

Dubbelblinde, gerandomiseerde Fase III-onderhoudsstudie van Pazopanib versus placebo bij patiënten met niet-kleincellige longkanker die geen progressie vertoonden na eerstelijns chemotherapie. MAPPING, een studie van de EORTC Longgroep

Gepubliceerd: 11-02-2011 Laatste bijgewerkt: 27-04-2024

Het vergelijken van het therapeutisch voordeel van onderhoud met pazopanib versus placebo na de eerstelijnsbehandeling voor NSCLC.

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

Samenvatting

ID

NL-OMON37952

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

MAPPING

Aandoening

- Ademhalingsorgaan- en mediastinale neoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

Longkanker

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: European Organisation for Research in Treatment of Cancer (EORTC)

Overige ondersteuning: GlaxoSmithkline

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: geen PD na eerstelijns chemo, niet-kleincellig longkanker, pazopanib, placebo

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het vergelijken van de algemene overleving (OS) bij patienten die zijn gerandomiseerd tot een onderhoudsbehandeling met pazopanib versus placebo.

Secundaire uitkomstmaten

1. Voor het vergelijken van de progressievrije overleving (PFS), wordt de PFS berekend na 6 en 12 maanden
2. Voor het documenteren van het toxiciteitsprofiel van pazopanib worden de toxiciteiten beoordeeld volgens CTCAE v 4.
3. Het vergelijken van de levenskwaliteit tijdens onderhoudstherapie
4. Het vergelijken van het percentage aan vroegtijdige stopzetting / behandelingstrouw
5. Het voldoen aan de parameters van de gezondheidseconomie
6. De rol onderzoeken van C-actieve proteïne (CRP) bij de detectie van progressie in de onderhoudsfase.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De standaardbehandeling van niet-kleincellig longkanker is chemotherapie met een gemiddelde behandelingsduur van 4 maanden. De gemiddelde overleving van deze behandeling is 10 maanden. Er is echter nieuwe interesse in het opstarten van een andere behandeling (onderhoudsbehandeling) na de chemotherapiekuur om de remissie te verlengen en de overlevingskans te vergroten. Er zijn 2 geneesmiddelen getest die nu zijn goedgekeurd voor deze behandeling. Pemetrexed (Alimta) is een intraveneuze chemotherapie die geschikt blijkt te zijn voor patiënten die dit geneesmiddel initieel niet toegediend hebben gekregen en die een subtype van longkanker hebben, 'adenocarcinoom' genaamd. Erlotinib (Tarceva) is een behandeling in tabletvorm waarvan de werking werd aangetoond bij patiënten die een stabiele ziekte hadden. Het relatieve voordeel voor deze behandelingen is klein met betrekking tot de tijd en ze vertonen beide bijwerkingen. Bovendien werd niet bewezen dat ze beter zijn dan het toedienen van behandeling wanneer er op een later moment een recidief ontstaat. Het werkelijke nadeel van deze behandelingen is dat ze alleen kunnen worden toegepast bij bepaalde subgroepen van patiënten; er is dus behoefte aan betere behandelingen. Pazopanib is goedgekeurd door de FDA voor de behandeling van patiënten met een gevorderd niercelcarcinoom en pazopanib vertoonde onlangs een activiteit als monotherapie bij een vroege fase van longkanker (pre-operatief).

Doel van het onderzoek

Het vergelijken van het therapeutisch voordeel van onderhoud met pazopanib versus placebo na de eerstelijnsbehandeling voor NSCLC.

Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde en geïntegreerde fase II/III-studie uitgevoerd over meerdere centra. De patiënten worden 1:1 gerandomiseerd in twee behandelingsgroepen, waarbij vergelijking tussen placebo en een onderhoudsbehandeling met pazopanib mogelijk wordt gemaakt.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Behandeling met pazopanib of placebo. Gedurende de eerste 2 weken wordt er een dosis van 600 mg per dag gegeven, vervolgens wordt er een dosis van 800 mg toegediend, indien goed verdragen of de dosis wordt verlaagd naar 400 mg, indien er bijwerkingen optreden. Pazopanib of placebo wordt dagelijks oraal toegediend to progressie van de ziekte

Inschatting van belasting en risico

Risico: Bijwerkingen van de pazopanib.

Belasting: De belasting voor de patient is beperkt. Veel van de onderzoeken zouden ook in de reguliere setting gedaan worden, zij het minder frequent.
Aantal bezoeken: Screening (1), Behandelperiode: variable duur, na de eerste 2 weken van 600 mg, elke 4 weken, afsluitend bezoek (1) bij beëindiging van de onderzoeksmedicatie. Vervolgperiode: eerste jaar elke 3 maanden, daarna elke 6 maanden.

Lichamelijk onderzoek (PS, bloeddruk, toxiciteitbeoordeling) en bloedonderzoek wordt bij screening, na de eerste 2 weken van 600 mg en elke 4 weken tijdens behandelperiode en bij stop studiemedicatie uitgevoerd, daarna tijdens elk bezoek in vervolgperiode (NB: de bloeddruk, hematologie en chemie wordt tijdens de eerste cyclus elke week bepaald).

CT-scan/MRI (respons evaluatie) worden tijdens screening gemaakt en bij 6, 14 en 22 weken. Volgende scans worden volgens de richtlijnen van het instituut gemaakt

CRP en QoL (QLQ-C30 en QLQ-LC13) en EQ-5D worden bij screening uitgevoerd en daarna bij 6, 14 en 22 weken.

ECG wordt bij screening gemaakt, na de eerste 2 weken van 600 mg en vervolgens bij 6,14 en 22 weken en daarna bij elke 2 cycli.

EGFR mutatie (dmv IHC) wordt bij screening bepaald.

Contactpersonen

Publiek

European Organisation for Research in Treatment of Cancer (EORTC)

Avenue Mounier 83/11
Brussels B-1200
BE

Wetenschappelijk

European Organisation for Research in Treatment of Cancer (EORTC)

Avenue Mounier 83/11
Brussels B-1200
BE

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)

- 18 jaar of ouder met een levensverwachting van 12 weken of meer
 - WHO PS 0-2: PS 2 wordt beperkt tot 15% van de onderzoeksgroep.
 - Ouderen van meer dan 70 mogen alleen PS 0-1 zijn en worden ook beperkt tot 15%.
 - Fase IIIB- IV (volgens TNM versie VII) recent gediagnosticeerde of teruggekeerde NSCLC (na een chirurgische ingreep of radicale radiotherapie) op basis van cytologie of histologie vóór inductiechemotherapie. Alle histologieën komen in aanmerking. In geval van adjuvante chemotherapie na een vorige chirurgische ingreep is het tijdsinterval vanaf de aanvang van de vorige behandeling tot inductiechemotherapie voor metastatische ziekte 6 maanden.
 - Eventuele eerdere palliatieve radiotherapie dient ten minste 2 weken vóór opname in de studie te zijn voltooid.
 - Eerdere radicale radiotherapie is toegestaan zolang deze langer geleden is dan 6 maanden vanaf de start van de radiotherapie tot de aanvang van de inductiechemotherapie voor metastatische ziekte
 - EGFR wild-type of onbekend (bekende EGFR-mutaties komen niet in aanmerking)
 - Patiënten kunnen al dan niet een meetbare ziekte vertonen bij aanvang zoals gedefinieerd door RECIST
 - Patiënten mogen geen progressie hebben vertoond tijdens de vierde tot zesde cycli van de initiële chemotherapie:
 - Voor patiënten die een meetbare ziekte vertonen: gedocumenteerd radiologisch bewijs van respons (CR, PR of SD) volgens de RECIST 1.1 richtlijnen.
 - Voor patiënten zonder meetbare ziekte: geen symptomatische/klinische progressie
- Tumorevaluatie moet binnen 7-42 dagen na dag 1 van de laatste chemotherapie kuur plaatsvinden (de patient moet 4 tot 6 kuren chemotherapie gekregen hebben) en moet niet progressief zijn.
- Alle evaluaties moeten binnen 3 weken (+ 7 dagen) voor start van de behandeling gedaan worden. Echter hematologie, chemie en klinische symptomen moeten binnen 2 weken (+/- 2 dagen) voor start van de behandeling gedaan worden met uitzondering van kalium dat binnen 72 uur voor randomisatie bepaald moet zijn en dat binnen de labnormaalwaarden moet zijn.
- Adequate beenmergfunctie (ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$, bloedplaatjes $\geq 100 \times 10^9/l$, hemoglobine $\geq 5,6 \text{ mmol/L}$)

- Protrombinetijd (PT) of internationaal genormaliseerde ratio (INR) $\leq 1,2 \times$ de bovengrens van normaal (ULN)
- Partiële tromboplastinetijd (PTT) $\leq 1,2 \times$ ULN
- Adequate leverfunctie ((bilirubine $\leq 1,5 \times$ ULN, SGOT/AST en SGPT/ALT $\leq 2,5 \times$ ULN)
- Adequate nierfunctie:
- Serumcreatinine $\leq 133 \mu\text{mol/l}$.
- Als het serumcreatinine groter is dan $133 \mu\text{mol/l}$: berekende creatinineklaring ≥ 50 ml/min of CrCl bepaald door 24-uren urineafname indien meer dan 50ml/min.
- UPC (urine-proteïneclaring in mg/dl) moet ≤ 1 .
- Als de UPC >1 : er wordt een eiwitanalyse in 24-uren urine uitgevoerd en de patiënt wordt alleen uitgesloten als het eiwitgehalte in de 24-uren urine $> 1,0$ g.
- Klinisch normale hartfunctie
- De hersenmetastasen moeten worden gecontroleerd en de patiënten moeten een PS 0-1 vertonen na 4 tot 6 chemotherapiekuren en ten minste één week na stopzetting van steroïden
- Ontbreken van een psychologische, familiale, sociologische of geografische omstandigheid die de compliantie voor het studieprotocol en het follow-upschema potentieel in het gedrag kan brengen; deze omstandigheden moeten besproken worden met de patiënt voor registratie in de studie
- Voor randomisatie van de patiënt moet er een schriftelijk geïnformeerd toestemmingsformulier ondertekend worden in overeenstemming met de ICH/GCP en de nationale/lokale bepalingen

Anticonceptie

- Een vrouw komt in aanmerking voor deelname aan de studie als ze:
- Geen kinderen kan krijgen (d.w.z. fysiologisch niet in staat is om zwanger te worden), inclusief elke vrouw die: een hysterectomie, een bilaterale oöforectomie (ovariectomie) of een bilaterale afbinding van de eileiders heeft ondergaan, of postmenopauzaal is.
- Patiënten die geen hormoonvervangingstherapie (HRT) ondergaan, moeten gedurende ≥ 1 jaar vrij zijn van menstruatie en ouder zijn dan 45 jaar, OF, in twijfelachtige gevallen, een follikelstimulerende hormoon (FSH)-waarde hebben > 40 mIU/ml en een oestradiolwaarde $< 40\text{pg/ml}$ ($< 140 \text{ pmol/l}$).
- Patiënten die een HRT ondergaan, moeten gedurende ≥ 1 jaar volledig vrij zijn van menstruatie en ouder dan 45 jaar zijn OF een gedocumenteerd bewijs hebben van menopauze op basis van FSH- en oestradiolconcentraties vóór initiatie van HRT.
- Kinderen kan krijgen, inclusief elke vrouw die een negatieve serum-zwangerschapstest heeft vertoond binnen de 2 weken voorafgaand aan de eerste dosis van de studiebehandeling, bij voorkeur zo kort mogelijk bij de eerste dosis, en akkoord gaat met het gebruik van betrouwbare anticonceptie. Aanvaardbare anticonceptiemethodes, indien consistent gebruikt en volgens de bijsluiter van het product en de instructies van de arts, zijn als volgt:
- Een intra-uterien apparaat met een gedocumenteerd falingspercentage van minder dan 1% per jaar.
- Een partner die een vasectomie heeft ondergaan of steriel is vóór deelname van de vrouw aan de studie en de enige seksuele partner voor de vrouw is.
- Anticonceptie met dubbele barrière (condoom met zaaddodende pasta, schuim, zetpil, of film; diafragma met zaaddodende pasta of mannencondoom en diafragma met zaaddodende pasta).

- Vrouwelijke patiënten die borstvoeding geven dienen de borstvoeding stop te zetten vóór de eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel en dienen gedurende de volledige behandelingsperiode en tot 14 dagen na de laatste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel af te zien van borstvoeding.
- Anticonceptieperiode voor zowel mannen als vrouwen: vanaf twee weken voorafgaand aan de toediening van de onderzoeksbehandeling, tijdens de volledige studie en gedurende ten minste één maand na voltooiing of vroegtijdige stopzetting van de studie om eliminatie van de onderzoeksmedicatie te verzekeren.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Bekende EGFR mutaties
- Eerdere TKI of eerdere bevacizumab/cetuximab.(als onderdeel van inductietherapie)
- Andere kwaadaardige aandoening dan niet-kleincellige longkanker in de afgelopen 2 jaar.
- Huidige toxiciteit van een vorige antikankertherapie > Graad 1 (met uitzondering van alopecia) en/of die ernstiger wordt
- Slecht gecontroleerde hypertensie bij aanvang gedefinieerd als een bloeddruk (BP) >140/90

Initiatie of aanpassing van de antihypertensieve medicatie wordt toegestaan voor start van de studie, maar bij alle patiënten moet 2 keer de bloeddruk worden gemeten, waarbij er een minimaal interval van 1 uur tussen moet zitten. De gemiddelde SBP/DBP waarde van elke bloeddrukmeting moet $\leq 140/90$ mmHg zijn, als de patient in aanmerking wil komen voor de studie.

- Cerebrovasculair accident om het even wanneer in het verleden, voorbijgaande ischemische CVA, diep-veneuze trombose (DVT) of longembolie in de afgelopen 6 maanden
- Voorgeschiedenis van klinisch significante gastrointestinale stoornissen, waaronder: malabsorptiesyndroom, zware resectie van de maag of dunne darm die de absorptie van het onderzoeksgeneesmiddel zou kunnen beïnvloeden, actieve maagzweer, bekende intraluminaire metastatische laesie(s) met risico op bloeding, inflammatoire darmziekte, ulceratieve colitis, of andere gastrointestinale aandoeningen met een verhoogd risico op perforatie. Geen voorgeschiedenis van buikfistels, gastrointestinale perforatie, of intra-abdominaal abces in de 28 dagen voorafgaand aan het begin van de studiebehandeling.
- Endobronchiale laesies en/of laesies die grote longaders infiltreren.
- Bewijs van actieve bloeding of bloedingsneiging.
- Hemoptyse in de 6 weken voorafgaand aan de eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel.
- Zware chirurgische ingreep of trauma in de 28 dagen voorafgaand aan de eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel en/of een niet-genezende wonde, fractuur of ulcus.
- Amiodaron in de 6 maanden voorafgaand aan de eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel.
- Bekende onmiddellijke of uitgestelde overgevoeligheidsreactie of idiosyncrasie voor geneesmiddelen die chemisch verwant zijn met pazopanib

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	23-08-2011
Aantal proefpersonen:	60
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Votrient
Generieke naam:	Pazopanib
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-02-2011
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-08-2011
Soort:	Eerste indiening

Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-06-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-08-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-01-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-01-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-06-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-08-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-07-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

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	EUCTR2010-018566-23-NL
CCMO	NL35114.031.11