

Een fase III, dubbelblind, gerandomiseerde, placebo gecontroleerde studie om de effectiviteit en veiligheid van selumetinib (AZD6244; ARRY-142886) (Hyd-Sulfaat) in combinatie met docetaxel te bepalen tijdens een tweedelijsbehandeling bij patiënten met KRAS mutatie-positieve lokaal gevorderde of uitgezaaide niet-kleincellig longkanker (stadium IIB-IV).

Gepubliceerd: 11-07-2013 Laatste bijgewerkt: 22-04-2024

Bepalen van de effectiviteit, gemeten als progressie vrije overleving, en veiligheid van Selumetinib in combinatie met docetaxel, vergeleken met docetaxel alleen, in tweedelijs patiënten met KRAS mutatie-positief niet-kleincellig longkanker.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Ademhalingsorgaan- en mediastinale neoplasmata maligne en niet-gespecificeerd
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON40580

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

SELECT-1

Aandoening

- Ademhalingsorgaan- en mediastinale neoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

longkanker, Niet-kleincellig longkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Astra Zeneca

Overige ondersteuning: Opdrachtgever/sponsor AstraZeneca

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Docetaxel, KRAS, Niet-kleincellig longkanker, Selumetinib

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Progressie vrije overleving

Secundaire uitkomstmaten

- Overleving (OS)
- Objectieve response rate (ORR)
- Duur van de response (DoR)
- Bepalen van effect op niet-kleincellig longkankersymptomen
- Veiligheid
- Verdraagbaarheid
- Onderzoeken van farmacokinetiek van Selumetinib en N-desmethyl Selumetinib

indien gegeven in combinatie met docetaxel

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Patienten met gevorderd niet-kleincellig longkanker (NSCLC) hebben een slechte prognose. Er is dan ook een sterke medische behoefte aan geneesmiddelen met een groter voordeel voor de patient dan de huidige standaardbehandeling biedt. Selumetinib (AZD6244) is een nieuw middel dat het eiwit genaamd MEK remt. MEK is onderdeel van de RAS/RAF/MEK/ERK kinase cascade. Deze cascade speelt een belangrijke rol bij celdeling en overleving. Overactivatie van deze pathway wordt gezien in vele vormen van kanker, waaronder KRAS mutatie positieve NSCLC. Selumetinib kan effectief zijn als monotherapie of gegeven in combinatie met chemotherapie.

Uit pre-klinisch onderzoek is gebleken dat een KRAS mutatie in een tumor leidt tot een betere respons op behandeling met selumetinib in combinatie met chemotherapie vergeleken met chemotherapie alleen.

Uit een eerdere klinische studie is gebleken dat de combinatie van selumetinib en docetaxel klinisch voordeel opleverde bij tweedelijs NSCLC patienten. Verder onderzoek is nodig om de werking en veiligheid van selumetinib in combinatie met docetaxel chemotherapie bij KRAS mutatie-positieve NSCLC patienten in kaart te brengen.

Doel van het onderzoek

Bepalen van de effectiviteit, gemeten als progressie vrije overleving, en veiligheid van Selumetinib in combinatie met docetaxel, vergeleken met docetaxel alleen, in tweedelijs patienten met KRAS mutatie-positief niet-kleincellig longkanker.

Onderzoeksopzet

Fase 3, dubbelbind, gerandomiseerd, placebo gecontroleerd onderzoek

Randomisatie 1:1 naar:

- Selumetinib (75 mg tweemaal daags op elke dag tijdens een kuur van 21 dagen) in combinatie met 75 mg/m² docetaxel (gegeven op dag 1 van een kuur van 21 dagen)
- Placebo (tweemaal daags op elke dag tijdens een kuur van 21 dagen) in combinatie met 75 mg/m² docetaxel (gegeven op dag 1 van een kuur van 21 dagen)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patient ontvangt tweemaal daags een orale dosering (capsules) Selumetinib of placebo in combinatie met 75 mg/m² docetaxel intraveneus, gegeven op elke eerste dag van elke kuur van 21 dagen.

Inschatting van belasting en risico

Patienten worden op verschillende dagen tijdens het onderzoek onderworpen aan de volgende behandelingen:

- anamnese (bij screening ook medische voorgeschiedenis)
- lichamelijk onderzoek
- WHO performance status
- vitale functies (bloeddruk, hartslag)
- lengtemeting
- gewichtsbepaling
- CT of MRI scan
- ECG
- oogonderzoek
- bloed- en urine onderzoek
- MUGA/echocardiogram
- vragenlijsten (LSCC (specifiek voor longkankersymptomen) en SF-36v2)
- zwangerschapstest

Bijwerkingen van Selumetinib (AZD6244), Docetaxel of de combinatie:

De bijwerkingen die door Selumetinib veroorzaakt kunnen worden, zijn: diarree, misselijkheid, overgeven, koorts, kortademigheid, verminderd zicht, vermindering van de pompfunctie van het hart, opgezwollen gezicht en/of benen en/of armen, huiduitslag, droge huid, nagelveranderingen, vermoeidheid, verhoogde bloeddruk, stomatitis, stijging serum fosfaat gehalte, verhoging van sommige leverenzymen, laag albuminegehalte.

De bijwerkingen, die mogelijk door Selumetinib veroorzaakt kunnen worden, zijn: verslapping van nekspieren, hoesten, oogproblemen, verhoging CPK.

De meest voorkomende bijwerkingen die mogelijk door docetaxel veroorzaakt kunnen worden zijn: verlaging van aantal witte bloedcellen, huiduitslag, diarree, misselijkheid, overgeven, stomatitis, haaruitval, vermoeidheid, branderig of tintelend gevoel in handen en/of voeten, spierpijn, verhoogde traanproductie, allergische reactie, nagelveranderingen.

Indien de combinatie gegeven wordt, neemt het aantal patienten met bijwerkingen en/of de hevigheid van de bijwerkingen toe.

Vrouwelijk patienten mogen tijdens de behandeling niet zwanger worden.

Contactpersonen

Publiek

Astra Zeneca

Louis Pasteurlaan 5
Zoetermeer 2719 EE
NL

Wetenschappelijk

Astra Zeneca

Louis Pasteurlaan 5
Zoetermeer 2719 EE
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)

Schriftelijke toestemming voor deelname

- * Mannelijke of vrouwelijke patienten, leeftijd vanaf 18 jaar
- * Histologisch of cytologisch bewezen van lokaal gevorderde of gemetastaseerde niet-
kleincellig longkanker
- * Falen van 1e lijns anti-kanker behandeling (of door radiologische documentatie van
ziekteprogressie of door toxiciteit) bij gevorderde ziekte of terugval van ziekte na 1e
lijnsbehandeling
- * WHO performance status 0-1
- * Patienten moeten voldoen aan de eisen om docetaxel te ontvangen
- * Minimaal een evalueerbare lesie
- * KRAS mutatie-positief tumorweefsel
- * Negatieve zwangerschapstest of postmenopausaal
- * Serum kreatinine klaring >50 mL/min
- * Patienten moeten capsules kunnen doorslikken
- * Patienten moeten in staat zijn om G-CSF toegediend te krijgen

- * Patienten moeten in staat zijn om de PRO instrumenten te gebruiken

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Gemengde kleincellige en niet-kleincellige longkanker histologie;- Meer dan 1 anti-kanker middel ontvangen voor gevorderde of gemetastaseerde NSCLC;- Binnen 30 dagen voor start behandeling of binnen 5 x de halfwaardetijd van het onderzoeksmiddel een ander onderzoeksmiddel gehad ;- Elke systemische antikanker therapie binnen 4 weken voor studie start of elke antikanker therapie die nog niet uit het lichaam verdwenen is bij start studie;- Eerdere behandeling met een MEK inhibitor of een docetaxel-bevattende therapie;- Compressie van het ruggemerg of hersenmetastasen tenzij asymptomatisch, behandeld en stabiel (geen behandeling met steroiden nodig);- Laboratoriumwaarden zoals hieronder vermeld:

- * ANC $< 1.5 \times 10^9/L$ (1500 per mm³)
- * Thrombocyten $< 100 \times 10^9/L$ (100.000 per mm³)
- * Hemoglobine < 9.0 g/dL
- * Serum bilirubine $> 1.5 \times$ bovenste limiet van de normaalwaarde
- * AST or ALT bij patiënten zonder levermetastase: $> 2.5 \times$ bovenste limiet van de normaalwaarde
- * AST or ALT bij patiënten met levermetastase: $> 5 \times$ bovenste limiet van de normaalwaarde
- * AST or ALT $> 3.5 \times$ bovenste limiet van de normaalwaarde en $< 5 \times$ bovenste limiet van de normaalwaarde bij patiënten with levermetastase en ALP $> 6 \times$ bovenste limiet van de normaalwaarde;- De volgende hartcondities:
- * Ongecontroleerde hypertensie ($> 150/95$ mmHg)
- * Acuut coronair syndroom binnen 6 maanden voor start met de behandeling
- * Angina Canadian Cardiovascular Society grade II-IV
- * Symptomatisch hartfalen
- * Eerdere of huidige cardiomyopathie
- * Baseline LVEF $< 55\%$ (echocardiogram)
- * Ernstige hartklepaandoening
- * Atrium fibrilleren met een ventriculaire hartslag > 100 slagen per minuut op een ECG bij rust;- Bewijs van ernstige of ongecontroleerde systemische ziekten, actieve infecties of actieve ziekten met een verhoogde kans op bloedingen of een niertransplantaat inclusief hepatitis B, C en HIV;- Hardnekkige misselijkheid en braken, chronische gastrointestinale ziekte of significante darm resectie waardoor adequate absorptie verhinderd wordt;- Oogcondities:
- * Eerdere of huidige centrale serueze retinopathie
- * Eerdere of huidige retinale ader occlusie
- * intraoculaire druk > 21 mmHg of ongecontroleerde glaucoma

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	09-10-2013
Aantal proefpersonen:	30
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	NA
Generieke naam:	Selumetinib
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Taxotere
Generieke naam:	Docetaxel
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-07-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-09-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-10-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-10-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-05-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-10-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-10-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-11-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-05-2015
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-05-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-07-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-01-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-01-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-03-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-03-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-08-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	15-09-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-09-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

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	EUCTR2013-001676-38-NL
ClinicalTrials.gov	NCTnummer is nog niet bekend.
CCMO	NL45179.031.13