

Een fase III, gerandomiseerd, dubbel blind, placebo gecontroleerd, multi-centrum, internationaal onderzoek naar durvalumab of durvalumab samen met tremelimumab als consolidatiebehandeling voor patiënten met kleincellig longkanker in een beperkt stadium die niet progressief zijn na gelijktijdige chemoradiotherapie

Gepubliceerd: 29-11-2018 Laatste bijgewerkt: 19-09-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-509602-29-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Primaire doelen:- Bepalen van de effectiviteit van durvalumab monotherapie en durvalumab + tremelimumab combinatie therapie in...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON54567

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ADRIATIC

Aandoening

- Ademhalingsorgaan- en mediastinale neoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

kleincellig longkanker; lonkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Astra Zeneca

Overige ondersteuning: Opdrachtgever/sponsor: AstraZeneca

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: chemoradiotherapie, durvalumab, kleincellig longkanker, tremelimumab

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- Bepalen van de effectiviteit van durvalumab monotherapie in vergelijking met placebo, gemeten als progressievrije overleving

- Bepalen van de effectiviteit van durvalumab monotherapie in vergelijking met placebo, gemeten als totale overleving

Secundaire uitkomstmaten

- Bepalen van de effectiviteit van durvalumab in combinatie met tremelimumab in vergelijking met placebo, gemeten als progressievrije overleving (PFS) en totale overleving (OS)

- Bepalen van de effectiviteit van durvalumab monotherapie en durvalumab + tremelimumab combinatie therapie in vergelijking met placebo, gemeten als:

- * Objectief responsepercentage (ORR)
 - * Progressie vrije overleving 18 maanden na randomisatie (PFS18)
 - * Progressie vrije overleving 24 maanden na randomisatie (PFS24)
 - * Tijd tot overlijden of verre metastasen (TTDM)
 - * Totale overleving 24 maanden na randomisatie (OS24)
 - * Totale overleving 36 maanden na randomisatie (OS36)
 - * Tijd van randomisatie tot 2e progressie (PFS2)
- Bepalen van de effectiviteit van durvalumab monotherapie in vergelijking met durvalumab + tremelimab combinatie therapie, gemeten als PFS, OS en ORR
 - Om ziekte gerelateerde symptomen en kwaliteit van leven te evalueren in patienten behandeld met durvalumab monotherapie en durvalumab + tremelimab combinatie therapie in vergelijking met placebo behandeling met behulp van de EORTC QLQ-C30 v3 en de QLQ-LC13 module
 - Bepalen van farmacokinetiek van durvalumab monotherapie en durvalumab + tremelimab combinatie therapie
 - De immunogeniciteit van durvalumab monotherapie en durvalumab + tremelimab combinatie therapie onderzoeken
 - Onderzoeken van de relatie tussen PD-L1 expressie en de ruimtelijke verdeling binnen de micro-omgeving van de tumor en klinische uitkomsten in durvalumab

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Longkanker is wereldwijd sinds enkele decennia, de meest voorkomende vorm van kanker met naar schatting 1,8 miljoen nieuwe gevallen in 2012 (12,9% van alle nieuwe kankers), en was ook de meest voorkomende doodsoorzaak door kanker in 2012, met 1,59 miljoen sterfgevallen (19,4% van de totale sterfgevallen door kanker).

Kleincellig longkanker (SCLC) vertegenwoordigt ongeveer 13% van alle nieuw gediagnosticeerde longkankers. SCLC is misschien wel de meest agressieve vorm van de ziekte en is te onderscheiden van niet-kleincellig longkanker (NSCLC) door de snelle verdubbelingstijd, hoge groeifractie en vroege verspreiding. Een 2-traps systeem verdeelt patiënten in beperkte (LD-SCLC) en vergevorderde (ED-SCLC) ziekte. LD-SCLC wordt gedefinieerd als tumorweefsel dat kan worden omvat in een enkele stralingspoort en wordt momenteel geïdentificeerd in ongeveer 30% van de SCLC-patiënten.

De standaardbehandeling voor LD-SCLC is thoracale radiotherapie (eenmaal daags met een totale dosis van 60 tot 66 Gy of tweemaal daags met een totale dosis van 45 Gy) gecombineerd met 4 cycli van cisplatine of carboplatine en etoposide chemotherapie (CRT). Bovendien suggereren gegevens dat profylactische schedelbestraling (PCI; voor patiënten die reageren op initiële therapie) OS en PFS bij LD-SCLC-patiënten kan verhogen. Het responspercentage van gelijktijdige CRT in LD-SCLC is ongeveer 90%, maar bij de meerderheid van de patiënten treedt uiteindelijk progressie op, met een mediane PFS van 10 tot 15 maanden en een mediane OS van 15 tot 30 maanden. Daarom is er nog steeds een aanzienlijke on vervulde medische behoefte aan aanvullende behandelingsopties om PFS en OS in deze patiëntenpopulatie te verbeteren.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-509602-29-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Primaire doelen:

- Bepalen van de effectiviteit van durvalumab monotherapie en durvalumab + tremelimab combinatie therapie in vergelijking met placebo, gemeten als progressievrije overleving

- Bepalen van de effectiviteit van durvalumab monotherapie in vergelijking met placebo, gemeten als totale overleving

Onderzoeksopzet

Fase 3, gerandomiseerd, dubbel blind, placebo gecontroleerd, multi-center internationale studie

Voor de eerste 600 patiënten die worden gerandomiseerd geldt:

Randomisatie 1:1:1

- Durvalumab + Tremelimumab combinatie therapie
- Durvalumab monotherapie
- Placebo

Voor de patiënten 601 t/m 724 die gerandomiseerd worden, geldt:

Randomisatie 1:1

- Durvalumab monotherapie
- Placebo

Stratificatie factoren:

- TNM classificatie van maligne tumoren: stadium I/II vs III (TNM stadium III zal worden beperkt tot maximaal 85% van de totale beoogde studiepopulatie)
- Profylactische hersenbestraling: ja vs nee

Onderzoeksproduct en/of interventie

Voor de eerste 600 patiënten die worden gerandomiseerd: Durvalumab + Tremelimumab combinatie therapie: - Durvalumab (1500 mg via IV infusie) q4w in combinatie met tremelimumab (75 mg via IV infusie) q4w beiden voor 4 doses/cycli, gevolgd door durvalumab 1500 mg q4w. Durvalumab monotherapie: - Durvalumab (1500 mg via IV infusie) q4w in combinatie met placebo zoutoplossing (IV infusie) q4w beiden voor 4 doses/cycli, gevolgd door durvalumab 1500 mg q4w. Placebo: - Placebo zoutoplossing (IV infusie) q4w in combinatie met een tweede placebo zoutoplossing (IV infusie) q4w beiden voor 4 doses/cycli, gevolgd door een enkele placebo zoutoplossing q4w. Voor de patiënten 601 t/m 724 die gerandomiseerd worden: Durvalumab monotherapie: - Durvalumab (1500 mg via IV infusie) q4w Placebo: - Placebo zoutoplossing (IV infusie) q4w

Inschatting van belasting en risico

Patienten worden op verschillende dagen tijdens het onderzoek onderworpen aan de volgende behandelingen:

- Anamnese (bij screening ook medische voorgeschiedenis)
- Lichamelijk onderzoek
- ECOG Performance status

- Vitale functies (bloeddruk, hartslag, lichaamstemperatuur en ademhalingsritme)
- Lichaamsgewicht meting
- Lengtemeting (alleen bij screening)
- CT en/of MRI scan
- ECG
- Bloed- en urineonderzoek
- Vragenlijsten: EQ-5D-5L, EORTC QLQ-C30, QLQ-LC13, PRO-CTCAE, PGIS
- Zwangerschapstest wanneer van toepassing
- AE/SAE beoordeling
- Verzamelen van ontlasting (vrijwillige deelname)

Contactpersonen

Publiek

Astra Zeneca

Prinses Beatrixlaan 582
Den Haag 2595 BM
NL

Wetenschappelijk

Astra Zeneca

Prinses Beatrixlaan 582
Den Haag 2595 BM
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 jaar of ouder ten tijde van screening
- Histologisch of cytologisch beperkt kleincellig longkanker (LD-SCLC, Stadium I-III, Tx, Nx, M0)
- WHO performance status van 0 of 1 bij enrolment en randomisatie
- Patient moet passende eerste lijnsbehandeling hebben gehad zoals hieronder gedefinieerd:
 - * Patient moet 4 cycli van platinum chemotherapie samen met radiotherapie (CRT) hebben gehad binnen 1-42 dagen voor randomisatie en eerste behandeling met studiemedicatie
 - * Patient moet complete respons, partiële respons of stabiele ziekte hebben bereikt na 4 cycli van platinum chemotherapie samen met radiotherapie (CRT),
 - * Patient moet een totale dosis van 60-66 Gy radiatie hebben gekregen voor het standaard eenmaal daags schema (6 weken) of 45 Gy voor het gehyperfractioneerde tweemaal daags schema (3 weken)
- Vereisten tumor biopt:
 - * Verplicht tumor sample (core needle biopsy, nieuw gesneden ongeleurde slides of fine needle aspirate cel blok samples zijn toegestaan)
 - * Nieuw verkregen tumormateriaal is optioneel
- Adequate orgaan- en mergfunctie onafhankelijk van transfusie, infusie of groeifactorondersteuning gedurende ten minste 14 dagen voorafgaand aan het verkrijgen van screening labs
- Minimale levensverwachting van 12 weken
- Lichaamsgewicht >30 kg

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Gemengde kleincellige en niet-kleincellige longkanker histologie,
- Vergevoerd kleincellig longkanker (ED-SCLC),
- Bekendheid met graad ≥ 2 longontsteking,
- Geschiedenis van allogene orgaantransplantatie,
- Actieve of eerder gedocumenteerde auto-immuunziekte of ontstekingsaandoening (uitzonderingen zijn: vitiligo, kaalheid, hypothyroidisme stabiel op hormoon vervangende therapie, chronische huidaandoening waarvoor geen systemische behandeling nodig is, patiënten zonder actieve ziekte in de afgelopen 5 jaar mogen geïnccludeerd worden na consult met de studiearts, dieet gecontroleerde coeliakie),
- Ongecontroleerde bijkomende ziekten, waaronder, maar niet beperkt tot, aanhoudende of actieve infectie, symptomatisch congestief hartfalen, ongecontroleerde hypertensie, onstabiele angina pectoris, ongecontroleerde hartritmestoornissen, actieve ILD, ernstige chronische GI-aandoeningen

geassocieerd met diarree, of psychiatrische aandoeningen / sociale situaties die het risico op niet naleven van de onderzoeksvereisten en het optreden van AEs aanzienlijk vergroten of het vermogen van de patiënt om schriftelijke toestemming te geven in gevaar kunnen brengen,

- Geschiedenis van andere primaire maligniteiten behalve voor: een maligniteit die curatief behandeld is (meer dan 5 jaar voor de eerste dosering van het onderzoeksmiddel en een laag risico heeft op een recidief), adequaat behandelde niet-melanoma huidkanker of Lentigo maligna zonder bewijs van ziekte, adequaat behandelde in situ carcinoom zonder bewijs van ziekte,
- Geschiedenis van leptomeningeale carcinomatosis,
- Geschiedenis van actieve primaire immunodeficientie ,
- Actieve infectie, inclusief tuberculose, hepatitis B, hepatitis C, HIV (positieve HIV 1/2 antilichamen),
- Eventuele niet-opgeloste toxiciteit NCI Common Terminology Criteria voor adverse events (CTCAE) Graad ≥ 2 van eerdere CRT met uitzondering van alopecia, vitiligo en de laboratoriumwaarden die zijn gedefinieerd in de inclusiecriteria

* Patiënten met graad ≥ 2 neuropathie zullen van geval tot geval worden beoordeeld na overleg met de studiearts.

* Patiënten met onomkeerbare toxiciteit waarvan redelijkerwijs niet verwacht wordt dat ze verergerd worden door behandeling met durvalumab of tremelimumab mogen alleen worden opgenomen na overleg met de studiearts.,

- Hersenmetastasen of compressie van het ruggenmerg,
- Gemiddeld QT-interval gecorrigeerd voor hartslag met behulp van Fridericia's formule (QTcF) ≥ 470 ms berekend op basis van 3 ECG's (binnen 15 minuten na 5 minuten uit elkaar),
- Allergie of hypersensitiviteit voor het onderzoeksmiddel of hulpstoffen, -

Patiënten die sequentiële CRT voor LD-SCLC kregen (geen overlap van RT met chemotherapie),

- Patienten met ziekte progressie tijdens CRT,
- Ontvangst van meer dan 4 cycli chemotherapie in totaal.

Chemotherapiebehandelingen anders dan etoposide en platina zijn niet toegestaan.,

- Eerdere blootstelling aan immunotherapie zoals anti CTLA-4, anti PD-1, anti PD-L1 en anti PD-L2 antilichamen. Therapeutische antikanker vaccins zijn toegestaan,
- Eerdere chemotherapie, studiemedicatie, biological of hormoontherapie voor kankerbehandeling,
- Ontvangst van levend of verzwakt vaccin 30 dagen voor het gebruik van studiemedicatie,
- Grote operaties binnen 42 dagen voor de eerste dosering van de studiemedicatie,
- Gelijktijdig of eerder gebruik van immunosuppressieve medicatie binnen 14 dagen voor de eerste dosering met durvalumab of tremelimumab,
- Positieve zwangerschapstest voor pre-menopausale vrouwen

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:	06-01-2020
Aantal proefpersonen:	20
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	NA
Generieke naam:	Durvalumab
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	NA
Generieke naam:	Tremelimumab

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-11-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	

Datum:	11-03-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-04-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-06-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-07-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-03-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-04-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-01-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-03-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-05-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	

Datum:	24-08-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-12-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-03-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-02-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-07-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-11-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-03-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

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
CTIS	CTIS2023-509602-29-00
EudraCT	EUCTR2018-000867-10-NL
ClinicalTrials.gov	NCT03703297
CCMO	NL67090.029.18