

Gerandomiseerd dubbelblind fase III onderzoek ter vergelijking van NIS793 met placebo, beide in combinatie met gemcitabine en nab-paclitaxel, als eerstelijns behandeling van een uitgezaaid ductaal adenocarcinoom van de alvleesklier (mPDAC)

Gepubliceerd: 23-02-2022 Laatste bijgewerkt: 06-04-2024

Doel van het onderzoek is om de veiligheid en werkzaamheid van NIS793 in combinatie met gemcitabine en nab-paclitaxel t.o.v. placebo in combinatie met gemcitabine en nab-paclitaxel te bepalen bij de eerstelijns behandeling van patiënten met...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON51502

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

NIS793B12301

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

uitgezaaid alvleesklier kanker

Aandoening

alvleesklier kanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Novartis

Overige ondersteuning: Novartis Pharma BV (sponsor van dit onderzoek)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Eerstelijns behandeling, Fase III, Monoclonaal antilichaam, Uitgezaaide alvleesklierkanker

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Inloopdeel (Safety run-in)

Het primaire doeleinde van het inloopdeel is het bevestigen van de aanbevolen dosering van NIS793 in combinatie met gemcitabine en nab-paclitaxel.

Randomisatie deel

Het primaire doeleinde van het randomisatie deel is om het verschil in overlevingskans te bepalen tussen patiënten met uitgezaaid ductaal adenocarcinoom van de alvleesklier die in de eerstelijns zijn behandeld met NIS793 in combinatie met gemcitabine en nab-paclitaxel ten opzichte van eerstelijnsbehandeling met placebo in combinatie met gemcitabine en nab-paclitaxel.

De primaire klinische vraag voor het randomisatiedeel is om een schatting te

maken van het effect van de behandeling op het primaire eindpunt, overlevingskans, voor NIS793 in combinatie met gemcitabine en nab-paclitaxel (arm A) in vergelijking met placebo in combinatie met gemcitabine en nab-paclitaxel (arm B) bij patienten met uitgezaaid ductaal adenocarcinoom van de alvleesklier. Dit is ongeacht het stoppen met de behandeling of starten met een nieuwe behandeling

Secundaire uitkomstmaten

Inloopdeel (Safety run-in):

Ter evaluatie:

- Veiligheid en verdraagbaarheid van NIS793 in combinatie met gemcitabine en nab-paclitaxel
- Preliminare anti-tumor activiteit van NIS793 in combinatie met gemcitabine en nab-paclitaxel
- Farmacokinetiek (PK) van NIS793 in combinatie met gemcitabine en nab-paclitaxel

Randomisatie deel:

- Evaluatie van de effectiviteit (progressie vrije overleving (PFS), algemene respons (ORR), ziekte controle (DCR), duur van de respons (DOR), tijd tot respons (TTR)) in patienten die in de eerstelijns zijn behandeld met NIS793 in combinatie met gemcitabine en nab-paclitaxel t.o.v. placebo plus gemcitabine en nab-paclitaxel
- Evaluatie van veiligheid en verdraagbaarheid van beide behandel armen
- Onderzoeken van PK voor NIS793 in combinatie met gemcitabine en nab-paclitaxel
- Characteriseren van het voorkomen van immunogeniciteit voor NIS793 in

combinatie met gemcitabine/nab-paclitaxel

- Evalueren van gezondheid en kwaliteit van leven gerelateerde resultaten in

beide behandel armen

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Uitgezaaid ductaal adenocarcinoom van de alvleesklier, vertegenwoordigd een groot deel binnen de volksgezondheid, met alleen 2.9% met ongeveer 5 jaar overlevingskans.

In de afwezigheid van verbetering in vroege fase diagnose of een goede behandeling, is de verwachting dat uitgezaaid ductaal adenocarcinoom van de alvleesklier rond 2030 op een na de grootste doodsoorzaak zal worden wereldwijd.

Op dit moment worden 2 eerstelijns chemotherapie behandeling aanbevolen voor het behandelen van uitgezaaid ductaal adenocarcinoom van de alvleesklier, FOLFIRINOX (een combinatie van 5-fluorouracil, foliumzuur, irinotecan plus oxaliplatin) of gemcitabine plus nab-paclitaxel. De gerapporteerde mediane overlevingskans (mOS) voor beide behandeling is minder dan 12 maanden.

FOLFIRINOX wordt meestal ingezet voor patienten met een goede gezondheidsstatus bijv. ECOG status 0-1 vanwege de toxiciteit bij gebruik van deze combi behandeling. In vergelijking met andere kanker soorten, is in afgelopen tientallen jaren nauwelijks een verbetering gezien in de overlevingskans. Daarom is het van zeer belang dat er een nieuwe behandeling wordt ontwikkeld.

Een van de redenen waarom er een slechte respons is op de huidige behandeling voor uitgezaaid ductaal adenocarcinoom van de alvleesklier, is vanwege de uitgebreide stroma (bindweefsel net onder het oppervlak van het orgaan) respons binnen deze indicatie.

In feite is ductaal adencarcinoma de meest agressieve kanker onder epitheel (dekweefsel/weke delen) tumoren, met als kenmerk een overvloed aan geactiveerde bindweefsel en progressieve opeenhoping van extracellulair matrix (ECM) eiwitten zoals hyaluron zuur, die tezamen zorgen voor structureel weefsel starheid met als consequentie een slechte doorbloeding. Deze stucturele afwijkingen zorgen voor een significante vermindering van de penetratie door macromoleculen, waardoor de inname van therapieen/geneesmiddeln door tumoren wordt verhinderd. Het is bekend bij uitgezaaid ductaal adenocarcinoom van de alvleesklier dat er een correlatie is tussen intra-tumorale fibrose en slechte

prognose voor overleving zelfs na verwijdering van het weefsel.

Nieuwe behandeling voor deze agressieve kanker onder epitheel (dekweefsel/weke delen) tumoren is een nieuwe mogelijkheid bij het behandelen van uitgezaaid ductaal adenocarcinoom van de alvleesklier.

TGF β -blokkade lijkt de mogelijkheid te bieden om deze structurele afwijking tegen te gaan, vanwege hun pleiotropische effect op de bindweefsel (bij pleiotropie kan een gen meer dan een fenotypische effect teweeg brengen). In het algemeen, speelt TGF β een doorslaggevende rol in de activatie van stervormige cellen in de alvleesklier (PSC). Deze stervormige cellen zijn de meest aanwezige fibroblasten in de alvleesklier en ze reguleren de reactie binnen de weke delen. Zoals de expressie van TGF β toeneemt gedurende de progressie van de ziekte, zo zal het overgaan van deze stervormige alvleeskliercellen in myofibroblasten ook toenemen, zo ook de fibrose respons.

Studies hebben aangetoond dat TGF β signaal componenten over het algemeen genetisch stil worden gelegd in de alvleesklier kanker cellen, waardoor de onderdrukking van de activiteit van de tumor door TGF β wordt platgelegd. Dit brengt juist andere genetische wijzigingen met zich mee die tumor initiatie veroorzaken en ook kwaadaardige progressie. Waarschijnlijk zijn deze moleculaire wijzigingen een mechanisme voor alvleesklier cellen om te groeien en te spreiden in een hoge concentratie TGF β omgeving.

Doel van het onderzoek

Doel van het onderzoek is om de veiligheid en werkzaamheid van NIS793 in combinatie met gemcitabine en nab-paclitaxel t.o.v. placebo in combinatie met gemcitabine en nab-paclitaxel te bepalen bij de eerstelijns behandeling van patiënten met uitgezaaid ductaal adenocarcinoom van de alvleesklier.

Binnen de studie wordt onderzocht of blokkade van de "Transforming" Groei Factor β (TGF β) in combinatie met gemcitabine en nab-paclitaxel, het ontstaan van fibrose kan reduceren bij uitgezaaid ductaal adenocarcinoom van de alvleesklier, chemo gevoeligheid kan herstellen en nagaan indien deze combi behandeling uiteindelijk kan leiden tot een langere overlevingskans en een verbetering van de klinische resultaten.

Een inloopdeel (safety run-in deel) zal eerst worden gedaan om de aanbevolen dosering voor NIS793 in combinatie met de standaardbehandeling te bevestigen.

Onderzoeksopzet

Dit is een multi-center, dubbel-blind, 2-armige, gerandomiseerd fase III studie die uit 2 delen bestaat: een inloopdeel (safety run-in) en een 2-armige randomisatie deel.

De studie zal in verschillende werelddelen lopen.

Inloopdeel (Safety run-in): Ongeveer 10 patienten zullen hieraan deelnemen met een aanbevolen start dosis waarbij de data van minstens 6 patienten kan worden geevalueerd; echter indien de start dosis niet meer wordt aanbevolen en het noodzakelijk blijkt dat een lagere dosis moet worden gehanteerd, dan zullen nog 10 patienten aan dit deel van de studie moeten deelnemen

Randomisatie deel: Ongeveer 480 patienten zullen voor dit deel worden gerandomiseerd (1:1 ratio) binnen de 2 armen (~240/per arm). Patienten zullen worden gestratificeerd bij randomisatie op ECOG status (0 t.o.v. 1), aanwezigheid van uitzaaiing in de lever (ja t.o.v. nee), en op regio (Noord-Amerika, Europa, en Australie t.o.v. andere landen).

Onderzoeksproduct en/of interventie

Inloopdeel (Safety run-in): combinatie NIS793 met gemcitabine en nab-paclitaxel

Randomisatie deel Patienten zullen worden gerandomiseerd op 2 behandeling: •

Onderzoeksarm (Arm A): combinatie NIS793 met gemcitabine en nab-paclitaxel • Controle

arm (Arm B): combinatie placebo met gemcitabine en nab-paclitaxel Een cyclus duurt 28 dagen

Inschatting van belasting en risico

De extra belasting voor de patient is vooral de duur van de bezoeken, de extra bloedafnames (met name PK en biomarker onderzoek), indien van toepassing zwangerschapstesten, en het invullen van de vragenlijsten. De bezoeken duren langer ivm extra bloedafnames, observatie periode na NIS793 toediening. Er zijn een aantal extra bezoeken zoals screening, end of trial en indien van toepassing de follow up bezoeken. De frequentie van de bezoeken volgt het doseringsschema van de standard of care gemcitabine en nab-paclitaxel, echter bezoeken duren langer.

Zoals bij elke toediening van de medicijnen kunnen er bijwerkingen optreden. Echter de patient wordt geobserveerd alvorens hij naar huis mag en de bloedwaarden worden regelmatig gecontroleerd. Indien nodig kan er een dosis reductie van de chemobehandeling worden gegeven. Ook kunnen chemo en NIS793 gift uitgesteld overgeslagen worden indien arts die medisch noodzakelijk acht/of verantwoord vindt.

Indien patient toestemming geeft worden er extra biopten afgenomen.

Contactpersonen

Publiek

Novartis

Haaksbergweg 16
Amsterdam 1101 BX
NL

Wetenschappelijk

Novartis

Haaksbergweg 16
Amsterdam 1101 BX
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)

- leeftijd ≥ 18 years
- Histologische of cytologische bevestiging van uitgezaaid ductaal adenocarcinoom van de alvleesklier voor behandeling in de eerstelijns en waarbij operatie uitgesloten is
- Aanwezigheid van minstens 1 meetbare laesie op CT en/of MRI volgens de RECIST 1.1 normen
- ECOG status 0-1
- Goed functionerende organen
- Vrouwen die zwanger kunnen worden moeten een negatieve zwangerschaps test tonen tijdens screening en voor start studie
- Hersteld van bijwerkingen van eerdere behandeling voor kanker graad ≤ 1

(CTCAE v 5.0), met uitzondering van alopecia (haaruitval)

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- eerdere behandeling voor uitgezaaid ductaal adenocarcinoom van de alvleesklier
- alvleesklier neuroendocriene, kliercellen of eilandjes van Langerhans tumoren
- MSI-H of MMR-deficiente alvleesklier kanker
- uitzaaiing in het centraal zenuwstelsel gepaard met symptomen, of uitzaaiing in het centraal zenuwstelsel waarvoor behandeling direct noodzakelijk is of bij een verhoging van de corticosteroïde dosering 2 weken voor studiestart
- voorgeschiedenis van ernstige allergie of overgevoeligheid voor een van de studiemedicatie of van soortgelijke studiemedicatie
- momenteel onder behandeling met verboden medicatie die niet kan worden gestopt binnen ≥ 7 dagen of 5 halfwaarde tijd
- niet hersteld van een grote operatie of een grote operatie ondergaan binnen 4 weken voor start studie
- radiotherapie of radiotherapie van de hersenen ≤ 4 weken voor start studie
- verzwakt hartfunctie of klinisch significante cardio-vasculaire ziekte
- voorgeschiedenis positieve test HIV infectie
- actieve of chronische HBV of HCV infectie (patienten met een voorgeschiedenis van HCV infectie mogen meedoen indien behandeld en genezen verklaard)
- actieve, onbehandeld of niet onder controle hebben van systemische schimmel, bacteriele of virale infectie
- gebruik van hemapoetische groei factoren of transfusie ≤ 2 weken voor studiestart
- aandoening die een hoog risico vormen voor maag en darm bloedingen of een andere aandoening die hevige bloedingen kan veroorzaken
- ernstige wonden die niet helen
- bestaande perifere neuropathie $>$ graad 1
- significante aandoeningen anders dan alvleesklier kanker
- zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven
- vrouwen die zwanger kunnen worden, behalve als geschikte voorbehoedsmiddelen worden gebruikt tijdens of tot 90 dagen na stoppen behandeling met NIS793
- momenteel behandeld voor kanker of in behandeling met een andere studiemedicatie binnen 30 dagen of 5 halfwaarde tijd voor start studie

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:	10-01-2023
Aantal proefpersonen:	12
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	gemcitabine
Generieke naam:	gemcitabine
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	nab-paclitaxel
Generieke naam:	nab-paclitaxel
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	NIS793
Generieke naam:	NIS793

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-02-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum:	15-04-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-06-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-09-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-10-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-02-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

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

EUCTR2021-000591-10-NL

NCT04935359

NL80537.056.22