

Een Fase II/III-onderzoek met MK-0646 in combinatie met cetuximab en irinotecan voor patiënten met metastatisch colorectaal carcinoom

Gepubliceerd: 01-04-2010 Laatste bijgewerkt: 03-05-2024

De verkregen interimgegevens worden op drie vooraf vastgestelde intervallen tijdens het geblindeerde deel van het onderzoek geanalyseerd. Deze gegevens worden beoordeeld door een onafhankelijke externe Data Safety Monitoring Board (DSMB) om te...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Diverse en niet plaatsgespecif. neoplasmata, maligne en niet-gespecif.
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON34904

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

MK0646-004

Aandoening

- Diverse en niet plaatsgespecif. neoplasmata, maligne en niet-gespecif.

Synoniemen aandoening

colorectale kanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Merck Sharp & Dohme (MSD)

Overige ondersteuning: Merck;Sharp & Dohme (MSD)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: cetuximab, Colorectale kanker, irinotecan, MK0646-004

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

1. Het bepalen van de algehele overlevingskans bij patiënten met colorectaal kanker bij wie de tumor het wtKRAS gen bevatten tijdens een behandeling van MK-0646 in combinatie met cetuximab en irinotecan vergeleken met patiënten die behandeld worden met alleen cetuximab en irinotecan.

2. het evalueren van progressievrije overlevingskans bij patiënten met colorectaal kanker bij wie de tumor het wtKRAS gen bevatten tijdens een behandeling van MK-0646 in combinatie met cetuximab en irinotecan vergeleken met patiënten die behandeld worden met alleen cetuximab en irinotecan.

3. Het vaststellen van het veiligheidsprofiel van MK-0646 in combinatie met cetuximab en irinotecan.

Secundaire uitkomstmaten

1. De waarde bepalen van de objectieve respons bij patiënten met colorectaal kanker bij wie de tumor het wtKRAS gen bevatten tijdens een behandeling van MK-0646 in combinatie met cetuximab en irinotecan vergeleken met patiënten die behandeld worden met alleen cetuximab en irinotecan.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Colorectaal carcinoom is wereldwijd bij mannen en vrouwen de op twee na belangrijkste oorzaak van overlijden door carcinoom. Voor patiënten met metastatisch colorectaal carcinoom geeft de standaardzorg met een fluoropyrimidine, irinotecan, oxaliplatine of bevacizumab (in combinatie of achter elkaar) een mediane overleving van 18 tot 21 maanden. Maar als deze standaardbehandeling heeft gefaald zijn er voor patiënten nog maar beperkte opties. Patiënten met progressief metastatisch lijden ondanks behandeling met de huidige eerste- en tweedelijnschemotherapie en met tumorspecifieke expressie van de epidermale groeifactorreceptor (EGFR) kunnen derdelijnsbehandeling ontvangen met irinotecan en cetuximab. Cetuximab is een monoclonaal antilichaam dat een specifieke blokkering geeft van EGFR, lid van de ErbB-familie van receptoren. In 80 procent van de colorectale carcinomen is er overexpressie van EGFR en dit gaat gepaard met slechte overleving. Ondanks behandeling met cetuximab is de prognose voor patiënten in deze populatie nog steeds slecht met een respons van 22,9 procent, een mediane tijd tot progressie van 4,1 maanden en een mediane algehele overleving van 8,6 maanden.

MK-0646 is een gehumaniseerd IgG1-kappa-antilichaam dat aangrijpt op Insulin-like Growth Factor Receptor Type 1 (IGF-1R). Signalen via IGF-1R mediëren de celgroei en *proliferatie en de weerstand tegen apoptose bij alle belangrijke vaste tumoren waaronder colorectaal carcinoom. Er zijn twee mogelijke werkingsmechanismen van MK-0646: (1) remming van de door IGF-1-gemedieerde celsignalen, en (2) anti-lichaamafhankelijke celgemedieerde cytotoxiciteit (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity - ADCC). In preklinisch onderzoek gaf

MK-0646 een significante verbetering van de activiteit van andere chemotherapeutica. MK-0646 was additief aan de activiteit van anti-EGFRantilichamen, cetuximab en 225, in respectievelijk modellen van subcutaan HT29-coloncarcinoom en orthotopische A549-xenotransplantaatmodellen van longkanker bij muizen. Daarnaast komen er ook steeds meer aanwijzingen voor cross-talk tussen EGFR

en IGF-1R-sigtaalpathways. Daarom vormt gelijktijdige remming van IGF-IR- en EGFR-functies een logische rationale voor het combineren van anti-IGF-IR- en anti-EGFR-strategieën bij de behandeling van kanker.

Er zijn twee lopende Fase I-studies met MK-0646 om veiligheidsprofiel, verdraagbaarheid en farmacokinetiek van MK-0646 vast te stellen bij patiënten met een breed scala van gevorderde carcinomen. In deze onderzoeken is nog geen MTD vastgesteld, maar er zijn bij doses van 5 mg/kg en hoger aanwijzingen van receptorverzadiging en remming van proliferatieve signalen waargenomen. Daarom zal dit onderzoek kijken naar de effectiviteit van deze doses in twee behandelingschema's, een wekelijkse en tweewekelijkse behandeling die mogelijk voor de patiënt makkelijker is.

In de Investigator Brochure staat meer achtergrondinformatie over preklinische farmacologie, toxicologie en farmacokinetiek.

Doel van het onderzoek

De verkregen interimgegevens worden op drie vooraf vastgestelde intervallen tijdens het geblindeerde deel van het onderzoek geanalyseerd. Deze gegevens worden beoordeeld door een onafhankelijke externe Data Safety Monitoring Board (DSMB) om te besluiten

om het onderzoek voort te zetten of te stoppen. Daarnaast beoordeelt het DSMB de veiligheidsgegevens van het lopende onderzoek met korte, geregelde intervallen zoals omschreven in het DSMB charter.

Bij Interimanalyse 1 worden de collectieve gegevens beoordeeld om vast te stellen of behandeling met MK-0646 in combinatie met cetuximab en irinotecan de progressievrije overleving lijkt te kunnen verlengen versus behandeling met cetuximab, irinotecan en placebo. Als één of beide MK-0646-armen veelbelovend lijken, dan zal één, en niet meer dan één door de DSMB geselecteerde behandelingsarmen na Interimanalyse 1 verdergaan. Als beide armen bij Interimanalyse 1 proof-of-concept bereiken, zal slechts één behandeling met MK-0646 worden voortgezet, waarbij in het DSMB charter richtlijnen staan voor selectie door de DSMB op basis van vergelijking van progressievrije overleving en andere factoren zoals respons, algehele overleving en beoordeling van de veiligheid tussen de twee MK-0646-armen. Ten tijde van deze analyse kunnen individuele behandelingsarmen en mogelijk het gehele onderzoek worden gestopt wegens gebrek aan effect op basis van algehele overleving; daarnaast kan het onderzoek ook vroegtijdig op grond van effectiviteit worden gestopt als er in één van beide behandelingsarmen met MK-0646 een belangrijke verlenging van de algehele overleving is. Ook kan in een vroeg stadium het eindpunt progressievrije overleving in hogere mate als succes verklaard worden als er in één van de behandelingsarmen met MK-0646 een belangrijke verlenging van de progressievrije overleving wordt waargenomen.

Bij Interimanalyse 2 wordt de progressievrije overleving nader beoordeeld om een sterkere bevestiging te krijgen of verdere ontwikkeling van MK-0646 in dit klinisch onderzoek gerechtvaardigd is. Na hetzij Interimanalyse 1 of 2 kan het onderzoek bij tussentijdse resultaten worden gestopt om dan als Fase II-onderzoek volledig geëvalueerd te worden in plaats van direct door te gaan naar Fase III in dit onderzoek.

Bij Interimanalyse 3 wordt zowel progressievrije overleving als algehele overleving beoordeeld. Het gehele onderzoek kan bij deze interimanalyse wegens gebrek aan effect op basis van algehele overleving worden gestopt. Het onderzoek kan ook bij Interimanalyse 3 vroegtijdig wegens effectiviteit worden gestopt als er in de behandelingsarm met MK-0646 een aanzienlijke verlenging van de algehele overleving wordt waargenomen. Ook kan het eindpunt

progressievrije overleving vroegtijdig als geslaagd worden beschouwd als er een sterke verlenging van de progressievrije overleving in de behandelingsarm met MK-0646 wordt waargenomen .

Onderzoeksopzet

Dit is een dubbelblind, gerandomiseerd multicenteronderzoek Fase II/III met MK-0646 toegediend aan patiënten met metastatisch colorectaal carcinoom bij wie chemotherapieën op basis van oxaliplatine en irinotecan eerder gefaald hebben. Bij deze patiënten moet bij voltooiing van de therapie sprake zijn van progressie met objectieve radiologische aanwijzingen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Cetuximab Cetuximab wordt gegeven in een aanvangsdosis van 400 mg/m² gedurende 120 minuten gevolgd door wekelijkse infusies van 250 mg/m² gedurende 60 minuten. Patiënten krijgen vóór de eerste dosis cetuximab een histaminereceptorantagonist toegediend. Of dit ook bij volgende doses cetuximab wordt gedaan, is ter beoordeling van de onderzoeker. Irinotecan Irinotecan wordt gedurende 30-90 minuten geïnfundeerd met dezelfde dosis en hetzelfde schema als bij hun meest recente behandeling vóór het onderzoek. Voorbeelden van actuele behandelingsschema's met irinotecan zijn 125 mg/m² eenmaal per week gedurende 4 weken gevolgd door 2 weken rust, 180 mg/m² eens in de twee weken of 350 mg/m² eens in de drie weken. MK-0646 Patiënten die zijn toegewezen aan een behandeling op basis van MK-0646 krijgen daarnaast MK-0646 volgens één van de twee omschreven behandelingsschema's. In arm A wordt MK-0646 eenmaal per week geïnfundeerd met 10 mg/kg gedurende 60 of 120 minuten. In arm B krijgen patiënten gedurende 60 of 120 minuten een infusie met een oplaaddosis van 15 mg/kg MK-0646 gevolgd door infusies met een (onderhouds)dosis van 7,5 mg/kg gedurende 60 of 120 minuten, te beginnen om de week. Infusies met MK-0646 worden een week na de eerste infusie met cetuximab gestart om onderscheid te kunnen maken tussen toxische effecten door één van beide middelen. In de weken dat MK-0646 niet wordt gegeven, wordt fysiologisch zout toegediend.

Inschatting van belasting en risico

MK-0646

De volgende ernstige bijwerkingen zijn tot nu toe in verband met MK-0646 opgetreden: een allergische reactie op MK-0646, een huidaandoening met uitslag op de armen, benen, rug en billen, een verminderd aantal bloedplaatjes in het bloed, hoge suikerspiegels in het bloed, uitslag over het hele lichaam als gevolg van een ontsteking van de bloedvaten, kortademigheid als gevolg van een longontsteking.

Cetuximab

Een bijwerking van cetuximab is een infusiereactie wanneer het geneesmiddel voor de eerste keer via een ader wordt toegediend. Een infusiereactie wordt gekenmerkt door ademhalingsmoeilijkheden, netelroos, lage bloeddruk enz. Een

andere vaak voorkomende bijwerking is huiduitslag. Bij een aantal patiënten die dit geneesmiddel kregen, werd een laag gehalte aan magnesium en andere elektrolyten in het bloed gemeld.

Irinotecan

Vaak voorkomende bijwerkingen van irinotecan zijn misselijkheid, braken en diarree, vermoeidheid, haaruitval, koorts en buikpijn. Sommige patiënten kunnen ook een verstopte neus, opvliegers, verhoogde speeksel- en traanafscheiding krijgen. Bij sommige patiënten veroorzaakt de behandeling met irinotecan een daling van het aantal witte bloedcellen, bloedarmoede en een daling van het aantal bloedplaatjes (thrombocytopenie).

Contactpersonen

Publiek

Merck Sharp & Dohme (MSD)

Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
NL

Wetenschappelijk

Merck Sharp & Dohme (MSD)

Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

6 - Een Fase II/III-onderzoek met MK-0646 in combinatie met cetuximab en irinotecan ... 24-05-2025

Volwassenen (18-64 jaar)

65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. De patiënt heeft histologisch of cytologische bevestigde colorectale kanker.
2. De patiënt heeft tenminste 1 meetbare laesie groter dan of gelijk aan 15 mm.
3. De patiënt heeft gefaald bij eerder chemotherapie behandelingen met irinotecan en oxaliplatin en heeft tumor progressie binnen 3 maanden na het ondergaan van de laatste lijnsbehandeling van chemotherapie met objectief radiologisch bewijs van progressie in vergelijking met eerder gemaakte radiologische scans. Opmerking: Gefaald hebben door gebruik van oxaliplatin zou falen door toxiciteit kunnen betekenen.
4. De patiënt is man of vrouw, en is 18 jaar op de dag van ondertekening van het toestemmingsformulier.
5. De patiënt heeft een resultaat van 0-1 op de ECOG resultaten Performance status.
6. De patiënt heeft adequate werking van organen zoals aangegeven in het overzicht van laboratorium waarden, protocol pag. 23, punt 6.
7. Vruchtbare vrouwelijke patiënten hebben bij de basline een negatieve serum of urine α -hcg zwangerschapstest.
8. De patiënt of de patiënt's wettelijke vertegenwoordiger, is vrijwillig akkoord gegaan om deel te nemen door het geven van schriftelijke toestemming.
9. De patiënt heeft een opgeslagen biopt (recent of ouder) beschikbaar voor Biomarker studie analyse.
10. De patiënt heeft een wild type KRAS metastatisch colorectale kanker dat is vastgesteld (1) door testen in het daarvoor aangestelde centrale laboratorium tijdens de screening periode zoals omschreven in de MK0646-004 Assay Charter; of (2) een onderbouwde historie dat de colorectale kanker als wild type KRAS is vastgesteld door een test in een lokaal laboratorium in de periode tussen de eerste diagnose en overweging om mee te doen aan de studie (zie Protocol, pag. sectie 3.1.4.1.1)

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. De patiënt heeft chemotherapie, radiotherapie of biologische therapie ondergaan binnen 2 weken voor de eerste toediening van deze studie, of patiënten bij wie de toxiciteit van twee weken eerder toegediende middelen niet gedaald is naar minimaal graad 1 of baseline, of patiënten die in de afgelopen drie weken geopereerd zijn.
aan de eerste dosis studiegeneesmiddel(en), de bijwerkingen van de geneesmiddelen zijn niet gedaald tot een bepaald niveau 2 weken voorafgaand aan de eerste dosis studiegeneesmiddelen of de patiënt is in de afgelopen drie weken geopereerd.
2. De patiënt heeft colorectale kanker waarbij de tumoren een actieve KRAS mutatie bevatten.
3. De patiënt heeft tijdens de behandeling met irinotecan onacceptabele toxiciteit ervaren.

4. De patiënt is jonger dan 18 jaar.
5. De patiënt heeft hiv.
6. De patiënt heeft hepatitis B of C.
7. De patiënt is zwanger of geeft borstvoeding of de patiënt en haar partner plannen een zwangerschap tijdens deelname aan deze studie.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	30-06-2010
Aantal proefpersonen:	29
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Cetuximab, Erbitux
Generieke naam:	IMC-C225
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Irinotecan, Campto
Generieke naam:	CPT-11
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel

Merknaam:	Nog niet beschikbaar
Generieke naam:	Dalotuzumab

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-04-2010
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-09-2010
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	EUCTR2007-001116-22-NL
CCMO	NL31802.018.10