

Een Open-Label, multi center, gerandomiseerd fase 2 onderzoek ter evaluatie van de veiligheid en werkzaamheid van Cixutumumab in combinatie met of zonder Cisplatine en Pemetrexed als eerstelijnsbehandeling bij patiënten met gevorderde niet-plaveiselcel niet-kleincellig longcarcinoom

Gepubliceerd: 20-04-2011 Laatste bijgewerkt: 27-04-2024

Het primaire doel van dit onderzoek is het evalueren van de hypothese dat toediening van cixutumumab in combinatie met cisplatine en pemetrexed als eerstelijnsbehandeling bij patiënten met gevorderd, niet-squameus niet-kleincellig longcarcinoom (...)

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Diverse en niet plaatsgespecificeerde neoplasmata, benigne
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON38158

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

JAEM (219-390)

Aandoening

- Diverse en niet plaatsgespecificeerde neoplasmata, benigne

Synoniemen aandoening

Longkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Eli Lilly

Overige ondersteuning: Eli Lilly and Company

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Cisplatine, Cixutumumab, Longkanker, Pemetrexed

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Werkzaamheid:

- Progressievrije overleving wordt gedefinieerd als de tijd vanaf de datum van randomisatie tot aan de datum van objectief vastgestelde progressie, gedefinieerd door RECIST v. 1.1, of tot aan overlijden ongeacht de oorzaak, als dat eerder is.
- Het totale responspercentage wordt gedefinieerd als de proportie van alle gerandomiseerde patiënten in een gegeven groep met een meetbare ziekte met de beste respons, met partiële respons (PR) of met complete respons (CR) volgens RECIST v. 1.1.
- De tijd tot aan progressie van de ziekte wordt gedefinieerd als de verstreken tijd in dagen vanaf de datum van randomisatie tot aan de eerste datum van objectieve progressie van de ziekte.
- Verandering in de tumoromvang wordt gedefinieerd als de verandering vanaf de meting bij de uitgangssituatie tot aan de meting aan het einde van cyclus 2,

zoals is beoordeeld met behulp van radiologische beeldvorming. Als na 2 cycli veranderingen in de omvang van de tumor worden waargenomen, wordt voor elke patiënt de log ratio van de tumoromvang bij bezoek 2 ten opzichte van de tumoromvang bij de uitgangssituatie berekend.

- De totale overleving wordt gedefinieerd als de tijd vanaf randomisatie tot aan de datum van overlijden ongeacht de oorzaak.
- De duur van de respons wordt gedefinieerd vanaf het moment waarop voor het eerst wordt voldaan aan de criteria voor tijdbepaling voor bevestigde PR/CR (welke het eerst wordt geregistreerd) tot aan de eerste datum waarop aan de criteria voor progressie van de ziekte wordt voldaan of tot aan overlijden.

Veiligheid:

- Indeling bijwerkingen (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE] v. 4.0)
- Laboratoriumonderzoek (hematologie/klinische chemie)
- Beoordeling van gelijktijdig gebruikte geneesmiddelen
- Lichamelijke onderzoeken/vitale functies

Health Outcomes:

- Voor elke van de LCSS-items: de tijd tot aan verergering van de symptomen wordt gedefinieerd als de tijd vanaf de datum van randomisatie tot aan de eerste datum van verergering.

Farmacokinetiek/farmacodynamiek:

- Standaard farmacokinetische analyse (alleen groep B)
- Farmacodynamische markers: inclusief, maar niet beperkt tot vrije IGF-I,

totale IGF-I, IGFBP-3

Translationeel Research:

- Immunohistochemische analyse: inclusief, maar niet beperkt tot IGF-IR

mutatieanalyse: inclusief, maar niet beperkt tot p53, KRAS, en het aantal

genkopieën van EGFR: methylering van de IGF IR genpromoter (IGFBP 3)

- SNP's (single nucleotide polymorphisms) in IGF-systeemgerelateerde genen

- Analyse van de genexpressie: inclusief, maar niet beperkt tot IGFBP-3,

IGF-IR, insulinerceptor, IGF-I en IGF-II.

Secundaire uitkomstmaten

Niet van toepassing.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Rationale van het onderzoek

Bij meer dan de helft van alle patiënten met niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC) is de ziekte bij presentatie van de patiënt al in een gevorderd stadium. De eerste keus voor patiënten met gevorderd NSCLC is chemotherapie, waarbij gewoonlijk gebruik wordt gemaakt van op platina gebaseerde middelen (cisplatine, carboplatine) in combinatie met andere middelen (inclusief, maar niet beperkt tot paclitaxel, docetaxel, vinorelbine en gemcitabine); door combinatiechemotherapie van dit type kan de verwachte gemiddelde totale overleving (TO) met 10,3 maanden toenemen. Hoewel de levensduur de laatste jaren door de beschikbaarheid van nieuwere middelen is verbeterd waren deze verbeteringen bescheiden en blijven de op platina gebaseerde combinaties van chemotherapie in de meeste landen de pijler voor de behandeling. Bij patiënten met vergevorderde NSCLC is een nadere exploratie van de werkzaamheid van zowel de huidige als de nieuwe behandelingen noodzakelijk.

De combinatie pemetrexed en cisplatine heeft als eerstelijns behandeling bij gevorderde NSCLC een veelbelovende activiteit laten zien. In een fase-3-onderzoek was de werkzaamheid van pemetrexed/cisplatine vergelijkbaar met die van gemcitabine/cisplatine als eerstelijns behandeling bij gevorderde NSCLC, met een totale overleving van 10,3 maanden in beide groepen. Bij patiënten met een andere vorm van NSCLC dan voornamelijk squameuzecelhistologie bleek in een vooraf geplande subsetanalyse pemetrexed/cisplatine statistisch een betere totale overleving te laten zien dan gemcitabine/cisplatine (11,0

maanden versus 10,1 maanden). Op basis van de resultaten van dit onderzoek is pemetrexed in combinatie met cisplatine nu een zorgstandaard voor de eerstelijnsbehandeling van patiënten met lokaal gevorderd of gemetastaseerd NSCLC met niet-squameuze histologie.

De opregulering of overexpressie van insulineachtige groeifactor-I-receptor (IGF-IR), vaak in harmonie met overexpressie van IGF-liganden, kan leiden tot potentiëring van de receptorsignalering en tot versterking van de celproliferatie en overleving. Als gevolg hiervan is het zich richten op en het remmen van de IGF-IR-route een aantrekkelijke therapeutische strategie tegen kanker. Cixutumumab heeft een hoge affiniteit voor IGF-IR en werkt als antagonist van ligandbinding en signaaltransductie van IGF-I en IGF-II. In NSCLC-xenograftmodellen toonde cixutumumab in combinatie met pemetrexed plus cisplatine in vergelijking met alleen pemetrexed plus cisplatine een statistisch significante stijging van de antitumoractiviteit. Dus kan de toevoeging van cixutumumab aan de combinatietherapie cisplatine en pemetrexed voor de behandeling van patiënten met gevorderde NSCLC resulteren in een betere uitkomst voor patiënten.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van dit onderzoek is het evalueren van de hypothese dat toediening van cixutumumab in combinatie met cisplatine en pemetrexed als eerstelijnsbehandeling bij patiënten met gevorderd, niet-squameus niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC) een beter resultaat geeft dan cisplatine en pemetrexed, wat wordt bepaald op basis van de progressievrije overleving (PVO).

De secundaire doeleinden van het onderzoek zijn:

- evalueren van de hypothese dat wanneer cixutumumab wordt gegeven in combinatie met cisplatine en pemetrexed dit een beter resultaat geeft dan alleen cisplatine en pemetrexed, wat wordt bepaald op basis van:
 - o het objectieve responspercentage (ORP)
 - o de tijd tot aan progressie van de ziekte (TTPZ)
 - o een verandering in de omvang van de tumor (VOT)
 - o de totale overleving
 - o de duur van de respons
- beoordelen van het veiligheidsprofiel van cixutumumab als het wordt toegediend in combinatie met cisplatine en pemetrexed
- beoordelen van het farmacokinetisch profiel van cixutumumab (alleen groep B)
- beoordelen van de immunogeniciteit van cixutumumab (alleen groep B)
- beoordelen van het farmacodynamisch profiel van cixutumumab, inclusief:
 - o potentiële surrogaten van de farmacodynamische activiteit van cixutumumab, inclusief, maar niet beperkt tot vrije IGF-I, totale IGF-I, IGFBP-3
- beoordelen van de tijd tot aan verergering van de symptomen (TVS) gemeten met behulp van de scores op de LCSS (Lung Cancer Symptom Scale) (alleen patiëntenschaal)

De extra verkennende biomarkerdoelen van het onderzoek zijn als volgt:

- Karakteriseren van enkel-nucleotide polymorfismen, DNA-mutaties, RNA-analyse en variantie in het aantal kopieën van IGF-IR en andere routegeërelateerde genen, die relevant zijn voor de veiligheid, de werkzaamheid en het werkingsmechanisme van cixutumumab bij kiembaan-DNA en -weefsel; en
- onderzoeken van de associatie tussen biomarkers en klinische uitkomst

Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerd fase-2-onderzoek met open label dat in meerdere centra wordt uitgevoerd, waarin patiënten met gevorderd niet-squameus NSCLC cisplatine en pemetrexed, met of zonder cixutumumab ontvangen als eerstelijns therapie. Ongeveer 220 patiënten worden in een ratio van 1:1 als volgt gerandomiseerd aan 1 van 2 behandelgroepen:

- Groep A - elke 21 dagen cisplatine 75 mg/m² en pemetrexed 500 mg/m²
- Groep B - elke 21 dagen cisplatine 75 mg/m² en pemetrexed 500 mg/m² plus cixutumumab 20 mg/kg.

De randomisatie wordt gestratificeerd aan de hand van geslacht, rookgedrag en de prestatiestatus volgens de Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). Na staken van de behandeling met cisplatine (maximaal 4 tot 6 cycli) kan als volgt worden doorgedaan met de onderhoudstherapie:

- Groep A - elke 21 dagen pemetrexed 500 mg/m²
- Groep B - elke 21 dagen pemetrexed 500 mg/m² plus cixutumumab 20 mg/kg.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Ongeveer 220 patiënten worden in een ratio van 1:1 als volgt gerandomiseerd aan 1 van 2 behandelgroepen:

- Groep A - elke 21 dagen cisplatine 75 mg/m² en pemetrexed 500 mg/m²
- Groep B - elke 21 dagen cisplatine 75 mg/m² en pemetrexed 500 mg/m² plus cixutumumab 20 mg/kg.

De randomisatie wordt gestratificeerd aan de hand van geslacht, rookgedrag en de prestatiestatus volgens de Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). Na staken van de behandeling met cisplatine (maximaal 4 cycli) kan als volgt worden doorgedaan met de onderhoudstherapie:

- Groep A - elke 21 dagen pemetrexed 500 mg/m²
- Groep B - elke 21 dagen pemetrexed 500 mg/m² plus cixutumumab 20 mg/kg.

Inschatting van belasting en risico

Een uitgebreide lijst van bijwerkingen van cixutumumab is opgenomen in bijlage 2 van de patiënteninformatie. Heel vaak voorkomende bijwerkingen zijn zijn: een gebrek aan energie en hogere bloedsuikerwaarden.

Verder zouden patiënten ongemak kunnen ondervinden tijdens de onderzoeksprocedures: bloedafnames, MRI-scan, CT-scan. Wij verwijzen u naar bijlage 2 van de patiënten informatie voor een uitgebreider overzicht van mogelijke ongemakken van deze procedures.

Contactpersonen

Publiek

Eli Lilly

Lilly Corporate Center 1
Indianapolis Indiana 46285
US

Wetenschappelijk

Eli Lilly

Lilly Corporate Center 1
Indianapolis Indiana 46285
US

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 moeten minimaal 18 jaar oud zijn en gediagnosticeerd zijn met histologisch of cytologisch bevestigd stadium IV (AJCC editie 7) niet-squameus NSCLC. Patiënten moeten een meetbare of niet-meetbare ziekte hebben gebaseerd op RECIST v. 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, Version 1.1), en moeten een ECOG-status van 0 of 1 hebben, terwijl ook het bloed, de coagulatie en de orgaanfunctie in orde moeten zijn. Patiënten moeten een nuchtere glucosewaarde in serum hebben van < 125 mg/dl of ULN en een hemoglobinewaarde van A1C ≤ 6%.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Patiënten mogen geen niet-gereguleerde bijkomende ziekte, leptomeningeale ziekte of actieve infectie hebben waarvoor parenterale therapie noodzakelijk is.

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:	23-01-2012
Aantal proefpersonen:	10
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Cisplatine
Generieke naam:	N/A
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Cixutumumab
Generieke naam:	N/A
Soort:	Geneesmiddel

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

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-04-2011
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-05-2011
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-05-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-06-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-06-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-07-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-09-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-11-2011

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-04-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-06-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-07-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-11-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-12-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)

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

ClinicalTrials.gov

CCMO

ID

EUCTR2010-024014-60-NL

NCT01232452

NL34880.028.11