

Een fase 3-, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd multicenteronderzoek ter beoordeling van de werkzaamheid en veiligheid van IPI-504 bij patiënten met gemetastaseerde en/of inoperabele gastro-intestinale stromale tumoren, nadat behandeling met ten minste imatinib en sunitinib heeft gefaald

Gepubliceerd: 09-02-2009 Laatste bijgewerkt: 06-05-2024

De primaire doelstelling van dit onderzoek is om de progressievrije overleving (progression free survival, PFS) na toediening van IPI-504 te vergelijken met de PFS na toediening van placebo bij patiënten met gemetastaseerde en/of inoperabele gastro-...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Wekedellenneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON34005

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

RING studie: IPI-504 voor GIST patiënten

Aandoening

- Wekedellenneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

Gastro intestinale stromale tumor, tumor van steunweefsel in met name het maag- en darmgebied

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Infinity Pharmaceuticals

Overige ondersteuning: Farmaceutische industrie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Gemetastaseerde en/of inoperabele gastro-intestinale stromale tumor, GIST

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primair eindpunt is de progressievrije overleving (PFS) als maat voor de anti-tumoractiviteit.

PFS wordt gedefinieerd als de tijd vanaf randomisatie tot de eerste documentatie van ziekteprogressie of dood door willekeurige oorzaak, afhankelijk van welke van beide het eerst optreedt. Ziekteprogressie wordt gedefinieerd als röntgenologisch meetbare progressie op basis van RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors).

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire eindpunten met betrekking tot de werkzaamheid zijn de DCR (Disease Control Rate), TTP (Time to progression) en OS (Overall Survival).

Eindpunten met betrekking tot de veiligheid zijn o.a. de beoordeling van adverse events (AE*s), serious adverse events (SAE*s) en veranderingen in

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Ondanks recente vorderingen op het gebied van de behandeling van GIST ontwikkelen bijna alle patiënten uiteindelijk resistentie tegen de goedgekeurde TKI*s, imatinib en sunitinib. Na het falen van deze geneesmiddelen blijft GIST een dodelijke ziekte die een ernstige verstoring van de kwaliteit van leven van de patiënten met zich meebrengt. Daarom zijn er nieuwe geneesmiddelen nodig voor patiënten die met de huidige geneesmiddelen progressie van de ziekte vertonen of die deze middelen niet kunnen verdragen.

Uit klinisch onderzoek blijkt dat IPI-504 een aanvaardbaar veiligheidsprofiel heeft waardoor het stimulerend werkt op de biologische activiteit bij zwaar voorbehandelde GIST-patiënten bij wie eerdere behandeling met imatinib en sunitinib of andere TKI*s heeft gefaald. Dit gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde, multicenter, multinationale onderzoek is opgezet voor een meer volledige beoordeling van de werkzaamheid en veiligheid van IPI-504 bij patiënten met gemetastaseerde en/of inoperabele GIST na het falen van ten minste imatinib en sunitinib.

Doel van het onderzoek

De primaire doelstelling van dit onderzoek is om de progressievrije overleving (progression free survival, PFS) na toediening van IPI-504 te vergelijken met de PFS na toediening van placebo bij patiënten met gemetastaseerde en/of inoperabele gastro-intestinale stromale tumoren (GIST) nadat behandeling met ten minste imatinib en sunitinib heeft gefaald.

Onderzoeksopzet

Dit onderzoek (IPI-504-06) is een fase 3-, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd multicenteronderzoek.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Eerste deel (gerandomiseerd) Ongeveer 195 patiënten zullen worden gerandomiseerd in een verhouding van 2:1 voor toediening van IPI-504 (n=130) of placebo (n=65). Patiënten wordt 400 mg/m² IPI-504 of placebo toegediend in de vorm van een 30 minuten durende intraveneuze (i.v.) infusie tweemaal per week gedurende 2 weken, gevolgd door 1 behandelvrije week. Doses zullen met een tussentijd van ongeveer 72 uur toegediend worden. Tweede deel (open-label) Na beëindiging van de behandeling in het eerste deel

mogen zowel patiënten met IPI 504 als degenen met placebo de behandeling voortzetten met IPI 504 in het open-labelonderzoeksgedeelte, mits aan de vastgestelde inclusiecriteria is voldaan.

Inschatting van belasting en risico

Patienten dienen minstens één dag voor de toediening van de studiemedicatie bloed te laten afnemen. Daarnaast wordt er in de eerste twee weken van elke (driewekelijkse) kuur twee keer per week studiemedicatie toegediend per infuus. De patienten dienen een vragenlijst in te vullen over pijnbeleving en kwaliteit van leven (2 a 3 keer per kuur), krijgen een lichamelijk onderzoek (bij start van elke kuur) en voor elke toediening worden de vitale functies gecontroleerd.

Tijdens of na het onderzoek kan de patiënt bijwerkingen ervaren. Iedereen die deelneemt aan het onderzoek zal nauwlettend worden gecontroleerd op eventuele bijwerkingen. Het zorgteam kan de patiënt medicijnen geven om een aantal bijwerkingen te verminderen of te voorkomen. Uit eerder onderzoek is gebleken dat de meest voorkomende bijwerking van behandeling met IPI-504 vermoeidheid is. Zie sectie E9 voor een uitgebreid overzicht van risico*s en bijwerkingen.

Contactpersonen

Publiek

Infinity Pharmaceuticals

780 Memorial Drive
MA 02139 Cambridge
USA

Wetenschappelijk

Infinity Pharmaceuticals

780 Memorial Drive
MA 02139 Cambridge
USA

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)

- o ten minste 18 jaar oud ten tijde van de onderzoeksrandomisatie;
- o histologisch bewezen gemetastaseerde en/of inoperabele GIST;
- o meetbare tumorvorming op basis van CT of MRI, zoals gedefinieerd door RECIST.
- o röntgenologisch gedocumenteerde progressie of intolerantie voor imatinib en sunitinib;
- o klinisch falen van de meest recente voorgaande therapie voor GIST. N.B.: Er is geen restrictie op het aantal voorgaande behandelingen dat een patiënt mogelijk heeft ondergaan.
- o ECOG performance status van 0 of 1;
- o hemoglobine $\geq 8,0$ g/dl
- o absoluut neutrofielenaantal $\geq 1,5 \times 10^9/l$
- o trombocyten $\geq 100 \times 10^9/l$
- o ALAT en ASAT $\leq 2,5 \times$ de bovengrens van de normaalwaarde (upper limit of normal, ULN), of $\leq 3,0 \times$ ULN, indien beschouwd als secundair aan levermetastasen;
- o alkalisch fosfatase $\leq 2,5 \times$ ULN, of $\leq 3,0 \times$ ULN, indien beschouwd als secundair aan levermetastasen;
- o serumbilirubine $\leq 1,5 \times$ ULN;
- o PTT en geactiveerde partiële tromboplastinetijd APTT $\leq 1,5 \times$ ULN, tenzij de patiënt warfarine gebruikt. Indien de patiënt warfarine gebruikt, dient de INR binnen de therapeutische range te vallen;
- o serumcreatinine $\leq 1,5 \times$ ULN;
- o albumine $\geq 3,0$ g/dl.; Zie het protocol voor een gedetailleerde beschrijving van alle inclusiecriteria

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- o eerdere toediening andere bekende remmers van *heat shock protein 90* (Hsp90-remmers);
- o chirurgische ingrepen, radiotherapie of ablatieve ingrepen in het enige gebied met meetbare tumorvorming;

- o starten met of staken van gelijktijdige medicatie in de vorm van een krachtige CYP3A-remmer binnen 2 weken voorafgaand aan toediening van IPI-504 of placebo.
- o patiënten met een geschiedenis van een van de volgende aandoeningen in de voorgaande 6 maanden: hartaandoeningen zoals acuut coronair syndroom of instabiele angina pectoris, symptomatisch congestief hartfalen, niet onder controle gebrachte hypertensie, levercirrose, cerebrovasculair accident of enige andere significante comorbiditeit die, naar mening van de onderzoeker, voor de patiënt onnodig risico oplevert of het onderzoek belemmert
- o hemorragische gebeurtenis van graad 3 of 4 in de voorgaande 6 maanden;
- o bekende hiv-positiviteit (infectie met humaan immunodeficiëntievirus);
- o sinusbradycardie (rusthartslag < 50 slagen per minuut) secundair aan een intrinsieke hartgeleidingsstoornis.
- o QTcF in de uitgangssituatie ≥ 470 milliseconden (msec), of geschiedenis van klinisch significante verlengde QTc-tijd onder behandeling met andere geneesmiddelen;
- o geschiedenis van eerdere kwaadaardige tumorvorming in de voorgaande 3 jaar, met uitzondering van onder controle gebrachte vormen van huidkanker (geen melanoom), behandelde en niet gerecidiveerde prostaatkanker, non-invasieve blaaskanker en carcinoma in situ van de cervix;
- o actieve of recente geschiedenis (korter dan 3 maanden) van keratitis of keratoconjunctivitis, bevestigd middels oftalmoscopie of optometrie;
- o aanwezigheid van linkerbundeltakblok, rechterbundeltakblok plus linker anterieur hemiblok, bifasciculair blok of derdegraads (totaal) hartblok.
- o patiënten met bekende metastasering naar het centrale zenuwstelsel (czs). Patiënten met symptomen die indicatief zijn voor czs-metastasen dienen ten tijde van de screening een CT-scan van het hoofd of een MRI-scan van de hersenen te ondergaan
- o vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven.;Zie het protocol voor een gedetailleerde beschrijving van alle exclusiecriteria.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland
Status: Zal niet starten
(Verwachte) startdatum: 01-02-2009
Aantal proefpersonen: 5
Type: Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: niet van toepassing
Generieke naam: Retaspimycine hydrochloride
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Placebo
Generieke naam: Mannitol opgelost in water

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 09-02-2009
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 09-04-2009
Soort: Eerste indiening
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

EudraCT

ClinicalTrials.gov

CCMO

ID

EUCTR2008-002396-28-NL

NCT00688766

NL25626.078.08