

Protocol I2I-MC-JMMC(a), fase1/ gerandomiseerd fase 2 study ter evaluatie van LY2603618 in combinatie met Gemcitabine in patiënten met pancreas kanker

Gepubliceerd: 10-05-2011 Laatste bijgewerkt: 27-04-2024

Het primaire doel van het Fase 2-gedeelte van de studie is om te bepalen of de Algehele Overleving (OS) van patiënten met irresectabel pancreaskanker in Stadium II-IV na toegediende combinatietherapie van LY2603618 en gemcitabine hoger is dan de OS...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON36787

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

I2I-MC-JMMC

Aandoening

- Endocriene neoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

Alvleesklier kanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Eli Lilly

Overige ondersteuning: Eli Lilly

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: adenocarcinoma, combinatie, pancreas, tolerantie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

In Fase 1 is de belangrijkste primaire uitkomst het bepalen van wat de maximale verdraagbare dosis en de aanbevolen dosis is voor Fase 2. Zie onderdeel 5.1.2.2 voor meer details. In Fase 2 is de algehele overleving (OS) de belangrijkste primaire uitkomstmaat. The primaire analysemethode om OS te vergelijken tussen de behandelarmen zal gebruik maken van een Bayesiaanse 10- ongelijk-stukstuksgewijs exponentieel proportioneel hazards model met een hiërarchische distributie van willekeurige effecten op behandel effecten. Het model zal historische gemcitabine-data uit Lilly studies H6H-MC-JEAL en H3E-MC-JMES (beide onderzoeken behandelen pancreaskanker en hebben een uitsluitend-gemcitabine controle-arm, zie Onderdeel 8.1) incorporeren met prospectieve gemcitabine-data. De algehele analyse van overleving zal worden verricht tijdens een interim-analyse (9 maanden nadat de 50ste patiënt is toegelaten) en ook tijdens de primaire analyse (9 maanden nadat de 99ste patiënt is toegelaten), indien in het interim geen superieuriteit wordt aangetoond van de combinatie-arm ten opzichte van uitsluitend-gemcitabine. Indien de *posterior probability* van superieuriteit hoger is dan 0.90 tijdens het interim of 0.80 bij de primaire analyse, dan zal geconcludeerd worden dat

de combinatie-arm superieur is. Indien de *posterior probability* voor schade (overleving in combinatie is minder dan uitsluitend-gemcitabine) hoger is dan 0.90 tijdens het interim, dan zal geconcludeerd worden dat het toevoegen van LY2603618 de overleving kan reduceren. Het resultaat zal geïnterpreteerd moeten worden rekening houdend met klinische betekenis en de invloed van de eerdere data.

De volgende secundaire effectiviteitsmaten zullen worden afgenomen op de tijden die in het Studieschema vermeld staan (Protocolbijvoegsel JMMC.1).

****Progressievrije overlevingstijd (PFS)** wordt gedefinieerd als de tijdsduur vanaf de randomisatie tot de eerste dag van ziekteprogressie (symptomatisch of objectief) of tot de dood ten gevolge van welke oorzaak dan ook, afhankelijk van wat zich eerder voordoet. Voor patiënten waarvan niet bekend is dat ze reeds zijn overleden of progressie vertoonden op de afsluitdatum voor data-inclusie, zal de PFS-tijd worden gecensureerd als de datum waarop de laatste objectieve progressievrije evaluatie is geschied vóór de datum van daaropvolgende systemische kankerbehandelingen.

****Algehele Responsselheid (ORR)** is het aandeel patiënten die een bevestigde complete of partiële respons bereikt hebben op alle patiënten met tenminste 1 meetbare laesie. Tumorrespons zal worden gemeten en gedocumenteerd naar RECIST-richtlijnen (Protocolbijvoegsel JMMC.6; Therasse et al. 2000). De beste respons wordt bepaald uit een sequentie van geëvalueerde responsen. In het geval van complete respons (CR) of partiële respons (PR) dient de beste respons te worden bevestigd met een tweede evaluatie *28 dagen na het eerste bewijs van

enige respons. Twee objectieve statusbepalingen van de CR vóór progressie zijn vereist voor de beste respons van CR. Twee bepalingen van de PR of beterschap vóór progressie, die echter niet in aanmerking komen voor een CR, zijn vereist voor de beste respons van PR.

o Notitie: All evaluaties van laesies, of deze nou met lichamelijk onderzoek of radiologisch onderzoek zijn geschied, moeten op dezelfde manier herhaald worden als gebruikt is in de uitgangssituatie.

o Notitie: Eerdere radiologische onderzoeken in het kader van RECIST-evaluatie mogen gebruikt worden indien zij in de 28 dagen voorafgaand aan het starten van de eerste dosis studiebehandeling zijn voltooid.

****Snelheid tot Klinisch Voordeel** is het percentage patiënten die een beste respons bereikten van CR, PR, of stabiele ziekte (SD). Beste respons van SD wordt gedefinieerd als ziekte die niet aan de criteria voldoet voor CR, PR, of ziekteprogressie (PD) en die minimaal 6 weken na randomisatie geëvalueerd is geworden (gedefinieerd als 42 dagen).

****Responsduur** kan ook uitgerekend worden voor patiënten met een bevestigde respons. Dit wordt gedefinieerd als het tijdsspanne vanaf de eerste observatie van CR of PR tot de eerste observatie van PD of tot de dood ten gevolge van welke oorzaak dan ook. Een respons wordt gedefinieerd als een objectieve status van CR of PR. Voor patiënten waarvan niet bekend is dat ze reeds zijn overleden op de afsluitdatum voor data-inclusie en die geen PD hebben, zal de tijdsduur worden gecensureerd als de datum waarop de laatste objectieve progressievrije

ziekte-evaluatie is geschied vóór de datum van daaropvolgende systemische kankerbehandelingen.

****CA19.9** Verandering ten opzichte van de uitgangssituatie zal voor alle patiënten berekend worden die een basale marker hebben die hoger is dan ULN. De verandering zal worden geanalyseerd en de relatie ervan tot radiologische responsmeting en tijd-tot-gebeurtenismeting zal worden onderzocht.

Secundaire uitkomstmaten

De volgende secundaire effectiviteitsparameters zullen per behandelgroep worden samengevat:

****Progressievrije overleving (PFS)**

****Algehele Responssnelheid (ORR)**

****Snelheid tot klinisch voordeel**

Algehele overleving en PFS zullen worden samengevat met

Kaplan-Meier-schattingen van de mediane overlevingstijden (inclusief 95% betrouwbaarheidsintervallen) en overleving na 6 maanden om informatie te geven over aannames van voorgenomen toekomstige onderzoeken. Additionele exploratieve analyses kunnen verricht worden middels proportional hazards-modellen om andere factoren onder controle te houden. Er zal een schatting worden gemaakt van ORR en snelheid tot klinisch voordeel door het totale aantal bevestigde respondenten, respectievelijk (CR of PR) of (CR of PR of SD), te delen door het aantal patiënten met meetbare ziekte en er zullen betrouwbaarheidsintervallen verschaft worden voor elke behandelarm van exact 95%.

Bij wijze van exploratieve analyse zullen veranderingen van de tumorgrootte na

afronden van 2 Cycli geanalyseerd worden door de ratio van tumorgrootte na Cyclus 2 ten opzichte van de uitgangssituatie te gebruiken als een surrogaat voor overleving. Ervan uitgaande dat de logaritme van deze ratio ongeveer een distributie heeft van een normale verdeling, zal een frequentist t-test of een Bayesiaanse analoog met vlakke eerdere distributies gebruikt worden om de 2 behandelarmen te vergelijken (Karrison et al. 2007; Wang et al. 2008; Claret et al. 2008). Tevens zullen de gegevens omtrent tumorgrootte geanalyseerd worden als continue variabelen middels een model voor herhaalde metingen. Andere Bayesiaanse modellen kunnen ook als alternatief worden onderzocht.

Veranderingen in CA19.9 ten opzichte van de uitgangssituatie zullen worden onderzocht bij wijze van exploratieve analyse van alle patiënten die een basale marker hebben hoger dan de ULN. Veranderingen zullen worden geanalyseerd en de relatie tot de gemeten radiologische respons en tijd-tot-gebeurtenis zal worden onderzocht.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Achtergrond

Pancreaskanker is de vierde grootste veroorzaker van kankersterfte in de Verenigde Staten (Landis et al. 1999). In 2007 werd voorspeld dat ongeveer 33.370 mensen zullen sterven aan pancreaskanker in de Verenigde Staten (NCCN 2007). Ondanks beschikbare behandelmodaliteiten zal slechts 1% tot 4% van alle patiënten met pancreaskanker een overleving van 5 jaar behalen. Vandaar dat incidentie en mortaliteit bijna identiek zijn (Evans et al. 1997). Overleving op de lange termijn is beperkt tot die patiënten met resectabele ziekte die pancreaticoduodenectomie ondergaan. Recentelijk is bewezen dat het incorporeren van adjuvante behandeling met gemcitabine na radicale resectie de overlevingstijd verlengt bij deze subset patiënten (Oettle et al, 2007). Helaas presenteert meer dan 80% van de patiënten zich met irresectabel lokaal

geavanceerde of metastatische ziekte omdat de symptomen zich meestal pas laat ontwikkelen.

Gemcitabine is tegenwoordig de therapeutische standaard voor lokaal geavanceerd en metastatisch pancreaskanker in de Verenigde Staten en Europa. Voor de registratie-studie werd een dosering van 1,000 mg/m² wekelijks gebruikt gedurende maximaal 7 weken gevolgd door infusies op Dag 1, 8 en 15 elke 4 weken. In de klinische praktijk wordt gemcitabine eenmaal per week toegediend gedurende 3 weken, gevolgd door één week rust tijdens iedere cyclus gedurende de studie, zonder de initiële behandeling van maximaal 7 weken (Tandem 2000). Gemcitabine wordt nu gebruikt als de referentietherapie voor de behandeling van pancreaskanker in bijna alle gerandomiseerde klinische studies, waaronder ook studies die gehouden worden door concurrerende farmaceutische bedrijven en coöperatieve groepen over de hele wereld. Er zijn voorbeelden van grote Fase 3 studies waar gemcitabine in the controle- arm toegediend is op Dag 1, 8 en 15 om de 28 dagen zoals in de voorgestelde controle-arm in Fase 2 van JMMC. Een voorbeeld is de gerandomiseerde Fase 3 studie van de Oosterse Coöperatieve Oncologie Groep (ECOG) naar gemcitabine plus 5-FU versus gemcitabine onder 327 patiënten met geavanceerd pancreaskanker (163 in de combinatie-arm en 164 in de monotherapie- arm) (Berlin et al. 2001). In deze studie werd gemcitabine tevens eenmaal per week toegediend gedurende 3 weken, gevolgd door één week rust tijdens iedere cyclus gedurende de studie. Mediane overlevingstijd was 6.7 maanden voor patiënten in de combinatie-arm en 5.4 maanden voor patiënten in de monotherapie-arm ($p=0.11$, log-rank test). In een andere recente studie werd willekeurig toegewezen aan patiënten met geavanceerd adenocarcinoom van de pancreas om ofwel gemcitabine 1,000 mg/m² en cisplatine 50 mg/m² te ontvangen, toegediend op Dag 1 en 15 van een cyclus van 4 weken of uitsluitend gemcitabine in een dosering van 1,000 mg/m² op Dag 1, 8, en 15 van een kuur van 4 weken. De effectiviteit en toxiciteit van de controle-arm was gelijkwaardig aan wat gerapporteerd was in de cruciale studie met wekelijks gemcitabine gedurende 7 weken (Heinemann et al. 2006).

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van het Fase 2-gedeelte van de studie is om te bepalen of de Algehele Overleving (OS) van patiënten met irresectabel pancreaskanker in Stadium II-IV na toegediende combinatietherapie van LY2603618 en gemcitabine hoger is dan de OS van monotherapie met gemcitabine.

De secundaire doelen van Fase 2 zijn:

- * Om verder het veiligheids-en toxiciteitsprofiel van LY2603618 te karakteriseren wanneer toegediend na gemcitabine en om dit te vergelijken met het veiligheidsprofiel van gemcitabine monotherapie in de populatie met geavanceerd pancreaskanker.
- * Om een schatting te maken van andere tijd-tot-gebeurtenis variabelen, zoals PFS en de responsduur. Om te onderzoeken met welk percentage de tumorgrootte en responsduur veranderen. Om te onderzoeken met welk percentage de tumorgrootte

verandert na 8 weken en hoe dit in relatie staat tot OS.

- * Om de responsnelheid te documenteren volgens Respons Evaluatie Criteria voor Vaste Tumoren (RECIST).

- * Om de farmacokinetica te evalueren van de combinatie van gemcitabine, deoxydifluorouridine

- * (dFdU) en LY2603618.

- * Om biomarkerrespons geassocieerd met de combinatie LY2603618 en gemcitabine vast te stellen:

- * Incorporatie van nucleoside-analogen (bijvoorbeeld gemcitabine) in het DNA van perifere bloedcellen.

- * Detectie van p53 in tumorweefsel.

- * Detectie van gefragmenteerd cytokeratine 18 gesplitst op Asp396 (M30 neo-antigeen).

- * Om binnen elke behandelgroep de evolutie van CA19.9 te onderzoeken bij patiënten met pancreaskanker en haar relatie met effectiviteitsparameters.

- * Om de farmacogenetica te onderzoeken van polymorfismen van het geneesmiddelmetaboliserend en *transporterend enzym (DMET) en de relatie hiervan met het PK profiel, veiligheid en effectiviteit.

- * Om een exploratieve bepaling uit te voeren van QTc.

Onderzoeksopzet

Voor de definities van *deelnemen* en *toelaten* wordt verwezen naar de Afkortingen- en Definitiestabel aan het begin van dit protocol. De I2I-MC-JMMC-studie is een open-label, multi-centrum, zonder placebo-controle Fase 1-studie die vervolgd wordt met een gerandomiseerde Fase 2-studie met i.v.-toediening van LY2603618 in combinatie met gemcitabine versus gemcitabine monotherapie. Fase 1 zal patiënten bevatten met vaste maligniteit die naar alle waarschijnlijkheid geen baat zullen hebben bij goedgekeurde therapieën, en die in aanmerking komen voor behandeling met gemcitabine. Het onderzoek kan in Fase 2 uitsluitend aangeboden worden aan patiënten met een eerste presentatie van geavanceerd of metastatisch adenocarcinoom van de pancreas of een recidief ervan, die verkiesbaar geacht worden om chemotherapie met gemcitabine te ontvangen.

Het Fase 2-gedeelte is een 2:1 gerandomiseerde open-label studie met 2 armen van LY2603618 in combinatie met gemcitabine vs. uitsluitend gemcitabine (Zie Figuur JMMC.2). JMMC zal in totaal ongeveer 125 patiënten bevatten met ongeveer 26 patiënten toegelaten in Fase 1 en 99 patiënten toegelaten in Fase 2.

Het is de bedoeling dat alle patiënten 2 therapeutische cycli ontvangen (8 weken) en daarna worden geëvalueerd op ziekteprogressie. De onderzoeker en Lilly-arts zullen samen besluiten welke patiënten die geen progressie hebben vertoond tijdens behandeling zullen mogen doorgaan met de studie zolang die patiënt er baat bij heeft, of totdat aan één van de stopcriteria van de studie wordt voldaan (zie Onderdeel 4.3). Patiënten moeten aan het einde van elke 2 cycli geëvalueerd worden om vast te stellen of die patiënt nog steeds baat

heeft bij de therapie alvorens additionele therapeutische cycli te ontvangen. Alle patiënten die tot de studie worden toegelaten (Fases 1 en 2) zullen gemcitabine ontvangen 1000 mg/m² in een i.v. infusie van 30 minuten, eenmaal per week (Dag 1, 8, en 15) gedurende 3 achtereenvolgende weken gevolgd door 1 week rust; met herhaling om de 28 dagen (3 toedieningssessies per cyclus). Patiënten die toegelaten zijn tot de experimentele arm (Arm A) in Fase 2 zullen hun dosis LY2603618 ontvangen zoals bepaald is in Fase 1 en in diezelfde sequentie. Patiënten die toegelaten zijn tot de controle-arm (Arm B) in Fase 2 zullen uitsluitend gemcitabine 1000 mg/m² ontvangen volgens hetzelfde wekelijkse schema.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Het Fase 2-gedeelte is een 2:1 gerandomiseerde open-label studie met 2 armen van LY2603618 in combinatie met gemcitabine vs. uitsluitend gemcitabine (Zie Figuur JMMC.2). JMMC zal in totaal ongeveer 125 patiënten bevatten met ongeveer 26 patiënten toegelaten in Fase 1 en 99 patiënten toegelaten in Fase 2. Het is de bedoeling dat alle patiënten 2 therapeutische cycli ontvangen (8 weken) en daarna worden geëvalueerd op ziekteprogressie. De onderzoeker en Lilly-arts zullen samen besluiten welke patiënten die geen progressie hebben vertoond tijdens behandeling zullen mogen doorgaan met de studie zolang die patiënt er baat bij heeft, of totdat aan één van de stopcriteria van de studie wordt voldaan (zie Onderdeel 4.3). Patiënten moeten aan het einde van elke 2 cycli geëvalueerd worden om vast te stellen of die patiënt nog steeds baat heeft bij de therapie alvorens additionele therapeutische cycli te ontvangen. Alle patiënten die tot de studie worden toegelaten (Fases 1 en 2) zullen gemcitabine ontvangen 1000 mg/m² in een i.v. infusie van 30 minuten, eenmaal per week (Dag 1, 8, en 15) gedurende 3 achtereenvolgende weken gevolgd door 1 week rust; met herhaling om de 28 dagen (3 toedieningssessies per cyclus). Patiënten die toegelaten zijn tot de experimentele arm (Arm A) in Fase 2 zullen hun dosis LY2603618 ontvangen zoals bepaald is in Fase 1 en in diezelfde sequentie. Patiënten die toegelaten zijn tot de controle-arm (Arm B) in Fase 2 zullen uitsluitend gemcitabine 1000 mg/m² ontvangen volgens hetzelfde wekelijkse schema.

Inschatting van belasting en risico

Vanaf 17 november 2009 is LY2603618 toegediend geworden aan 50 patiënten met kanker waarbij er van 44 patiënten tot 02 oktober 2009 gegevens beschikbaar zijn omtrent de ongewenste bijwerkingen; er is daarom heel beperkte veiligheidsinformatie beschikbaar voor LY2603618 bij mensen, en het meerendeels van de risico's is gebaseerd op dierstudies.

Risico's en Onaangename Ervaringen Geassocieerd met LY2603618

LY2603618 is een geneesmiddel dat ontworpen is om samen te werken met andere chemotherapeutische (antikanker) middelen die DNA beschadigen (het gedeelte van de cel dat alle genetische informatie bevat. LY2603618 onderbreekt de capaciteit van de tumorcel om beschadigd DNA te repareren of celgroei te veranderen na behandeling met een ander antikanker middel. Het effect van het antikanker middel wordt naar verwachting vermeerderd wanneer LY2603618

toegediend wordt samen met het andere antikanker middel. Het is ook mogelijk dat de toxiciteit van het andere antikanker middel zal toenemen wanneer het wordt toegediend samen met LY2603618.

Van de 50 patiënten aan wie LY2603618 was toegediend, hebben eenendertig patiënten LY2603618 ontvangen in combinatie met pemetrexed. Negentien patiënten ontvingen LY2603618 in combinatie met gemcitabine.

Tot 17 november 2009 hebben eenentwintig patiënten gebeurtenissen gehad die voldeden aan de criteria voor serieuze bijwerkingen (hospitalisatie, levensbedreigende of andere serieuze redenen). Van de 21 patiënten, zijn er 17 patiënten behandeld met LY2603618 in combinatie met pemetrexed. Bij 6 van de 17 patiënten die behandeld zijn met de combinatie van LY2603618 en pemetrexed, waren de gebeurtenissen mogelijk gerelateerd aan LY2603618 en pemetrexed volgens hun studie-arts. Bij de combinatie van LY2603618 met pemetrexed, had 1 patiënt een longontsteking (pneumonie). Een tweede patiënt had een verlaging van witte en rode bloedcellen en voelde zich moe. De derde patiënt had een allergie-achtige reactie tijdens de toediening van LY2603618, wat een gevoel gaf van niet in staat zijn lucht in de longen te krijgen en een stijging van bloeddruk en hartslag. Een vierde patiënt had diarree die 2 wekenlang duurde. De vijfde patiënt had koorts en een daling van rode bloedcellen en bloedplaatjes. De zesde patiënt werd gehospitaliseerd met een lage darmbloeding. Deze patiënt had ook een afname van witte en rode bloedcellen en bloedplaatjes. Vanaf 02 Oktober 2009, hebben alle 31 patiënten 1 of meer onaangename ervaringen gehad tijdens toediening van LY2603618 en pemetrexed. De onaangename ervaringen die door meer dan 10% van de patiënten zijn gerapporteerd die tenminste één dosis van LY2603618 hebben ontvangen zijn hieronder weergegeven. Deze ongewenste bijwerkingen kunnen gerelateerd zijn aan LY2603618 en/of pemetrexed, de ziekte, andere medicaties die door de patiënt zijn ingenomen, of een combinatie van sommige of al deze factoren.

12 tot 17 patiënten rapporteerden:

- * Lage aantallen witte bloedcellen wat de kans op infecties kan verhogen
- * Misselijkheid
- * Zich moe voelen.

8 tot 11 patiënten rapporteerden:

- * Lage aantallen rode bloedcellen wat een moe gevoel bij u kan veroorzaken
- * Obstipatie
- * Diarree of waterige ontlasting
- * Braken
- * Lage kaliumspiegel in het bloed wat krampen kan veroorzaken of hartproblemen kan geven
- * Koorts

4 tot 7 patiënten rapporteerden:

- * Lage aantallen bloedplaatjes wat bloedingen kan veroorzaken en/of blauwe plekken
- * Zich ziek voelen of een onprettig gevoel in de maag hebben
- * Opzwellen of het vasthouden van vocht in de armen of benen
- * Rillingen of het koud hebben
- * Een schimmelinfectie hebben in de mond wat een branderig gevoel of een gevoel

van irritatie kan geven in de mond of keel

- * Verhoogde bloedtest genaamd alkalisch fosfatase wat kan duiden op schade aan uw lever door de behandeling
- * Dehydratie of teveel waterverlies van het lichaam
- * Toegenomen hoeveelheid suiker in het bloed
- * Laag magnesiumgehalte van het bloed waardoor er spierzwakte in uw spieren kan ontstaan
- * Botspierpijn op de borst die niet geassocieerd is met cardiale pijn of aandoening
- * Rugpijn
- * Slechte smaak in de mond waardoor de smaak van eten en drinken kan veranderen
- * Beven
- * Kortademig voelen
- * Een ophoping van vloeistof in de longen
- * Huidirritatie

Zeldzame maar serieuze gebeurtenissen die zijn gerapporteerd bij tenminste 1 patient; niet eerder opgesomd (<10%):

- * Infusie-reactie die kortademigheid kan veroorzaken, een toegenomen hartslag en/of verhoogde bloeddruk
- * Bloeding in de darmen

Vier patiënten die behandeld zijn met LY2603618 in combinatie met gemcitabine hadden serieuze ongewenste bijwerkingen; allemaal werden beschouwd als mogelijk gerelateerd te zijn aan studiebehandeling (LY2603618 en/of gemcitabine) door de studie-arts. Een van de 3 patiënten die behandeld zijn met LY2603618 en gemcitabine hadden een reactie gerelateerd aan de infusie tijdens de toediening van LY2603618 met koud zweet en lage bloeddruk. De tweede patiënt had een verergering van haar nierfunctie na verschillende infusies met en gemcitabine. De derde patiënt had een verlaging van witte bloedcellen die geen behandeling behoefde. Een vierde patiënt had een onprettig gevoel, ontsteking en propjes in de infusie-ader na het ontvangen van LY2603618.

Vanaf 17 November 2009, zijn negentien patiënten behandeld met LY2603618 en gemcitabine waarbij de gegevens tot 02 oktober 2009 beschikbaar zijn van 13 patiënten. Deze patiënten hadden 1 of meer onaangename ervaringen. De onaangename ervaringen die door meer dan 10% van de patiënten zijn gerapporteerd die tenminste één dosis van LY2603618 hebben ontvangen zijn hieronder weergegeven. Deze ongewenste bijwerkingen kunnen gerelateerd zijn aan LY2603618 en/of pemetrexed, de ziekte, andere medicaties die door de patiënt zijn ingenomen, of een combinatie van sommige of al deze factoren.

4 tot 8 patiënten rapporteerden:

- * Lage aantallen rode bloedcellen wat een moe gevoel bij u kan veroorzaken
- * Misselijkheid
- * Zich moe voelen
- * Braken

2 to 3 patiënten rapporteerden:

- * Lage aantallen witte bloedcellen wat de kans op infecties kan verhogen
- * Laag aantal neutrofielen wat de kans op infectie kan verhogen

- * Lage aantallen bloedplaatjes wat bloedingen kan veroorzaken en/of blauwe plekken
- * Veranderingen van hartritme waardoor u hartkloppingen kan voelen of het gevoel kan geven van flauwvallen.
- * Diarree of waterige ontlasting
- * Obstipatie
- * Onaagenaam gevoel in de maag zoals buikpijn, raar gevoel in de maag, opgeblazen gevoel of een vol gevoel
- * Opzwellen of het vasthouden van vocht in de armen of benen
- * Rillingen of het koud hebben
- * Pijn op de infusieplek
- * Botspierpijn op de borst die niet geassocieerd is met cardiale pijn of aandoening
- * Koorts
- * Veranderingen van sommige bloedtestwaardes die kunnen duiden op leverschade door het geneesmiddel
- * Verhoogde kreatininespiegel in bloed
- * Geen of verminderde eetlust
- * Rugpijn
- * Hoofdpijn
- * Verergering van nierfunctie
- * Hoesten
- * Kortademigheid
- * Rood aanlopen

Zeldzame maar serieuze gebeurtenissen die zijn gerapporteerd bij tenminste 1 patient; niet eerder opgesomd (<10%):

- * Infusie-reactie die lage bloeddruk kan veroorzaken, en of koud zweet en/of een gevoel van duizeligheid

Ontsteking, irritatie, en/of propjes van een vat precies onder de huid vlakbij de infusieplek

Informatie over ongewenste bijwerkingen bij dieren kan een indicatie geven mogelijke risico's voor mensen. Het kan helpen bij uw beslissing om wel of niet mee te doen aan deze studie.

Dieren die LY2603618 ontvingen lieten schadelijke effecten zien van de volgende lichaamsdelen:

- * Maag en darmen, alwaar microscopische weefselschade werd gezien
- * Schade aan de spermavormende cellen in de testikels
- * Beenmerg (dat de rode en witte bloedcellen maakt), alwaar er minder cellen werden gezien om bloedcellen te maken.
- * Reversibele toenames van hartslag

De schadelijke effecten bij dieren gebeurden bij hogere doseringen van LY2603618 dan aan mensen zal worden gegeven.

Daarnaast veroorzaakte LY2603618 schade op de plek van infusie of injectie alwaar schade werd bemerkt aan het bloedvat en de omringende weefsels in dierstudies. Deze schade of laesie op de plek van infusie of injectie trad op in grote vaten waar de lijn was geplaatst. De laesie trad ook op wanneer het bestanddeel geïnjecteerd werd met gebruikmaking van de smalle aderen in de

dierlijke benen. In een ander experiment veroorzaakte LY2603618 tevens irritatie van de huid en het weefsel onder de huid wanneer het opzettelijk geïnjecteerd werd onder de huid buiten de ader om.

Bij de mens zou LY2603618 toegediend kunnen worden door een ader in uw arm te gebruiken of via een centrale lijn die misschien chirurgisch reeds is geplaatst in een grote ader van uw lichaam. Wanneer LY2603618 toegediend wordt aan mensen zal de infusie nagespoeld worden met vloeistof dat geen geneesmiddel bevat. Dit zal de mogelijkheid van irritatie ten gevolge van LY2603618 reduceren en tevens voorkomen dat onbedoeld huidcontact plaatsvindt met LY2603618, wat zou kunnen lekken bij het verwijderen van de naald uit uw arm. Het is mogelijk dat u enig ongemak ervaart, vorming van bloedpropjes, bloeding, huidirritatie of andere bijwerkingen gerelateerd aan de infusie. U moet onmiddellijk uw arts op de hoogte stellen of de verpleegkundige die de infusie verricht als u enig ongemak bemerkt rondom de injectieplek.

Risico*s voor Mannen

Terwijl u LY2603618 toegediend krijgt:

- * Maak niemand zwanger (als u een man bent). Indien u toch iemand zwanger maakt tijdens uw deelname aan de studie moet u onmiddellijk contact opnemen met de studie-arts.

Risico*s voor vrouwen

Terwijl u LY2603618 toegediend krijgt:

- * Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten voorzorgsmaatregelen nemen om zwangerschap te voorkomen. Laboratoriumtesten hebben uitgewezen dat LY2603618 in staat is DNA te veranderen, en daarom kan LY2603618 schade toebrengen aan een ongeborn kind. U zal gevraagd worden een zwangerschapstest te doen alvorens de studiemedicatie aan u gegeven zal worden. U moet tijdens uw deelname aan de studie een effectieve methode gebruiken om zwangerschap te vermijden. Indien u zwanger raakt zal u niet meer aan de studie mogen deelnemen.

- * Stop met borstvoeding (als u borstvoeding geeft aan een baby). Het is niet bekend of LY2603618 via borstmelk doorgegeven wordt aan de baby.

Risicoprofiel voor Gemcitabine (LY188011)

Datum Goedkeuring 2007 oktober 24

Vanaf 31 august 2007, zijn wereldwijd naar schatting 2.159.090 patiënten behandeld geworden met gemcitabine, gebaseerd op de verkoopcijfers ervan. Meer dan 7000 patiënten werden behandeld in klinische studies die door Lilly zijn gesponsord waarvan de gegevens opgeslagen worden in de database van het bedrijf.

Risico*s en Onaangename Ervaringen Geassocieerd met Gemcitabine

Veelvoorkomende ongewenste bijwerkingen die door meer dan 10% van de patiënten die gemcitabine ontvangen worden gerapporteerd zijn onder andere:

- * Misselijkheid en braken (ziek voelen of ziek zijn). Deze effecten zijn zelden een belemmering voor verdere behandeling met gemcitabine en kunnen behandeld worden met medicatie.

- * Verlaagd aantal witte bloedcellen, rode bloedcellen en bloedplaatjes. Een

afname van witte bloedcellen verhoogt de kans op het ontwikkelen van een infectie. Een afname van rode bloedcellen (anemie) kan gevoelens van vermoeidheid veroorzaken. Een afname van bloedplaatjes kan de kans op blauwe plekken en bloedingen na verwonding verhogen.

* Veranderingen van leverfunctietesten (testen die aantonen hoe goed uw lever werkt). Deze veranderingen zijn meestal mild en niet progressief en zelden is het nodig om de behandeling met gemcitabine hierdoor te stoppen.

* Griep-achtige klachten, waaronder koorts, hoofdpijnen, koude rillingen, spierpijnen, vermoeidheid, zwakte, lethargie, verlies van eetlust, hoesten, loopneus en zweten.

* Milde effecten op de nieren (bloed of eiwit in the urine); diarree; allergische huidreactie die vaak gepaard gaat met jeuk; mild haarverlies; kortademigheid; en vochtophoping (meestal gezien in de vorm van opzwellen van handen, voeten of het gezicht).

Veelvoorkomende bijwerkingen die gerapporteerd zijn door tussen de 1% en 10% van patiënten die gemcitabine toegediend kregen zijn onder andere ontsteking van de slijmvliezen van de mond en keel en verlaagde witte bloedcellen met koorts.

Tot de niet-veelvoorkomende bijwerkingen die gerapporteerd zijn door tussen de 0.1% en 1% van patiënten die gemcitabine toegediend kregen (dat komt neer op tussen 1 op de 1000 en 1 op de 100 patiënten) behoort een fluitende ademhaling.

Tot de zeldzame bijwerkingen die gerapporteerd zijn door tussen de 0.01% en 0.1% van patiënten die gemcitabine toegediend kregen (dat komt neer op 1 op de 10.000 en 1 op de 1000 patiënten) behoren een snelle of irregulaire hartslag, verlaagde bloeddruk, ernstige veranderingen van leverfunctietesten (waaronder veranderingen die geelzucht kunnen veroorzaken), ernstige effecten op de longen waaronder ademhalingsnood (ernstige moeite met ademen), en ernstige effecten op de nieren, soms leidend tot nierfalen.

Tot de zeer zeldzame bijwerkingen die gerapporteerd zijn door minder dan 0.01% van patiënten (dat komt neer op minder dan 1 op de 10.000 patiënten) die gemcitabine toegediend kregen, behoren:

* Hartfalen.

* Ernstige allergische reacties. De symptomen kunnen onder andere zijn: huidirritatie, veranderde bloeddruk, zwelling en toename van weefselvocht, toename van hartslag, bemoeilijkte ademhaling en collaberen.

* Ontsteking van bloedvaten en gangreen (afsterven van zachte weefsels ten gevolge van te weinig bloedtoevoer).

* Ernstige huidreacties, waaronder vervellen van de huid.

Patiënten die reeds eerder radiotherapie hebben gehad kunnen soms voor, tijdens of na het ontvangen van gemcitabine bijwerkingen ervaren op de bestralingsplaats.

Veel van de hierboven beschreven bijwerkingen kunnen ervaren worden door patiënten die andere chemotherapeutische middelen krijgen. Zoals met de meeste kankerbehandelingen zijn er niet-frequente sterfgevallen geweest ten gevolge van complicaties gerelateerd aan de chemotherapie bij patiënten die gemcitabine ontvingen.

Studies bij proefdieren hebben uitgewezen dat gemcitabine de ontwikkeling van

het embryo of de foetus kan beschadigen. Dit houdt in dat het gebruik van gemcitabine vermeden moet worden bij vrouwen die zwanger zijn en borstvoeding geven vanwege de potentiële schade aan de foetus.

Contactpersonen

Publiek

Eli Lilly

Houtslag 1 - 5
39991 RA Houten
NL

Wetenschappelijk

Eli Lilly

Houtslag 1 - 5
39991 RA Houten
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)

* Histologische of cytologische diagnose van adenocarcinoom van de pancreas dat lokaal geavanceerd is (Stadium II, III) of metastatisch (Stadium IV) en niet in aanmerking komt voor

curatieve resectie. Patiënten met radicale chirurgische behandeling voor pancreaskanker in de voorgeschiedenis komen in aanmerking na gedocumenteerde progressie. Indien zij adjuvante chemotherapie of chemoradiotherapie hebben ontvangen met gemcitabine, mogen zij toegelaten worden indien de behandeling minimaal 6 maanden vóór toelating is voltooid.

- * Hebben meetbare ziekte of niet-meetbare ziekte, gedefinieerd volgens RECIST (Protocol Bijvoegsel JMMC.5).
- * Mannen of vrouwen van tenminste 18 jaar oud.
- * Hebben toestemming in schrift gegeven voorafgaand aan welke specifieke studieprocedure dan ook.
- * Hebben een adequate orgaanfunctie waaronder:
 - o Hematologisch: Absoluut neutrofielenaantal (ANC) $\geq 1.5 \times 10^9/L$ plaatjes $\geq 100 \times 10^9/L$, en hemoglobine ≥ 9 g/dL.
 - o Hepatisch: Bilirubine ≤ 1.5 maal de bovengrens van normaal (ULN), aspartaat transaminase (ASAT) ≤ 2.5 maal ULN, alanine transaminase (ALAT) ≤ 2.5 maal ULN. Indien de lever betrokken is bij het tumorproces, zijn acceptabel: aspartaat transaminase (ASAT) ≤ 5 maal ULN en ALAT gelijk aan ≤ 5 maal ULN. Patiënten mogen endoscopische of radiologische stents hebben ter behandeling van biliaire obstructies. In dat geval moet de bilirubinespiegel terugkeren tot $\leq 1.5 \times ULN$ en het alkalisch fosfatase (AFP), aspartaat transaminase (ASAT) ≤ 5 maal ULN, ALAT tot $\leq 5 \times ULN$ vóór toelating tot de studie.
 - o Renaal: Serum kreatinine binnen de normaalgrenzen, ≤ 1.5 maal ULN. Indien de patiënt toegelaten wordt met gebruikmaking van een lokaal laboratorium, moet hetzelfde lokale lab gebruikt blijven worden tijdens de studie om doseringsbeslissingen te nemen.
- * Hebben een functioneringsstatus van ≥ 2 op de schaal van de Oosterse Coöperatieve Oncologie Groep (ECOG) (zie Protocol Bijvoegsel JMMC.6).
- * Patiënten mogen in de voorgeschiedenis adjuvante behandeling met gemcitabine hebben met of zonder radiotherapie voor pancreaskanker. Adjuvante behandeling moet minimaal 6 maanden vóór deelname voltooid zijn.
- * Zijn betrouwbaar en willen zich beschikbaar stellen voor de duur van de studie en willen de studieprocedures opvolgen.
- * Potentieel vruchtbare mannen en vrouwen moeten er in toestemmen om medisch goedgekeurde anticonceptie-maatregelen te gebruiken tijdens de studie totdat het door de arts van de patiënt veilig wordt geacht om zwanger te worden of iemand zwanger te maken.
- * Vruchtbare vrouwen moeten ≥ 7 dagen vóór de eerste dosering van studiemedicatie een negatieve urine zwangerschapstest hebben.
- * Eerdere radiotherapie voor de behandeling van kanker die niet van de pancreas is, is in geval van beenmerg toegestaan tot $\leq 25\%$ (Cristy en Eckerman 1987), en de patiënten moeten vóór toelating tot de studie hersteld zijn van de acute toxische effecten van hun behandeling. Bestraling van het gehele bekken in de voorgeschiedenis is niet toegestaan. Eerdere radiotherapie moet minimaal 4 weken vóór toelating tot de studie voltooid zijn.
- * Het QTc interval op het ECG in de uitgangssituatie gecorrigeerd met Bazett's methode (dus: het QTc of soms ook wel genoemd QTcB) moet een waarde hebben die ≤ 450 msec is voor mannen en ≤ 470 msec voor vrouwen.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- * Nemen momenteel deel aan, of zijn in de afgelopen 28 dagen onttrokken uit een klinische studie naar het gebruik van een onderzoeksgeneesmiddel of -instrument buiten de indicatie ervan (met uitzondering van het geneesmiddel dat in deze studie wordt gebruikt), of nemen tegelijkertijd deel aan welke andere onderzoeksstudie dan ook die geacht wordt niet wetenschappelijk te zijn of medisch niet samen te kunnen gaan met deze studie.
- * Hebben, in het oordeel van de onderzoeker, serieuze pré-existente medische condities of serieuze concomitante systemische aandoeningen die de veiligheid van de patiënt of zijn/haar mogelijkheid om de studie te voltooien in gevaar brengen. (bijvoorbeeld instabiele angina pectoris or ongecontroleerde diabetes mellitus).
- * Hebben symptomatische maligniteit of metastase van het centrale nerveuze systeem (screening niet noodzakelijk).
- * Hebben huidige actieve infectie die, in het oordeel van de onderzoeker, de mogelijkheid van de patiënt om therapie te tolereren in gevaar brengt.
- * Zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven.
- * Hebben bekende positieve testresultaten voor humaan immunodeficiëntie virus (HIV), hepatitis B oppervlakte-antigeen (HBsAg), of hepatitis C-antilichamen (HCAb). Het is niet nodig hierop te testen tenzij de omstandigheden een bevestiging vereisen.
- * Alleen in Fase 2: Endocriene pancreastumoren of kanker van de ampulla.
- * Fase 1: Patiënten met acute of chronische leukemie of met welke andere ziekte dan ook die naar alle waarschijnlijkheid significante beenmerginfiltratie hebben (screening niet noodzakelijk).
- * Hebben deze studie eerder reeds afgerond of zijn teruggetrokken eruit of uit welke andere studie dan ook die onderzoek doet naar LY2603618 of naar welke andere Chk1-remmer dan ook.
- * Hebben een bekende allergie tegen gemcitabine of tegen LY2603618 of tegen één van de ingrediënten van gemcitabine of LY2603618.
- * Heeft een abnormaal ECG-resultaat dat volgens de onderzoeker gepaard zou gaan met onnodige risico's voor de patiënt.
- * Hebben geleidingsstoornissen, ischemische veranderingen zoals eerdere Q-golf myocardiale infarctering en/of een aanmerkelijk ischemische ST- en T-golf, en aritmieën zoals een persistente of paroxysmale ventriculaire of supraventriculaire aritmie, waaronder boezemfibrilleren.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek: 2

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	11-10-2011
Aantal proefpersonen:	15
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Gemzar
Generieke naam:	Gemcitabine
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	niet bekend
Generieke naam:	niet bekend

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-05-2011
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-05-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-09-2011

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-05-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-05-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-02-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-06-2013
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	EUCTR2008-006209-17-NL
CCMO	NL32142.018.11