

Een gerandomiseerde fase 3-studie van ganetespib in combinatie met docetaxel vergeleken met alleen docetaxel bij patiënten met vergevorderd niet-kleincellig adenocarcinoom van de longen

Gepubliceerd: 22-08-2013 Laatste bijgewerkt: 22-04-2024

Primaire doelstellingen * Vergelijking van de totale overleving (OS, overall survival) bij patiënten met NSCLC met adenocarcinoom-histologie die behandeld worden met ganetespib in combinatie met docetaxel versus alleen docetaxelVoornaamste...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON41451

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

9090-14 (Galaxy-2)

Aandoening

- Ademhalingsorgaan- en mediastinale neoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

gevorderd niet-kleincellig adenocarcinoom van de longen; longkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Synta Pharmaceuticals Corporation

Overige ondersteuning: Sponsor

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: □ Adenocarcinoom, □ HSP90 inhibitor, □ NSCLC (niet kleincellige long kanker)

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Totale overleving (OS)

Secundaire uitkomstmaten

progressievrije overleving (PFS, progression-free survival);

totaal responspercentage (ORR, overall response rate);

percentage ziektecontrole (DCR, disease control rate);

duur van respons (DOR, duration of response)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Graag verwijzen wij u hiervoor naar het protocol, paragraaf 5.1 "scientific background"

Doel van het onderzoek

Primaire doelstellingen

* Vergelijking van de totale overleving (OS, overall survival) bij patiënten met NSCLC met adenocarcinoom-histologie die behandeld worden met ganetespib in combinatie met docetaxel versus alleen docetaxel

Voornaamste secundaire doelstellingen

* Vergelijking van de progressievrije overleving (PFS) tussen de 2 behandelingsarmen

* Vergelijking van de OS tussen de 2 behandelingsarmen bij patiënten met

verhoogd serumlactaatdehydrogenase (eLDH) bij screening

Overige secundaire doelstellingen

- * Vergelijking van het objectieve-responspercentage (objective response rate, ORR), het ziektecontrolepercentage (disease control rate, DCR) en de responsduur (duration of response, DOR) tussen de 2 behandelingsarmen
- * Vergelijking van PFS, ORR en DCR tussen de 2 behandelingsarmen bij patiënten met eLDH bij screening en patiënten met verhoogde serumlactaatdehydrogenase-5 (eLDH5) bij screening
- * Vergelijking van de OS tussen de 2 behandelingsarmen bij patiënten met serum-eLDH5 bij screening
- * Vergelijking van het optreden van metastasen tussen de 2 behandelingsarmen
- * Beoordeling van de veiligheid van studiebehandelingen in deze patiëntenpopulatie
- * Vergelijking van de kwaliteit van leven (QoL, quality of life) van patiënten aan de hand van de Europese EQ-5D-3L-test (European Quality Of Life - Five Dimensions - Three Levels) tussen de 2 behandelingsarmen
- * Vergelijking van de symptoomverbetering zoals gemeten aan de hand van de FACT-L (Functional Assessment of Cancer Therapy * Lung)-vragenlijst versie 4 tussen de 2 behandelingsarmen
- * Beoordeling van de correlatie tussen biomarkers, inclusief KRAS-status, en klinische resultaten

Onderzoeksopzet

Dit is een open-label, multicenter, gerandomiseerde fase 3-studie van patiënten met gevorderde NSCLC (stadium IIIB/IV) met adenocarcinoom-histologie. Bij patiënten die in aanmerking komen, mag slechts 1 eerdere platinabevattende combinatiebehandeling voor gevorderde NSCLC hebben gefaald en moet de ziekte meetbaar zijn zoals gedefinieerd in de RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)-richtlijnen. De patiënten worden gerandomiseerd met een verhouding van 1:1 om ofwel ganetespib in combinatie met docetaxel of alleen docetaxel te krijgen. De studie vergelijkt de werkzaamheid en verdraagbaarheid van ganetespib in combinatie met docetaxel vergeleken met alleen docetaxel.

In de studie worden ongeveer 850 patiënten opgenomen bij wie * 6 maanden voorafgaand aan de studie gevorderd NSCLC met adenocarcinoom-histologie is gediagnosticeerd om ongeveer 700 patiënten te krijgen van wie de tumoren negatief zijn voor zowel EGFR-mutaties als ALK-translocaties. Patiënten worden gerandomiseerd naar 1 van 2 behandelingsarmen:

- * Groep A (controlegroep): Docetaxel 75 mg/m²
- * Groep B (combinatiegroep): Ganetespib 150 mg/m² in combinatie met docetaxel 75 mg/m².

De studie wordt in de volgende fasen onderverdeeld:

- screeningsfase
- randomisatiefase
- behandelings - en ganetespib-onderhoudsfase

- opvolgingsfase

Onderzoeksproduct en/of interventie

> Groep A (controlegroep): Op dag 1 van een behandelcyclus van 3 weken wordt docetaxel 75 mg/m² toegediend via een 1 uur durende intraveneuze infusie > Groep B (combinatiegroep): Ganetespib 150 mg/m² in combinatie met docetaxel 75 mg/m². Op dag 1 van elke behandelcyclus van 3 weken worden ganetespib en docetaxel toegediend via afzonderlijke 1 uur durende intraveneuze infusies. De toediening van ganetespib gaat vooraf aan de toediening van docetaxel. Na afloop van de infusie van ganetespib is er een >rust>-periode van 1 uur voordat docetaxel wordt geïnfundeerd. Ganetespib 150 mg/m² wordt nogmaals toegediend op dag 15 van elke cyclus

Inschatting van belasting en risico

Risico's die geassocieerd worden met de studie procedures (bijv. toediening van het middel via infuus, tumor biopsy, MRI, CT-scan, etc.) zijn in detail beschreven in de patienteninformatie en het toestemmingsformulier (zie hiervoor de paragraaf 'risico's van de studie procedures).

Er kunnen zich bijwerkingen voordoen, gerelateerd aan het middel, die beschreven worden in de paragraaf 'Wat zijn de risico's van deelname aan de studie?' van de patienteninformatie en het toestemmingsformulier.

Ganetespib heeft een sterke single-agent activiteit bij NSCLC, zowel in vitro als in vivo. Verder is in preklinische NSCLC modellen aangetoond dat ganetespib op synergistische wijze de antitumor activiteit vergroot van taxanen.

Combinaties van ganetespib met docetaxel of paclitaxel waren effectiever in het bewerkstelligen van celdood dan behandeling met één middel.

Op de dag van vandaag is ganetespib bestudeerd in 25 fase I en fase II klinische studies, geïnitieerd door zowel Synta als onderzoekers. Ganetespib is toegediend aan meer dan 600 patienten. Klinische resultaten laten goede verdraagbaarheid en effectiviteit zien van ganetespib.

Een bemoedigend teken van totale overleving en een goed veiligheidsprofiel zijn aangetoond in een interim analyse van de lopende fase 2B studie, opgezet om de effectiviteit en veiligheid te evalueren van ganetespib in combinatie met standaardbehandeling docetaxel versus alleen docetaxel, als tweedelijs behandeling voor patienten met vergevorderd NSCLC.

Gebaseerd op de resultaten die tot nu toe beschikbaar zijn, gelooft de Sponsor dat ganetespib in combinatie met de standaardbehandeling met docetaxel als tweede lijnsbehandeling voor patienten met gevorderd niet kleincellige longkanker een betere overleving zal bieden vergeleken met enkel de standaardbehandeling met docetaxel.

Contactpersonen

Publiek

Synta Pharmaceuticals Corporation

45 Hartwell Avenue 45
Lexington, Massachusetts 02421
US

Wetenschappelijk

Synta Pharmaceuticals Corporation

45 Hartwell Avenue 45
Lexington, Massachusetts 02421
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. Ten minste 18 jaar oud
2. Pathologisch bevestigde diagnose NSCLC, met overwegend adenocarcinoom-histologie. Tumoren moeten negatief zijn voor zowel EGFR-mutaties als ALK-translocaties.
3. Gevorderde NSCLC (stadium IIIB/IV)
4. Slechts één eerdere systemische behandeling voor gevorderde ziekte gedefinieerd als een platinabevattende combinatiechemotherapie
NB: Eerdere neoadjuvante of adjuvante therapie voor volledig geëxcideerde ziekte in stadium I, II of IIIa is toegestaan.
NB: Onderhoudstherapie met goedgekeurde geneesmiddelen die als standaardzorg gelden (bijv. pemetrexed, bevacizumab) is toegestaan mits deze niet meer dan 6 weken na de laatste dosis van de eerdere kankerbehandeling is gestart en er geen tekenen van

ziekteprogressie waren.

5. Diagnose vergevorderde NSCLC * 6 maanden vóór ondertekening van het informatie- en toestemmingsformulier

6. Vastgelegde ziekteprogressie tijdens of na eerstelijnsbehandeling voor vergevorderde ziekte

7. Meetbare ziekte

8. Beschikbaar gearriveerd tumorweefselblok met voldoende tumorweefsel voor de biomarkeranalyse; als alternatief mogen niet-gekleurde objectglaasjes met voldoende tumorweefsel worden gebruikt. Als er geen gearriveerd weefsel beschikbaar is, wordt er tijdens de screeningperiode een nieuwe biopsie uitgevoerd.

9. ECOG PS 0 of 1

NB: Met PS 1 op de ECOG-schaal moeten patiënten * 80 hebben gescoord op de Karnofsky Performance Status (KPS)-schaal

10. Adequate hematologische functie gedefinieerd als:

* Absolute neutrofielentelling (ANC) * $1,5 * 10^9/l$

* Hemoglobine * 9 g/dl

* Bloedplaatjes * $100 * 10^9/l$

11. Adequate leverfunctie gedefinieerd als:

* Albumine * 3 g/dl

* Serum totaal bilirubine * $1,5 * ULN$

* Aspartaataminotransferase (AST) en alanineaminotransferase (ALT) * $1,5 * ULN$ zonder levermetastasen; * $5 * ULN$ indien levermetastasen vastgelegd

12. Adequate nierfunctie gedefinieerd als:

* Serumcreatinine * $1,5 * ULN$ of berekende creatinineklaring (cCrCl) volgens de Cockcroft-Gault-formule * 50 ml/min

13. Bij patiënten in de vruchtbare leeftijd een negatieve serum-hCG-zwangerschapstest ten tijde van aanvang van de studie. Patiënten in de vruchtbare leeftijd moeten akkoord gaan om gedurende de gehele studiebehandeling en 30 dagen na de laatste dosis ganetespib en gedurende 3 maanden (vrouwen) en 6 maanden (mannen) na de laatste dosis docetaxel adequate anticonceptie toe te passen aangezien docetaxel genotoxische effecten kan hebben en de mannelijke vruchtbaarheid kan beïnvloeden

14. Vermogen om een schriftelijk informatie- en toestemmingsformulier te begrijpen, bereidheid deze te ondertekenen en vermogen om zich te houden aan de geplande bezoeken, behandelprogramma's, laboratoriumonderzoek en andere studieprocedures

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Overwegend squameuze, adenosquameuze histologie of onduidelijk histologisch type

2. Eerdere onderhoudsbehandeling met een experimenteel antikankermiddel

3. Eerdere behandeling met tyrosine-kinaseremmers (TKI's, tyrosine kinase inhibitors) voor longkanker.

4. Patiënten met tumoren waarvan bekend is dat ze moleculaire veranderingen bevatten waarvoor een gerichte therapie is goedgekeurd.

NB: patiënten met tumoren die niet op moleculaire veranderingen zijn getest waarvoor een

gerichte therapie is goedgekeurd, komen niet in aanmerking.

5. Aanwezigheid of vermoeden van metastasen van het centraal zenuwstelsel (CZS) en/of leptomeningeale carcinomatose zoals vastgesteld door een magnetische kernspinscanning/computertomografie (MRI/CT)-scan die ten tijde van de screening is gemaakt.

NB: Patiënten die ten minste 2 weken na voltooiing van radiotherapie stabiele metastasen van het CZS hebben, komen wel in aanmerking

6. Andere actieve maligniteiten dan NSCLC in de voorafgaande 5 jaar uitgezonderd adequaat behandeld baarmoederhalscarcinoom in situ of basaal of plaveiselcelcarcinoom van de huid

7. Significant gewichtsverlies gedefinieerd als $\geq 10\%$ van het lichaamsgewicht in de 4 weken voorafgaand aan de randomisatie

8. Voorgeschiedenis van een longbloeding of hemoptyse National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) * klasse 2 binnen 4 maanden voorafgaand aan de randomisatie

9. Perifere neuropathie NCI CTCAE * klasse 2 bij baseline

10. Patiënten met maar 1 meetbare laesie die eerder aan radiotherapie was blootgesteld; uitzonderingen hierop zijn laesies met vastgelegde ziekteprogressie met nieuwe weefselgroei van ten minste 1 cm in de langste diameter vergeleken met de nadir-scan.

NB: Patiënten die een behandeling hebben voltooid en die vóór toediening van de eerste dosis van het studiegeneesmiddel hersteld zijn van alle acute behandelingsgerelateerde toxiciteiten

11. Bekende ernstige hartziekte of medische aandoeningen, inclusief maar niet beperkt tot:

i. Klinisch instabiele hartziekte, onder meer instabiel atriumfibrilleren, symptomatische bradycardie, instabiel congestief hartfalen, actieve myocardischemie of geïmplanteerde tijdelijke pacemaker

ii. Ventriculaire tachycardie of supraventriculaire tachycardie die een behandeling noodzakelijk maakt met een klasse Ia-anti-aritmicum (bijv. quinidine, procainamide, disopyramide) of klasse III-anti-aritmicum (bijv. sotalol, amiodaron, dofetilide). Het gebruik van andere anti-aritmica is toegestaan.

iii. gebruik van medicijnen die in verband zijn gebracht met het optreden van torsade de pointes;

iv. Tweede- of derdegraads atrioventriculair blok (AV-blok) tenzij behandeld met een permanente pacemaker

v. Compleet linkerbundeltakblok (LBTB)

vi. Voorgeschiedenis van het lange QT-syndroom of een familielid met deze aandoening

vii. QTc > 470 ms (gemiddelde van drie ECG-registraties). Voor de QTc-metingen bij elke patiënt moet een vaste methode worden gehanteerd. QTcF (correctieformule van Fridericia) heeft de voorkeur

viii. serumspiegels van kalium, magnesium of calcium die buiten het referentiebereik van het laboratorium vallen.

12. Een niet onder controle gebrachte bijkomende ziekte waaronder onder meer: behandeling met antiretrovirale combinatietherapie; ernstige of systemische infectie; psychische stoornissen/sociale situaties die naleving van de studievereisten zouden beperken.

13. Een andere ernstige acute/chronische medische of psychische aandoening of een in het laboratorium geconstateerde afwijking die het risico in verband met deelname aan de studie of toediening van het studiegeneesmiddel kan verhogen of die de interpretatie van de

studieresultaten kan verstoren en waardoor de patiënt naar mening van de onderzoeker niet in aanmerking zou komen voor deelname aan deze studie.

NB: Patiënten met een voorgeschiedenis van longembolie of die risico lopen op een longembolie, komen wel in aanmerking als ze een geschikte behandeling met antistollingsmiddelen krijgen.

14. Vrouwen die borstvoeding geven

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
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:	01-08-2014
Aantal proefpersonen:	34
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

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

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 22-08-2013

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 10-01-2014

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 27-02-2014

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 21-03-2014

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 03-04-2014

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 28-05-2014

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 25-06-2014

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO

Datum:	30-09-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-10-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-03-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-03-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-10-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

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

EUCTR2012-004349-34-NL

NCT01798485

NL45446.068.13