

Multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind fase III onderzoek van de werkzaamheid en veiligheid van BIBF 1120 oraal plus standaardbehandeling met pemetrexed vergeleken met placebo plus standaardbehandeling met pemetrexed bij patiënten met fase IIIB/IV of recidiverende niet-kleincellige longkanker na falen van eerstelijns chemotherapie

Gepubliceerd: 21-11-2008 Laatste bijgewerkt: 06-05-2024

Het onderzoeken van de werkzaamheid en veiligheid van BIBF 1120 vergeleken met placebo bij patiënten met fase IIIB/IV of recidiverende niet-kleincellige longkanker die na falen van eerstelijns chemotherapie de standaardbehandeling met pemetrexed...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON36930

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

BIBF plus Pemetrexed in tweede lijn bij NSCLC patiënten

Aandoening

- Ademhalingsorgaan- en mediastinale neoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

longkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Boehringer Ingelheim

Overige ondersteuning: Boehringer Ingelheim

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: BIBF 1120, niet klein cellige longkanker

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Progressievrije overleving (beeld beoordeeld middels een onafhankelijke centrale review, volgens RECIST criteria)

Secundaire uitkomstmaten

- * Algehele overleving (belangrijke secundaire uitkomst)
- * Respons van de tumor, aan de hand van RECIST criteria (objectieve tumor respons, ziekte controle, duur van ziekte controle)
- * Incidentie en intensiteit van adverse events, volgens de 'Comon Terminology Criteria for Adverse Events' (CTCAE versie 3.0)
- * Klinische verbetering
- * Wijzigingen in veiligheidsparameters (laboratoriumwaarden)
- * Kwaliteit van leven, gemeten middels gestandaardiseerd vragenlijsten (EQ-5D, EORTC QLQ C-30, EORTC QLQ LC 13)

* Farmacokinetica van BIBF 1120 (en klinisch relevante metabolites, indien haalbaar)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Patiënten met fase IIIB/IV of recidiverende niet-kleincellige longkanker worden in het algemeen behandeld met een platinum combinatie als eerstelijns therapie. Ondanks respons en korte regressie van de tumor, krijgen de meeste patiënten een terugval en start de tumorgroei en metastasering opnieuw. Nieuwe medicatie of therapie zijn noodzakelijk om het leven van deze patiëntengroep te verlengen en de symptomen van de ziekte te verbeteren.

BIBF 1120 is een potentiële, oraal beschikbare triple kinase inhibitor die werkt op VEGFR's, PDGFR's en FGFR's. Fase 1 dosis selectie studies wijzen uit dat BIBF 1120 in het algemeen goed getolereerd wordt met milde tot matige nadelige gevogen zoals gastrointestinale symptomen (misselijkheid, braken en abdominale pijn) en reversibele verhogingen van leverenzymen. De eerste klinische resultaten laten een bemoedigende ratio zien van patiënten met een stabilisatie van de tumor. Behandeling met BIBF 1120 van patiënten met niet kleincellige longkanker, bij wie eerdere chemotherapie gefaald heeft, suggereert klinische werkzaamheid van BIBF 1120. Aangezien therapie met slechte één middel geen bevredigende uitkomst geeft, moet de verder combinatie van behandelingen geëvalueerd worden om zo de behandeling van patiënten met NSCLC te verbeteren. Het onderzoek waar het hier om gaat zal de werkzaamheid en veiligheid van BIBF 1120 oraal plus standaardbehandeling met pemetrexed vergeleken met placebo plus standaardbehandeling met pemetrexed bij patiënten met fase IIIB/IV of recidiverende niet-kleincellige longkanker na falen van eerstelijns chemotherapie vergelijken. Zie voor meer informatie pagina 18-19 van het onderzoeksprotocol.

Doel van het onderzoek

Het onderzoeken van de werkzaamheid en veiligheid van BIBF 1120 vergeleken met placebo bij patiënten met fase IIIB/IV of recidiverende niet-kleincellige longkanker die na falen van eerstelijns chemotherapie de standaardbehandeling met pemetrexed ontvangen.

Onderzoeksopzet

Na een ad hoc interim analyse heeft de sponsor besloten tot een permanente stop van patient recrutering en het continueren van de studie met een gewijzigd protocol. De wijzigingen ten opzichte van eerdere onderzoeksopzet zijn als

volgt:

- Blindering van alle patienten, die op 18 juni 2011 nog actieve studie medicatie kregen, wordt opgeheven.
- Complete stop van placebo behandeling.
- Open-label behandeling van patienten die studie medicatie kregen op 18 juni 2011.
- Alleen pemetrexed behandeling toegestaan voor patienten die al gescreend en toegelaten waren tot de studie voor 18 juni 2011, maar die nog geen studie medicatie ontvingen.
- Patienten die baat hadden bij hun geblindeerde behandeling mogen dit open-label voortzetten, in overleg met de arts.
- Assessments worden niet meer uitgevoerd (Pgx, QOL, home care, schildklier functie)

Een multicenter, gerandomiseerd, dubbelblinde, placebo gecontroleerde, parallelle groep vergelijkingsdesign om te evalueren of BIBF 1120 in combinatie met standaard dosis pemetrexed superieur is qua werkzaamheid in vergelijking tot placebo in combinatie met standaard dosis pemetrexed bij patiënten met fase IIIB/IV of recidiverende niet-kleincellige longkanker na falen van eerstelijns chemotherapie.

Nadat patiënten geschikt bevonden zijn voor deelname, worden zij in twee gelijke groepen verdeeld van beide 650 patiënten.

Eén groep ontvangt standaard dosis pemetrexed (500 mg/m² IV) op dag 1 met BIBF 1120 (200 mg oraal, tweemaal daags) op dag 2-21, driewekelijkse cyclus. De andere groep ontvangt standaard dosis pemetrexed op dag 1 plus placebo tweemaal daags op dag 2-21, 21-daagse cyclus. Patiënten ontvangen adequate pre- en begeleidende medicatie voor toediening van pemetrexed.

Patiënten die de initiële combinatie chemotherapie niet tolereren, worden met een toxisch gereduceerde dosis behandeld. Patiënten worden behandeld met combinatietherapie tot onacceptabele toxiciteit, progressie van neoplastisch ziekte of andere terugstrek criteria zoals beschreven in sectie 6.3 van het protocol.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Eén groep ontvangt standaard dosis pemetrexed (500 mg/m² IV) op dag 1 met BIBF 1120 (200 mg oraal, tweemaal daags) op dag 2-21, driewekelijkse cyclus. De andere groep ontvangt standaard dosis pemetrexed op dag 1 plus placebo tweemaal daags op dag 2-21, 21-daagse cyclus. Patiënten ontvangen adequate pre- en begeleidende medicatie voor toediening van pemetrexed.

Inschatting van belasting en risico

Risico's t.a.v. BIBF 1120:

gerapporteerd in >10% van de gevallen: verhoogde leverfunctie, diarree, gebrek aan eetlust, misselijkheid, braken, abdominale pijn en vermoeidheid. Al deze

bijverschijnselen waren reversibel.

gerapporteerd in 1%-10% van de gevallen:

droge mond, verandering in smaak, flatulatie, duizelingen, hoofdpijn, hoge bloeddruk, verlaagd aantal van witte bloedcellen, constipatie, bot en leverpijn, spierkramp, pijn op de borst, rugpijn, tumorpijn, infecties, jeuk, uitslag, haaruitval, droge huid, transpiratie, rilingen, koorts, ophoesten van kleine hoeveelheden bloed, abnormale huidsensatie.

Gerapporteerd in <1% van de gevallen:

droogheid van de neus, geelkleurige huid door verhoogd bilirubine level, pijn van de huid of mond, spierpijn, gewrichtspijn of zwelling, huidzwelling, liespijn, pijn op de borst, verminderd geheugen of concentratievermogen, tremoren, langzaam of versneld hartritme, verlaagd bloedsuiker of verlaagd kaliumgehalte, veranderde nierfunctie, roodheid van de ogen, hoesten, blaasontsteking, longontsteking, bloedingen, hersenbloeding en overlijden. Het is mogelijk dat BIBF1120 in combinatie met UV straling schadelijke effecten heeft op de huid of ogen.

Risico's t.a.v. pemetrexed:

gerapporteerd in >10% van de gevallen:

verminderde hoeveelheid rode bloedcellen, vermoeidheid, zwakte, koorts, zwelling van de voeten, gebrek aan eetlust, misselijkheid, constipatie, braken, diarree, pijnlijke keel en/of lip, kortademigheid, pijn op de borst, spierpijn, zenuwpijn in handen en/of voeten, verhoogde kans op infectie, haaruitval, uitslag, stemmingswisselingen en/of depressie.

gerapporteerd in 1%-10% van de gevallen:

verminderde hoeveelheid witte bloedcellen, verminderde hoeveelheid bloedplaatjes, verminderde nierfunctie, verhoogde leverfunctietest, gewrichtspijn, moeilijkheden om te slikken en/of zwelling van de slokdarm, bloedstolling in benen of longen, infectie met koorst, allergische reactie en uitdroging

De zeldzame risico's en bijwerkingen zijn ontsteking van de dikke darm met diarree en ontsteking op de plaats waar bestraald is.

Risico's t.a.v. pemetrexed plus BIBF

In een kleine studie waarin de effecten van gecombineerde pemetrexed en BIBF 1120 behandeling werd onderzocht (bij 12 patiënten), ondervonden meer dan 10% de volgende bijwerkingen: vermoeidheid, misselijkheid, verminderde eetlust, uitslag, diarree, braken, buikpijn, stijging van de leverenzymen in het bloed, veranderde smaak, jeuk en slaapproblemen.

Zie voor risico's ten aanzien van bloedafname, ECG, CT scan, MRI en botscan sectie E9 van dit formulier.

Contactpersonen

Publiek

Boehringer Ingelheim

Binger Str. 173
55216 Ingelheim
NL

Wetenschappelijk

Boehringer Ingelheim

Binger Str. 173
55216 Ingelheim
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)

- *Mannelijke of vrouwelijke patiënten van 18 jaar of ouder
- *Histologisch of cytologisch bevestigde fase IIIB, IV (volgens AJCC) of recidiverend NSCLC (niet-squameuze histologieën)
- *Tijdelijk of geen effect van de eerstelijns chemotherapie (in het geval van recidief is één aanvullende voorafgaande adjuvante, neo-adjuvante of neo-adjuvante plus adjuvante therapie toegestaan)
- *Tenminste één doeltumor die niet in de voorafgaande drie maanden is bestraald en die nauwkeurig kan worden gemeten door middel van magnetic resonance imaging (MRI) of

computed tomography (CT) en in tenminste één dimensie (de langste vast te stellen diameter) een waarde geeft van * 20 mm met conventionele technieken of * 10 mm met spirale CT

*Levensverwachting van tenminste drie maanden

*ECOG-score van 0 of 1

*Schriftelijke toestemming van de patiënt, overeenkomstig de International Conference on Harmonization * Good Clinical Practice (ICH-GCP) en de plaatselijke wetgeving

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Meer dan één voorafgaande chemotherapeutische behandeling voor vergevorderde, metastatische of recidiverende NSCLC

*Meer dan één (adjuvante, neo-adjuvante of adjuvante plus neo-adjuvante) chemotherapeutische behandeling voorafgaande aan de eerstelijns chemotherapie voor vergevorderde, metastatische of recidiverende NSCLC

*Voorafgaande therapie met andere VEGFR-remmers (anders dan bevacizumab) of met pemetrexed voor de behandeling van NSCLC

*Aanhoudende klinisch relevante, behandelinggerelateerde toxiciteit van voorafgaande chemotherapie en/of bestraling

*Behandeling met andere onderzoeksmedicatie of therapieën in een ander klinisch onderzoek binnen vier weken voorafgaande aan het begin van de onderhavige behandeling, dan wel als concomiterende behandeling

*Chemotherapie, hormoontherapie of immunotherapie met monoklonale antilichamen, behandeling met tyrosinekinaseremmers of bestraling (met uitzondering van behandeling van de hersenen en ledematen) binnen vier weken voorafgaande aan de behandeling met de onderzoeksmedicatie. Dit betekent dat er sinds de meest recente behandeling tegen kanker tenminste vier weken moeten zijn verstreken voordat de eerste dosis BIBF 1120 kan worden toegediend

*Bestraling (met uitzondering van ledematen en hersenen) binnen drie maanden voorafgaande aan de MRI bij baseline

*Concomiterende vaccinatie tegen gele koorts

*Patiënten die NSAID*s met een korte halfwaardetijd gebruiken en het gebruik van deze middelen niet gedurende vijf dagen (twee dagen vóór pemetrexed, de dag van pemetrexed, twee dagen na pemetrexed) kunnen of willen onderbreken

*Patiënten die NSAID*s met een lange halfwaardetijd gebruiken, moeten het gebruik van deze middelen gedurende acht dagen (vijf dagen vóór, de dag van en twee dagen na behandeling met pemetrexed) onderbreken

*Actieve uitzaaiingen naar de hersenen (bijv. minder dan vier weken stabiel, geen adequate voorafgaande bestraling, symptomatisch, behandeling met anti-epileptica vereisend; behandeling met dexamethason is toegestaan indien toegediend in stabiele doses gedurende tenminste een maand voor de randomisatie)

*Leptomeningitis

*Radiografisch bewijs van cavitaire of necrotische tumoren

*Centrale tumoren met radiografisch bewijs (CT of MRI) van plaatselijke invasie van

belangrijke bloedvaten

*Voorgeschiedenis van klinisch significante hemoptoe binnen de voorafgaande drie maanden (meer dan een theelepel vers bloed per dag)

*Antistollingstherapie (behalve heparine in een lage dosis en/of heparinespoeling voor onderhoud van een intern intraveneus middel) en/of antiplatelet therapie (behalve chronische therapie in een lage dosis met acetylsalicylzout *325 mg/dag)

*Voorgeschiedenis van significante trombotische of klinisch relevante bloedingen binnen de voorafgaande zes maanden

*Bekende erfelijke aanleg voor bloedingen of trombose

*Significante cardiovasculaire aandoeningen (bijv. niet medicamenteus gereguleerde hypertensie, instabiele angina, voorgeschiedenis van myocardinfarct binnen de voorafgaande zes maanden, decompensatio cordis > NYHA II, ernstige hartritmestoornissen, pericardexsudaat)

*Creatinineklaring volgens Cockcroft Gault <45 ml/min.

*Protuïnurie CTCAE-graad 2 of hoger

*Totaal bilirubine boven ULN

*ALT en/of AST > 2,5 x ULN bij patiënten zonder uitzaaiingen in de lever, of ALT en/of AST > 1,5 x ULN bij patiënten met uitzaaiingen in de lever

*Protrombinetijd en/of gedeeltelijke tromboplastinetijd meer dan 50% boven of onder de normaalgrenzen

*Absoluut aantal neutrofielen (ANC) < neutrofielen/mm³

*Bloedplaatjes <100.000 plaatjes/mm³

*Hemoglobine <9,0 g/dl

*Significant gewichtsverlies (>10%) gedurende de zes maanden voorafgaande aan behandeling in het kader van het onderhavige onderzoek

*Actuele perifere zenuwaandoening > CTCAE graad 2, behalve indien het gevolg van een trauma

*Reeds bestaande ascites en/of klinisch significant pleuratrassudaat

*Grote verwondingen en/of operatieve ingrepen binnen tien dagen voorafgaande aan de randomisatie, waarbij de wonden nog niet geheel zijn genezen

*Ernstige infectie die met systemische antibioticabehandeling moet worden bestreden (bijv. met antivirale, antimicrobiële of antifungale middelen)

*Gedecompenseerde diabetes mellitus of een andere contra-indicatie tegen behandeling met corticosteroïden in hoge doses

*Gastrointestinale aandoeningen of afwijkingen die de absorptie van de onderzoeksmedicatie belemmeren

*Actieve dan wel chronische hepatitis C en/of B-infectie

*Ernstige ziekte of concomiterende niet-oncologische aandoening, zoals neurologische of psychiatrische aandoeningen, infectieziekten of actieve zweren (maagdarmkanaal, huid) of abnormale laboratoriumwaarden die leiden tot verhoogd risico bij deelname aan het onderzoek of gebruik van de onderzoeksmedicatie en die naar het oordeel van de onderzoeker de patiënt ongeschikt maken voor deelname aan het onderzoek

*Seksueel actieve patiënten die niet bereid zijn om tijdens het onderzoek en gedurende ten minste 12 maanden na de actieve behandeling medisch aanvaardbare geboortebepurende maatregelen te treffen (zoals geïmplanteerde contraceptiva, geïnjecteerde contraceptiva, gecombineerde orale contraceptiva, bepaalde intra-uterine middelen of een gesteriliseerde partner voor vrouwelijke deelnemers en condooms voor mannelijke deelnemers)

- *Zwangerschap of borstvoeding
- *Psychologische, familiale, sociologische of geografische factoren die de naleving van het onderzoeksprotocol en follow-upschema kunnen belemmeren
- *Patiënten die zich niet aan het protocol kunnen houden
- *Actief alcohol- of drugsmisbruik
- *Maligniteiten gedurende de voorafgaande drie jaar anders dan basaalcelcarcinoom van de huid of baarmoederhalskanker
- *Eventuele contra-indicaties tegen behandeling met pemetrexed
- *Voorgeschiedenis van overgevoelighedsreacties tegen pemetrexed of andere op mannitol gebaseerde medicijnen
- *Overgevoeligheid voor BIBF 1120 en/of hulpstoffen van de onderzoeksmedicaties
- *Overgevoeligheid voor contrastvloeistoffen

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	30-09-2009
Aantal proefpersonen:	14
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	BIBF 1120
Generieke naam:	NAP
Soort:	Geneesmiddel

Merknaam: Pemetrexed
Generieke naam: Alimta
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 21-11-2008

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 12-05-2009

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 29-07-2009

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 17-08-2009

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 16-09-2009

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 07-10-2009

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 17-12-2009
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 14-01-2010
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 21-06-2010
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 18-08-2010
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 23-09-2010
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 01-03-2011
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 19-05-2011
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 31-05-2011
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

(Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 06-07-2011

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 21-11-2011

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 19-12-2011

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 10-04-2014

Soort: Amendement

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

ID

EUCTR2008-002072-10-NL

Register

CCMO

ID

NL24486.078.08