

Een fase 2 open-labelonderzoek met vijf armen naar IMC-A12, iedere 2 weken als enkelvoudig middel toegediend aan patiënten met eerder behandeld, vergevorderd of uitgezaaid wekedelen- en Ewing-sarcoom/PNET

Gepubliceerd: 13-01-2009 Laatste bijgewerkt: 06-05-2024

Het bepalen van de progressievrije overleving (PFS) die wordt beoordeeld 12 weken nadat is gestart met IMC-A12-monotherapie, iedere 2 weken toegediend aan patiënten met eerder behandeld, vergevorderd of uitgezaaid wekedelen en Ewing-sarcoom/PNET.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON33655

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

IMC-A12 in patiënten met wekedelen- en Ewing sarcoom of PNET.

Aandoening

- Overige aandoening
- Wekedelenneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

Ewings sarcoom/PNET, weefselkanker

Aandoening

Ewing's sarcoma and peripheral neuroectodermal tumor (PNET)

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: ImClone Systems Incorporated

Overige ondersteuning: ImClone Systems Incorporated

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Ewings sarcoma, IMC-A12, perifeer neuroectodermaal tumor (PNET), Wekedelensarcoma

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Onderzoek naar de werkzaamheid:

De patiënten worden op respons geëvalueerd volgens RECIST; de patiënten worden iedere 6 weken opnieuw geëvalueerd, met een bevestigende beoordeling na ten minste 4 weken volgend op de eerste vaststelling van objectieve respons.

De 12-weeken-PFS wordt gemeten als een binaire variabele. De behandeling van een patiënt wordt als *succesvol* beschouwd als de radiologische evaluatie die wordt uitgevoerd na 12 weken na begin van de therapie stabiele ziekte (SD), gedeeltelijke respons (PR) of volledige respons (CR) uitwijst, zoals gedefinieerd door RECIST. Alle andere gevallen, waaronder gevallen van ziekteprogressie (PD) of overlijden voor de 12-wekenevaluatie, worden als *niet succesvol* beschouwd.

De totale PFS is het interval van de datum van de eerste behandeling tot de datum van objectief bepaalde PD of overlijden ongeacht de oorzaak.

De ORR is de beste bevestigde objectieve respons van de datum van de eerste

behandeling tot ziekteprogressie/recidief (met als referentie voor ziekteprogressie de laagste metingen die sinds het begin van de behandeling zijn genoteerd). ORR wordt gedefinieerd als het deel van de patiënten dat PR of CR behaalt.

De tijd tot respons, bij patiënten voor wie de beste algehele respons PR of CR is, wordt gemeten vanaf de datum van de eerste behandeling tot het eerste optreden van CR of PR.

De duur van de respons, bij patiënten voor wie de beste algehele respons PR of CR is, wordt gemeten vanaf de tijd van het eerste optreden van CR of PR tot de eerste datum van ziekteprogressie of overlijden.

Totale overleving wordt gedefinieerd als het interval tussen de datum van aanvang en de datum van overlijden ongeacht de oorzaak. Patiënten die in leven zijn op het moment dat het onderzoek wordt beëindigd worden gecensureerd op het laatste moment dat van de patiënt bekend was dat hij/zij in leven was.

De CBR wordt gedefinieerd als het percentage patiënten van wie de beste algehele respons CR, PR of SD is.

Onderzoek naar de veiligheid:

De veiligheid wordt geëvalueerd met behulp van de National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, Versie 3.0, gebaseerd op gemelde bijwerkingen, lichamelijke onderzoeken en klinische laboratoriumonderzoeken.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire doelstelling(en):

3 - Een fase 2 open-labelonderzoek met vijf armen naar IMC-A12, iedere 2 weken als e ... 26-05-2025

- Het evalueren van de algehele PFS
- Het evalueren van de objectieve responsratio (ORR)
- Het bepalen van de tijd tot het begin van de respons en de duur van de respons
- Het bepalen van de totale overleving (OS)
- Het bepalen van de klinische voordeelratio (CBR)
- Het evalueren van de veiligheid, de verdraagbaarheid en het bijwerkingenprofiel van IMC-A12 in deze context
- Het beoordelen van de ontwikkeling van antilichamen tegen IMC-A12

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De term wekedelensarcoom (STS) betreft een groep van histologisch bijzondere kanker subtypen die ontstaan zijn in het bindweefsel. Deze kankers zijn zeldzaam met minder dan 1% van alle gediagnosticeerde maligniteiten en 2% kanker gerelateerde mortaliteit. Echter, STS is de zesde meest voorkomende kanker bij kinderen, met een jaarlijkse incidentie van ongeveer 8 tot 9 per miljoen in de leeftijdspopulatie < 19 jaar. Ewing sarcoom (ES), een extreem agressieve primaire bot tumor, en perifere neuro-ectodermale tumor (PNET) zijn histologisch verschillend van de STS maar ze hebben dezelfde genetische kenmerken en cellulaire fysiologie. Daarom worden ze vaak als leden van de Ewing tumor familie gegroepeerd en behandeld voor analytische doeleinden. Het studie medicijn IMC-A12 is recombinant humaan IgG1 monoklonaal antilichaam met een hoge affiniteit voor type I insuline-achtige groeifactor receptor (IGF-IR) dat werkt als een antagonist voor IGF-I en IGF-II ligand binding en signalering. IMC-A12 remt de IGF-IR signaleringsroute en leidt tot een vermindering van de oppervlak receptor dichtheid op de behandelde cellen. IMC-A12 remt de proliferatie en groei van verschillende humane tumor cellijnen in vitro en in vivo. Omdat IMC-A12 een recombinant humaan IgG1 monoklonaal antilichaam is, kan hij ook een antilichaam afhankelijke cel-gemedieerde cytotoxiciteit induceren die de groei van tumorcellen in vivo zou remmen.

Doel van het onderzoek

Het bepalen van de progressievrije overleving (PFS) die wordt beoordeeld 12 weken nadat is gestart met IMC-A12-monotherapie, iedere 2 weken toegediend aan

patiënten met eerder behandeld, vergevorderd of uitgezaaid wekedelen en Ewing-sarcoom/PNET.

Onderzoeksopzet

Open-label fase-2-onderzoek met vijf armen. De patiënten ontvangen iedere 2 weken gedurende 1 uur intraveneus (I.V.) IMC-A12 10 mg/kg. De patiënten blijven de behandeling ontvangen totdat er sprake is van ziekteprogressie, onacceptabele toxiciteit of intrekking van toestemming. Een tweefasige opzet die een tussentijdse analyse van de werkzaamheid mogelijk maakt wordt gehanteerd voor elk van de vijf armen van het onderzoek.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Te beproeven middelen, dosis en wijze van toedienen: IMC-A12-injectie voor intraveneus gebruik, geleverd in flacons van 90 mg/20 ml of 250 mg/50 ml voor eenmalig gebruik, die respectievelijk 4,5 mg/ml bevatten in fosfaatgebufferd zout of 5 mg/ml in citraatgebaseerd zout en iedere 2 weken intraveneus worden toegediend met een dosis van 10 mg/kg. Duur van de behandeling: Een behandelingscyclus wordt gedefinieerd als 6 weken, met aan het eind van iedere cyclus een radiologische evaluatie. Er is geen onderbreking tussen de behandelingscycli. De patiënten worden behandeld totdat er sprake is van ziekteprogressie, toxiciteit die stopzetting vereist of intrekking van toestemming.

Inschatting van belasting en risico

De volgende onderzoeken zullen worden uitgevoerd:

- Medische geschiedenis: aan het begin van de studie.
- Lichamelijk onderzoek: Lengte en gewicht, temperatuur, aantal hartslagen en ademhalingen per minuut en bloeddruk: aan het begin van de studie, iedere 2 weken, aan het eind van de therapie en tijdens follow-up periode.
- Vitale signalen (temperatuur, aantal hartslagen en ademhalingen per minuut en bloeddruk): aan het begin van de studie, iedere 2 weken, voor en na iedere IMC-A12 infusie, aan het eind van de therapie en tijdens follow-up periode.
- BSA bepaling: iedere 2 weken.
- Toxiciteit/beoordeling van bijwerkingen: iedere 2 weken, aan het eind van de therapie en tijdens follow-up periode.
- ECOG PS evaluatie: aan het begin van de studie, iedere 2 weken, aan het eind van de therapie en tijdens follow-up periode.
- Elektrocardiogram: aan het begin van de studie.
- MUGA scan: aan het begin van de studie.
- Routine beeldvormende studies zoals CT of MRI scans: aan het begin van de studie, en tenminste iedere 6 weken, of als klinisch bepaald.
- Bloedafname ongeveer 10ml: aan het begin van de studie, iedere 2 weken, aan het eind van de therapie en tijdens follow-up periode.
- Zwangerschaptest - serum of urine zwangerschaptest: aan het begin van de studie en iedere 12 weken.

- Na insluiting in de studie ontvangen de patiënten een IV infusie van IMC-A12 iedere 2 weken voor ongeveer 1 uur.
- Tumor afmetingen/ziekte respons evaluatie: tenminste iedere 6 weken, of zoals klinisch bepaald.

Na de follow-up evaluatie wordt iedere 3 maanden met alle patiënten of familieleden contact opgenomen om informatie over therapie en overleving te krijgen. De overlevingsinformatie van alle patiënten tot hun dood (maximaal 1 jaar) wordt verzameld.

De navolgende ongewenste reacties zouden kunnen optreden:

- Allergische reactie / overgevoeligheid door IMC-A12 zoals blos, uitslag, koorts, urticaria, dyspnoe, bronchospasmen, allergie-gerelateerde oedeem/angioedeem, hypotensie, anafylaxie, stridor, heesheid.
- Hyperglycaemie (diabetes).

Contactpersonen

Publiek

ImClone Systems Incorporated

33 ImClone Drive
Branchburg, NJ 08876
US

Wetenschappelijk

ImClone Systems Incorporated

33 ImClone Drive
Branchburg, NJ 08876
US

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)

Adolescenten (16-17 jaar)

Volwassenen (18-64 jaar)

65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. De patiënt heeft een histologisch of cytologisch bevestigde sarcoom van een van de volgende histologieën: (1) Ewing-sarcoom/PNET; (2) rhabdomyosarcoom; (3) leiomyosarcoom; (4) liposarcoom of (5) synoviaal sarcoom.
2. De patiënt heeft een meetbare ziekte, gedefinieerd als ten minste één laesie die nauwkeurig gemeten kan worden in ten minste één dimensie (grootste diameter dient te worden genoteerd), met een minimumlaesiegrootte van ≥ 2 cm bij gebruikmaking van conventionele meettechnieken of ≥ 1 cm bij gebruikmaking van computertomografie (CT-scan).
3. De patiënt heeft ten minste één meetbare laesie die zich buiten een eerder bestraald gebied bevindt.
4. De patiënt heeft radiografische documentatie over ziekteprogressie binnen 6 maanden voorafgaand aan toelating tot onderzoek (zie deel 11.4 voor een volledige omschrijving van ziekteprogressie).
5. De patiënt heeft een recidieve, refractaire en/of metastatische ziekte waarbij chirurgie, bestraling of andere conventionele systemische therapie geen soelaas bieden.
6. De patiënt moet zijn beschouwd als niet in aanmerking komende voor systemische chemotherapie of ten minste één eerdere kuur hebben ondergaan voor een recidieve, refractaire en/of metastatische ziekte.
7. De patiënt heeft een leeftijd van ≥ 12 jaar.
8. De patiënt heeft een levensverwachting van > 3 maanden.
9. De patiënt heeft een Eastern Cooperative Oncology Group performance status (ECOG PS) van 0-1.
10. De patiënt heeft een adequate hematologische functie zoals gedefinieerd als een absolute neutrofielentelling $\geq 1500/\mu\text{l}$, hemoglobine ≥ 9 g/dl en plaatjestelling $\geq 100.000/\mu\text{l}$.
11. De patiënt heeft een adequate leverfunctie zoals gedefinieerd door een totaal bilirubine $\leq 1,5$ x de bovengrens van de normaalwaarde (ULN, upper limit of normal) en aspartaat transaminase (AST) en alanine transaminase (ALT) ≤ 3 x de ULN (of ≤ 5 x de ULN bij aanwezigheid van bekende levermetastasen).
12. De patiënt heeft een adequate coagulatiefunctie zoals gedefinieerd door international normalized ratio (INR) $\leq 1,5$ en gedeeltelijke tromboplastinetijd (PTT, partial thromboplastin time) van niet meer dan 5 seconden boven de ULN.
13. De patiënt heeft een adequate nierfunctie zoals gedefinieerd door een serumcreatinine $\leq 1,5$ x de institutionele ULN of creatinineklaring ≥ 60 ml/min voor patiënten met

creatininewaarden boven 1,5 x de ULN.

14. De patiënt heeft een nuchtere serumglucose van < 120 mg/dl of onder de ULN.

15. Omdat de teratogeniciteit van IMC-A12 niet bekend is, moeten vrouwen die kinderen kunnen krijgen en mannen ermee instemmen om voorafgaand aan toelating tot het onderzoek en gedurende de gehele onderzoeksdeelname, adequate anticonceptie (hormonale of barrièremethode; onthouding) te gebruiken.

16. De patiënt of zijn/haar wettelijke verzorger is in staat om een schriftelijk toestemmingsformulier te begrijpen en is bereid dit te ondertekenen.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. De patiënt heeft onbeheersbare hersen- of leptomeningeale metastasen.
2. De patiënt is niet hersteld tot stadium ≤ 1 van bijwerkingen van middelen die meer dan 3 weken voorafgaand aan toelating tot het onderzoek zijn toegediend.
3. De patiënt gebruikt een ander onderzoeksmiddel(en).
4. De patiënt heeft binnen 3 weken tot toelating een grote operatie, hormonale therapie (andere dan hormonale substitutietherapie), chemotherapie, bestraling of enige andere vorm van onderzoekstherapie ondergaan.
5. De patiënt heeft een verleden van behandeling met andere middelen gericht tegen de IGFR.
6. De patiënt heeft een verleden van allergische reacties die worden toegeschreven aan stoffen van chemische of biologische samenstelling die lijken op die van IMC-A12.
7. De patiënt heeft slecht beheersbare diabetes mellitus. Patiënten met een verleden van diabetes mellitus mogen deelnemen, op voorwaarde dat hun bloedglucose binnen normale grenzen ligt (nuchter < 120 mg/dl of onder ULN) en dat ze een stabiele dieet- of therapeutische kuur volgen voor deze aandoening.
8. De patiënt heeft een intercurrente ziekte die niet onder controle is, waaronder aanhoudende of actieve infectie waarbij parenterale antibiotica nodig zijn, symptomatisch congestief hartfalen, onbeheersbare hypertensie, klinisch significante cardiale aritmie of psychiatrische ziekte/sociale situaties die compliantie aan onderzoeksvereisten zouden beperken.
9. De patiënt wordt behandeld met immunosuppressieve middelen.
10. De patiënt is zwanger of geeft borstvoeding.
11. Bij de patiënt is een infectie met het humane immunodeficiëntie-virus (HIV) aangetoond.
12. De patiënt heeft een verleden van een andere primaire kanker, met uitzondering van:
a) curatief geresecteerde niet-melanomateuze huidkanker; b) curatief behandelde cervicale carcinoom in-situ; of c) andere curatief geresecteerde primaire solide tumor zonder aanwezigheid van een bekende actieve ziekte en waarvoor gedurende de afgelopen 3 jaar geen behandeling is verricht.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	20-07-2009
Aantal proefpersonen:	6
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-01-2009
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-01-2009
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-02-2009
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-04-2009
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-05-2009
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-12-2009
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-04-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)

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	EUCTR2007-0006719-2-NL
ClinicalTrials.gov	NCT00668148
CCMO	NL23496.058.09