

Een fase II, multicentrisch, open-labelonderzoek met AUY922 dat eenmaal per week i.v. wordt toegediend bij patiënten met gevorderde niet-kleincellige longkanker die ten minste twee eerdere lijnen chemotherapie hebben gekregen.

Gepubliceerd: 22-07-2010 Laatste bijgewerkt: 04-05-2024

Primaire doel:* Het inschatten van de werkzaamheid voor elk onderzoeksstratum na 18 weken zoals beoordeeld volgens RECISTBelangrijkste secundaire doelen:* Het bepalen van de totale overleving (overall survival, OS) en progressievrije overleving (...)

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

Samenvatting

ID

NL-OMON37940

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Fase II studie met AUY922 in gevorderd niet-kleincellig longkanker

Aandoening

- Ademhalingsorgaan- en mediastinale neoplasmata maligne en niet-gespecificeerd
- Luchtwegneoplasmata

Synoniemen aandoening

gevorderd niet-kleincellig longcarcinoom, gevorderde niet-kleincellige longkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Novartis

Overige ondersteuning: Novartis Pharma

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: AUY922, Fase II, gevorderde niet-kleincellig longkanker, voorafgaande chemotherapie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Werkzaamheid zoals beoordeeld volgens RECIST. Te classificeren als respons (compleet of partieel), stabiele ziekte na 18 weken, of geen klinisch voordeel (no clinical benefit, NCB). Zie paragraaf 10.4.1 voor een volledige definitie van deze categorisaties.

Secundaire uitkomstmaten

- * Werkzaamheid: OS en PFS zoals beoordeeld volgens RECIST
- * Veiligheidsparameters; ongewenste geneesmiddelreacties en ernstige ongewenste geneesmiddelreacties, veranderingen in hematologie en bloedchemie, waaronder veranderingen in verband met lever- en nierfunctie, en beoordeling van lichamelijke onderzoeken, lichaamsfuncties, oogsymptomen en hartfunctie (d.w.z. herhaalde electrocardiogrammen). Er zal gebruik worden gemaakt van CTCAE-versie 4.0
- * Farmacokinetiek van AUY922: Blootstelling aan AUY922 in plasma. Tot de beoordeelde parameters behoren AUC, Cmax, Tmax, CL en Vz
- * Farmacodynamische markers gemeten in bloed: verandering (voor en na (serieel)

behandeling) in biomarkerconcentraties (bijv. oplosbare EGFR, Her2, c-Met)

Verkenkend eindpunt:

* PET-beeldvorming; sSUV max

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Longkanker is de voornaamste oorzaak van sterfte door kanker in de VS met 215.020 nieuwe gevallen en 161.840 sterfgevallen in 2008 (Jemal, et al 2009). Niet-kleincellige longkanker (non-small cell lung cancer, NSCLC) maakt ongeveer 85% van alle gevallen van longkanker uit (Alvarez 2007, Ruiz 2008). Er is gebleken dat epidermale groeifactorreceptoren (EGFR) overexpressie vertonen bij circa 40 tot 90% van de patiënten met NSCLC (Zakowski, et al 2009). Door de recente ontwikkeling van doelgerichte middelen zoals de EGFR-tyrosinekinaseremmers erlotinib en gefitinib zijn nieuwe behandelingsopties voor NSCLC ontstaan. Een grote meerderheid van de NSCLC-patiënten, waaronder patiënten met bepaalde KRAS-mutaties, en een constitutief actieve fosfatidylinositol-3-kinase (PI3K)/AKT-pathway, en zelfs sommige mutaties in EGFR, zijn echter ongevoelig voor doelgerichte therapie (Sos, et al 2009). Ontwikkeling van nieuwere middelen is daarom nodig. Heat shock proteïne 90 (HSP90) is een ATP-afhankelijke moleculaire chaperonestof die bijdraagt aan het structureel vouwen en stabiliseren van een grote verscheidenheid aan celeiwitten waaronder IGF-1R, EGFR, AKT en RAS (Pratt and Toft 2003). AUY922, een isoxazol, is één van de krachtigste non-geldanamycine HSP90-remmers die op dit moment klinisch worden ontwikkeld. AUY922 oefent zijn werking uit door te binden aan het ATP-ase domein van de HSP90 N-terminus, waardoor wordt voorkomen dat HSP90 de gesloten conformatie vormt en zijn functies uitoefent op substraateiwitten (Jensen, et al 2008). Preklinische studies hebben aangetoond dat AUY922 actief is bij een grote verscheidenheid aan NSCLC-cellijnen, waaronder cellijnen met EGFR- en K-rasmutaties. Aangezien het merendeel van de oncogene eiwitten die betrokken zijn bij NSCLC-proliferatie (zoals IGF-1, c-Met, KRAS en EGFR) HSP90-substraateiwitten zijn, kan behandeling met AUY922 een aanzienlijk therapeutisch potentieel hebben bij patiënten met gevorderde NSCLC.

Doel van het onderzoek

Primaire doel:

3 - Een fase II, multicentrisch, open-labelonderzoek met AUY922 dat eenmaal per week ... 7-05-2025

* Het inschatten van de werkzaamheid voor elk onderzoeksstratum na 18 weken zoals beoordeeld volgens RECIST

Belangrijkste secundaire doelen:

- * Het bepalen van de totale overleving (overall survival, OS) en progressievrije overleving (progression free survival, PFS) bij patiënten met gevorderde NSCLC
- * Het bepalen van de veiligheid en verdraagbaarheid van i.v. monotherapie met AUY922 bij patiënten met gevorderde NSCLC
- * Het verder karakteriseren van het farmacokinetische profiel van AUY922 bij de patiëntenpopulatie met NSCLC

Verkenkende doel:

- * Het gebruiken van [18F]-FDG PET-beeldvorming als vroege indicator van pathway inhibitie en cellulaire respons.

Onderzoeksopzet

Het betreft een multicentrisch, open-label- fase-II-onderzoek dat wereldwijd wordt uitgevoerd. Patiënten zullen retrospectief, of prospectief later tijdens het onderzoek (zie hieronder), worden toegewezen aan drie strata op basis van hun moleculaire eigenschappen. De 5 strata zijn: 1. EGFR-gemuteerd (ongeveer 30 patiënten), 2. KRAS-gemuteerd (ongeveer 30 patiënten) en 3. EML4-ALK translocatie (ongeveer 20 patiënten) 4. KRAS wt en EGFR wt (ongeveer 30 patiënten) 5. EGFR-gemuteerd aangepast (ongeveer 30 patiënten). Voor dit onderzoek zullen patiënten die beide mutaties vertonen worden ingedeeld bij het stratum EGFR-mutatie, omdat deze tumoren lijken te reageren op EGFR TKI-behandeling. De mutatiestatus hoeft niet voorafgaand aan inschrijving te worden bepaald, maar zal worden bepaald zodra gearriveerd weefsel wordt ontvangen door een door Novartis aangewezen laboratorium. Nadat voor één stratum 26 patiënten zijn ingeschreven, zal de inschrijvingsstrategie worden gebaseerd op prospectieve selectie voor de resterende strata. Alle patiënten zullen wekelijks i.v. AUY922 krijgen toegediend in een dosis van 70 mg/m² en een cyclus van 21 dagen. De behandeling zal doorgaan totdat sprake is van ziekteprogressie (bepaald volgens RECIST), onaanvaardbare toxiciteit, de patiënt zich terugtrekt, overlijdt of om een andere reden met het onderzoek stopt. Patiënten die met de behandeling stoppen dienen 28 (±7) dagen na het *einde van de behandeling*-bezoek een follow-upbezoek af te leggen. Bij een patiënt die om een andere reden dan ziekteprogressie of intrekking van toestemming met de onderzoeksbehandeling is gestopt, zal elke 12 weken (±1 week) een tumorbeoordeling plaatsvinden totdat de patiënt met een andere antineoplastische therapie begint. Alle patiënten zullen gedurende maximaal een jaar na het laatste bezoek van de laatste patiënt worden gevolgd om PFS en OS vast te stellen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

AUY922 zal wekelijks gedurende 60 minuten i.v. worden toegediend in een dosis van 70 mg/m² en een behandelingscyclus van 21 dagen. De behandeling van de patiënt zal doorgaan totdat sprake is van ziekteprogressie, onaanvaardbare toxiciteit, weigering van de patiënt of totdat de onderzoeker hiertoe besluit.

Inschatting van belasting en risico

De onderzoeksmetingen zullen plaatsvinden bij baseline, C1D1, C1D2, C1D3, C1D8, C1D15 en CXD1, CXD8, CxD15 van elke volgende cyclus. Alle patiënten zullen wekelijks i.v. AUY922 toegediend krijgen in een dosis van 70 mg/m² en een cyclus van 21 dagen. De behandeling zal doorgaan totdat sprake is van ziekteprogressie (bepaald volgens RECIST), onaanvaardbare toxiciteit, de patiënt zich terugtrekt, overlijdt of om een andere reden met het onderzoek stopt, waarna alle patiënten het 'einde van de behandeling*-bezoek zullen afleggen. Een patiënt die om een andere reden dan ziekteprogressie of intrekking van toestemming met de onderzoeksbehandeling is gestopt zal elke 12 weken (±1 week) tumorbeoordelingen blijven krijgen totdat de patiënt met een andere antineoplastische therapie begint. Alle patiënten zullen gedurende maximaal een jaar na het laatste bezoek van de laatste patiënt worden gevolgd op PFS en OS.

Zie tabel 7-1, pagina 56.

Risico*s:

- * Toxiciteit ten gevolge van het gebruik van AUY922 (met name cardiotoxiciteit, diarree en visuele bijwerkingen).
- * Reactie op het gebruik van contrastvloeistof (gebruikt voor CT-scans)
- * Bijwerkingen van bloedafname en biopsieën

Contactpersonen

Publiek

Novartis

Raapopseweg 1
NL-6824 DP Arnhem
NL

Wetenschappelijk

Novartis

Raapopseweg 1

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)

* Patiënten met histologisch of cytologisch bevestigde gevorderde NSCLC (stadium IIIB of stadium IV) die ten minste twee eerdere lijnen behandeling hebben gekregen. Bij één van de eerdere lijnen moet een platinum chemotherapie zijn gebruikt. Continue behandeling met doelgerichte middelen (*targeted agents*) na afloop van de platinumdoubletten wordt geteld als twee lijnen. OPMERKING: patiënten waarvan bekend is dat ze een EGFR-mutatie hebben, dienen een op EGFR TKI gebaseerde behandeling (te weten gefitinib of erlotinib) te hebben gekregen, tenzij van patiënten bekend is dat ze T790M hebben. Eerdere behandeling met een platinum chemotherapie is geen vereiste voor EGFR-gemuteerde patiënten en EML4-ALK translocatie

* Alle patiënten dienen ten minste één meetbare laesie te hebben (volgens de definitie van de RECIST-criteria).

* World Health Organization (WHO) performance status * 2. Voor patiënten die in de aangepaste EGFR-gemuteerde groep vallen geldt dat WHO performance status * 1 moet zijn.

* Patiënten dienen de volgende laboratoriumwaarden te hebben:

* Hematologie: Absolute neutrofielentelling (ANC) * $1,5 \times 10^9/l$, hemoglobine (Hgb) * 9 g/dl, bloedplaatjes (plt) * $100 \times 10^9/l$

* Biochemie: Totaal calcium (gecorrigeerd voor serumalbumine) binnen normale grenzen of corrigeerbaar met supplementen, magnesium binnen onderste normale grenzen of corrigeerbaar met supplementen, AST/SGOT en ALT/SGPT * $3,0 \times$ bovenste grens van normale waarde (ULN) of * $5,0 \times$ ULN als levermetastases aanwezig zijn, serumbilirubine * $1,5 \times$ ULN, serumalbumine > 2,5 g/dl, serumcreatinine * $1,5 \times$ ULN of 24-uurs klaring * 50 ml/min

* Patiënten die in de aangepaste EGFR-gemuteerde groep vallen moeten toestemming geven en het moet mogelijk zijn om een vers tumor biopt af te nemen (tenzij een recente biopsie na EGFR TKI progressie heeft vastgesteld dat er resistentie is voor EGFR TKI)

Voor een compleet overzicht van de inclusiecriteria wordt verwezen naar paragraaf 5.1 van het onderzoeksprotocol.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- * Patiënten mogen niet meer dan vier eerdere lijnen therapie hebben gekregen. Voor patiënten in de aangepaste EGFR-gemuteerde groep geldt dat ze niet meer dan 2 eerdere lijnen therapie gehad mogen hebben.
- * Patiënten met een voorgeschiedenis van CZS-metastase. Opmerking: Patiënten zonder klinische tekenen en symptomen van CZS-betrokkenheid hoeven geen hersen-MRI te ondergaan. Uitzondering: Patiënten met behandelde hersenmetastases die asymptomatisch zijn, die zijn gestopt met corticosteroïden en die gedurende één maand klinisch stabiel zijn komen in aanmerking voor onderzoeksdeelname. Deze uitzondering geldt niet voor patiënten die geïncludeerd worden in de aangepaste EGFR-gemuteerde groep. Deze patiënten mogen geen voorgeschiedenis hebben van CZS-metastase.
- * Eerdere antineoplastische behandeling met een HSP90- of HDAC-remmerverbinding.
- * Patiënten mogen niet zijn behandeld met:
 - * een systemische anti-kankerbehandeling of radiotherapie binnen 4 weken voorafgaand aan de eerste dosis onderzoeksbehandeling en dienen voorafgaand aan de eerste dosis onderzoeksbehandeling van toxiciteiten van dergelijke therapie te zijn hersteld tot baselineniveau of minder dan graad 1
 - * binnen 2 weken in het geval van palliatieve radiotherapie bij botten, binnen 6 weken in het geval van nitroso-ureumderivaten en mitomycine
 - * binnen 4 weken in het geval van monoklonale antistoffen
 - * binnen *5 halfwaardetijden van het middel of van eventuele actieve metabolieten in het geval van continue systemische anti-kankerbehandeling of experimentele doelgerichte middelen.
- * Patiënten die * 2 weken voordat ze beginnen met het onderzoeksgeneesmiddel een grote chirurgische ingreep hebben ondergaan of die niet zijn hersteld van de bijwerkingen van dergelijke therapie.
- * Patiënten waarvoor geen tumormonster is opgeslagen of die niet bereid zijn om een nieuw tumormonster te laten nemen bij het baselinebezoek.
- * Aanhoudende diarree * CTCAE-graad 2.; Voor een compleet overzicht van de exclusiecriteria wordt verwezen naar paragraaf 5.2 van het onderzoeksprotocol.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek: 2

Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	23-11-2011
Aantal proefpersonen:	13
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Geen
Generieke naam:	Geen

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-07-2010
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-10-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-11-2010
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-02-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-04-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-09-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-10-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-03-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-05-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-02-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-03-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

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	EUCTR2010-020116-11-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01124864
CCMO	NL32934.042.10