

Een prospectief, gerandomiseerd, gecontroleerd, open-label, multicenter onderzoek ter beoordeling van de werkzaamheid, veiligheid en door patiënten gemelde uitkomsten van peptidereceptorradionuclidetherapie (PRRT) met ¹⁷⁷Lu-edotreotide vergeleken met de beste standaardzorg bij patiënten met goed gedifferentieerde, agressieve graad-2- en graad-3-, somatostatinerceptor-positieve (SSTR+) neuroendocriene tumoren van gastro-enterologische of pancreatische oorsprong (COMPOSE)

Gepubliceerd: 02-11-2021 Laatste bijgewerkt: 25-09-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-510812-64-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. In dit onderzoek vergelijken we de werking van het onderzoeksgeneesmiddel genaamd ¹⁷⁷Lu-edotreotide met diverse andere...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Endocriene neoplasmata maligne en niet-gespecificeerd
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON56413

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

177Lu-edotreotide vs beste standaardzorg bij G2- en G3- GEP-NET's

Aandoening

- Endocriene neoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

gastro-enteropancreatische neuro-endocriene tumoren

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: ITM Solucin GmbH

Overige ondersteuning: industry sponsored trial by ITM Solucin GmbH

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: GEP-NET, Lutetium Edotreotide

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

Primaire doelstelling

Het aantonen van de werkzaamheid van PRRT met lutetium-177-edotreotide

(177Lu-edotreotide) bij de behandeling van agressieve graad 2 (G2: Ki-67 van 15

tot en met 20) en graad 3 (Ki-67 van boven de 20 tot en met 55) SSTR+

GEP-NET's, vergeleken met de beste standaardzorg (keuze van de onderzoeker [uit comparatorlijst van het protocol]).

Primair eindpunt

Progressievrije overleving (progression-free survival, PFS), gedefinieerd als

de tijd van randomisatie tot adequaat gedocumenteerde ziekteprogressie (gebaseerd op geblindeerde, centrale beoordeling) volgens de Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) versie 1.1, of overlijden, afhankelijk van wat het eerst plaatsvindt

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire doelstellingen

1. Om de werkzaamheid van PRRT met ¹⁷⁷Lu-edotreotide verder aan te tonen.
2. Om de impact te beoordelen van PRRT met ¹⁷⁷Lu-edotreotide op de gezondheidsgelateerde kwaliteit van leven (health-related quality of life, HRQL) van de onderzookspatiënt en op symptomen van functionele neuro-endocriene tumor gedurende en na de behandeling, in vergelijking met de beste standaardzorg.
3. Om de veiligheid en verdraagbaarheid van PRRT met ¹⁷⁷Lu-edotreotide in onderzookspatiënten te beoordelen vergeleken met controlebehandelingsopties.

Secundaire eindpunten

1. Het verder aantonen van werkzaamheid: De hoofdanalyses voor alle eindpunten gebaseerd op RECIST v1.1 worden gebaseerd op geblindeerde, centrale beoordeling. Lokale beoordelingen worden gepresenteerd als sensitiviteitsanalyses.
 - 1.1 Het objectieve responspercentage (objective response rate, ORR), gedefinieerd als de proportie gerandomiseerde patiënten met complete respons (CR) of partiële respons (PR) (RECIST v1.1).
 - 1.2 Totale overleving (overall survival, OS), gedefinieerd als de tijd van

randomisatie tot overlijden.

1.3 Responsduur (duration of response, DoR), gedefinieerd als de tijd tussen het ervaren van de eerste CR of PR tot de volgende progressieve ziekte (progressive disease, PD).

1.4 Ziektecontrolepercentage (disease control rate, DCR) gedefinieerd als de proportie gerandomiseerde patiënten met CR, PR of stabiele ziekte (stable disease, SD) (RECIST v1.1).

1.5 Ziektecontroleduur (duration of disease control, DDC) gedefinieerd als de tijd tussen het ervaren van CR, PR of SD tot de daaropvolgende PD (RECIST v1.1).

2. 2 HRQL (vragenlijsten over kwaliteit van leven: QLQ-C30 en QLQ-GI.NET21 van de European Organization for Research and Treatment of Cancer [EORTC]):

2.1 Maximale verbetering van HRQL in totale scores ten opzichte van de baseline.

2.2 Duur van maximale HRQL-verbetering, gedefinieerd als de tijd van maximale verbetering tot de daaropvolgende verslechtering.

2.3 Tijd tot HRQL-verslechtering, gedefinieerd als de tijd van randomisatie tot de eerste HRQL-verslechtering.

3. Veiligheid en verdraagbaarheid op basis van ongewenste voorvallen, laboratoriumgegevens en vitale functies.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

¹⁷⁷Lu-edotreotide (waarbij *Lu* staat voor Lutetium) is een type behandeling dat bekend staat als peptidereceptorradionuclidetherapie (afgekort *PRRT*). Dit type behandeling beschrijven we verderop in dit document uitgebreider. Kort gezegd bindt ¹⁷⁷Lu-edotreotide zich aan een receptor op het oppervlak van

GEP-NET*s die *somatostatinerceptor* wordt genoemd. De cellen van de meeste GEP-NET*s hebben te veel van deze receptoren. Om aan dit onderzoek mee te kunnen doen, moet de deelnemer ziekte somatostatinerceptor-positief zijn, te controleren bij het begin van deelname, zoals verderop in dit document zal worden uitgelegd.

In dit onderzoek vergelijken we het effect van 177Lu-edotreotide (het *onderzoeksgeneesmiddel*, in de *OG-groep*) met andere geneesmiddelen (in de *controlegroep*) die worden gebruikt voor de behandeling van goed gedifferentieerde G2- en G3-GEP-NET*s. Er worden wereldwijd diverse andere geneesmiddelen gebruikt voor dit type kanker. In dit onderzoek beperken we ons tot de drie opties die worden gezien als beste standaardzorg in de regio*s waar we het onderzoek uitvoeren. Deze andere behandelingen beschrijven we verderop in dit document. In welke groep de deelnemer ook wordt ingedeeld, de kwaliteit van de medische zorg zal absoluut dezelfde zijn. Als de deelnemer wordt ingedeeld in een groep die een van de andere behandelingen krijgt en als de ziekte vervolgens erger wordt tijdens die behandeling, kan er beslist worden om de behandeling met PRRT aan te bieden buiten dit onderzoek. Dit gebeurt alleen als die behandeling geschikt en gunstig wordt geacht.

We voeren het uit voor wetenschappelijke doeleinden om informatie te verzamelen over hoe effectief en veilig 177Lu-edotreotide is bij patiënten met GEP-NET*s. Het gaat dan met name om GEP-NET*s die zijn beoordeeld als goed gedifferentieerde GEP-NET*s van graad 2 (G2: Ki-67 van 15 tot en met 20) en graad 3 (G3: Ki-67 van 20 tot en met 55). Ki-67 is een eiwit dat aanwezig is in cellen die groeien en zich delen, maar ontbreekt in cellen die niet groeien. Kankercellen groeien en delen zich snel, en Ki-67 wordt gezien als een goede *marker* voor celgroei, die uw arts kan gebruiken om de progressie van uw kanker te volgen. Voor dit onderzoek worden alleen patiënten met een Ki-67-waarde van 15 tot en met 55 ingeschreven, aangezien zo'n waarde wijst op een agressief type GEP-NET met slechtere uitkomsten en beperkte andere behandelingsopties. De veiligheidsinformatie die we verzamelen, heeft te maken met algemene veranderingen in de deelnemers welzijn.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-510812-64-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

In dit onderzoek vergelijken we de werking van het onderzoeksgeneesmiddel genaamd 177Lu-edotreotide met diverse andere geneesmiddelen die wereldwijd al worden gebruikt voor de behandeling van neuro-endocriene tumoren. Het is de bedoeling dat 177Lu-edotreotide de tumorprogressie (verergering) vertraagt of stopt of zelfs zorgt dat tumoren kleiner worden, zodat de overleving en de symptomen van patiënten met neuro-endocriene tumoren verbeteren, met name bij tumoren die zijn ontstaan in de maag of darmen of de

alvleesklier.

Onderzoeksopzet

Dit is een prospectief, gerandomiseerd, gecontroleerd, open-label, multicenter, internationaal, klinisch fase III-onderzoek ter beoordeling van de werkzaamheid, veiligheid en door patiënten gemelde uitkomsten van PRRT met ¹⁷⁷Lu-edotreotide vergeleken met de beste standaardzorg (keuze van de onderzoeker [uit comparatorlijst van het protocol]) bij patiënten met inoperabele of metastatische, histologisch bevestigde, goed gedifferentieerde, agressieve G2 SSRT+ GEP-NET's (Ki-67 van 15 tot en met 20) en G3 (Ki-67 van boven de 20 tot en met 55) SSRT+ GEP-NET's.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Alle succesvol gescreende patiënten zullen op een 1:1 manier worden gerandomiseerd om te ontvangen: - PRRT met lutetium (¹⁷⁷Lu) edotreotide ($7,5 \pm 0,7$ GBq), toegediend als een IV-infusie gedurende 6 cycli of tot de diagnose van ziekteprogressie (101 patiënten), Voor een bepaalde patiënt moet de toediening van de proefbehandeling worden gestaakt in geval van een persisterende dosiswijzigende toxiciteit (DMT) of als de patiënt zijn toestemming voor voortzetting van de behandeling intrekt. Elke dosis bevat een massadosis van 150 µg edotreotide (DOTATOC). De behandeling kan worden uitgesteld met 4 tot 16 weken afhankelijk van de cyclus indien dit nodig is in verband met de veiligheid. De cumulatieve lutetiumdosis (¹⁷⁷Lu) edotreotide zal maximaal 45 GBq bedragen, wat naar schatting gemiddeld niet meer zal zijn dan een cumulatieve door de nieren geabsorbeerde stralingsdosis van 23 Gy, zoals berekend op basis van een geblindeerde analyse van de dosimetrische gegevens van de eerste dosis toegediend in de COMPETE-studie (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03049189>). of - In de beste standaardzorg (controle)-arm krijgt elke patiënt een door de onderzoeker gekozen therapie uit de volgende lijst CAPTEM (capecitabine-temozolomide), everolimus of FOLFOX (folinezuur, fluorouracil en oxaliplatine). De keuze en het behandelingsproces zullen worden gebaseerd op de individuele risico-batenanalyse, institutionele protocollen, de lokale voorschrijfinformatie, lokale voorschriften of de lokale richtlijnen. Ook in deze arm moet de behandeling worden gestaakt in geval van progressie, persisterende DMT of wanneer de patiënt zijn toestemming intrekt.

Inschatting van belasting en risico

Aan elk onderzoek zijn risico's, ongemakken en ongemakken verbonden. Bij deelname aan dit onderzoek kunnen bijwerkingen optreden, hoewel dit niet voor iedereen geldt. Bijwerkingen zijn meestal omkeerbaar en vereisen niet allemaal behandeling. Het is zeer belangrijk dat alle bijwerkingen, reacties of ongemakken die tussen de bezoeken aan het ziekenhuis ervaren worden, worden gemeld aan de onderzoeksarts of de verpleegkundigen.

Elk geneesmiddel kan een allergische reactie veroorzaken. Deze symptomen, die

kunnen wijzen op een ernstige allergische reactie: plotselinge zwelling van uw lippen, gezicht, keel of tong, ernstige huiduitslag, en/of problemen met slikken of ademen, moeten onmiddellijk aan de onderzoeksarts of de verpleegkundigen worden gemeld.

Bijwerkingen van lutetium (^{177}Lu) edotreotide

Een veel voorkomende bijwerking is de vermindering van bloedcellen, wat leidt tot een verhoogd risico op bloedingen, snellere uitputting, kortademigheid en infecties. Deze bijwerkingen komen relatief vaak voor, maar zijn meestal tijdelijk.

Andere mogelijke bijwerkingen zijn misselijkheid, braken en buikpijn tijdens de toediening van het geneesmiddel, vermoeidheid, veranderingen in eetlust daarna, constipatie, diarree, duizeligheid, rusteloosheid, ongemak in uw bovenbuik, en pijn in de tumor. Bij één deelnemer aan een studie veroorzaakte de toediening van lutetium (^{177}Lu) edotreotide een longembolie (een longembolie is een stolsel van materiaal dat de doorgang van het bloed naar de longen blokkeert).

Er worden voorzorgsmaatregelen genomen om het ongemak en de belasting zoveel mogelijk te beperken.

Contactpersonen

Publiek

ITM Solucin GmbH

Lichtenbergstrasse 1
Garching 85748
DE

Wetenschappelijk

ITM Solucin GmbH

Lichtenbergstrasse 1
Garching 85748
DE

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. Verleende schriftelijke geïnformeerde toestemming.
2. Patiënten ≥ 18 jaar (meerderjarig volgens lokale regelgeving).
3. Histologisch bevestigde diagnose van inoperabele of metastatische, goed gedifferentieerde GEP-NET's, met een Ki-67-index van 15 tot en met 55.
4. Volgens de onderzoeker in aanmerking komend voor behandeling met ten minste een van de volgende middelen: CAPTEM, everolimus of FOLFOX.
5. Ten minste 1 tumor die meetbaar is volgens RECIST v1.1 met CT/MRI met contrast.
6. SSTR+ ziekte.
7. Alle patiënten moeten binnen 2 maanden voorafgaand aan randomisatie en zo kortmogelijk op de PET-SRI een FDG-PET ondergaan
8. Patiënten kunnen onbehandeld (eerstelijns ontvangen in de COMPOSE studie) zijn of maximaal één eerdere systemische therapielijn hebben ontvangen, waaronder behandeling met SSA's (tweedelijns ontvangen in de COMPOSE studie).
9. Karnofsky-score ≥ 60 .

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Bekende overgevoeligheid voor ^{177}Lu , edotreotide, DOTA, een van de comparatoren, of een van de hulpstoffen of derivaten (bijv. rapamycine).
2. Bekende overgevoeligheid voor lysine, arginine of een hulpstof van de nierbeschermende aminozuuroplossing die gelijktijdig met de ^{177}Lu -edotreotideinfusie wordt toegediend.
3. Eerdere uitwendige radiotherapie (URT) van GEP-NET laesies of levergericht selectieve inwendige bestralingstherapie binnen 12 weken voor randomisatie.
4. Eerdere selectieve inwendige radiotherapie.
5. Eerdere PRRT.
6. Ontvangen chemotherapie, mTOR-remmers (mammalian target of rapamycin),

VEGF-remmers (vasculair endothelial growth factor), immunotherapie, interferon, chemo-embolisatie, conventionele transarteriële embolisatie, cyclosporine A, locoregionale behandeling) of SSA's binnen 4 weken voorafgaand aan randomisatie voor het onderzoek.

7. Een grote operatie binnen 4 weken voorafgaand aan randomisatie voor het onderzoek.

8. Behandeling met een experimenteel geneesmiddel en/of medisch hulpmiddel binnen 30 dagen of 7 halfwaardetijden (afhankelijk van wat het langste is) voorafgaand aan randomisatie. Levende verzwakte vaccins mogen niet worden toegediend tijdens de proefbehandeling en gedurende de volgende 3 maanden na de laatste behandelingsdosis.

9. Patiënten met bekende hersenmetastasen, tenzij deze metastasen zijn behandeld en gestabiliseerd gedurende ten minste 24 weken voorafgaand aan de randomisatie. Patiënten met hersenmetastasen moeten een CT of MRI van het hoofd met contrast ondergaan om een stabiele hersenaandoening aan te tonen..

10. Andere bekende maligniteiten, tenzij definitief behandeld en bewezen afwezigheid van recidief gedurende 5 jaar.

11. Ernstige niet-maligne ziekte die volgens de onderzoeker de doelen van het onderzoek of de veiligheid van, of naleving door de patiënt kan beïnvloeden.

12. Nier-, lever-, cardiovasculair of hematologisch falen, dat mogelijk als volgt de veiligheid van de onderzoeksbehandelingen kan beïnvloeden.

13. Huidige spontane urine-incontinentie die naar de mening van de onderzoeker een veilige toediening van het gvo in de weg staan.

14. Zwangerschap en borstvoeding

15. Patiënten die niet zelfstandig betekenisvolle geïnformeerde toestemming kunnen geven of welke andere kwetsbare populatie dan ook.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland
Status: Werving gestart
(Verwachte) startdatum: 24-03-2022
Aantal proefpersonen: 20
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Registratie:	Geen registratie
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	177Lu-Edotreotide
Generieke naam:	177Lu-Edotreotide
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Capecitabine
Generieke naam:	Capecitabine
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Everolimus
Generieke naam:	Everolimus
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Fluorouracil
Generieke naam:	Fluorouracil
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Folinic acid
Generieke naam:	Folinic acid
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Temozolomide
Generieke naam:	Temozolomide
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-11-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-03-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-04-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-10-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-01-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-05-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-10-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-11-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-12-2023

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-03-2024
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	CTIS2024-510812-64-00
EudraCT	EUCTR2021-001086-20-NL
CCMO	NL77964.029.21