

Een fase II-onderzoek naar een humaan monoklonaal antilichaam gericht tegen PDGFR α (IMC-3G3) bij eerder behandelde patiënten met niet-resectabele en/of gemetastaseerde gastro-intestinale stromatumoren (GIST)

Gepubliceerd: 12-05-2011 Laatste bijgewerkt: 29-04-2024

De primaire doelstelling van dit onderzoek is het evalueren van een tumorrespons bestaande uit stabiele ziekte (*stable disease*; SD) gedeeltelijke response, of volledige response na 12 weken (volgens RECIST 1.1 criteria) na 12 weken bij behandeling...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Maagdarmselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd NEG
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON38170

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

IMCL CP15-1008 (625/024)

Aandoening

- Maagdarmselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd NEG
- Maagdarmselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

niet-resectabele en/of gemetastaseerde gastro-intestinale stromatumoren; tumor in het maag-darmsel

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Imclone Systems

Overige ondersteuning: ImClone Systems

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Anti-PDGFR&alfa, GIST, IMC-3G3

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De werkzaamheidsbeoordelingen zullen bestaan uit beeldvormend onderzoek en tumormetingen/beoordelingen van de ziekterespons overeenkomstig RECIST 1.1, om de 6 weken ($\pm$ 3 dagen) na de eerste dosis van de onderzoeksmedicatie totdat progressie van de ziekte is gedocumenteerd.

Secundaire uitkomstmaten

Veiligheidsbeoordelingen:

De veiligheid zal worden geëvalueerd op basis van gerapporteerde bijwerkingen, lichamelijk onderzoek, ecg's en klinisch-laboratoriumtesten. De bijwerkingen worden gecodeerd conform de Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA®) en worden gegradeerd volgens de NCI-CTCAE, versie 4.03. Toxiciteit bij klinisch-laboratoriumtesten zal met de NCI-CTCAE criteria, versie 4.03, worden gegradeerd.

Farmacokinetische beoordelingen:

Er zullen bloedmonsters worden afgenomen voor onderzoek van het farmacokinetische gedrag van IMC 3G3, waarbij extensievere bemonstering zal plaatsvinden voor 10 patiënten van elke cohort die met de tweede inclusiefase

doorgaat. De farmacokinetische parameters zullen met behulp van een non-compartmentmodel worden geschat; parameters die worden gerapporteerd, zijn onder andere C_{max}, AUC_{0-inf}, t_{1/2}, Cl en V_{ss}.

Farmacodynamische beoordelingen:

Er zullen monsters worden afgenomen voor niet-farmacogenetisch biomarkeronderzoek. Exploratieve biomarkeranalyses in volbloed zullen potentieel relevante biomarkers van de farmacodynamische activiteit van IMC-3G3 omvatten, bestaande uit PDGF en VEGF en andere factoren die met PDGFR α verband houden. Daarnaast zullen ook weefselmonsters van de primaire of gemetastaseerde tumor, die vóór de start van de behandeling worden ingediend, op biomarkers worden geëvalueerd; zo zal onder andere analyse plaatsvinden van PDGFR α -expressie en van andere factoren die met PDGFR α verband houden.

Beoordelingen van de immunogeniciteit:

Tijdens het hele onderzoek worden bij alle onderzochtpatiënten op gespecificeerde tijdstippen bloedmonsters afgenomen voor de beoordeling van antistoffen tegen IMC-3G3 (immunogeniciteit). Tevens zal er voor patiënten die een infusiereactie op IMC-3G3 krijgen, alles aan worden gedaan om zo dicht mogelijk bij het begin van de gebeurtenis, ten tijde van de verdwijning van de gebeurtenis en 30 dagen na de gebeurtenis een bloedmonster te verkrijgen voor immunogeniciteitsonderzoek.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Gastro-intestinale stromatumoren (GIST) zijn een type mesenchymale tumoren die specifiek voor het maag-darmstelsel zijn. In de laatste twee decennia is het aantal meldingen van GIST sterk gestegen, omdat de bekendheid met deze vorm van kanker is toegenomen; GIST is klinisch maligne bij 20-25% van de patiënten bij wie de maag is aangedaan en bij 40-50% van de patiënten bij wie de dunne darm is aangedaan. Chirurgische resectie is de optimale behandeling van primaire GIST zonder tekenen van metastasen. Vaak komen de tumoren, ook als ze volledig zijn geresecteerd, echter binnen 5 jaar terug. Vóór de komst van de doelgerichte moleculaire behandeling waren er bovendien relatief weinig niet-operatieve behandelopties beschikbaar voor patiënten met deze vorm van kanker.

Conventionele cytotoxische chemotherapie was doorgaans met een responspercentage van 5% of minder geassocieerd, terwijl de mediane overleving voor patiënten met gemetastaseerde/niet-resectabele GIST slechts 5-12 maanden was.

Sinds het jaar 2000 wordt met gebruik van imatinib in de behandeling van niet-resectabele of gemetastaseerde GIST een relevante klinische winst verkregen, waarmee de mediane totale overleving (OS) in de buurt van de 5 jaar komt. Onlangs is sunitinib op de markt gekomen als voorkeursbehandeling voor patiënten met GIST die refractair voor imatinib zijn geworden. Imatinib en sunitinib zijn op dit moment als monotherapie toegelaten voor de behandeling van niet-resectabele of gemetastaseerde GIST, respectievelijk als eerste en tweede geneesmiddel. Imatinib is tevens wereldwijd door registratieautoriteiten goedgekeurd als adjuvante behandeling na resectie van de primaire GIST met een aanzienlijk risico op recidivering, omdat substantiële verbetering van het recidievrije interval is gedocumenteerd voor imatinib.

Bij 5-10% van niet-resectabele of gemetastaseerde GIST is er echter sprake van niet-verworven PDGFR-alfa-activerende (PDGFR α -activerende) mutaties in interne kinasedomeinen. Van deze patiënten reageert slechts ongeveer een derde op de geregistreerde geneesmiddelen (imatinib en sunitinib), en geen van deze geneesmiddelen is met klinische winst geassocieerd bij patiënten met de D842V PDGFR α -mutatie. Daarom bedraagt de mediane progressievrije overleving (PFS) bij patiënten met deze en vergelijkbare mutaties slechts ongeveer 6 weken, ondanks alle behandelingen die momenteel beschikbaar zijn. Er zijn nieuwe geneesmiddelen nodig voor patiënten met GIST en dit type mutatie, en voor patiënten bij wie de ziekte refractair wordt voor zowel imatinib als sunitinib.

IMC 3G3 is een IgG1 monoklonaal antilichaam dat met hoge affiniteit aan PDGFR α bindt. In preklinisch onderzoek bleek IMC-3G3 in xenograft-sarcoommodellen met groeiremming geassocieerd te zijn. IMC 3G3 blokkeert mogelijk de door de constitutief actieve PDGFR α -mutatie aangestuurde signalering, als gevolg van de bewezen internalisatie/downmodulatie van de oppervlaktereceptor, en zou daardoor werkzaam kunnen zijn ondanks een groeistimulerende mutatie die bij GIST invloed op het interne kinasedomein heeft.

Op basis van fase I-resultaten zal met de IMC 3G3-infusies van 15 mg/kg of 20 mg/kg om de week naar verwachting de gewenste minimale concentratie van het geneesmiddel worden bereikt of overschreden, zodat de kans toeneemt dat patiënten aan een effectieve geneesmiddelspiegel worden blootgesteld, zonder

dat de veiligheid van de patiënten in gevaar komt.

Doel van het onderzoek

De primaire doelstelling van dit onderzoek is het evalueren van een tumorrespons bestaande uit stabiele ziekte (*stable disease*; SD) gedeeltelijke response, of volledige response na 12 weken (volgens RECIST 1.1 criteria) na 12 weken bij behandeling met IMC-3G3, in 2 separate cohorten die moleculair verschillende subgroepen vertegenwoordigen van patiënten met GIST die al eerder werden behandeld: cohort 1 bestaat uit patiënten met GIST die PDGFR α -mutaties (D842V en andere) herbergen, terwijl cohort 2 patiënten met GIST omvat die geen PDGFR α -mutaties herbergen.

Verkennde analyses in volbloed zullen potentieel relevante biomarkers van de farmacodynamische activiteit van IMC-3G3 omvatten, bestaande uit PDGF, VEGF en andere factoren die met PDGFR α verband houden. De exploratie van biomarkers omvat ook de analyse van tumormonsters op expressie van PDGFR α en analyses van andere factoren die met PDGFR α verband houden. De associaties tussen exploratieve biomarkers en klinische uitkomsten (PFS, ORR, OS etc.) zullen worden geëvalueerd.

Onderzoeksopzet

In dit open-label, tweefasische, multicentrische, multinationale fase II-onderzoek krijgen de patiënten intraveneus IMC 3G3 20 mg/kg om de 14 dagen (één cyclus). Om de 6 weken ($\pm$ 3 dagen) wordt bij de patiënten de tumorrespons beoordeeld. Alle patiënten blijven met de behandeling doorgaan totdat radiografisch ziekteprogressie is gedocumenteerd, de patiënt overlijdt of onverdraagbare toxiciteit optreedt, of tot de patiënt voldoet aan andere criteria om met de behandeling te stoppen.

In het onderzoek wordt een tweefasische, optimale opzet volgens Simon met 2 cohorten toegepast. Tijdens fase 1 zullen in elke cohort (1 en 2) patiënten worden opgenomen totdat 8 evalueerbare patiënten (gedefinieerd in de rubriek *Statistische methoden* van de synopsis) zijn geïnccludeerd. Indien 2 of minder (van de 8 evalueerbare) patiënten in een cohort 12 weken na de eerste dosis een respons van SD of beter (op basis van RECIST 1.1) hebben, zal die cohort worden opgeheven. Indien 3 of meer van de eerste 8 evalueerbare patiënten in een cohort na 12 weken een respons van SD of beter hebben, zal die cohort verdergaan met een tweede fase van inclusie, waarin nog eens 24 patiënten worden opgenomen, zodat er in totaal minimaal 32 evalueerbare patiënten zijn. Indien in deze uitgebreide cohort na 12 weken meer dan 15 patiënten met een respons van SD of beter worden gezien, zal het geneesmiddel in overweging worden genomen voor verder onderzoek.

Onderzoeksproduct en/of interventie

IMC-3G3: injectie voor intraveneus (i.v.) gebruik, die wordt geleverd in 500 mg/50 ml flacons

voor eenmalig gebruik met 10 mg/ml van het testproduct in histidinebuffer en die als een i.v. infusie van 20 mg/kg om de 14 dagen aan patiënten wordt toegediend.

Inschatting van belasting en risico

Een uitgebreide lijst van bijwerkingen van IMC-3G3 is opgenomen in bijlage 2 van de patienteninformatie. Heel vaak voorkomende bijwerkingen (ten minste 10% van de patienten) zijn: Vermoeidheid en een allergische reactie. Vaak voorkomende bijwerkingen (1-10% van de patienten) zijn: Trombocytopenie (laag aantal bloedplaatjes), Obstipatie, Diarree, Misselijkheid, Braken, Koude rillingen, Koorts, Hoofdpijn, Verhoogde leverfunctiewaarden en Matig-ernstige bloeding in de levertumor van een patiënt

Verder zouden patienten ongemak kunnen ondervinden tijdens de onderzoeksprocedures: Bloed afnames, geven van urine, MRI, CT scan, contrastvloeistof voor MRI en CT scans. Wij verwijzen u naar bijlage 2 van de patienteninformatie voor een uitgebreider overzicht van mogelijke ongemakken van deze procedures.

Contactpersonen

Publiek

Imclone Systems

33 ImClone Drive
Branchburg, NJ 08876
US

Wetenschappelijk

Imclone Systems

33 ImClone Drive
Branchburg, NJ 08876
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)

1. De patiënt heeft een histologisch of cytologisch bevestigde, niet-resectabele en/of gemetastaseerde GIST.
2. De patiënt heeft meetbare ziekte (op basis van RECIST, versie 1.1).
3. De patiënt heeft gedocumenteerde objectieve progressie na behandeling met ten minste zowel imatinib als sunitinib of kan deze behandeling niet verdragen.
4. De *Eastern Cooperative Oncology Group*(ECOG)-performancestatus van de patiënt is 0 tot 2.
5. De patiënt heeft ofwel:
 - a. eerdere resultaten van KIT- en PDGFR α -mutatieonderzoek die voldoen aan de analysecriteria zoals gedefinieerd voor de analyse van deze mutaties tijdens het onderzoek (moet door de centrale beoordelaar van het onderzoek worden bevestigd) en tumorweefsel (van de primaire of de gemetastaseerde tumor [cytologie is niet acceptabel]) dat binnen 30 dagen na de eerste dosis van de onderzoeksmedicatie voor analyse kan worden ingediend; of
 - b. indien geen eerdere resultaten van KIT- en PDGFR α -mutatieonderzoek beschikbaar zijn of indien deze resultaten niet aan bovengenoemde analysecriteria voldoen, moet uiterlijk 28 dagen vóór de eerste dosis van de onderzoeksmedicatie tumorweefsel (van de primaire of de gemetastaseerde tumor [cytologie is niet acceptabel]) worden ingediend voor genetisch onderzoek. De resultaten van het centrale laboratorium moeten vóór de inclusie van de patiënt beschikbaar zijn.
6. De leeftijd van de patiënt is bij de registratie ≥ 18 jaar.
7. De patiënt heeft een toereikende hematologische functie, gedefinieerd als: absoluut aantal neutrofielen (ANC) $\geq 1500/\mu\text{l}$, hemoglobine $\geq 9,0$ g/dl (5,58 mmol/l), aantal bloedplaatjes $\geq 100,000/\mu\text{l}$, bepaald binnen 2 weken vóór de registratie.
8. De patiënt heeft een toereikende leverfunctie, gedefinieerd als: totaal bilirubine $\leq 1,5$ mg/dl (25,65 $\mu\text{mol/l}$), en aspartaataminotransferase (AST) en alanine-aminotransferase (ALT) $\leq 3,0 \times$ bovengrens van normaal (ULN).
9. De patiënt heeft een toereikende nierfunctie (serumcreatinine $\leq 1,5 \times$ de institutionele ULN, of berekende creatinineklaring ≥ 45 ml/min).
10. De patiënt heeft een toereikende stollingsfunctie gedefinieerd als: international normalized ratio (INR) $\leq 1,5$ en partiële tromboplastinetijd (PTT) $\leq 5 \times$ ULN, indien de patiënt niet met anticoagulantia wordt behandeld. Patiënten die volledig gedoseerde

antistolling krijgen, moeten op een vaste dosis van het orale anticoagulans of de laagmoleculaire heparine staan, een therapeutische INR hebben, geen actieve bloeding (gedefinieerd als een bloeding binnen 14 dagen vóór de eerste dosis van de onderzoeksmedicatie) hebben en geen pathologische aandoening hebben die een hoog risico op een bloeding met zich meebrengt (bijv. een tumor waarbij grote vaten betrokken zijn en bekende varices).

11. Omdat de teratogeniciteit van IMC-3G3 niet bekend is, moeten vrouwen die kinderen kunnen krijgen en seksueel actieve mannen ermee instemmen om voorafgaand aan de opname in het onderzoek en minimaal 12 weken na de laatste dosering IMC-3G3 adequate anticonceptie (hormonale of barrièremethode; onthouding) toe te passen.

12. Bij de patiënt moeten alle klinisch relevante toxische effecten van eerdere locoregionale behandelingen, chirurgie, chemo-embolisatie of andere antikankerbehandelingen zijn verminderd tot graad ≤ 1 volgens de National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE), versie 4.03. De uitzondering voor deze effecten betreft gebeurtenissen die betrekking hebben op de laboratoriumwaarden die elders in deze inclusiecriteria worden genoemd (zo komt bijvoorbeeld volgens criterium nr. 7 een patiënt met hemoglobine $\geq 9,0$ g/dl [5,58 mmol/l] in aanmerking voor deelname aan dit onderzoek, terwijl deze waarde in NCI-CTCAE versie 4.03 als graad 2-anemie wordt gedefinieerd).

13. De patiënt heeft een levensverwachting van ≥ 3 maanden.

14. De patiënt heeft ondertekende, geïnformeerde toestemming gegeven.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. De patiënt heeft onbehandelde metastasen in het centrale zenuwstelsel en is als gevolg daarvan klinisch instabiel wat het neurologische functioneren betreft. Patiënten komen in aanmerking voor deelname als ze aan de volgende voorwaarden voldoen: a) chirurgische resectie die minstens 4 weken voor de registratie werd verricht; b) er zijn minstens 4 weken verstreken sinds de voltooiing van craniale bestraling (radiotherapie van de hele hersenen, focale radiotherapie, stereotactische radiochirurgie); c) er zijn minstens 4 weken verstreken sinds de laatste steroïdtoediening; en d) metastasen in het centrale zenuwstelsel zijn stabiel.

2. De patiënt heeft een geschiedenis van een andere primaire kanker, met uitzondering van a) curatief gereseceerde non-melanoomhuidkanker; b) curatief behandeld carcinoma in situ; of c) een andere primaire solide tumor die in opzet curatief is behandeld, zonder dat bekende actieve ziekte aanwezig is en zonder dat de patiënt gedurende de laatste 3 jaar voorafgaand aan de opname in het onderzoek behandeld is.

3. De patiënt heeft een behandeling binnen 14 dagen vóór de registratie ontvangen met een klinische trial met een onderzoeksgeneesmiddel of niet-geregistreerd gebruik van een geneesmiddel of apparaat (anders dan het onderzoeksgeneesmiddel dat in dit onderzoek wordt gebruikt), of gelijktijdig opgenomen in een ander type medisch onderzoek dat wetenschappelijk of medisch niet compatibel met dit onderzoek wordt geacht.

4. De patiënt krijgt gelijktijdig een andere behandeling tegen kanker, waaronder een andere vorm van chemotherapie, immunotherapie, hormonale therapie, radiotherapie, doelgerichte (*targeted*) therapie, chemo-embolisatie of behandeling met een experimenteel middel.

5. De patiënt moet in de loop van het onderzoek een electieve of geplande grote chirurgische

ingreep ondergaan.

6. De patiënt heeft een intercurrente ziekte die niet onder controle is, waaronder (maar niet beperkt tot) aanhoudende of actieve infectie waarvoor parenterale antibiotica nodig zijn, symptomatisch congestief hartfalen, ernstige myocardinsufficiëntie, klinisch relevante cardiale aritmie, of een psychiatrische ziekte/sociale situaties die compliantie aan de onderzoeksvereisten zouden beperken.

7. De patiënt heeft binnen 6 maanden voorafgaand aan de opname in het onderzoek angioplastiek of cardiale stentplaatsing ondergaan of instabiele angina pectoris of een myocardinfarct gehad.

8. De patiënt heeft een bekende infectie met het humaan immunodeficiëntievirus (hiv).

9. De patiënt heeft binnen 28 dagen vóór de registratie een grote operatie ondergaan.

10. De patiënt is een vrouw die zwanger is of borstvoeding geeft.

11. De patiënt heeft een bekende allergie voor een van de bestanddelen van de medicatie.

12. De patiënt heeft een geschiedenis van allergische reacties die worden toegeschreven aan verbindingen van chemische of biologische aard die lijken op die van IMC-3G3.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	23-08-2011
Aantal proefpersonen:	3
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
--------	--------------

Merknaam: IMC-3G3
Generieke naam: NA

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-05-2011
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-08-2011
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-04-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-05-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-07-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)

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	EUCTR2010-022560-12-NL
CCMO	NL36622.058.11