

Een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd, fase II onderzoek ter beoordeling van de werkzaamheid en de veiligheid van RP101 in combinatie met gemcitabine, toegediend als eerstelijnsbehandeling aan patiënten met niet-resecteerbaar, lokaal gevorderd of metastatisch pancreas adenocarcinoom

Gepubliceerd: 10-03-2008 Laatste bijgewerkt: 07-05-2024

Doelstellingen: Primaire doelstelling: * Het vergelijken van totale overlevings (overall survival, OS) verdelingen van RP101 en gemcitabine met placebo en gemcitabine bij patiënten met niet-resecteerbaar, lokaal gevorderd of metastatisch...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON31980

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

SCI-RP-Pan-P2-001

Aandoening

- Maagdarmsstelselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

Pancreas Adenocarcinoom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: SciClone Pharmaceuticals, Inc.

Overige ondersteuning: SciClone Pharmaceuticals Inc.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: chemotherapie, Fase II, Pancreasadenocarcinoom, RP101 - Gemcitabine

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt voor werkzaamheid is de algehele overleving, gedefinieerd als de tijdsduur van randomisatie tot overlijden aan welke oorzaak dan ook of laatste contact indien in leven.

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire eindpunten voor werkzaamheid zijn als volgt:

- Progressievrije overleving (progression-free survival, PFS), vastgesteld als de tijdsduur van randomisatie tot de eerste waarneming van ziekteprogressie of overlijden aan welke oorzaak dan ook of de laatste tumorevaluatie indien progressievrij
- Overall tumor response rate (ORR) gedefinieerd als de som van de complete (CR) en partiële (PR) responscijfers

- Disease control rate gedefinieerd als de som van CR, PR en SD waar SD

het cijfer is van stabilisatie van de ziekte

- CR-cijfer

Bovenstaande cijfers worden bepaald aan de hand van de RECIST-criteria

voor complete respons (CR), partiële respons (PR), progressie van de ziekte

(PD), of stabilisatie van de ziekte (SD). Meetbare ziekte bij het ingaan van

het onderzoek is niet verplicht, maar om evalueerbaar te worden geacht voor CR

of PR moet als volgt ten minste één meetbare laesie aanwezig zijn:

* Röntgen * 20 mm

* Conventionele CT-scan * 20 mm

* Spirale CT-scan **10 mm

Meetbare laesies moeten zich buiten een eerder radiotherapieveld bevinden als

zij de enige locatie van ziekte zijn, tenzij ziekteprogressie gedocumenteerd is.

Te behandelen tumorlaesies worden gemeten bij baseline en aan het einde van om

de andere onderzoeksbehandelingscyclus (of bij vroegtijdige beëindiging)

- Duur van de respons vastgesteld als het moment waarop voor het eerst

wordt voldaan aan de criteria voor CR/PR/SD tot de eerste datum waarop

recidieve of progressieve ziekte of overlijden optreden

- Longitudinale veranderingen in CA 19-9-concentraties, gemeten bij de

screening, op dag 1 van elke behandelingscyclus, aan het einde van de

behandeling en bij de follow-up een maand na het einde van de behandeling.

- ECOG performance statusklasse die de verandering in de dagelijkse levenscapaciteiten van de patiënt weerspiegelen.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Vroege detectie van pancreaskanker is moeilijk, en de meeste patiënten hebben een metastatische of een niet-resecteerbare ziekte op het moment van diagnose. Patiënten met niet-resecteerbare pancreaskanker hebben een gemiddelde overleving van 6 maand en 98% van de patiënten met pancreaskanker sterven aan deze ziekte. Toediening van gemcitabine is momenteel de standaardbehandeling van lokaal gevorderd of metastatisch pancreas adenocarcinoom. De behandeling met enkel gemcitabine, echter, resulteert slechts zelden in een verlenging van de overleving. Om die reden werden en worden er verscheidene klinische studies uitgevoerd met andere antikanker actieve bestanddelen en combinaties van antikanker actieve bestanddelen.

RP101 is een nucleoside analoog, beter gekend als (E)-5-(2-bromovinyl)-deoxyuridine (BVDU) en werd oorspronkelijk ontwikkeld als een antiviraal geneesmiddel en is een effectieve behandeling tegen herpes zoster. Recente studies hebben RP101 geïdentificeerd als een effectief actief bestanddeel tegen chemoresistentie (tumorcellen die resistent worden tegen chemotherapie). Wanneer RP101 gecombineerd werd met verschillende chemotherapeutische actieve bestanddelen, werd de in vitro-groei van tumorcellen meer geïnhibeerd dan wanneer de chemotherapeutische actieve bestanddelen alleen werden toegediend. Dit effect werd bevestigd in in vivo-studies bij ratten met tumoren. De ratten die RP101 toegediend kregen als co-behandeling vertoonden een significant kleinere tumorgroei dan onbehandelde controle-ratten of ratten die behandeld waren met enkel een cytotoxisch geneesmiddel. RP101 werd in toxicologische studies onderzocht in verschillende dieren.

RP101 werd bestudeerd in verscheidene vroege stadia klinische studies in oncologie. In een pilootstudie met 13 patiënten met pancreaskanker, kregen de patiënten 500 mg RP101 toegediend gedurende 10 dagen in 28 dagen-cycli samen met gemcitabine en cisplatine. De gemiddelde overleving was 447 dagen. Dit is een significante hogere overleving dan de gemiddelde overleving van 186 dagen bij een historische controlegroep behandeld met enkel chemotherapie.

Gebaseerd op de veelbelovende resultaten van deze pilootstudie werd een dosis-bepalende studie geleid om de optimale dosis van RP101 in combinatie met gemcitabine, voor de behandeling van pancreaskanker, te bepalen.

De meest voorkomende neveneffecten waren misselijkheid, vermoeidheid, braken, neutropenie, anorexia en koorts ; toxiciteiten die consistent zijn met die van gemcitabine. Er was geen toename van de neveneffecten bij stijgende dosissen

RP101.

Farmacokinetische analyse suggereerden dat de gemiddelde RP101-gehaltes disproportioneel stegen wanneer de dosis verdubbeld werd en dat de gemcitabine bloedgehalten stijgen met een toenemende RP101-dosis.

Wanneer alle dosisgroepen gecombineerd werden, bedroeg de 6-maandoverleving 68% en de 12-maandoverleving 39%. De gemiddelde overleving voor de 22 patiënten in deze studie was 9,3 maand, wat een significante verhoging is vergeleken met de overleving van 6 maand wanneer gemcitabine alleen werd toegediend.

De combinatie van RP101 met gemcitabine is veelbelovend en is het waard om nog nader bestudeerd te worden voor de behandeling van geavanceerde pancreaskanker.

Doel van het onderzoek

Doelstellingen:

Primaire doelstelling:

- * Het vergelijken van totale overlevings (overall survival, OS) verdelingen van RP101 en gemcitabine met placebo en gemcitabine bij patiënten met niet-resecteerbaar, lokaal gevorderd of metastatisch pancreasadenocarcinoom

Secundaire doelstellingen:

- * De vergelijking van progressievrije overleving (progression-free survival, PFS) tussen de twee behandelingsgroepen
- * De vergelijking van de twee behandelingsgroepen met betrekking tot de algehele tumorresponscijfers (overall tumor response rates, ORR), wat de som is van de complete respons [CR] en partiële respons [PR] cijfers zoals beoordeeld door de Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) bij patiënten met een meetbare ziekte bij baseline.
- * De vergelijking van de twee behandelingsgroepen met betrekking tot ziektecontrolecijfers, wat de som is van CR-, PR- en stabiele ziekte- (stable disease, SD-) cijfers zoals beoordeeld volgens RECIST bij patiënten met meetbare ziekte bij de baseline
- * De vergelijking van de CR-cijfers tussen de twee behandelingsarmen
- * De beoordeling van CA 19-9 niveaus als marker van ziekterespons
- * De vergelijking van verandering in ECOG performance status tussen de twee behandelingsgroepen
- * De beoordeling van de veiligheid van RP101

Onderzoeksopzet

Dit is een fase II, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek bij patiënten met niet-resecteerbaar, lokaal gevorderd of metastatisch pancreasadenocarcinoom.

De studie zal uitgevoerd worden met 153 patiënten, bij ongeveer 55 centra in de Verenigde Staten, West-Europa, Oost-Europa en Latijns-Amerika.

De patiënten worden in een verhouding van 2:1 radom toegewezen aan

respectievelijk RP101+gemcitabine (onderzoeksgroep) tegenover placebo+gemcitabine.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Hiervoor verwijzen wij graag naar de studie flowchart in het protocol pagina 8 tem 11.

Inschatting van belasting en risico

Het innemen van de reguliere medicijnen of supplementen tezamen met de onderzoekstabletten en gemcitabine kan de kans op ongewenste bijwerkingen verhogen, en ook de werking van de onderzoekstabletten en gemcitabine veranderen, of de werking van de reguliere medicijnen of supplementen veranderen. Het risico hangt af van de dosis van het reguliere medicijn dat elke dag ingenomen wordt, en hoe lang de onderzoekstabletten en gemcitabine ingenomen worden in combinatie met de reguliere medicijnen.

Bloedmonsters zullen worden afgenomen tijdens dit onderzoek. Een naald wordt in een ader in de arm ingebracht en een bloedmonster wordt afgenomen. Ofschoon een bloedafname meestal voldoende is, kan een tweede noodzakelijk zijn indien de eerste niet succesvol is. Het afnemen van bloedmonsters kan flauwvallen of duizeligheid veroorzaken, en enige pijn en/of vorming van blauwe plekken kan voorkomen op de plaats op de arm waar het bloed werd afgenomen. In zeldzame gevallen kan een infectie optreden.

Er kunnen stralingsrisico's verbonden zijn aan de röntgenfoto of de CT-scan. Van de straling van dit onderzoek wordt niet verwacht dat deze risico's sterk worden verhoogd, maar de exacte toename van dergelijke risico's is onbekend. Voor de meeste mensen is er geen gevaar verbonden aan het ondergaan van een MRI scan. Een MRI kan echter zeer gevaarlijk zijn indien bepaalde voorwerpen of apparatuur in het lichaam geïmplantéerd zijn, zoals een pacemaker, een insulinepomp, oorimplantaat, gewrichtsprothese, permanent gebit, of munitieresten.

Er kunnen risico's of bijwerkingen geassocieerd zijn met RP101 en gemcitabine die op dit moment niet bekend zijn. In eerdere studies met RP101 en gemcitabine waren de meest voorkomende bijwerkingen misselijkheid, braken, moeheid, koorts, verminderde eetlust en gewichtsverlies. Deze geneesmiddelen kunnen ook leiden tot veranderingen in het bloed (afgenomen aantal witte bloedcellen, rode bloedcellen en bloedplaatjes). Afnahme van witte bloedcellen kan het risico op het oplopen van een infectie verhogen. Andere bijwerkingen van gemcitabine omvatten zwelling van het gelaat, de handen en de voeten; griepachtige verschijnselen; sufheid; pijnlijke mond; diarree; obstipatie en dunner worden van het haar.

Vanwege mogelijke geneesmiddelreacties mag de patiënt niet deelnemen aan dit onderzoek indien hij allergisch of overgevoelig is voor gemcitabine of RP101.

Sommige dingen die gebeuren tijdens een allergische reactie zijn:

- * huiduitslag
- * moeite hebben met ademen

- * piepende ademhaling
- * plotselinge daling van de bloeddruk
- * zwelling rond de mond, de keel of de ogen
- * snelle hartslag
- * zweten

Contactpersonen

Publiek

SciClone Pharmaceuticals, Inc.

950 Tower Lane, Suite 900
Foster City, CA 94404
US

Wetenschappelijk

SciClone Pharmaceuticals, Inc.

950 Tower Lane, Suite 900
Foster City, CA 94404
US

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)

Inclusiecriteria:

1. Mannelijke of vrouwelijke patiënten van 18 jaar en ouder
2. Patiënten met een histologisch of cytologisch bevestigde diagnose van adenocarcinoom van de pancreas die niet resecteerbaar, lokaal gevorderd of metastatisch is
3. ECOG performance status 0 of 1
4. Levensverwachting van ten minste 3 maanden
5. Documentatie van alle locaties van pancreaskankerziekte binnen 28 dagen vóór het begin van de behandeling door MRI of CT- of spirale CT-scan van de borst, het abdomen, de hersenen (alleen indien klinisch vermoeden van metastase) en zo nodig andere scans. Negatieve scans uitgevoerd binnen 35 dagen na randomisatie hoeven niet herhaald te worden.
6. Voldoende hematologische, nier- en leverfunctie binnen 14 dagen vóór het begin van de behandeling, als volgt gedefinieerd:
 - Hemoglobine $\geq 9,0$ gm/dl (vóór transfusie en/of ondersteuning met producten op erythropoïetinebasis is aanvaardbaar)
 - Absolute granulocyttelling $\geq 1,5 \times 10^9/l$ (1500 cellen/mm³) zonder ondersteuning gedurende 1 week met groeifactoren
 - Plaatjestelling $\geq 100 \times 10^9/l$ (100.000/mm³) en niet afhankelijk van plaatjestransfusie
 - Serumcreatinine $< 1,5$ keer de bovengrens van normaal
 - Totale bilirubine $< 2,0$ keer de bovengrens van normaal
 - ALT (SGPT) $< 2,0$ keer de bovengrens van normaal en/of AST (SGOT) $< 2,0$ keer de bovengrens van normaal. Indien duidelijk door levermetastase bijgedragen, is ALT en/of AST $< 5,0$ keer de bovengrens van normaal toegestaan.
7. Vermogen de doelstellingen van het onderzoek te begrijpen en schriftelijke geïnformeerde toestemming te geven
8. Bereidheid en vermogen om aan het onderzoeksprotocol te voldoen tijdens de hele duur van het onderzoek
9. Vermogen om voldoende calorieën en vloeistof in te nemen via de mond en om orale onderzoeksmedicaties te nemen
10. Indien de patiënt een vrouw is die kinderen kan baren, moet ze een negatieve β -HCG urinetest hebben binnen 72 uur voor het krijgen van de behandeling. Het vermogen kinderen te baren, wordt gedefinieerd als elke vrouwelijke patiënt die niet ten minste aan één van de volgende criteria voldoet: a) heeft bilaterale salpingo-ooforectomie en/of hysterectomie ondergaan; (b) is ouder dan 50 jaar en heeft ten minste in geen 24 maanden gemenstrueerd
11. Alle mogelijk vruchtbare patiënten, zowel vrouwen als mannen, moeten een medisch goedgekeurde anti-conceptiemethode volgen of akkoord gaan met geheelonthouding gedurende de hele deelname aan de actieve behandelingsfase van het onderzoek en gedurende een periode van 4 weken na de laatste toediening van een van beide onderzoeksmedicijnen.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Exclusiecriteria:

1. Een voorgeschiedenis van andere maligne tumoren, behalve niet-melanome huidkanker of curatief verwijderde in-situ baarmoederhalscarcinoom. De patiënt kan in het onderzoek worden opgenomen indien 5 jaar lang ziektevrij van andere kankers dan pancreaskanker
2. Een grote operatie binnen 2 weken vóór het begin van de behandeling
3. Eventuele eerdere andere cytotoxische chemotherapie dan 5-FU (+/- folinezuur) of gemcitabine samen met bestraling gegeven als *radiosensitizer*. 5-FU mag niet zijn toegediend binnen 21 dagen vóór randomisatie.
4. Bestralingsbehandeling binnen 4 weken vóór het begin van de behandeling. Eerdere bestraling voor de behandeling van lokale ziekte is toegestaan, mits de progressie van de lokale ziekte of de progressie door nieuwe meetbare metastase buiten het stralingsportaal gedocumenteerd is door een beeldvormingsprocedure, alle toxiciteiten zijn opgelost en de laatste stralingsbehandelingsfractie ten minste 4 weken vóór het begin van de behandeling voltooid is.
5. Ongecontroleerde atriale of ventriculaire hartritmestoornissen (New York Heart Association, NYHA) congestief hartfalen * klasse 2; ongecontroleerde hypertensie, longembolie of cerebrovasculair accident (CVA) binnen 6 maanden
6. Neurologisch: symptomatische motor- of sensorische neurotoxiciteit klasse * 2 van de National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (NCI-CTC)
7. Metastase in het centrale zenuwstelsel
8. Psychiatrische stoornissen, aanvallen of aandoeningen van het centrale zenuwstelsel waarvan wordt gedacht dat ze klinisch significant zijn naar de mening van de hoofdonderzoeker, die geïnformeerde toestemming of naleving van het protocol in de weg zouden kunnen staan
9. Actieve bloeding klasse > 2 van NCI-CTC
10. Ernstige (klasse 3-4 van NCI-CTC) actieve infecties ten tijde van het begin van de behandeling
11. Patiënten met bekende allergieën of intolerantie voor RP101 of soortgelijke samenstellingen
12. Patiënten met bekende allergieën of intolerantie voor gemcitabine
13. Deelname aan een onderzoek naar een experimenteel medicijn met blootstelling aan het onderzoeksmedicijn binnen 4 weken vóór het begin van de behandeling
14. Zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven
15. Een ziekte van het maagdarmkanaal waardoor geen medicijnen via de mond kunnen worden genomen, zoals ongecontroleerde inflammatoire aandoeningen van het maagdarmkanaal (bijv. ziekte van Crohn, ulceratieve colitis) of post-operatieve slechte absorptie gekenmerkt door ongecontroleerde diarree die gewichtsverlies en vitaminedeficiëntie tot gevolg heeft of waarvoor intraveneuze hyperalimentatie nodig is (gebruik van pancreasenzym-supplementatie is echter toegestaan, mits niet aan de bovenstaande criteria wordt voldaan) met als gevolg een onvermogen orale medicijnen in te nemen
16. Bekend dat zij HIV-, HBV- of HCV-positief zijn. Testen is niet nodig bij afwezigheid van klinische tekenen en symptomen die een HIV-infectie of acute of chronische hepatitis suggereren
17. Elke toestand die naar het oordeel van de onderzoeker de patiënt blootstelt aan onnodig risico of die de resultaten van het onderzoek in de weg kan staan (bijv. laag medisch risico vanwege niet-maligne orgaan- of systemische ziekte of secundaire effecten van kanker)

18. Ongecontroleerde pijn van kanker.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	14-10-2008
Aantal proefpersonen:	6
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Gemzar
Generieke naam:	Gemcitabine
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	nog niet beschikbaar
Generieke naam:	nog niet beschikbaar

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-03-2008

Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Z: Zuyderland-Zuyd (Heerlen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-04-2008
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Z: Zuyderland-Zuyd (Heerlen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-08-2008
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Z: Zuyderland-Zuyd (Heerlen)

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	EUCTR2007-004102-27-NL
CCMO	NL21627.096.08