

Een gerandomiseerd, dubbel-blind, placebo-gecontroleerd fase 3 onderzoek naar rovalpituzumab tesirine als onderhoudsbehandeling volgend op eerstelijns platinumhoudende chemotherapie in proefpersonen met vergevorderde kleincellige longkanker (MERU)

Gepubliceerd: 02-05-2017 Laatste bijgewerkt: 04-01-2025

Het primaire doel van de studie is om te evalueren of Rova-T, vergeleken met placebo, de PFS en OS verbetert in patiënten met vergevorderde SCLC die een voortdurend klinisch voordeel (SD, PR of CR) laten zien na afronding van 4 kuren eerstelijns...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON50134

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

M16-298

Aandoening

- Ademhalingsorgaan- en mediastinale neoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

kleincellige longkanker, vergevorderde longkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: AbbVie B.V.

Overige ondersteuning: Farmaceutische industrie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: kleincellige longkanker, onderhoudsbehandeling, Rovalpituzumab Tesirine

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

Progressievrije overleving (PFS) bepaald door de CRAC (Central Radiographic Assessment Committee) en algehele overleving (OS).

Tijdstpunten van de evaluatie:

PFS: vanaf randomisatie tot aan ziekte progressie, of overlijden door elke reden, wat zich het eerste voordoet.

OS: vanaf randomisatie tot aan overlijden door elke reden.

Secundaire uitkomstmaten

- Progressievrije overleving (PFS) gebaseerd op van de onderzoeker
- Objectieve repsonse ratio (ORR) bepaald door het assessment van respectievelijk de CRAC en de onderzoeker
- Clinical benefit rate (CBR) bepaald door het assessment van respectievelijk de CRAC en de onderzoeker
- Duur van de respons (DOR) bepaald door het assessment van respectievelijk de

CRAC en de onderzoeker . Respons assessment zal plaatsvinden op basis van RECIST v1.1

- Verandering in patient reported outcomes (PROs) bepaald met de EORTC kwaliteit van leven vragenlijsten QLCC30/LC13.
- Safety eindpunten zullen worden samengevat met gebruik van data uit de safety set

Tijds punten van de evaluatie:

Ziekte progressie wordt gedefinieerd als radiografische progressie van ziekte volgens RECIST versie 1.1

PFS, ORR, CBR, DOR: vanaf randomisatie tot aan ziekte progressie, of overlijden door elke reden, wat zich het eerste voordoet.

Veranderingen in PROs: vanaf baseline (de assessment voorafgaand aan de eerste dosering) tot aan ziekte progressie, of overlijden door elke reden, wat zich het eerste voordoet.

Safety eindpunten: vanaf baseline tot bepaalde tijds punten gedurende de studie

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Kleincellige longkanker (SCLC) heeft een belangrijke on vervulde behoefte. Jaarlijks zijn er 220.000 nieuwe gevallen van longkanker, 15-20% hiervan is SCLC. Het Veterans Administration (VA) staging systeem verdeelt SCLC onder in de stadia beperkte ziekte en vergevorderde ziekte. Ongeveer een derde van de

nieuw gediagnosticeerde patiënten hebben beperkte SCLC en de rest wordt gediagnosticeerd met vergevorderde SCLC.

Standaard eerstelijns behandeling voor alle patiënten met een geschikte performance status bestaat uit platinum-houdende therapie (cisplatine of carboplatine in combinatie met etoposide of irinotecan). Respons percentages op de initiële behandeling zijn hoog, ongeveer 60-70% voor vergevorderde SCLC. Echter is de respons niet langdurig en zijn de recidief-percentages hoog, dit leidt tot een mediane overleving van ongeveer 9 tot 11 maanden.

Patiënten met vergevorderde SCLC die stabiele ziekte of beter resultaat behalen tijdens de eerstelijns therapie hebben een mediane progressie-vrije overleving (progression-free survival, PFS) van ongeveer 2.1 tot 2.3 maanden en een mediane algehele overleving (overall survival, OS) van 6.9 tot 8.9 maanden vanaf het afronden van de eerstelijns behandeling. Op basis van deze informatie is het daarom gerechtvaardigd mogelijkheden voor klinisch voordelige onderhoudstherapieën bij vergevorderde SCLC te verkennen, met het doel de PFS en OS na eerstelijns therapie te verlengen.

De positieve resultaten van het fase 1 onderzoek onderbouwen verdere klinische ontwikkeling van rova-t.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van de studie is om te evalueren of Rova-T, vergeleken met placebo, de PFS en OS verbetert in patiënten met vergevorderde SCLC die een voortdurend klinisch voordeel (SD, PR of CR) laten zien na afronding van 4 kuren eerstelijns platinumhoudende chemotherapie (cisplatine of carboplatine in combinatie met etoposide of irinotecan).

De secundaire doelen van de studie zijn om de anti-tumor activiteit van Rova-T te evalueren door het bepalen van ORR (objectieve response ratio), CBR (clinical benefit ratio), DOR (duur van de respons), en om de verandering in patient reported outcomes (PRO) te bepalen met de EORTC vragenlijsten QLCC30/LC13.

Onderzoeksopzet

Dit is het eerste gerandomiseerde, dubbelblind, multicenter, fase 3-onderzoek dat Rova-T met placebo vergelijkt, als een onderhoudstherapie na de eerstelijns platinumhoudende therapie in patiënten met vergevorderde SCLC.

Na het afronden van de eerstelijns chemotherapie, moeten geschikte patiënten profylactische bestraling van de schedel (PCI) aangeboden krijgen, zolang het aanbieden van deze behandeling niet in strijd is met landelijke of lokale richtlijnen. De PCI-behandeling moet volledig afgerond zijn voor de patiënt

wordt gerandomiseerd in het onderzoek.

Patiënten worden gerandomiseerd in een 1 op 1-ratio om Rova-T of placebo in combinatie met dexamethason of placebo toegediend te krijgen en ontvangen dit telkens op dag 1 van een 6-weekse kuur. Hierbij wordt de derde kuur overgeslagen. Patiënt blijft dit ontvangen tot er progressieve ziekte optreedt. Na ziekteprogressie blijft de patiënt gevolgd worden voor overlevingsinformatie tot datum van overlijden, hij/zij niet meer gevolgd kan worden, zijn/haar consent intrekt, of de studie wordt gestopt door AbbVie, welke zich dan ook het eerste voordoet.

De randomisatie zal gedaan worden aan de hand van de volgende stratificatiefactoren: beste respons op de eerstelijns platinumhoudende therapie (stabiele ziekte of partiële respons en volledige respons), DLL3 expressie, geschiedenis van metastases in het centrale zenuwstelsel (central nervous system, CNS) (ja of nee). Als er geen geschiedenis is van CNS-metastases wordt er gekeken naar wel of geen PCI-behandeling.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten zullen een van de volgende behandelingen krijgen: 0,3 mg/kg Rova-T of placebo IV-infusie. Patiënten krijgen hun voorgeschreven therapie op dag 1 van een 6-weekse kuur, hierbij wordt telkens de derde kuur overgeslagen. Patiënten zullen ook 8 mg dexamethason oraal innemen op Dag -1, Dag 1 (de dag van de toediening) en Dag 2 van elke 6-weekse kuur, hierbij wordt ook telkens de derde kuur overgeslagen. Ziekteprogressie zal elke 6 weken gecontroleerd worden door middel van een onderzoek-specifieke CT-scan. Voor elke kuur zal er een echo plaatsvinden, om pericardiale vochtophoping te beoordelen. Patiënten zullen hun gewicht bijhouden door middel van een dagelijkse vragenlijst vochtophoping. Verder zal patiënten geadviseerd worden zich tegen zonlicht te beschermen, omdat er huidreacties kunnen ontstaan. Een einde-behandeling-visite zal plaatsvinden als ziekteprogressie optreedt. Bij alle patiënten waarbij behandeling beëindigd wordt door andere redenen dan ziekteprogressie zal het eerste follow-up-bezoek plaatsvinden na 6 weken ($\pm$ 1 week) na het laatste ziekte-repons/-onderzoek en vervolgens elke 6 weken ($\pm$ 1 week) tot ziekteprogressie of de start van een nieuwe anti-kankertherapie, welke zich eerst voordoet. Bij ziekteprogressie kan er optioneel een biopsie van nieuw tumorweefsel afgenomen worden. Na ziekteprogressie of als patiënten voor het einde van ziekteprogressie van behandeling afzien en verdere onderzoeksgerelateerde radiografische onderzoeken weigeren, zullen patiënten gevolgd worden voor opvolgende anti-kankertherapieën (data en respons) en overlevingsstatus. Dit bezoek zal elke 6 weken ($\pm$ 1 week) plaatsvinden tot datum van overlijden, hij/zij niet meer gevolgd kan worden, zijn/haar consent intrekt, of de studie wordt gestopt door AbbVie, welke zich dan ook het eerste voordoet.

Inschatting van belasting en risico

Hoewel responspercentages van ED SCLC op eerstelijns platinumhoudende chemotherapie hoog zijn, keert SCLC vaak zonder uitzondering terug, dat zou

kunnen worden toegeschreven aan de hoge resistentie van de kankerstemcellen (cancer stem cells, CSCs)/TICs voor de conventionele chemotherapie. Door deze overgebleven, resistente celpopulatie als doelwit te nemen, heeft Rova-T een unieke mechanistische rationale voor benefit in een post-chemotherapeutische setting.

De meest voorkomende bijwerkingen na behandeling (treatment-emergent adverse events, TEAE) die gerelateerd zijn aan Rova-T zijn vermoeidheid, pleurale effusie en perifeer oedeem. Verwante TEAE-groepen van graad 3 of hoger zijn onder andere thrombocytopenie, serosale effusie en huidreacties.

Veiligheidsonderzoeken zullen het volgende inhouden: regelmatig fysiek onderzoek als gespecificeerd in het protocol, lab- en beeldvormende testsen, echocardiogrammen, een vragenlijst over vochtophoping, dagelijks wegen en urine testen op eiwit. Dit betekent dat patiënten die aan het onderzoek deelnemen een hogere belasting ondervinden door deze deelname. Deze belasting bestaat uit extra bezoeken aan het ziekenhuis, een echocardiogram, extra bloedafnames naast standaard bloedafnames. Daarnaast vult de patiënt dagelijks een vragenlijst over vochtophoping in en zal elke 6 weken een CT plaatsvinden.

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)

- Histologisch of cytologisch bevestigd vergevorderde, kleincellige longkanker (ED SCLC bij eerste diagnose) met aanhoudend klinisch voordeel (stabiele ziekte [SD], partiële respons [PR] of complete respons [CR] per RECIST v1.1), na voltooiing van 4 kuren van eerstelijns platinum-houdende therapie.
- Minstens 3, maar niet meer dan 9 weken tussen de toediening van dag 1 van de vierde kuur van platinum-houdende chemotherapie en randomisatie.
- Proefpersonen met een geschiedenis van metastases in het centrale zenuwstelsel (CNS) voor start van eerstelijns platinum-houdende chemotherapie moeten een definitieve, plaatselijke behandeling hebben ontvangen en moeten documentatie hebben van stabiele of verbeterde ziektestatus van het centrale zenuwstelsel.
- Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-score van 0 of 1.
- Proefpersonen dienen een toereikende beenmerg-, nier- en leverfunctie te hebben.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Elke andere eerdere systemische chemotherapie, klein-moleculaire remmers, immuno-checkpointremmers, andere monoclonale antilichamen, antilichaam-medicijn conjugaten, radioimmuno conjugaten, T-cel- of andere cel- of biologische therapieën of elke andere anti-kankertherapieën dan de in de inclusiecriteria 3-5 voor SCLC, beschreven therapieën.;
- Elke ziekte gerichte radiotherapie (met uitzondering van profylactische schedel bestraling, PCI, palliatieve radiotherapie voor een radiografisch gedocumenteerde 'non-progressie' leasie voor symptoom controle, of eerder geplande radiotherapie voor CNS metasases aanwezig voor de start van de eerstelijns therapie en zonder progressie) na de laatste dosering van de eerstelijns chemotherapie.;
- Eerdere blootstelling aan een pyrrolbenzodiazepine (PBD)- of indolinobenzodiazepine middel, eerdere deelname aan klinisch onderzoek met rovalpituzumab tesirine of bekende overgevoeligheid of andere contra-indicaties voor rovalpituzumab tesirine of hulpstoffen in het middel.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	30-01-2018
Aantal proefpersonen:	21
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

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

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-05-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-05-2017
Soort:	Eerste indiening

Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-08-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-08-2017
Soort:	Amendement
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:	08-02-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-10-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-11-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-02-2019
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-05-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-06-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-08-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-12-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-01-2020
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

EudraCT
ClinicalTrials.gov
CCMO

ID

EUCTR2016-003503-64-NL
NCT03033511
NL60055.042.17

Resultaten

Einddatum onderzoek: 03-09-2019

Datum resultaten gemeld: 16-12-2020

Datum eerste publicatie onderzoek

01-01-1900