrochloride
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-11-2002
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-06-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-07-2017

Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-10-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-11-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-01-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-01-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-10-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-11-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-12-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-02-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-03-2019

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-06-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-07-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-10-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-11-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-11-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-12-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

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	EUCTR2016-003726-17-NL
ClinicalTrials.gov	NCT03061812
CCMO	NL60441.042.17

Resultaten

Einddatum onderzoek: 10-02-2020

Datum resultaten gemeld: 26-02-2021

Datum eerste publicatie onderzoek

23-02-2021

URL result

URL

Type

int

Naam

M2.2 Samenvatting voor de leek

URL

Internal documents

File