

# Een gerandomiseerde, open-label fase II multicenter studie ter evaluatie van de werkzaamheid van orale Everolimus alleen of in combinatie met Pasireotide LAR im in geavanceerde progressieve pancreatische neuroendocriene tumoren (PNET) - De COOPERATE II studie

Gepubliceerd: 16-08-2011 Laatste bijgewerkt: 28-04-2024

Primaire vraagstelling Het vast stellen van de effectiviteit van de behandeling van everolimus alleen tov everolimus in combinatie met pasireotide LAR op de progressie-vrije overleving (PFS) bij patiënten met gevorderde PNET en de voorspellende kans...

|                             |                                                       |
|-----------------------------|-------------------------------------------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO                                       |
| <b>Status</b>               | Werving gestopt                                       |
| <b>Type aandoening</b>      | Endocriene neoplasmata maligne en niet-gespecificeerd |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Interventie onderzoek                                 |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON38419

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

COOPERATE 2 studie

### Aandoening

- Endocriene neoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

### Synoniemen aandoening

Alveesklierkanker, geavanceerde progressieve pancreatische neuroendocriene tumoren (PNET)

**Betreft onderzoek met**  
Mensen

## Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Novartis

**Overige ondersteuning:** Novartis Pharma B.V.

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** Everolimus alleen of in combinatie met Pasireotide LAR, Fase II, geavanceerde progressieve pancreatische neuroendocriene tumoren (PNET)

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

PFS per RECIST 1.0. PFS is gedefinieerd als de tijd vanaf randomisatie tot de datum van de eerste gedocumenteerde progressie van de tumor of de dood door alle oorzaken, wat het eerst komt

### Secundaire uitkomstmaten

Incidentie van bijwerkingen, ernstige ongewenste voorvallen (SAE's), veranderingen van de uitgangswaarde in de resultaten van laboratoriumonderzoek (hematologie, biochemie), met behulp van (CTCAE versie 3.0)

-ORR en DCR per RECIST 1,0

-Duur van de OR per RECIST 1,0

-OS, gedefinieerd als de tijd vanaf de datum van randomisatie tot datum van overlijden ten gevolge van welke oorzaak dan

-PFS per RECIST 1,0

-Everolimus PK parameters (Cmin, Cmax, AUC0-24uur) en pasireotide LAR

PK-parameters (Cmin, Cmax, p2)

-Everolimus PK parameters (Cmin, Cmax, AUC0-24hr) wanneer everolimus alleen

werd toegediend of in combinatie met pasireotide LAR

-Pasireotide LAR PK-parameters (Cmin, Cmax, p2) wanneer het wordt toegediend in combinatie met everolimus

exporatoir

-CGA en NSE verandering tov de uitgangswaarde niveau; PFS

-Everolimus PK parameter (Cmin, Cmax, AUC0-24uur) en werkzaamheid en veiligheid eindpunten

-Levels van baseline bloed / tumor biomarkers, in relatie tot reactie op everolimus alleen of in combinatie met pasireotide

-Wijzigingen ten opzichte van de uitgangswaarde en / of de feitelijke niveaus van mogelijke reactie en / of secretie biomarkers in de loop van de tijd

-Wijzigingen ten opzichte van baseline in niveaus van mogelijke reactie en / of secretie biomarkers in verband met reactie op everolimus alleen of in combinatie met pasireotide

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

Pancreatische neuroendocriene tumoren (PNETs) zijn zeldzaam neuro-endocriene neoplasmata dat ongeveer 5-7% van alle neuro-endocriene tumoren (NET) en \* 3% van alle pancreatische tumoren (Strosberg, Gardner en Kvols 2009) vertegenwoordigen,

De enige curatieve behandeling optie is volledige chirurgische resectie in de regionale of plaatselijke ziekte.

Bij uitgezaaide ziekte omvat palliatieve zorg medische behandeling van hormonale syndromen door middel van lokale en / of systemische therapieën inclusief cytoreductieve chirurgie, systemische chemotherapie, en polypeptide radionuclide receptor therapie (bestraling) Geen van de gerandomiseerde studies

hebben een verbetering van de progressievrije overleving (PFS) of OS aangetoond voor een van deze combinaties.

Everolimus heeft onlangs aangetoond een superieure antitumor effectiviteit te hebben in vergelijking met placebo bij patiënten met gevorderde PNET [CRAD001C2324] / RADIANT-3.

De combinatie van pasireotide en everolimus wordt momenteel geëvalueerd in een dosis-escalatie studie in het Dana Faber Cancer Institute. In deze investigator-sponsored studie is de dosis van 10 mg en 60 mg everolimus pasireotide LAR geïdentificeerd als aanbevolen dosis voor de verdere klinische ontwikkeling (Chan et al. 2010).

Dit onderzoek evalueert de veiligheid en effectiviteit van de combinatie Everolimus en Pasireotide LAR.

## **Doel van het onderzoek**

### Primaire vraagstelling

Het vast stellen van de effectiviteit van de behandeling van everolimus alleen tov everolimus in combinatie met pasireotide LAR op de progressie-vrije overleving (PFS) bij patiënten met gevorderde PNET en de voorspellende kans op succes te beoordelen in een eventuele latere fase III studie na 80 PFS waargenomen events.

### Secondaire vraagstelling

- \* Evalueren van de objectieve response rate (ORR) en Disease Control Rate (DCR)
- \* Evalueren van de duur van de respons (DOR)
- \* Evalueren van de totale overleving (OS)
- \* Inschatten van behandeling effect op de PFS en om de voorspellende kans op succes vast te stellen in een eventuele latere fase III studie na 105 PFS events zijn waargenomen
- \* Beoordelen van de farmacokinetische (PK) vorderingen van everolimus en pasireotide LAR
- \* Beoordelen van de potentiële PK geneesmiddelinteracties tussen everolimus en pasireotide LAR

### Verkenkende vraagstelling

- Voor het evalueren van biochemische respons (veranderingen in CGA en NSE niveau) en de associatie met PFS
- Om de relatie tussen effectiviteit en veiligheid parameters en everolimus PK blootstelling alleen of in combinatie met pasireotide LAR PK belichting evalueren
- Om de vraag of baseline tumor (voor patiënten die een tumor weefsel monster beschikbaar) en / of bloed biomarkers kunnen voorspellend zijn voor de reactie

alleen everolimus of in combinatie met pasireotide LAR beoordelen

- Om de vraag of er een effect van everolimus alleen of in combinatie met pasireotide LAR over mogelijke reactie en / of secretie biomarkers evalueren in de tijd
- Om de correlatie tussen de potentiële respons en / of secretie biomarkers en reactie om alleen of in combinatie met Dit is een prospectieve, wereldwijde, multi-center, gerandomiseerde, open-label, fase II studie ter evaluatie van de veiligheid en werkzaamheid van everolimus alleen of in combinatie met pasireotide LAR bij patiënten met gevorderde PNET. Patiënten zullen worden gerandomiseerd in een verhouding van 1:1 voor everolimus of everolimus plus pasireotide LAR ontvangen. Randomisatie zal gestratificeerd worden door 1) vóór SSA behandeling (ja / nee) en 2) verhoogde biomarkers (ja / nee) (gedefinieerd als chromogranine A (CGA)> 2xULN en / of NSE> 1xULN). Ongeveer 150 patiënten zullen wereldwijd worden gerandomiseerd everolimus beoordelen
- Om op de resterende biomarker monsters bijkomende hypothesen in verband met everolimus, pasireotide, neuro-endocriene tumoren, andere endocriene ziekten en / of kanker die kunnen voortvloeien uit interne of externe onderzoeksactiviteiten (optioneel) te beoordelen

## **Onderzoeksopzet**

Dit is een prospectieve, wereldwijde, multi-center, gerandomiseerde, open-label, fase II studie ter evaluatie van de veiligheid en werkzaamheid van everolimus alleen of in combinatie met pasireotide LAR bij patiënten met gevorderde PNET. Patiënten zullen worden gerandomiseerd in een verhouding van 1:1 voor everolimus of everolimus plus pasireotide LAR ontvangen. Randomisatie zal gestratificeerd worden door 1) vóór SSA behandeling (ja / nee) en 2) verhoogde biomarkers (ja / nee) (gedefinieerd als chromogranine A (CGA)> 2xULN en / of NSE> 1xULN). Ongeveer 150 patiënten zullen wereldwijd worden gerandomiseerd

## **Onderzoeksproduct en/of interventie**

De pasireotide LAR im injecties wordt gegeven eerde eerste dag van de cyclus (28 dagen) de everolimus tabletten (2x5 mg) worden dagelijks ingenomen

## **Inschatting van belasting en risico**

Toxiciteit van de therapie everolimis en pasireotide LAR  
Stralenbelasting van CT scan/MRI  
Frequente visites en bloedafnamen

Een overzicht van alle procedure tijdens de visites zijn te vinden in Bijlage B van de patiënten informatie

De bijwerkingen zijn te vinden in Bijlage C van de patiënten informatie  
het is niet zeker dat de deelname aan het onderzoek direct voordeel oplevert,

de gegevens kunnen wel nuttig zijn voor de toekomst.  
De belasting voor de patiënten is zoals te verwachten bij een fase II onderzoek.

## Contactpersonen

### Publiek

Novartis

Raapopseweg 1  
Arnhem 6824 DP  
NL

### Wetenschappelijk

Novartis

Raapopseweg 1  
Arnhem 6824 DP  
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)

1. Gevorderd (inoperabel of gemetastaseerd), goed gedifferentieerd (lage tot intermediaire graad) pancreatische neuroendocriene tumor (PNET) histologisch

bevestigd.

2. Radiologische documentatie van progressieve ziekteverschijnselen in de laatste 12 maanden voorafgaand aan randomisatie. .

3. WHO status \* 2

4. Adequate werking van het beenmerg:

\* WBC \*  $2,5 \times 10^9 / L$ ,

\* ANC \*  $1,5 \times 10^9 / L$ ,

\* bloedplaatjes \*  $100 \times 10^9 / L$ ,

\* Hb \* 9 g / dl

5 Geen bewijs van significante lever / pancreas ziekte:

\* Totaal serum bilirubine \*  $1,5 \times ULN$ ,

\* INR <1,3,

\* ALT of AST \*  $3 \times ULN$

\* Serum lipase \*  $2 \times ULN$

6. Serum creatinine \* 2,0 mg / dl en een geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) > 30 ml/min/m<sup>2</sup> (berekend met MDRD formule).

## **Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)**

1. Patiënten die momenteel SSA behandeling nodig hebben.

2. Patiënten die eerdere behandeling hebben ontvangen met mTOR-remmers (bijv. sirolimus, temsirolimus, everolimus), of pasireotide.

3. Patiënten die een cytotoxische chemotherapie en gerichte therapie, SSA, of biotherapie hebben gehad in de laatste 4 weken.

4. Patiënten met meer dan 2 eerdere systemische behandelingen

7. Eerdere behandeling met radioactief SSA in de afgelopen 12 maanden.

8. Patiënten met leverslagader embolisatie, Cryoablation of radiofrequente ablatie van lever metastase in de laatste 3 maanden voorafgaand aan randomisatie

9. Patiënten die radiotherapie hebben ontvangen van de target laesies. Patiënten die lokale radiotherapie hebben ontvangen van non-target lesies voor lokale symptoom beheersing in de laatste 4 weken moeten hersteld zijn van de nadelige gevolgen van bestraling voorafgaand aan randomisatie

10. Patiënten die een grote operatie / chirurgische therapie ondergaan voor welke reden dan ook binnen 1 maand of chirurgische therapie van loco-regionale metastasen in de 3 maanden voor randomisatie. Patiënten dienen te zijn hersteld van de behandeling en hebben een goede klinische conditie voordat deze studie starten

11. Patiënten die chronische behandeling met corticosteroïden of andere immunosuppressieve middelen

12. Patiënten met symptomatische cholelithiasis (galstenen).

13. Patiënten die niet klinisch euthyroid zijn. Patiënten met een voorgeschiedenis hypothyreoïdie komen in aanmerking als ze op een adequate en stabiele behandeling staan van ten minste 3 maanden

14. Patiënten met een abnormale stolling (PT [INR] of aPTT verhoging van 30% boven de normale grenzen).

15. QT-gerelateerde uitsluitingscriteria:

- \* Patiënten met een QTcF > 470 ms,
- \* Geschiedenis van syncope of een familiegeschiedenis van idiopathische plotselinge dood, verlengd QT-syndroom,
- \* Aanhoudende of klinisch significante cardiale aritmie,
- \* Patiënten met risicofactoren voor 'torsade de pointes': Kalium <3,0 mmol / L, magnesium <0,4 mmol / L of, calcium <1,75 mmol / L bij de uitgangssituatie. Als de elektrolyt afwijkingen onder controle zijn voorafgaand aan start onderzoek, kan de patiënt in aanmerking komen. Hartfalen, klinisch significante / symptomatische bradycardie of hoogwaardige AV-blok,
- \* Gelijktijdige medicatie waarvan bekend is dat ze het QT-interval (zie bijlage 2) te verlengen.
- \* Gelijktijdig ziekte (n) die kunnen QT kunnen verlengen zoals autonome neuropathie (veroorzaakt door diabetes mellitus of de ziekte van Parkinson), HIV, levercirrose, ongecontroleerde hypothyreoïdie of hartfalen.

16. Patiënten die een ernstige en / of ongecontroleerde medische of andere condities die van invloed kunnen zijn bij deelname aan het onderzoek, zoals:

- \* Ongecontroleerde diabetes omschreven als HbA1c \* 8%, ondanks adequate therapie,
- \* Nuchter serum cholesterol > 300 mg / dL (7,75 mmol / l) of nuchtere triglyceriden > 2,5 x ULN ondanks lipidenverlagende medicatie.
- \* Ernstig verminderde longfunctie gedefinieerd als spirometrie en DLCO dat 50% van de normale voorspelde waarde is en / of O2 verzadiging dat 88% of minder is in rust bij kamer lucht. DLCO moet worden aangepast aan hemoglobine waarde en de patiënt longvolume.
- \* Patiënten met de aanwezigheid van actieve of vermoede acute of chronische ongecontroleerde infectie of met een voorgeschiedenis van immunodeficiëntie, met inbegrip van een positieve HIV-test resultaat (ELISA en Western blot). Een HIV-test wordt niet vereist, medische geschiedenis wordt bekeken.
- \* Niet-maligne medische aandoeningen die ongecontroleerde zijn of waarvan de controle in gevaar kan komen door de behandeling met deze studie behandeling.
- \* leverziekte, zoals cirrose, gedecompenseerde leverziekte, chronische actieve hepatitis of chronische persisterende hepatitis.
- \* Kwantificeerbaar HBV-DNA of positief hepatitis B surface antigeen (HbsAg).
- \* Kwantificeerbaar HBC-DNA.
- \* Geschiedenis van of huisig alcohol abusis gedurende de laatste 12 maanden.
- \* Bekend met galblaas- of galwegziekte, acute of chronische pancreatitis.
- \* Levensbedreigende auto immuun ziekte of ischemische aandoeningen.
- \* Patiënten die een voorgeschiedenis van een andere primaire maligniteit zijn in de afgelopen 3 jaar, met uitzondering van het plaatselijk uitgesneden niet-melanoom huidkanker en carcinoma in situ van baarmoederhals.
- \* Symptomatische CNS metastasen die corticosteroïden behandeling vereisen.
- \* Patiënten die een huidige of voorafgaande medische toestand hebben die kunnen interfereren met de uitvoering van het onderzoek of de evaluatie van de resultaten daarvan naar het oordeel van de onderzoeker of de Sponsor's Medical Monitor

## Onderzoeksopzet

## Opzet

|                 |                         |
|-----------------|-------------------------|
| Fase onderzoek: | 2                       |
| Type:           | Interventie onderzoek   |
| Blinding:       | Open / niet geblindeerd |
| Controle:       | Geen controle groep     |
| Doel:           | Behandeling / therapie  |

## Deelname

|                         |                       |
|-------------------------|-----------------------|
| Nederland               |                       |
| Status:                 | Werving gestopt       |
| (Verwachte) startdatum: | 17-09-2012            |
| Aantal proefpersonen:   | 8                     |
| Type:                   | Werkelijke startdatum |

## In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

|                 |                                                  |
|-----------------|--------------------------------------------------|
| Soort:          | Geneesmiddel                                     |
| Merknaam:       | Afinitor                                         |
| Generieke naam: | Everolimus                                       |
| Registratie:    | Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering |
| Soort:          | Geneesmiddel                                     |
| Merknaam:       | NVT                                              |
| Generieke naam: | Pasireotide LAR                                  |

## Ethische beoordeling

|                     |                                                         |
|---------------------|---------------------------------------------------------|
| Goedgekeurd WMO     |                                                         |
| Datum:              | 16-08-2011                                              |
| Soort:              | Eerste indiening                                        |
| Toetsingscommissie: | METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                         |
| Datum:              | 12-03-2012                                              |
| Soort:              | Amendement                                              |
| Toetsingscommissie: | METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                         |

|                     |                                                         |
|---------------------|---------------------------------------------------------|
| Datum:              | 05-04-2012                                              |
| Soort:              | Eerste indiening                                        |
| Toetsingscommissie: | METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                         |
| Datum:              | 26-07-2012                                              |
| Soort:              | Amendement                                              |
| Toetsingscommissie: | METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                         |
| Datum:              | 15-10-2012                                              |
| Soort:              | Amendement                                              |
| Toetsingscommissie: | METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                         |
| Datum:              | 29-10-2012                                              |
| Soort:              | Amendement                                              |
| Toetsingscommissie: | METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                         |
| Datum:              | 16-11-2012                                              |
| Soort:              | Amendement                                              |
| Toetsingscommissie: | METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                         |
| Datum:              | 21-12-2012                                              |
| Soort:              | Amendement                                              |
| Toetsingscommissie: | METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                         |
| Datum:              | 02-01-2013                                              |
| Soort:              | Amendement                                              |
| Toetsingscommissie: | METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                         |
| Datum:              | 30-01-2013                                              |
| Soort:              | Amendement                                              |
| Toetsingscommissie: | METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                         |
| Datum:              | 28-03-2013                                              |
| Soort:              | Amendement                                              |
| Toetsingscommissie: | METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                         |

|                           |                                                         |
|---------------------------|---------------------------------------------------------|
| Datum:                    | 20-04-2013                                              |
| Soort:                    | Amendement                                              |
| Toetsingscommissie:       | METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen) |
| Goedgekeurd WMO<br>Datum: | 04-10-2013                                              |
| Soort:                    | Amendement                                              |
| Toetsingscommissie:       | METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen) |
| Goedgekeurd WMO<br>Datum: | 18-10-2013                                              |
| Soort:                    | Amendement                                              |
| Toetsingscommissie:       | METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen) |
| Goedgekeurd WMO<br>Datum: | 22-07-2014                                              |
| Soort:                    | Amendement                                              |
| Toetsingscommissie:       | METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen) |
| Goedgekeurd WMO<br>Datum: | 29-08-2014                                              |
| 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                     |
|----------|------------------------|
| EudraCT  | EUCTR2010-023183-40-NL |
| CCMO     | NL36097.042.11         |