

Fase II open multicenter gerandomiseerd onderzoek naar de werkzaamheid en veiligheid van GSK1120212 in vergelijking met docetaxel als 2e lijnsbehandeling van patiënten met lokaal gevorderde of uitgezaaide niet-kleincellige longkanker, stadium IV en mutaties (KRAS, NRAS, BRAF, MEK1) (MEK114653)

Gepubliceerd: 29-07-2011 Laatste bijgewerkt: 28-04-2024

Primair: progressievrije overleving in de GSK1120212-groep in vergelijking met de docetaxelgroep. Secundair: veiligheid en verdraagbaarheid, responspercentage, responsduur, totale overleving, PK.

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

Samenvatting

ID

NL-OMON38298

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

MEK114653

Aandoening

- Luchtwegneoplasmata

Synoniemen aandoening

niet-kleincellige longkanker; NSCLC

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: GlaxoSmithKline

Overige ondersteuning: GlaxoSmithKline BV

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: docetaxel, GSK1120212, NSCLC, tweede lijn

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

Progressievrije overleving.

Secundaire uitkomstmaten

Bijwerkingen, responspercentage, responsduur, totale overleving, PK.

Toelichting onderzoek**Achtergrond van het onderzoek**

In de VS werden in 2010 220.000 (NL: 9.000) nieuwe gevallen van longkanker en 150.000 doden verwacht. De ziekte levert daarmee de grootste bijdrage aan overlijden t.g.v. kanker. Niet-kleincellige longkanker (NSCLC) is verreweg de belangrijkste vorm (85%). Als 1e lijns behandeling van gevorderde of gemetastaseerde NSCLC worden doorgaans 4-6 kuren platinumbevattende chemotherapie gegeven. Tot de 2e lijns mogelijkheden behoort monotherapie met pemetrexed, erlotinib of docetaxel. De keuze wordt gebaseerd op de voorgaande behandeling en het prestatievermogen van de patiënt. Het effect van deze 2e lijns behandeling is doorgaans teleurstellend met een respons van $\leq 10\%$. Daarom bestaat er een grote medische behoefte aan meer werkzame nieuwe behandelingen. Er is wezenlijke voortgang geboekt bij de kennis van de moleculaire pathologie van NSCLC. Bepaalde subpopulaties van patiënten zijn geïdentificeerd en nieuwe doelgerichte behandelingen (*targeted therapies*) zijn ontwikkeld, die gericht zijn tegen kankerspecifieke eigenschappen voor groei en overleving van de kankercel. Het concept, dat gerichte therapie in een moleculair bepaalde

populatie NSCLC-patiënten kan leiden tot een betere respons en tot betere behandeling met minder bijwerkingen, is recent aangetoond in IPASS fase III trial met gefitinib.

De KRAS-mutatie behoort tot de meest frequente genetische afwijkingen in NSCLC en komt voor bij een subpopulatie met omschreven klinische karakteristieken. De mutatie komt vaker voor bij patiënten die roken/gerookt hebben en gaat, in geval van NSCLC, samen met een slechtere prognose. Gebleken is dat KRAS en EGFR mutaties niet samen voorkomen. EGFR-TKIs zijn dan ook geen middelen van keuze voor de 2e lijns behandeling van NSCLC patiënten met een KRAS mutatie.

Gegeven het feit dat 2e lijns behandelopties bij KRAS-mutante NSCLC beperkt zijn tot chemotherapie met 1 middel en dat retrospectieve gegevens erop wijzen dat deze chemotherapie (nog) minder effectief is bij patiënten met een mutatie in het RAS/RAF/MAPK signal transduction pathway, is er dus een dringende behoefte aan klinische gegevens over nieuwe gerichte behandelingen op dit gebied, zoals de MEK-remmer GSK1120212.

Doel van het onderzoek

Primair: progressievrije overleving in de GSK1120212-groep in vergelijking met de docetaxelgroep. Secundair: veiligheid en verdraagbaarheid, responspercentage, responsduur, totale overleving, PK.

Onderzoeksopzet

Multicenter gerandomiseerd open fase II onderzoek met parallelle groepen.

Randomisatie (2:1) naar behandeling met:

1. GSK1120212, 2 mg oraal dagelijks
2. Docetaxel 75 mg/m² i.v. elke 3 weken.

Behandelduur tot ziekteprogressie. Daarna mogelijkheid to cross-over.

Follow-up voor overleving.

Stratificatie naar KRAS-mutatie, geslacht en voorgaande beste respons.

Ca. 120 patiënten met KRAS mutatie en 21 patiënten met NRAS, BRAF, MEK1 mutatie. Ca. 500 patiënten te screenen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Behandeling met GSK1120212 of docetaxel.

Inschatting van belasting en risico

Risico: Bijwerkingen van studiemedicatie.

Belasting: Studieduur varieert (tot ziekteprogressie). Belasting in vergelijking met standaardbehandeling:

Screening (1 bezoek, ca 6 uur). Consulten dag 8 en 15 van 1e kuur (0,5 en 4-8 uur).

Bloedonderzoek: frequentie niet afwijkend, hoeveelheid groter (ca. 10-20

ml/keer).

Oogonderzoek: bij screening en op indicatie tijdens de studie.

ECG: elke 9 weken.

Echocardiogram of MUGA scan: elke 9 weken.

Tumormetingen: niet frequenter (elke 6 weken), maar bij screening wel uitgebreider (CT scan van buik en bekken en CT/MRI van hersenen zijn voor studie vereist).

Optionele substudies: farmacogenetisch onderzoek (10 ml bloed), biomarkeronderzoek (eerder afgenomen tumorweefsel), biomarkeronderzoek (extra tumorbiopsie na afloop onderzoeksbehandeling).

Contactpersonen

Publiek

GlaxoSmithKline

Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
NL

Wetenschappelijk

GlaxoSmithKline

Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
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)

- Mannen en vrouwen, 18 jaar en ouder.
- Histologisch/cytologisch bevestigd adenocarcinoom stadium IIIBwet (met bevestigd maligne pleuravocht) of IV NSCLC met een KRAS, NRAS, BRAF of MEK1 mutatie.
- Gedocumenteerde tumorprogressie na 1e lijns cisplatinum bevattende chemotherapie voor gevorderde/gemetastaseerde NSCLC.
 - a. Erlotinib onderhoudsbehandeling na de cisplatinum bevattende 1e lijns behandeling is toegestaan.
 - b. Pemetrexed onderhoudsbehandeling is alleen toegestaan na een 1e lijns behandeling met cisplatin of carboplatin en pemetrexed.
 - c. Eerdere 2e lijns behandeling is niet toegestaan.
- Meetbare ziekte.
- ECOG performance status 0-1.
- Veilige anticonceptie voor mannelijke deelnemers met een partner die zwanger kan worden en vrouwelijke deelnemers die zwanger kunnen worden.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Andere maligniteit. Zie protocol voor uitzonderingen.
- CNS manifestaties.
- Behandeling met een BRAF of MEK-remmer of docetaxel (monotherapie of combinatietherapie).
- Anti-kanker therapie in de laatste 3 weken.
- Vroegere of huidige aanwijzingen/risico voor occlusie netvliesvene of centrale ernstige retinopathie. Zie protocol voor details.
- Vroeger of huidig verhoogd CVS risico.
- Bekend met HIV, hepatitis B-C.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd

Blindering:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	07-11-2011
Aantal proefpersonen:	15
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	GSK1120212
Generieke naam:	GSK1120212
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Taxotere
Generieke naam:	docetaxel
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-07-2011
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-09-2011
Soort:	Eerste indiening
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:	20-04-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-11-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-12-2012
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
Ander register	Clinicaltrials.gov, registratienummer n.n.b.
EudraCT	EUCTR2011-000634-11-NL
CCMO	NL37547.042.11