

Een Fase 3, Multicentrum, Gerandomiseerde, Dubbelblinde, Placebo-Gecontroleerde Studie naar AMG 479 of Placebo in Combinatie met Gemcitabine als Eerstelijnsbehandeling voor Uitgezaaid Adenocarcinoom van de Alvleesklier

Gepubliceerd: 06-12-2010 Laatste bijgewerkt: 04-05-2024

Het primaire doel van het onderzoek is het bepalen of AMG 479 (12 mg/kg en/of 20 mg/kg) in combinatie met gemcitabine de gemiddelde overlevingsduur verbetert in vergelijking met placebo in combinatie met gemcitabine bij patiënten met gemetastaseerd...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON38111

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

GAMMA

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

alvleesklierkanker, gemetastaseerd pancreasadenocarcinoom

Aandoening

aandoening aan de alvleesklier

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Amgen

Overige ondersteuning: Amgen

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Alvleesklier, AMG 479, gemcitabine, IGF-1 Receptor

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire uitkomstmaat van de studie is de gemiddelde overlevingsduur.

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire uitkomstmaten van de studie zijn:

- * Progressie-vrije overleving, mate van overleving na 12 maanden, en na 3, 6, 9, 18, en 24 maanden, objectieve mate van respons, tijd tot ziekteprogressie, duur van respons, mate van ziektecontrole (PR+CR+SD);
- * Individuele incidentie van bijwerkingen, laboratorium abnormaliteiten en immunogeniteit;
- * AMG 479 blootstelling, dosis-intensiteit en PK parameters bij alle patienten;
- * Gemcitabine blootstelling, dosis-intensiteit bij alle patienten, en gemcitabine PK parameters bij een deel van de patienten;
- * De verandering in hepatobiliaire symptomen met behulp van de FACT-Hep Hepatobiliaire subscale (FACT-Hep-HS).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Alvleesklierkanker is de vierde oorzaak van overlijden door kanker bij mannen en vrouwen wereldwijd. Alvleesklierkanker wordt meestal gediagnosticeerd in een vergevorderd stadium, is grotendeels ongevoelig voor de huidige medische therapie, en heeft een gemiddelde 5-jaar overleving van 4%. Adenocarcinoom is de meest voorkomende pancreasmaligniteit. In Nederland is gemcitabine als monotherapie de "standard of care" bij de behandeling van gemetastaseerd adenocarcinoom van de alvleesklier. AMG 479 is een volledig humaan antilichaam (IgG1) tegen humaan IGF-1 Receptor. Behandeling van humane tumoren met AMG 479 alleen of in combinatie met andere anti-kanker therapie zou de tumorgroei en invasie moeten remmen. Resultaten uit eerdere studies suggereren dat AMG 479 in combinatie met gemcitabine de gemiddelde overlevingsduur zou kunnen verbeteren in vergelijking met placebo in combinatie met gemcitabine bij patiënten met gemetastaseerd adenocarcinoom van de alvleesklier. Graag wil ik u hiervoor ook verwijzen naar pagina 17 - 36 van het protocol (Background and Rationale).

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van het onderzoek is het bepalen of AMG 479 (12 mg/kg en/of 20 mg/kg) in combinatie met gemcitabine de gemiddelde overlevingsduur verbetert in vergelijking met placebo in combinatie met gemcitabine bij patiënten met gemetastaseerd adenocarcinoom van de alvleesklier.

De secundaire doelen van het onderzoek zijn:

- * Het evalueren van de progressie-vrije overleving (PFS) volgens RECIST versie 1.1
- * Het evalueren van de mate van overleving na 12 maanden, en na 3, 6, 9, 18, en 24 maanden
- * Het evalueren van de objectieve mate van respons, tijd tot progressie, duur van respons, en mate van ziektecontrole (PR+CR+SD) volgens RECIST versie 1.1
- * Het evalueren van de individuele incidentie van bijwerkingen, significante laboratorium abnormaliteiten, en immunogeniteit
- * Het evalueren van de AMG 479 blootstelling, dosis-intensiteit, and farmacokinetische (PK) parameters en het verrichten van blootstelling-respons analyses voor effectiviteit en veiligheid
- * Het evalueren van de gemcitabine blootstelling, dosis-intensiteit bij alle patiënten, en gemcitabine PK parameters bij een deel van de patiënten
- * Het evalueren van de hepatobiliaire symptomen gerapporteerd door de patient, gemeten met behulp van de FACT Hepatobiliaire Vragenlijst * Hepatobiliaire subscale (FACT-Hep-HS)
- * Het evalueren van de effectiviteit van AMG 479 versus placebo in combinatie met gemcitabine in een verrijkte sub-populatie gedefinieerd door een enkele of samengestelde biomarker (bijvoorbeeld, hoog IGFBP-3 en/of laag IGFBP-2) ten

opzichte van de gemiddelde overlevingsduur

Onderzoeksopzet

Dit is een fase 3, multicentrum, gerandomiseerd, dubbelblind, placebo-gecontroleerd onderzoek. De patienten (n=825) zullen worden gerandomiseerd in een 2:2:1 ratio in een van de drie armen:

- * Arm 1: Placebo plus gemcitabine
- * Arm 2: AMG 479 (12 mg/kg) plus gemcitabine
- * Arm 3: AMG 479 (20 mg/kg) plus gemcitabine

De randomisatie zal worden gestratificeerd op basis van de ECOG performance status (0 of 1) en de aanwezigheid van levermetastasen (Ja of Nee), en op basis van het geografische gebied (U.S., Canada, Australie, West-Europe, of de rest van de wereld).

AMG 479 12 mg/kg, AMG 479 20 mg/kg, en placebo zullen dubbelblind zijn; gemcitabine zal open label zijn. Cycli van gemcitabine plus AMG 479 of gemcitabine plus placebo zullen elke 28 dagen (+/- 3 dagen) worden toegediend door middel van intraveneuze infusie (IV). Gemcitabine 1000 mg/m² zal worden toegediend op dag 1, 8, en 15 van elke 28 daagse cyclus gevolgd door AMG 479 12 mg/kg of AMG 479 20 mg/kg of placebo op dag 1 and 15. De patienten zullen gemcitabine plus AMG 479 of placebo toegediend krijgen tot ziekteprogressie volgens RECIST versie 1.1, onacceptabele toxiciteiten, intrekking van de toestemming, of start van een nieuwe systemische anti-kanker therapie.

Patienten die stoppen met gemcitabine vanwege toxiciteiten of intolerantie die vermoedelijk gerelateerd zijn aan gemcitabine kunnen doorgaan met AMG 479 of placebo. Patienten die stoppen met AMG 479 of placebo vanwege toxiciteiten of intolerantie die vermoedelijk gerelateerd zijn aan AMG 479 kunnen doorgaan met gemcitabine.

Tumor respons meting volgens RECIST v1.1 zal worden verricht door de onderzoeker. De patienten zullen elke 8 weken (+/- 7 dagen) worden geevalueerd voor tumor respons onafhankelijk van de behandelingscyclus tot ziekteprogressie, intrekking van de toestemming of het einde van de studie. Patienten met symptomen die ziekteprogressie suggereren, zullen radiologisch worden geevalueerd voor tumor progressie op het moment dat de symptomen zich voordoen.

Patienten die stoppen met alle protocol specifieke therapieën (bijvoorbeeld AMG 479 of AMG 479-placebo en gemcitabine) zullen elke 3 maanden (+/- 14 dagen) worden gevolgd voor veiligheid, immunogeniteit en PK tijdens de follow up visite op dag 30-33, en voor post-protocol therapy en overleving tot overlijden, intrekking van de toestemming of het einde van de studie. Het einde van de studie zal zijn wanneer alle patienten overleden zijn of 24 maanden na de randomisatie van de laatste patient.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De patienten (n=825) zullen worden gerandomiseerd in een 2:2:1 ratio in een van de drie

armen: > Arm 1: Placebo IV dag 1 en 15 van een 28 daagse cyclus plus gemcitabine 1000 mg/m² IV op dag 1, 8, en 15 van elke 28 daagse cyclus > Arm 2: AMG 479 12 mg/kg IV dag 1 en 15 van een 28 daagse cyclus plus gemcitabine 1000 mg/m² IV op dag 1, 8, en 15 van elke 28 daagse cyclus > Arm 3: AMG 479 20 mg/kg IV dag 1 en 15 van een 28 daagse cyclus plus gemcitabine 1000 mg/m² IV op dag 1, 8, en 15 van elke 28 daagse cyclus

Inschatting van belasting en risico

Vanaf 24 maart 2010 zijn ongeveer 767 proefpersonen behandeld in studies met AMG 479, hetzij alleen, hetzij in combinatie met andere behandelingen. Safety data zijn beschikbaar van 746 subjects. Hieronder staan alle bijwerkingen vermeld (per categorie: zeer vaak, vaak en soms) die tijdens deze studies gemeld zijn en mogelijk in verband kunnen worden gebracht met AMG 479.

Zeer vaak (* 10%, treden op bij 10 of meer op de 100 proefpersonen): vermoeidheid; koude rillingen; lage aantallen bloedplaatjes (dit kan het risico op bloedingen verhogen); misselijkheid.

Vaak (*1% en <10%, treden op bij 1 tot 9 op de 100 proefpersonen): koorts; huiduitslag; braken; verminderde eetlust; gewichtsafname; diarree of verstopping; verlaagd aantal rode bloedcellen (deze cellen vervoeren zuurstof door het lichaam); verlaagd aantal witte bloedcellen (cellen die ontstekingen bestrijden, een verlaagd aantal heeft koorts en ontsteking tot gevolg); verlaagde hoeveelheid magnesium, kalium en schildklierhormoon in het bloed; verhoogde hoeveelheid levereiwitten in het bloed (dit kan wijzen op beschadiging van lever of galblaas); verhoogde bloedsuikerspiegel met een toename van de hoeveelheid glucose in de urine en een toename van zure stoffen in het lichaam hiervoor kan behandeling met medicatie nodig zijn; reacties op de infusie, zoals koude rillingen, verlaagde bloeddruk, verhoogde hartslag, koorts, blozen, zweten, misselijkheid, overgeven en kortademigheid, die op de dag van de infusie optreden; pijn; ontsteking van de slijmvliezen (onder andere in de mond); schimmelinfectie in mond of vagina; zwakte, waaronder spierzwakte; hoofdpijn, waaronder voorhoofdsholte-hoofdpijn; maagpijn (boven- en onderin); haarverlies; duizeligheid; droge mond; abnormale smaaksensatie; jeuk; verhoogde bloeddruk; kortademigheid (ook bij inspanning); ; uitdroging; vochtophoping of zwellingen (onder andere in armen en benen); nachtzweten, zweten.

Soms (<1%, treden op bij minder dan 1 op de 100 proefpersonen): overgevoeligheid voor geneesmiddelen; reactie of pijn op de plaats van infusie; opgezwollen maag; slechte spijsvertering; angst; neusbloeding; ontsteking van de neusholtes; spierspasmen; verhoogde bloeddruk met verlies van evenwicht, krampen en tijdelijke blindheid; verhoogde hoeveelheid ureum, schildklier-stimulerend hormoon en cholesterol in bloed; verlaagde hoeveelheid chloride en natrium in het bloed; kankerzweren in de mond of mondzweren; droge ogen, oogirritatie, roodheid van de ogen of veranderingen in het oppervlak van het oog; moeilijkheden met slikken, pijnlijk slikken; moeite met spreken; moeite met lopen; stijfheid van gewrichten; flauwvallen; erectieproblemen,

verminderde zin in sex; bloedend tandvlees; bloed ophoesten; bloedingen; gedeeltelijk verlies van gehoor; pijn op de borst; verlaagde bloeddruk; snelle of onregelmatige hartslag; verminderde hoeveelheid zuurstof naar de hersenen; verslechterde bloedvoorziening naar de karteldarm; rusteloosheid; verdoofd gevoel en tintelingen (in armen en benen); verminderd reukvermogen; longembolie (bijv. bloedstollingen in de longen); bloedprop in aders van armen of benen; nierfalen; verhoogde hoeveelheid creatinine (wat zou kunnen wijzen op nierschade); verlaagde hoeveelheid suiker in het bloed; zweren, droge huid, roodheid van de huid en rode vlekken; voorbijgaande aanval van ischemie (gevolg van verminderde bloedvoorziening van de hersenen); trillen; stuiptrekking; verwardheid; infectie (waaronder longontsteking); blozen; piepende ademhaling (moeilijke ademhaling), hoesten; nagelproblemen (zachte nagels, abnormale teennagels).

Een van de doeleinden van deze studie is kennis verzamelen over de mogelijke bijwerkingen van AMG 479. De proefpersonen worden tijdens deze studie nauwkeurig door de onderzoeksarts gecontroleerd op eventuele bijwerkingen. Na 50 (ongeveer 20:20:10 per arm) en na 150 patienten (ongeveer 60:60:30 per arm) zal er een DMC safety review plaatsvinden. Daarna zal er elke 6 maanden een DMC safety review plaatsvinden tot de primaire analyse. Patiënten krijgen standaard behandeling (plus eventueel AMG 479). De patiënt kan een therapeutisch effect hebben op AMG 479. Het potentiële voordeel voor deelnemende en of toekomstige patiënten weegt naar onze mening op tegen de belasting en risico's van dit onderzoek.

Contactpersonen

Publiek

Amgen

Minervum 7061
4817 ZK Breda
NL

Wetenschappelijk

Amgen

Minervum 7061
4817 ZK Breda
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)

- Patienten die histologisch of cytologisch bevestigde adenocarcinoom van de alvleesklier hebben
- ECOG score van 0 of 1
- Mannen of vrouwen $\geq$ 18 jaar

Voor een volledig overzicht van alle inclusie criteria wil ik u verwijzen naar het protocol pagina 38 en 39

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Huidige behandeling of voorgaande behandeling voor alvleesklierkanker

Voor een volledig overzicht van alle exclusie criteria wil ik u verwijzen naar het protocol pagina 39 en 40

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel

Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	05-04-2012
Aantal proefpersonen:	19
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	n.v.t.
Generieke naam:	Gemcitabine
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-12-2010
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-08-2011
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-10-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum:	10-11-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-12-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-01-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-02-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-02-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-02-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-03-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-04-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United

(Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 12-04-2012

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 20-08-2012

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

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	EUCTR2010-020398-18-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01231347
CCMO	NL33867.060.10