

Een fase II, gerandomiseerd, placebo gecontroleerd onderzoek naar de effectiviteit van de combinatie gemcitabine, erlotinib en metformine bij patiënten met een lokaal gevorderd of uitgezaaide alvleesklierkanker

Gepubliceerd: 18-05-2010 Laatste bijgewerkt: 02-05-2024

In deze studie willen wij de activiteit en de veiligheid evalueren van de gelijktijdige onderbreking van de MAPK pathway en de PI3K pathway door de EGFR tyrosine kinase remmer erlotinib te combineren met metformine en gemcitabine bij patiënten met...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON34831

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

metformine en pancreaskanker

Aandoening

- Maagdarmsstelselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

gemetastaseerd pancreascarcinoom, uitgezaaide alvleesklierkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: MAPK pathway, metformine, pancreas kanker, PI3K/Akt pathway

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Overleving na 6 maanden.

Secundaire uitkomstmaten

-Progressie vrije overleving

-Objectieve response rate

-Toxiciteit

-Pharmacodynamiek: biomarkers in bloed en tumor weefsel

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Met de vooruitgang in de moleculaire biologie zijn er nieuwe middelen op de markt gekomen, zoals erlotinib, cetuximab en bevacizumab, die mogelijk enig voordeel toevoegen aan de bestaande cytotoxische antikanker medicijnen. Helaas, bij pancreaskanker is deze winst minimaal. Alleen erlotinib geeft minimale overlevingswinst als dit wordt toegevoegd aan gemcitabine.

Er zijn steeds meer aanwijzingen dat diabetes mellitus type 2 (DM) geassocieerd is met het ontstaan van pancreaskanker, maar deze associatie is complex.

Aangezien er verschillende medicijnen zijn voor de behandeling van DM, allemaal met een ander aangrijpingspunt en een verschillend werkingsmechanisme en bovendien een wisselend anti-kanker effect, is het een belangrijke stap om het werkingsmechanisme van juist deze medicijnen te ontrafelen, om uiteindelijk de rol van diabetes mellitus bij het ontstaan van pancreaskanker te karakteriseren. Uit twee epidemiologische studies is naar voren gekomen dat diabetes patiënten die behandeld worden met metformine een verminderde kans hebben om kanker te krijgen en patiënten behandeld werden met insuline juist

een verhoogde kans hebben op het ontwikkelen van allerlei vormen van kanker. Metformine heeft niet alleen invloed op de hyperglycaemie en de hyperinsulinaemi, beiden geassocieerd zijn met een het ontstaan van kanker bij diabetes patiënten, metformine heeft ook direct metabole effecten via de activatie van adenosine monophosphate-activated protein kinase (AMPK). AMPK reguleert verschillende metabole enzymen en remt bovendien de mammalian target of rapamycin (mTOR) pathway via phosphorylatie en stabilisatie van het tumor suppressor gen TSC2. Maar in de cel is er een intensieve crosstalk tussen verschillende pathways. Remming van de de phosphoinositide 3-kinase (PI3K)/Akt pathway (waarvan mTOR een downstream effector eiwit is) kan bijvoorbeeld leiden tot activatie van de mitogen-activated protein kinase (MAPK) pathway en vice versa. Inderdaad, activatie van de epidermale groei factor receptor (EGFR) resulteert in activatie van zowel de MAPK als de PI3K pathway. Hieruit kan men concluderen dat blokkade van een pathway niet altijd voldoende is om een respons te induceren als er ook andere pathways zijn geactiveerd. Een mogelijkheid voor het bereiken van een respons zou dus kunnen zijn gelijktijdige blokkade van verschillende pathways, welke een belangrijke rol spelen voor de overleving van tumoren. Potentiële kandidaten voor deze gecombineerde benadering zijn de small molecule erlotinib gericht tegen de EGFR en metformine welke zorgt voor gelijktijdige blokkade van de PI3K pathway. In deze studie willen we dan ook de effectiviteit en veiligheid evalueren van de gelijktijdige onderbreking van de MAPK pathway en de PI3K pathway door de EGFR tyrosine kinase remmer erlotinib te combineren met metformine en gemcitabine bij patiënten met pancreaskanker.

Doel van het onderzoek

In deze studie willen wij de activiteit en de veiligheid evalueren van de gelijktijdige onderbreking van de MAPK pathway en de PI3K pathway door de EGFR tyrosine kinase remmer erlotinib te combineren met metformine en gemcitabine bij patiënten met pancreaskanker.

Onderzoeksopzet

Dit is een fase II, placebo gecontroleerde studie. Geschikte patienten zullen worden gerandomiseerd tussen behandeling met gemcitabine, erlotinib en metformine, dan wel gemcitabine, erlotinib en placebo.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Gemcitabine in een dosering van 1000 mg/m² (iv, 30 minuten) wordt wekelijks toegediend gedurende 3 weken, gevolgd door 1 week rust. Erlotinib wordt in tabletvorm ingenomen, dagelijks 100 mg, minstens 1 uur voor of 2 uur na een maaltijd. Metformine/ placebo wordt toegediend in een tablet toegediend in een dosering van 2 maal daags 500 mg. Als deze behandeling goed wordt verdragen zal de dosering worden opgehoogd naar 2 maal daags 1000 mg.

Inschatting van belasting en risico

Een cyclus bestaat uit 4 weken, waarin patiënten dagelijks erlotinib en metformine/placebo slikken. Gemcitabine wordt 1 keer per week, gedurende 3 weken via een infuus toegediend. Na deze 3 weken volgt een week rust. Gedurende het onderzoek vinden er regelmatig controles en bloedonderzoeken plaats om te kijken hoe het met de patient gaat en om te onderzoeken of de patient de behandeling goed verdraagt. Na 3 cycli, dat wil zeggen 12 weken, zal evaluatie plaatsvinden van de respons door middel van opnieuw beeldvorming. Er kunnen bijwerkingen optreden te gevolge van inname van de gebruikte medicijnen:

Gemcitabine: misselijkheid, braken en verlies van eetlust, nierproblemen (eiwit in de urine), beenmergsuppressie, paresthesien, cardiovasculaire verschijnselen, leverfunctiestoornissen, vochtretentie, huidruptie, diarree, constipatie, koorts en een griepachtig syndroom.

De meest frequente bijwerkingen van erlotinib zijn huidruptie en diarree.

Andere frequente bijwerkingen zijn vermoeidheid, verlies van eetlust, ademhalingsmoeilijkheden, hoest, infectie, misselijkheid, braken, mondirritatie, maagpijn, jeuk, droge huid en irritatie van de ogen.

Frequent optredende bijwerkingen van metformine zijn: misselijkheid, braken, diarree, buikpijn, verandering van smaak en verlies van eetlust. Tot slot kan als gevolg van metformine lactaacidose ontstaan.

Contactpersonen

Publiek

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
1105 AZ
NL

Wetenschappelijk

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
1105 AZ
NL

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)

- Cytologisch of histologisch bevestigde tumor van de pancreas
- Meetbare lesie volgens RECIST criteria
- ECOG/ WHO performance 0-2
- Leeftijd > 18 years
- Levensverwachting > 3 maanden
- Adequate nier functie (creatinine < 150 µmol/L en/of creatinineklaring > 60 ml/ L)
- Adequate lever functie (bilirubine < 1.5 X de bovengrens van normaal, ALAT of ASAT < 5.0 X de bovengrens van normaal in geval van lever metastasen en < 2.5 X de bovengrens van normaal in geval van geen lever metastasen).
- Adequate beenmerg functie (leucocyten > 3.0 x 10⁹/L, trombocyten > 100 x 10⁹/L)
- Mentaal, fysiek en geografisch in staat behandeling en follow up te ondergaan.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Klinisch of radiologisch aanwijzingen CZS metastasen
- Zwangerschap (positieve zwangerschapstest) of borstvoeding
- Ernstige bijkomende systemische ziekten welke de veiligheid van de patient in gevaar zouden kunnen brengen (volgens de onderzoeker), zoals:
 - * instabiel angina pectoris, symptomatisch congestief hart falen, myocard infarct * 6 maanden voorafgaand aan randomisatie, ernstige oncontroleerbare hartritme stoornissen
 - * oncontroleerbare diabetes mellitus gedefinieerd als nuchter serum glucose >2X ULN.
 - * actieve or oncontroleerbare infectie
 - * cirrose, chronische actieve hepatitis
 - * ernstige lungfunctie stoornissen
- Eerdere behandeling met erlotinib en/ of gemcitabine

- Patienten met een bekende overgevoeligheid voor metformine
- Gebruik van metformine in de voorgaande 6 maanden

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:	09-06-2010
Aantal proefpersonen:	120
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	erlotinib
Generieke naam:	tarceva
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	gemcitabine
Generieke naam:	gemzar
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	metformine
Generieke naam:	glucophage

Registratie:

Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 30-12-2010

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 03-01-2011

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 12-03-2012

Soort: Amendement

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	EUCTR2009-017716-32-NL
CCMO	NL30851.018.10