

Een fase II onderzoek met BMS-275183 oraal toegediend volgens een twee wekelijks schema in 3 cohorten van voorbehandelde patiënten met een vergevorderde NSCLC.

Gepubliceerd: 14-09-2006 Laatste bijgewerkt: 09-05-2024

Primair doel: Evaluatie van de werkzaamheid van BMS-275183 bij patiënten met NSCLC die eerder behandeld zijn, gemeten als het percentage tumorrespons.

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

Samenvatting

ID

NL-OMON29907

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CA165-026

Aandoening

- Ademhalingsorgaan- en mediastinale neoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

longkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Bristol-Myers Squibb

Overige ondersteuning: Farmaceutische industrie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: BMS-275183, fase II, NSCLC, orale taxane

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire uitkomstmaat is de evaluatie van de werkzaamheid van BMS-275183 bij patiënten met NSCLC die eerder behandeld zijn, gemeten als het percentage tumorrespons volgens de SWOG-criteria.

Secundaire uitkomstmaten

*Kwalitatieve en kwantitatieve toxiciteit van BMS-275183

Responsduur;

*Progressievrije overlevingsduur;

*Algehele overlevingsduur;

*Farmacokinetiek van BMS-275183 in plasma bij de aanbevolen orale dosis van 100 mg/m² tweemaal per week (C_{max}, T_{max}, AUC(INF), T-HALFCL/F).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Longkanker behoort tot de meest voorkomende maligniteiten in de wereld. Niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC) is de meest voorkomende soort longkanker en verantwoordelijke voor 80% van de gevallen. Patiënten met stadium III ziekte hebben over het algemeen geen baat bij een operatie alleen, en worden het best behandeld met een gecombineerde behandeling waarin bijvoorbeeld chemotherapie en/of radiotherapie wordt gecombineerd met een operatieve ingreep. Stadium IV patiënten kunnen in aanmerking komen voor chemotherapie indien ze een goede

performance status hebben. De huidige standaardbehandeling voor deze patiënten is een platinum bevattende therapie in eerste lijn, gevolgd door docetaxel in tweede lijn. Ofschoon docetaxel effectief bleek bij patiënten met NSCLC die eerder een platinum bevattende chemotherapie hebben ondergaan, bereikt meer dan 90% van deze patiënten geen objectieve tumor respons rate. Bovendien gaat de behandeling gepaard met een hoge toxiciteit. Erlotinib, een nieuwe Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor (EGFR-TKI) bleek effectief bij patiënten bij wie eerdere behandelingen met platinum en docetaxol hebben gefaald, maar de response rates zijn met minder dan 10% nog altijd laag. Er is dus een toenemend aantal patiënten bij wie alle therapeutische opties hebben gefaald.

BMS-275183 is a nieuw tubuline-polymeriserend middel dat oraal kan worden toegediend. Fase I onderzoeken hebben een acceptabel veiligheidsprofiel aangetoond en een veelbelovende werkzaamheid bij patiënten met fors voorbehandelde NSCLC en andere tumorsoorten.

Doel van het onderzoek

Primair doel: Evaluatie van de werkzaamheid van BMS-275183 bij patiënten met NSCLC die eerder behandeld zijn, gemeten als het percentage tumorrespons.

Onderzoeksopzet

Dit is een open label, niet-gerandomiseerd, multicenter, fase II-onderzoek. Het zal naar verwachting ongeveer 18 maanden duren om alle patienten in ongeveer 20 deelnemende centra in EU en de VS te werven.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Alle patienten krijgen tweemaal per week BMS-275183 in een dosering van 100 mg/m². BMS-275183 wordt oraal gegeven als capsule van 25 mg. De behandeling bestaat uit maximaal 8 cycli (een cyclus duurt 28 dagen en bestaat uit toediening van een dosis op dag 1, 4, 8, 11, 15, 18, 22 en 25).

Inschatting van belasting en risico

Patienten zullen na uitgebreid vooronderzoek eens per kuur (4 weken) naar de polikliniek komen voor lichamelijk onderzoek, bloedafname, ECG (alleen tijdens de 1e kuur) en tumor meting (om de kuur). Uitgebreid farmacokinetisch onderzoek vindt plaats op dag 1 en 18 van kuur 1, waarvoor de patient 4 uur in het ziekenhuis moet blijven. Na maximaal 8 cycli stopt de behandeling en worden patienten vervolgd tot overlijden. De te verwachten risico's zijn de aan de onderzoeksmedicatie gerelateerde risico's zoals vermeld in de patienteninformatie.

Contactpersonen

Publiek

Bristol-Myers Squibb

Vijzelmolenlaan 9
3440 AM Woerden
Nederland

Wetenschappelijk

Bristol-Myers Squibb

Vijzelmolenlaan 9
3440 AM Woerden
Nederland

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) Ondertekend schriftelijk informed consent 2) De onderzoekspopulatie zal bestaan uit patiënten met histologisch of cytologisch bewezen lokaal gevorderd of gemetastaseerd NSCLC bij wie slechts één eerdere chemotherapeutische behandeling heeft gefaald. 3) Eerdere chemotherapie met ten minste twee chemotherapeutische cycli gegeven in volledige dosering. Eerdere chemo-radiotherapie is niet toegestaan tenzij de patiënt een volledige dosering chemotherapie heeft gekregen gelijktijdig met de bestraling of indien de gelijktijdige chemo-radiotherapie werd voorafgegaan door of gevolgd door ten minste twee cycli van

hetzelfde chemotherapeutikum, gegeven in volledige dosis. Betreffend chemotherapeutikum dient een taxane te zijn voor cohort I, een platinum-bevattend maar geen taxane-bevattend schema voor cohort II, en elk chemotherapeutisch schema en één EGFR-TKI inhibitor middel voor cohort III patiënten. 4) Eerdere behandeling met EGFR-TKI inhibitor is alleen toegestaan voor patiënten in cohort 3. Eerdere behandeling met een VEGFr inhibitor is toegestaan voor alle patiënten. De VEGFr inhibitor kan niet samengaan met een EGFR inhibitor. 5) Eerdere chemotherapie mag zijn toegediend in een adjuvante, neoadjuvante of gevorderde setting, maar slechts één eerder chemotherapeutisch schema is toegestaan dat bij de patiënt heeft gefaald (d.w.z.: terugkeer van ziekte in een adjuvante setting of tumorprogressie in gevorderde stadia). 6) Patiënten dienen ten minste één meetbare laesie te hebben in overeenstemming met de SWOG-criteria. 7) Eerdere anti-kankerbehandelingen dienen ten minste 3 weken voorafgaand aan de inclusie in het onderzoek te zijn gestaakt, en de patiënt dient te zijn hersteld van de acute toxische effecten van de voorafgaande behandeling. 8) Eerdere radiotherapie dient te zijn voltooid ten minste 2 weken voorafgaand aan de inclusie in het onderzoek, en de patiënt dient te zijn hersteld van de toxische effecten. 9) Eerdere curatieve chirurgie dient ten minste 10 weken vooraf te zijn verricht, en eerdere palliatieve chirurgie dient ten minste 2 weken voorafgaand aan de inclusie in het onderzoek te zijn verricht. 10) Performance status van 0 of 1 op de ECOG-schaal of 90-100 op de Karnofsky-score (zie Onderzoeksbijlage 2). Adequate orgaanfunctie is gedefinieerd als: i) Adequate beenmergfunctie: absoluut aantal neutrofielen van ten minste $1.5 \times 10^9/L$, bloedplaatjes $\geq 100 \times 10^9/L$, en hemoglobine $\geq 9 \text{ g/dl}$ ii) Adequate leverfunctie: Bilirubine minder dan of gelijk aan de bovenste normaalwaarde (ULN), ASAT, ALAT ≤ 1.5 maal ULN, en alkalische fosfatase ≤ 2.5 ULN iii) Renaal: Plasma creatinine $< 1.5 \times \text{ULN}$ 11) Verwachte levensverwachting van ten minste 8 weken 12) Mannen en vrouwen, leeftijd ≥ 18 jaar. 13) Vrouwen in de vruchtbare leeftijd (WOCBP) dienen een adequate methode van anticonceptie te gebruiken om daarmee zwangerschap tijdens de duur van het onderzoek te voorkomen en gedurende 8 weken na het onderzoek op zodanige manier zodat het risico op zwangerschap minimaal is.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Seks en voortplantingsstatus 1) WOCBP die geen geaccepteerde anticonceptiemethode willen of kunnen gebruiken gedurende de gehele duur van het onderzoek en tot 8 weken na afloop van het onderzoek. 2) Vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven. 3) Vrouwen met een positieve zwangerschapstest tijdens inclusie of voorafgaand aan toediening van de onderzoeksmedicatie. Uitsluitingen op grond van de te onderzoeken ziekte 4) Eerdere hersenmetastasen, tenzij eerder afdoende behandeld bij een asymptomatische patiënt die niet langer corticosteroïden nodig heeft en bij wie ten minste 4 weken zijn verstreken sinds de behandeling van de hersenlaesies. Voorgeschiedenis en bijkomende aandoeningen 5) Tweede primaire maligniteit die manifest is op het moment dat inclusie in het onderzoek wordt overwogen 6) Voorgeschiedenis van grote maag-darm chirurgie of malabsorptie die mogelijk de absorptie van BMS-275183 kan beïnvloeden 7) Recente belangrijke cardiovasculaire aandoeningen (bijv. myocardinfarct, instabiele angina in de voorafgaande 6 maanden, of een belangrijke episode van hartfalen met of zonder medicamenteuze

behandeling, een episode van klinisch relevante atriale of ventriculaire ritmestoornissen, enige episode van 2e of 3e graads hartblok). 8) Verlengd QTc > 500 msec als uitgangswaarde 9) Ernstige bijkomende systeemziekten die de veiligheid van de patiënt kunnen bedreigen of de mogelijkheid van de patiënt om het onderzoek te voltooien kunnen bedreigen 10) Eerdere behandeling met BMS-275183 11) Actieve infectie die, naar het oordeel van de onderzoeker, niet verenigbaar is met de uitvoering van het onderzoek. Bevindingen bij lichamelijk onderzoek en laboratoriumonderzoek 12) Niet in staat zijn om, of niet willen slikken van het orale BMS-275183 13) NCI CTC AE perifere neuropathie * graad 2 bij aanvang van het onderzoek. 14) Belangrijk gewichtsverlies, (d.w.z. * 10%, gedurende de 6 weken voorafgaand aan het onderzoek) Niet toegestane behandelingen en/of medicatie 15) Gelijktijdige medicamenteuze behandeling met efflux transporter PGP inhibitoren zoals Benzimidazolen (benzimidazolen omvatten protonpompremmers zoals omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol) of eerdere medicamenteuze behandeling met dergelijke geneesmiddelen binnen zeven dagen voorafgaand aan toediening van de onderzoeksmedicatie 16) Gelijktijdige medicamenteuze behandeling met een CYP 3A4 inhibitor of inducer (zie Onderzoeksbijlage 3). 17) Gelijktijdige medicamenteuze behandeling met metoclopramide Overige exclusiecriteria 18) Gevangenen of personen die verplicht in bewaring zijn gesteld.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	15-10-2006
Aantal proefpersonen:	12
Type:	Verwachte startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 14-09-2006
Soort: Eerste indiening
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
EudraCT	EUCTR2005-005099-33-NL
ClinicalTrials.gov	NCT00359450
CCMO	NL13945.029.06