

Een Gerandomiseerd, Placebogecontroleerd Fase 3-onderzoek naar ABT-414 met Gelijktijdige Chemoradiatie en Adjuvante Temozolomide bij Proefpersonen met Nieuw Gediagnosticeerd Glioblastoom (GBM) met Epidermale Groeifactor Receptor (EGFR) Versterking. (Intelligence 1)

Gepubliceerd: 30-09-2015 Laatste bijgewerkt: 19-04-2024

Om te beoordelen of de toevoeging van ABT-414 aan gelijktijdige radiotherapie en temozolomide de overleving (OS) verlengt in patiënten met nieuw gediagnosticeerd GBM met EGFR-amplificatie.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Zenuwstelselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd NEG
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON47442

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

M13-813

Aandoening

- Zenuwstelselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd NEG

Synoniemen aandoening

Glioblastoom, Graad 4 Hersentumor

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: AbbVie B.V.

Overige ondersteuning: AbbVie B.V.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: ABT-414, Multiform Glioblastoom, Radiotherapie, Temozolomide

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire uitkomst is: de algehele overleving (OS).

Secundaire uitkomstmaten

- PFS
- OS in de groep die geen MGMT methylatie heeft
- OS in de subgroep met MGMT methylatie
- OS in de subgroep met EGFRvIII mutatie
- PFS in de subgroep met EGFRvIII mutatie
- Tijd tot achteruitgang in neurocognitieve functie volgens de Hopkins Verbal Learning Test Revised (HVLT-R)
- Tijd tot achteruitgang in hevigheid symptomen volgens M.d. Anderson Symptom Inventory Score, Brain Tumor Module (MDASI-BT)
- Tijd tot achteruitgang in symptom interference score (MDASI-BT)
- Beoordeling van comparatieve veiligheid

Exploratieve eindpunten zijn:

- OS na 1 jaar
- OS na 2 jaar
- PFS na 1 jaar
- PFS na 2 jaar
- meerdere exploratieve eindpunten rond kwaliteit van leven en neurocognitieve functie.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Gliomen zijn de meest frequente primaire hersentumoren in volwassenen, met een jaarlijkse incidentie tussen 4 en 5 uit 100.000 inwoners. Glioblastomen vormen 60-70% van deze tumoren. Glioblastoom is de meest agressieve primaire hersentumor in volwassenen, met een mediane overlevingstijd van 9 tot 17 maanden (met behandeling). Er bestaat geen genezing. Vijftig tot zestig procent van de glioblastomen laat abnormaliteiten zien in de EGFR pathway. 60% heeft overexpressie van de receptor, in 40-50% is de EGFR-receptor geamplificeerd en in ongeveer 25% van de GBM populatie is er sprake van een geactiveerde EGFRvIII mutatie in delen van de tumor. De standaard behandeling bestaat uit chirurgische resectie zover dat veilig mogelijk is gevolgd door bestraling en bijkomende en adjuvante TMZ therapie.

ABT-414 is een antilichaam-drug conjugaat (ADC) ontwikkeld voor de behandeling van tumoren die EGFR tot expressie brengen. ABT-414 bestaat uit: 1) een gehumaniseerd recombinant IgG1k antilichaam dat specifiek bindt aan een unieke epitoom van humaan EGFR met 2) maleimido-caproyl linkers elk gehecht aan 3) een potent middel tegen microtubule, monomethylauristatin F (MMAF). Het antilichaam bindt aan het geactiveerde EGFR epitoom (ook in afwezigheid van EGFRvIII mutatie), wordt geïnternaliseerd, waarna het door intracellulaire enzymen losgemaakt wordt van de linker waardoor het toxine actief wordt. Dit leidt tot remming van de microtubulus functie, de verstoring van belangrijke cellulaire processen en celdood.

In een lopende fase 1 studie in GBM wordt ABT-414 intraveneus (IV) om de twee weken gegeven. Dit wordt onderzocht samen met radiotherapie en dagelijkse temozolomide (RT/TMZ) of met TMZ op dag 1-5 elke 4 weken. In dit fase 1 project worden er effecten gezien bij recidief glioblastomen. Vroegtijdige resultaten laten zien dat 4 van de 15 terugkerende GBM patiënten een objectieve

respons hadden waarbij het vooral gaat om patiënten met EGFRvIII mutatie of amplificatie. Er zijn nog geen vroegtijdige resultaten bekend over de effecten bij primaire glioblastomen omdat er nog geen gegevens over terugkeer van ziekte bekend zijn. Deze data rechtvaardigen verder exploratie van ABT-414 in primair GBM met EGFR amplificatie in combinatie met radiotherapie en TMZ.

Doel van het onderzoek

Om te beoordelen of de toevoeging van ABT-414 aan gelijktijdige radiotherapie en temozolomide de overleving (OS) verlengt in patiënten met nieuw gediagnosticeerd GBM met EGFR-amplificatie.

Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerd, dubbel blind, placebogecontroleerd, multicenter fase 3 onderzoek.

De studie bestaat uit twee armen:

Arm 1:

Tijdens de 6-weken-durende chemoradiatie-fase ontvangt de patiënt ABT-414 op dag 1 van de 1e, 3e en 5e week. In deze periode ontvangt de patiënt standaard radiotherapie en standard TMZ (dagelijkse dosering gedurende 42 dagen). Na een herstelperiode van 4 weken zal de adjuvante fase aanvangen waarbij de patiënt gedurende 6 kuren van 28 dagen TMZ zal ontvangen op dag 1-5 van elke kuur en ABT-414 op dag 1 en dag 15 van elke kuur. Dit zal gevolgd worden door 6 kuren van 28 dagen waarbij alleen ABT-414 op dag 1 en dag 15 wordt gegeven.

Arm2:

Deze arm is gelijk aan de eerste arm echter het ABT-414 infuus wordt vervangen door een placebo infuus.

In amendement 3 is een deelonderzoek toegevoegd met patiënten met milde tot matige leverinsufficiëntie. Ongeveer 12 patiënten worden in dit deelonderzoek geïnccludeerd. Deze patiënten ontvangen open-label ABT-414 en volgen verder dezelfde procedures en behandelingen als de geblindeerde patiënten in het hoofdonderzoek.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Chemoradiatie-fase: Patiënten worden behandeld met ABT-414, 2.0 mg/kg of Placebo, intraveneuze injectie 30 tot 40 minuten op dag 1 van week 1,3 en 5. Daarnaast ontvangen de patiënten standaard RT en TMZ (75 mg/m²) gedurende de eerste 6 weken. Adjuvante fase: Patiënten worden gedurende 12 kuren van 28 dagen behandeld met ABT-414, 1.25 mg/kg of Placebo, intraveneuze injectie 30 tot 40 minuten op dag 1 en dag 15 van elke kuur. Op dag 1-5 van de eerste 6 kuren ontvangen de patiënten standaard TMZ 150mg/m², met de mogelijkheid tot dosisverhoging naar 200mg/m² in opeenvolgende kuren in het geval van voldoende tolerantie. De respons op de behandeling wordt beoordeeld door een MRI die elke 8 weken wordt uitgevoerd. In principe stopt de behandeling na deze 12 adjuvante kuren maar bij goede respons en tolerantie op ABT-414 of placebo kan de behandeling op verzoek

van de onderzoeker en na overleg met de sponsor worden gecontinueerd.

Inschatting van belasting en risico

De patiënten die deelnemen aan de studie zullen zwaarder belast worden door deelname aan de klinische studie. Deze belasting bestaat uit extra visites, twee maal een ECG en extra bloedafnames behalve de standaard veiligheidsafnames. Naast deze belasting zullen de patiënten vragenlijsten invullen (o.a. HVL-T-R en MDASI-BT) tijdens screening, voor aanvang van de adjuvante fase en vervolgens elke 8 weken. Verder moeten de patiënten preventief meerdere dagen oogdruppels gebruiken rond de toedieningen van ABT-414 of placebo. Er vinden oogonderzoeken plaats tijdens screening (1x), de chemoradiatie-fase (3x) en in de adjuvante fase. Verder wordt er voor aanvang van de behandeling een MRI gemaakt en vervolgens elke 8 weken.

In arm 1 ontvangen patiënten 2 wekelijks een intraveneuze injectie met ABT-414. Risico's van deze studie zijn o.a. de toxiciteit van ABT-414. Naast de bijwerkingen van de standaardbehandeling, zoals TMZ en radiotherapie, kan ABT-414 ook bijwerkingen geven, Interim veiligheidsdata van een fase 1 studie met ABT-414 in GBM patiënten laten de volgende bijwerkingen zien: Droge ogen, zanderig gevoel in de ogen, keratitis, photofobie, wazig zicht, vermoeidheid, hoofdpijn.

De huidige gegevens van ABT-414 en het ontbreken van een reëel behandelingsalternatief maakt dat er een acceptabele rationale en risico bestaat voor de behandeling van volwassen patiënten met GBM met een verhoogde expressie van EGFR met ABT-414 in klinisch onderzoek.

Contactpersonen

Publiek

AbbVie B.V.

Wegalaan 9
Hoofddorp 2132 JD
NL

Wetenschappelijk

AbbVie B.V.

Wegalaan 9
Hoofddorp 2132 JD

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. de novo GBM tumoren die positief testen op EGFR amplificatie.
2. Leeftijd ≥ 18 jaar
3. Karnofsky $\geq 70 \leq 14$ days vóór randomisatie.
4. De proefpersoon dient te zijn hersteld van de effecten van een operatie, postoperatieve infectie en andere complicaties van operatie.
5. Voldoende beenmerg, nier en leverfunctie ≤ 21 dagen vóór randomisatie.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. multifocaal, terugkerende of gemetastaseerde GBM.
2. eerdere behandeling met chemotherapie of radio sensitizers voor kanker in hoofd en hals regio.
3. eerdere behandeling met radiotherapie van hoofd of hals, resulterend in een overlap van de bestralingsvelden.
4. eerdere behandeling voor glioblastoom, behalve een operatie of andere invasieve maligniteit.
5. eerdere, gelijktijdige of geplande behandeling met anti-neoplastisch doel inclusief, maar niet gelimiteerd tot, NovoTTF, EGFR-gerichte therapie, bevacizumab, Gliadel wafels of andere intratumor of intracavitaire anti-neoplastische therapie.

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:	27-05-2016
Aantal proefpersonen:	30
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	ABT-414
Generieke naam:	-

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-09-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-11-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

(Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 07-01-2016

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 29-01-2016

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 10-03-2016

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 15-04-2016

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 10-05-2016

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 27-06-2016

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 15-08-2016

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 26-08-2016

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	25-04-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	18-05-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	01-08-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	17-08-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	28-03-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	16-04-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	08-05-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-06-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-06-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-08-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-08-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-09-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-10-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-11-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-01-2019
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-02-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-05-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-06-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-06-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-07-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-10-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

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	EUCTR2015-001166-26-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02573324
CCMO	NL54003.078.15

Resultaten

Datum resultaten gemeld: 24-03-2023

Datum eerste publicatie onderzoek
23-03-2023