

# Een fase II, gerandomiseerde, open-label, multicentrische studie ter vergelijking van CO-1.01 met gemcitabine als eerstelijnsbehandeling bij patiënten met gemetastaseerd pancreatisch adenocarcinoom

Gepubliceerd: 25-02-2011 Laatste bijgewerkt: 27-04-2024

Het primaire eindpunt is de algehele overleving (OS) bij patiënten met een lage hENTI expressie. Indien de hENTI-expressiegegevens beschikbaar zijn voor analysevoorafgaande aan de randomisatie van de 250 patiënten, dan kan er een tussentijdseanalyse...

|                             |                       |
|-----------------------------|-----------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO       |
| <b>Status</b>               | Werving gestopt       |
| <b>Type aandoening</b>      | Overige aandoening    |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Interventie onderzoek |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON36550

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

vergelijking van CO-1.01 met gemcitabine bij pancreaskanker

### Aandoening

- Overige aandoening

### Synoniemen aandoening

Gemetastaseerd pancreatisch adenocarcinoom. Alvleesklierkanker. Pancreaskanker

## Aandoening

Gemetastaseerd pancreatisch adenocarcinoom (stadium 4).

## Betreft onderzoek met

Mensen

## Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Clovis Oncology, Inc.

**Overige ondersteuning:** Clovis

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** adenocarcinoom, eerstelijnsbehandeling gemetastaseerd, pancreatisch

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

Overall survival bij patiënten met lage hENT1-expressie.

### Secundaire uitkomstmaten

\* OS bij alle patiënten en patiënten met een hoge hENT1-expressie

\* Objectieftumorresponspercentage (ORR), responsduur en progressievrije

overleving

(PFS) bij patiënten met meetbare/evalueerbare ziekte middels RECIST 1.1

\* CA 19-9 responspercentage

\* Verdraagzaamheid en toxiciteit van geneesmiddel1 middels klinische monitoring

van

AE, klinische laboratoriumtesten, ECG-uitkomsten endosisaanpassingen van

protocolspecifieke behandeling

\* Verandering vanaf baseline in ernst van pijn gemeten met de ergste pijn op

het BPI

short form

\* . Verandering vanafbaseline in gezondheidsstatus gemeten met het

EQ-5D-instrument

en EQ VAS

\* FK-profielen voor CO-I.a1 en gemcitabine (uitsluitend substudie) gecorreleerd

met

wijzigingen in ECG (met name QTc-interval)

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

Zie hoofdstuk 3 van het protocol.

Ongeveer 42,470 nieuwe gevallen van pancreas kanker worden verwacht in de Verenigde Staten in 2009. 1 en 5 jaars overlevingsverwachting (overall survival, OS) is respectievelijk 24 en 5 procent, in hetzelfde rapport. De meerderheid van deze patiënten hebben een niet operabele aandoening, of de ziekte keert terug na opereren. De gemiddelde overlevingsduur van deze groep patiënten is ongeveer 8 tot 12 maanden. De standaard eerstelijns palliatieve zorg voor patiënten met een niet operabele aandoening is Gemcitabine therapie. Helaas hebben veel van deze patiënten geen baat bij deze behandeling.

### Doel van het onderzoek

Het primaire eindpunt is de algehele overleving (OS) bij patiënten met een lage hENTI expressie.

Indien de hENTI-expressiegegevens beschikbaar zijn voor analyse voorafgaande aan de randomisatie van de 250 patiënten, dan kan er een tussentijdse analyse van de herschatting van de steekproefgrootte worden uitgevoerd.

### Onderzoeksopzet

Deze studie is een open-label, gerandomiseerde, gecontroleerde , multicentrische, fase II studie voor het vergelijken van CO-I.OI met gemcitabine als eerstelijnsbehandeling bij

patiënten met gemetastaseerd (stadium 4) pancreatisch adenocarcinoom.

In aanmerking komende patiënten zullen worden gerandomiseerd (1:1) middels een Interactive Voice/Web Response System (IVRS/IWRS) voor het ontvangen van ofwel CO-1.01 of gemcitabine. Randomisatie zal prospectievelijk worden gestratificeerd op ECOG performance status (0 vs 1) en regio (Verenigde Staten vs West-Europa vs Oost-Europa vs Zuid-Amerika vs Australië). Elke cyclus van CO-1.01 zal om de 4 weken gedurende 3 weken wekelijks worden toegediend (4de week is rustweek). De eerste cyclus van gemcitabine bestaat uit een wekelijkse toediening gedurende 7 weken (8ste week is rustweek); daaropvolgende cycli bestaan uit om de 4 weken gedurende 3 weken een wekelijkse toediening in overeenstemming met de etikettering van de fabrikant. De dosering zal worden uitgesteld of gereduceerd volgens de protocolspecifieke toxiciteitscriteria. Er is geen dosisescalatie na de oplaaddosis toegestaan. CO-1.01 en gemcitabine zullen intraveneus worden geïnfuseerd gedurende  $30 \pm 3$  min.

De protocolspecifieke behandeling zal doorgaan totdat er een klinische tumorprogressie of een onaanvaardbare toxiciteit plaatsvindt. De patiënten zullen seriële beoordelingen ondergaan voor de anti-tumorwerkzaamheid, veiligheid van geneesmiddel, ernst van pijn en gezondheidsstatus. Een subset van patiënten in de geselecteerde centra zullen een gedetailleerde farmacokinetische (FK) evaluatie met ECG-correlaties ondergaan. Er zal een bloed- en weefselstaal worden afgenomen en centraal worden bewaard voor toekomstige farmacogenetische evaluatie van polymorfismen die verband houden met het metabolisme van het geneesmiddel en de tumoruitkomsten. Centrale laboratoria zullen het tumortype en de geschiktheid van de biopsie bevestigen voorafgaande aan de randomisatie, de randomisatie zal echter op een hENTI-geblindeerde wijze worden uitgevoerd. De tumor hENTI-status zal worden bepaald na randomisatie, maar voorafgaande aan de eindanalyse van doeltreffendheid, zodat het primaire eindpunt (algehele overleving bij hENTI-lage patiënten) prospectief kan worden beoordeeld, gebruikmakende van vooraf gedefinieerde criteria om patiënten te classificeren als hENTI-hoog of -laag. Centrale/hoofdlaboratoria zullen worden gebruikt voor hematologie en bloedchemie, evenals CA 19-9, ECG interpretatie en FK-assay. De

onderzoekscentra zullen de tumorscans lokaal interpreteren met als doel  
J behandelbeslissingen te nemen en voor de uiteindelijke evaluatie van de  
tumorrespons.

Indien mogelijk zullen recidiverende patiënten een tumorbiopsie ondergaan  
alvorens de  
tweedelijsbehandeling wordt gestart.

De bijwerkingen (AE's) zullen worden beoordeeld vanaf de tijd van het  
verkrijgen van de  
geinformeerde toestemming tot en met 28 dagen na de laatste protocolspecifieke  
toediening van de behandeling. Patiënten met een stabiele ziekte of verbeterde  
ziekte  
zullen tumorscans blijven ondergaan om de  $8 \pm 1$  weken tot aan tumorprogressie.  
Alle  
patiënten zullen oneindig worden gevolgd met circa maandelijkse intervallen om  
de  
overlevingsstatus te bepalen. Na stopzetting van de protocolspecifieke  
behandeling,  
zullen de tweedelijsbehandeling en daaropvolgende antikankerbehandeling, naar  
oordeel van de onderzoeker, worden vastgelegd op het eCRF. Patiënten die zijn  
gerandomiseerd naar gemcitabine mogen geen CO-1.0 I ontvangen.

Het primaire eindpunt is de algehele overleving (OS) bij patiënten met een lage  
hENTlexpressie.

Indien de hENTI-expressiegegevens beschikbaar zijn voor analyse  
voorafgaande aan de randomisatie van de 250 patiënten, dan kan er een  
tussentijdse  
analyse van de herschatting van de steekproefgrootte worden uitgevoerd.

## **Onderzoeksproduct en/of interventie**

In aanmerking komende patiënten zullen worden gerandomiseerd (1: 1) middels een  
Interactive Voice/Web Response System (IVRS/IWRS) voor het ontvangen van ofwel CO-1.0 I  
of gemcitabine. Randomisatie zal prospectievelijk worden gestratificeerd op ECOG  
performance status (0 vs 1) en regio (Verenigde Staten vs West-Europa vs Oost-Europa vs  
Zuid-Amerika vs Australië). Elke cyclus van CO-1.0 I zal om de 4 weken gedurende 3 weken  
wekelijks worden toegediend (4de week is rustweek). De eerste cyclus van gemcitabine  
bestaat uit een wekelijkse toediening gedurende 7 weken (8ste week is rustweek);  
daaropvolgende cycli bestaan uit om de 4 weken gedurende 3 weken een wekelijkse  
toediening in overeenstemming met de etikettering van de fabrikant. De dosering zal  
worden uitgesteld of gereduceerd volgens de protocolspecifieke toxiciteitscriteria. Er is geen  
dosisescalatie na de oplaaddosis toegestaan. CO-1.01 en gemcitabine zullen intraveneus  
worden geïnfuseerd gedurende  $30 \pm 3$  min.

## **Inschatting van belasting en risico**

Screening: medische en oncologische geschiedenis, lichamelijk onderzoek, bloedmonster, urine monster, biopsy van metastasen, zwangerschapstest, CT scan van de tumor, ECG, vragenlijsten: (ECOG, EQ-5D, and BPI).

Gedurende de studie: CT scan tumor elke tweede medicatie cyclus, bloedmonsters, urine monsters, lichamelijk onderzoek, ECG's, vragenlijsten: (ECOG, EQ-5D, and BPI).

Einde studie: biopsie van de tumor, CT scan van de tumor, lichamelijk onderzoek, bloedmonster, urine monster, vragenlijsten: (ECOG, EQ-5D, and BPI).

Opvolging: biopsie van de tumor, CT scan van de tumor.

Voor een compleet overzicht van alle studiehandelingen, zie pagina 48 van het protocol.

## Contactpersonen

### Publiek

Clovis Oncology, Inc.

2525 28th Street  
Boulder, CO 80301  
US

### Wetenschappelijk

Clovis Oncology, Inc.

2525 28th Street  
Boulder, CO 80301  
US

## Locaties

### Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

## Deelname eisen

### Leeftijd

6 - Een fase II, gerandomiseerde, open-label, multicentrische studie ter vergelijkin ... 5-05-2025

Volwassenen (18-64 jaar)

65 jaar en ouder

## **Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)**

- Gemetastaseerd pancreatisch adenocarcinoom (d.w.z., stadium 4).
- Histologische/cytologische bevestiging van gemetastaseerd weefsel (niet primaire tumor) door een centraal pathologielaboratorium (H&E-kleuring) om te garanderen dat er voldoende materiaal beschikbaar is voor een latere hENTI-analyse.
- Biopsie van metastases moet gelijk aan of meer dan 3 maanden na adjuvante chemotherapie worden verkregen (indien van toepassing).
- Paraffineblok voor het bereiden van gelijk aan of meer dan 6 ongekleurde coupes voor centrale opslag en subsequence hENTI-analyse is vereist.
- Adjuvante chemotherapie/radiotherapie van gelijk aan of meer dan 6 maanden voorafgaande aan randomisatie.
- Palliatieve radiotherapie (indien toegediend) van gelijk aan of meer dan 1 maand voorafgaande aan randomisatie.
- CT-scan gelijk aan of minder dan 30 dagen voorafgaande aan randomisatie.
- Performance Status (ECOG) 0 of 1.
- Geschatte levensverwachting van gelijk aan of meer dan 12 weken.
- Leeftijd van 18 jaar of ouder.
- Adequate hematologische en biologische functie, gedefinieerd als de volgende wijzigingen in de centrale laboratoriumwaarden:  
Beenmergfunctie:
  - Neutrofielen van gelijk aan of meer dan  $1.5 \times 10^9/L$
  - Bloedplaatjes  $>100.0 \times 10^9/L$
  - Hemoglobine van gelijk aan of meer dan 10g/dLLeverfunctie:
  - AST  $\times 2,5$  x bovengrens van normaal (ULN); bij levermetastases,  $\times 5$  x ULN
  - Bilirubine  $\times 1,5$  keer ULN; bij levermetastases,  $\times 3$  x ULN
  - Albumine  $>3$  g/dl
  - PT/PTT binnen 10% ULNNierfunctie:
  - Serumkreatinine  $\times 1,5$  x ULN
- Schriftelijke toestemming op een IRB/IEC-goedgekeurd informatie- en toestemmingsformulier voorafgaande aan enige studiespecifieke evaluatie.

## **Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)**

- Eerdere palliatieve chemotherapie voor pancreaskanker.
- Radicale pancreasresecties (d.w.z., Whipple-procedure) zijn niet toegestaan  $< 6$  maanden voorafgaande aan randomisatie. Exploratieve laparotomie, palliatieve (d.w.z., bypass)

chirurgie, of andere procedures (d.w.z., stents) zijn niet toegestaan < 14 dagen voorafgaande aan randomisatie. In beide gevallen moet de patient voldoende hersteld en stabiel zijn.

- Symptomatische hersenmetastasen.
- Deelname aan andere klinische wetenschappelijke studies naar geneesmiddelen gelijk aan of minder dan 30 dagen voorafgaande aan randomisatie.
- Gelijktijdige behandeling met verboden medicaties (d.w.z., concurrerende antikankerbehandeling, waaronder andere chemotherapie, bestraling, hormoonbehandeling, of immunotheapie) gelijk aan of minder dan 30 dagen voorafgaande aan randomisatie.
- QTcF > 450 msec (man) of > 470 msec (vrouw).
- Voorgeschiedenis van allergie voor gemcitabine of eieren.
- Aanwezigheid van enige ernstige of onstabiele gelijktijdige systemische aandoening die niet compatibel is met de klinische studie (d.w.z. substantie-afhankelijkheid, ongecontroleerde onderliggende ziekte, waaronder actieve infectie, arteriele trombose, symptomatische longembolie).
- Significante neurologische of psychische aandoening die de naleving van het protocol negatief kan beïnvloeden.
- Eerdere maligniteit anders dan Van de pancreas, behandeld met chemotherapie. Eerdere maligniteiten die behandeld zijn met chirurgie of radiotherapie alleen, moeten 3 jaar of langer in remissie zijn. Eerdere maligniteiten die zijn toegestaan, ongeacht wanneer ze voorkwamen, bestaan uit in situ carcinoma van de cervix, in situ ductale borstkanker, laagstadium lokale blaaskanker en non-melanoma huidkanker.
- Vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven.
- Weigering van gebruik van geschikte anticonceptie (rubriek 6.3) voor vruchtbare, patiënten (vrouwen en mannen gedurende 6 maanden na de laatste protocolspecifieke behandeling).
- Enige andere reden die de onderzoeker in overweging neemt waarom de patient niet mag deelnemen aan de studie.

## Onderzoeksopzet

### Opzet

|                  |                         |
|------------------|-------------------------|
| Fase onderzoek:  | 2                       |
| Type:            | Interventie onderzoek   |
| Onderzoeksmodel: | Parallel                |
| Toewijzing:      | Gerandomiseerd          |
| Blinding:        | Open / niet geblindeerd |
| Controle:        | Geneesmiddel            |
| Doel:            | Behandeling / therapie  |

## Deelname

Nederland  
Status: Werving gestopt  
(Verwachte) startdatum: 03-11-2011  
Aantal proefpersonen: 12  
Type: Werkelijke startdatum

## In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel  
Merknaam: gemcitabine HCl  
Generieke naam: Gemzar  
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

## Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO  
Datum: 25-02-2011  
Soort: Eerste indiening  
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO  
Datum: 24-06-2011  
Soort: Eerste indiening  
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO  
Datum: 16-08-2011  
Soort: Amendement  
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO  
Datum: 12-09-2011  
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            | EUCTR2009-018240-23-NL |
| ClinicalTrials.gov | NCT01124786            |
| CCMO               | NL33984.029.11         |