

Een fase 1b-, open label, dosisbepalend onderzoek van CC-90010 in combinatie met temozolomide met of zonder bestralingstherapie bij proefpersonen met nieuw gediagnosticeerd glioblastoom

Gepubliceerd: 11-02-2020 Laatste bijgewerkt: 08-04-2024

De huidige standaardbehandeling voor glioblastoom is een combinatie van chirurgie, radiotherapie (afgekort RT) en temozolomide (afgekort TMZ). Het doel van deze studie is om de veiligheid (eventuele goede of slechte effecten) van CC-90010 te testen...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON54644

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CC-90010-GBM-002

Aandoening

- Zenuwstelselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd NEG

Synoniemen aandoening

Glioblastoom, Glioom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Celgene Corporation

Overige ondersteuning: Celgene Corporation

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: CC-90010, Glioblastoom, Radiotherapie, Temozolomide

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire doelen

*De veiligheid en verdraagbaarheid van CC-90010 bepalen in combinatie met TMZ
as aanvullende/adjuvante therapie.

*De veiligheid en verdraagbaarheid van CC-90010 bepalen in combinatie met TMZ +
RT als combinatie therapie.

*De maximale getolereerde dosis (MTD) en / of de aanbevolen fase 2 bepalen
dosis (RP2D) van CC-90010 in combinatie met TMZ als adjuvante therapie.

*De MTD en / of de RP2D van CC-90010 bepalen in combinatie met TMZ + RT als
combinatie therapie.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire doelstellingen

*De voorlopige antitumoractiviteit van de combinatie CC-90010 + TMZ beoordelen
met gelijktijdige radiotherapie en als adjuvante therapie bij nieuw
gediagnosticeerde patienten met GBM:

* Progressievrije overleving (PFS) en PFS-score na 6 en 12 maanden

*Tijd tot progressie (TTP)

*Algehele overlevingskans (OS) na 12 maanden

*het in beeld brengen van de farmacokinetiek (PK) van CC-90010 in combinatie toegediend met TMZ als aanvullende/adjuvante therapie en met TMZ + RT als combinatie therapie.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

CC-90010 is een nieuw experimenteel medicijn ontwikkeld door Celgene Corporation dat specifieke eiwitten remt die normaal in het lichaam aanwezig zijn en die betrokken zijn bij de groei van zowel normale als kankercellen. Vroege laboratorium- en dierstudies toonden aan dat CC-90010 door deze eiwitten te remmen de groei van kankercellen kan vertragen en voorkomen. CC-90010 is niet goedgekeurd voor de behandeling van kanker of enige andere ziekte en het gebruik ervan in deze studie is experimenteel. "Onderzoek" betekent dat CC-90010 nog steeds wordt bestudeerd en de onderzoekers proberen er meer over te weten te komen.

Doel van het onderzoek

De huidige standaardbehandeling voor glioblastoom is een combinatie van chirurgie, radiotherapie (afgekort RT) en temozolomide (afgekort TMZ). Het doel van deze studie is om de veiligheid (eventuele goede of slechte effecten) van CC-90010 te testen in combinatie met de standaardbehandeling van TMZ met RT. Het doel is ook om te zien of de combinatie van CC 90010 en TMZ met RT uw ziekte kan beheersen.

Andere doelen van deze studie zijn:

- Onderzoeken hoe lang CC-90010 in uw lichaam blijft in combinatie met TMZ met of zonder RT.
- Onderzoeken welk effect CC-90010 en TMZ met of zonder RT hebben op biomarkers in uw bloed en in uw kankerweefsel. Biomarkers zijn stoffen (zoals eiwitten) die kunnen aantonen of het onderzoeksgeneesmiddel effect heeft op uw kanker.

Het onderzoek bestaat uit twee delen: deel A en B. Inclusie voor deel A van het onderzoek is gesloten. Deel B is nu open voor inclusie wereldwijd en voor Nederland na goedkeuring van de BEBO.

Onderzoeksopzet

De CC-90010-GBM-002 studie is een multicenter, open-label, fase 1b, dosis-escalatie (deel A) en uitbreidings (deel B) studie van CC-90010 in ndGBM.

De studie zal de toevoeging evalueren van CC-90010 aan de standaardbehandeling met TMZ als adjuvante (aanvullende) therapie en in combinatie met TMZ + RT als combinatie therapie.

De zorgstandaard voor ndGBM omvat chirurgische resectie voor zover dat veilig haalbaar is, gevolgd door RT plus gelijktijdige TMZ chemotherapie en tot 6 maanden adjuvante TMZ (Stupp, 2005).

Deel A dosis escalatie fase:

Dit bestaat uit twee cohorten: 1 adjuvante/aanvullende therapie en 2 concomitante (combinatie therapie).

1 de aanvullende therapie:

patienten zijn voor het onderzoek geopereerd aan de hersentumor en zijn behandeld met de opvolgende standaard therapie bestaande uit TMZ en bestraling (combinatie therapie). Daarna startten ze in studie verband met een aanvullende behandeling bestaand uit CC-90010 + TMZ (6 kuren van 28 dagen elk)

In stapsgewijze orale doses is CC-90010 toegediend in combinatie met TMZ om de MTD en / of de RP2D van CC-90010 als aanvullende/adjuvante therapie te schatten. Na de beoordeling van twee dosisverhogingsniveaus (of eerder zoals besloten door de SRC) op veiligheid en verdraagbaarheid is de dosisverhoging van de combinatie therapie begonnen.

2 de combinatie therapie:

na operatie van de hersentumor werden patienten in studie verband behandeld met een combinatie therapie van CC-90010+TMZ+bestaling (5 weken), gevolgd door een behandel-pauze van 4 weken en vervolgens nog 6 kuren aanvullende behandeling met CC-90010 + TMZ en na 6 kuren eventueel nog CC-90010 alleen (monotherapie)

Ook hier is de stapsgewijze verhoging van CC-90010 in combinatie met TMZ + RT onderzocht, om de MTD en / of de RP2D van CC-90010 te schatten als combinatie (concomitante) therapie. Een Bayesiaans logistiek regressiemodel (BLRM) dat gebruik maakt van escalatie met overdosiscontrole (EWOC) (Babb, 1998; Neuenschwander, 2008) is hierbij gebruikt.

In Nederland zijn momenteel 3 patienten gerandomiseerd die nu of in monotherapie zitten of daaraan gaan beginnen. 2 van de 3 patienten waren gerandomiseerd in de adjuvante (aanvullende) therapie en 1 van de 3 dus de combinatie/concomitante therapie.

In het huidige uitbreidingsdeel (expansiefase deel B) zal verder de veiligheid en werkzaamheid worden geevalueerd van CC-90010 toegediend in een dosering van 30 mg. Er worden twee behandelgroepen gemaakt: groep 1 en groep 2. Door loting worden proefpersonen toegewezen aan groep 1 of 2. Proefpersonen hebben 67% kans dat ze in groep 1 komen en 33% kans dat ze in groep 2 komen. Proefpersonen in groep 1 worden behandeld met 30 mg CC-90010 in combinatie met TMZ+RT, vervolgens na een behandel-pauze van 4 weken verder behandeld met 30 mg CC-90010 (aanvullende/adjuvante behandeling) voor maximaal 6 maanden. Daarna kunnen ze

nog doorbehandeld worden met CC-90010 alleen in een dosering van 45 mg tot progressie. Proefpersonen in groep 2 krijgen de standaardbehandeling bestaande uit TMZ+RT, gevolgd door een behandelingspauze van 4 weken en dan een aanvullende behandeling met TMZ voor maximaal 6 maanden.

Alle patiënten in deel B zullen starten direct na de tumor operatie met de combinatie therapie, dus eigenlijk zoals de combinatietherapie van deel A van de studie. Met als verschil dat de patiënten nu in twee groepen gesplitst gaan worden: een deel wat wel behandeld wordt met CC-90010 (groep 1) en een deel wat niet behandeld wordt met CC-90010 (groep 2). Dus uitgeschreven ziet het er als volgt uit:

groep 1

een combinatie therapie van CC-90010+TMZ+bestraling (5 weken), gevolgd door een behandelingspauze van 4 weken en vervolgens nog 6 kuren aanvullende behandeling met CC-90010 + TMZ en na 6 kuren eventueel nog CC-90010 alleen (monotherapie)

groep 2

een combinatie therapie van TMZ+bestraling (5 weken), gevolgd door een behandelingspauze van 4 weken en vervolgens nog 6 kuren aanvullende behandeling met TMZ. Dit wordt niet gevolgd door monotherapie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Celgene zal CC-90010 leveren als geformuleerde tabletten voor orale toediening. TMZ wordt per standaard bijsluiter voorgeschreven, ingekocht en toegediend als standaard zorg. De studiebehandeling kan worden stopgezet als er aanwijzingen zijn voor ziekteprogressie, onaanvaardbare toxiciteit of een beslissing van de patiënt / arts om zich terug te trekken.

Inschatting van belasting en risico

De last van GBM is voornamelijk in de hersenen, elke procedure is volgens de standaard zorg (operatie, bestraling plus TMZ).

Daarom zal de patient het meeste last ondervinden van de bijkomende onderzoeken en verwachtingen mbt de studie.

Contactpersonen

Publiek

Celgene Corporation

ARC Uxbridge - Sanderson Road - New Denham - Buckinghamshire Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
GB

Wetenschappelijk

Celgene Corporation

ARC Uxbridge - Sanderson Road - New Denham - Buckinghamshire Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
GB

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)

Belangrijkste inclusiecriteria voor alleen voor deel A

- Voor adjuvante (=aanvullende) therapie in deel A dosisescalatie: voorafgaand aan de eerste dosering met CC-90010 moet de proefpersoon onlangs een standaard of een hypogefractioneerde radiotherapie met TMZ-chemotherapie hebben voltooid. En vervolgens moet de MRI stabiele ziekte laten zien.

- Voor adjuvante therapie:

A. Alle bijwerkingen die het gevolg zijn van eerdere RT+TMZ-chemotherapie moeten zijn opgelost tot:

NCI CTCAE (v5.0) $\leq$ aan graad 1 (behalve voor laboratoriumwaarden die hieronder worden beschreven)

B. De proefpersoon mag geen significante toxiciteit hebben ervaren ten opzichte van eerdere RT+TMZ (d.w.z. graad 4 hematologische toxiciteit)

C. De proefpersoon moet gedurende de concomitante (gecombineerde) periode van 42 dagen (maximaal 49 dagen) ten minste 80% van de geplande standaarddoses RT en/of TMZ hebben gekregen.

- Een ECOG (van de Eastern Cooperative Oncology Group) van 0 tot 1

Belangrijkste inclusiecriteria voor alleen deel B

- alleen proefpersonen met primair, IDH-wild type nieuw gediagnosticeerd WHO graad IV glioblastoom kunnen deelnemen. Voorafgaand aan randomisatie moeten IDH-mutatietest met behulp van sequencing zijn uitgevoerd bij proefpersonen $\leq$ 55 jaar of bij proefpersonen met een voorgeschiedenis van een laaggradig glioom. Bij personen ouder dan 55 jaar is een negatieve immunohistochemie voor de IDH R132-mutatie voldoende bewijs voor een IDH-wildtype glioblastoom.
- Informatie over de methyleringsstatus van de MGMT-promotor moet beschikbaar zijn vóór de randomisering. Dit is gebaseerd op evaluatie van tumorweefsel van chirurgische resectie (lokaal uitgevoerd).
- een postoperatieve baseline MRI-scan met contrast is nodig voor stratificatie. Vaak wordt een dergelijke scan <72 uur na de operatie (bij voorkeur binnen 24-48 uur na de operatie) wordt gemaakt. Deze kan dan worden gebruikt mits deze niet meer dan 5 dagen voor de eerste toediening is verkregen.
- Karnofsky-prestatiestatus van ≥ 70 .
- De patiënt moet ten minste 1 week voor aanvang van de behandeling (dag 1) op een stabiele dosis steroïden zitten of er moet een tapering schema zijn. De dosis bij randomisatie moet ≤ 20 mg prednison of ≤ 3 mg dexamethason per dag (of equivalent) zijn.
- Tumor materiaal moet beschikbaar zijn. Dit mag archief materiaal zijn bijvoorbeeld uit de eerdere operatie.

Inclusiecriteria voor zowel deel A als deel B

- Mannen en vrouwen van ≥ 18 jaar
- De proefpersoon moet een ICF begrijpen en vrijwillig ondertekenen voorafgaand aan enige studiegerelateerde beoordelingen/procedures die worden uitgevoerd.
- Betrokkene is bereid en in staat zich te houden aan het studiebezoekschema en andere protocolvereisten.
- De patiënt heeft een nieuw gediagnosticeerd, histologisch bevestigd WHO graad IV glioblastoom en moet een volledige of gedeeltelijke tumorresectie hebben ondergaan.
- De proefpersoon moet hersteld zijn van de gevolgen van een operatie, inclusief postoperatieve infecties of complicaties.
- Voorafgaande tumorresectie tot 8 weken (bij voorkeur binnen 6 weken) voorafgaand aan de eerste dosis CC-90010.
- Proefpersoon dient bij screening de normale laboratoriumwaarden te hebben die in het protocol staan **beschreven.
- Vrouwen in de vruchtbare leeftijd:
 - o mogen geen sex hebben (dit wordt maandelijks besproken en het gesprek wordt vastgelegd in het dossier) of ze gaan akkoord met het gebruik van één zeer effectieve anticonceptiemethode plus één barrièremethode. Deze maatregelen moeten worden toegepast vanaf het ondertekenen van de ICF, gedurende het hele onderzoek (inclusief dosisonderbrekingen), en gedurende ten minste 6 maanden en 16 dagen na de laatste dosis CC 90010 en ten minste 180 dagen na de laatste

dosis TMZ. (in de proefpersoneninformatie uitgelegd als tot 198 dagen na de laatste dosering)

o Twee negatieve zwangerschapstesten hebben, zoals vastgesteld met zwangerschapstesten voor start studie:

- een negatieve serumzwangerschapstest (gevoeligheid van minimaal 25 mIE/ml) bij screening

- een negatieve serum- of urinezwangerschapstest (naar goeddunken van de onderzoeker) binnen 72 uur voorafgaand aan cyclus 1 dag 1 van de onderzoeksbehandeling

o Vermijd zwanger worden gedurende ten minste 6 maanden en 16 dagen na de laatste dosis CC-90010 en gedurende ten minste 180 dagen na de laatste dosis TMZ. De langste anticonceptieperiode die nodig is, moet worden gevolgd (bijv. 6 maanden en 16 dagen na de laatste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel, in plaats van 180 dagen). (in de proefpersoneninformatie uitgelegd als tot 198 dagen na de laatste dosering)

o moeten instemmen met zwangerschapstesten tijdens de studie en na het einde van de studiebehandeling. Dit geldt zelfs als de proefpersoon zich werkelijk onthoudt van heteroseksueel contact.

o Vrouwen moeten ermee instemmen om af te zien van het doneren van eicellen tijdens de onderzoeksbehandeling en gedurende 6 maanden en 16 dagen na de laatste dosis CC-9010 of 180 dagen na de laatste dosis TMZ, welke van beide het langst is.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Voorafgaande chemotherapie of andere antitumorbehandeling voor GBM
2. Elke bekende metastaserende extracraniële of leptomeningale ziekte
3. Secundaire glioblastoom
4. Proefpersonen met een onduidelijke MGMT promoter methylatie status
5. Wanneer alleen een biopsie van de GBM genomen is tijdens screening. Dit is gedefinieerd als < 20% resectie van de tumor
6. De proefpersoon heeft aanhoudende diarree als gevolg van een malabsorptief syndroom NCI CTCAE graad ≥ 2 , ondanks medische behandeling, of een andere significante gastro-intestinale aandoening die de absorptie van CC-90010 kan beïnvloeden.
7. Een proefpersoon met symptomatische of ongecontroleerde zweren (maag- of twaalfvingerige darm), met name die met een voorgeschiedenis van en/of risico op perforatie en bloedingen in het maagdarm kanaal.
8. Bewijs van recente, symptomatische CNS bloeding op de baseline MRI of CT scan.
9. Een proefpersoon die toenemende doses corticosteroiden nodig heeft om symptomatisch hersenoedeem te behandelen binnen 14 dagen voorafgaand aan de eerste dosis CC-90010.
10. Bekende symptomatische acute of chronische alvleesklierontsteking.

11. Verminderde hartfunctie of klinisch significante hartziekten, zoals vermeld in het protocol.
12. Zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven.
13. Bekende HIV infectie.
14. Bekende chronische actieve hepatitis B of C virus (HBV, HCV) infectie. Details in protocol.
15. Proefpersonen die chronisch behandeld moeten worden met een therapeutische dosering van anticoagulantia, of voor voortdurende profylactische anticoagulatie.
16. Voorgeschiedenis van gelijktijdige tweede kankers die actieve en voortdurende systematische behandeling vereisen. Details in het protocol.
17. Historisch bewijs van vatbaarheid voor bloedingen.
18. Proefpersoon met bekende eerdere episodes van niet-arteriële anterieure ischemische optische neuropathie
19. De proefpersoon heeft een significante medische aandoening
20. De proefpersoon heeft een aandoening die het vermogen om gegevens uit het onderzoek te interpreteren verstoort.
21. Proefpersonen met een slechte beenmergreserve zoals beoordeeld door de onderzoeker.
22. Eerdere SARS-Cov-2 infectie.
23. Eerdere SARS-Cov-2 vaccinatie binnen 14 dagen voor kuur 1 dag 1

Extra exclusie criteria voor Deel B:

- De volgende therapieën zijn niet toegestaan:
 - A. Voorafgaand gebruik van Gliadel-wafels of enige andere intratumorale of intracavitaire behandeling.
 - B. Geplande aanvullende behandeling met Tumor-treating Fields.
- Elke bekende gemetastaseerde extracraniële of leptomeningeale ziekte.
- Secundaire GBM (dwz progressie van eerder laaggradig of anaplastisch glioom)
- Proefpersonen met een onbepaalde MGMT-promotor-methylatiestatus.
- Alleen biopsie van GBM tijdens operatie, gedefinieerd als < 20% resectie van groeiende tumor.
- Bewijs van recente, symptomatische CZS-bloeding op MRI- of CT-scan bij aanvang en/of CZS-bloeding van graad > 1 op MRI-scan bij aanvang, tenzij later gedocumenteerd dat deze is verdwenen.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland
Status: Werving gestart
(Verwachte) startdatum: 02-12-2020
Aantal proefpersonen: 36
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

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

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 11-02-2020
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 11-05-2020
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 17-06-2020
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 01-05-2021
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek

(Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 10-11-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 16-03-2022

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 30-06-2022

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 18-07-2022

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 02-09-2022

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 06-09-2022

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 25-02-2023

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 02-03-2023

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-11-2023
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	ID
EudraCT	EUCTR2019-004122-25-NL
CCMO	NL72132.056.20