

Werkzaamheid en veiligheid van een behandeling met lanreotide Autogel® in een dosis van 120 mg om de 14 dagen bij goed gedifferentieerde, metastatische of plaatselijk gevorderde, niet resecteerbare pancreatische of middendarmse neuro-endocriene tumoren die radiologisch gevorderd zijn en die eerder behandeld zijn met lanreotide Autogel® in een dosis van 120 mg om de 28 dagen.

Gepubliceerd: 02-09-2015 Laatst bijgewerkt: 20-04-2024

Primair:- Het beoordelen van progressievrije overleving (progression free survival, PFS) bij behandeling met lanreotide Autogel® 120 mg elke 14 dagen toegediend, op basis van de criteria voor responseevaluatie bij solide tumoren (Response Evaluation...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON43877

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Clarinet Forte

Aandoening

- Endocriene neoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

kanker, neuroendocrine tumours

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Ipsen Innovation

Overige ondersteuning: Ipsen Innovation

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: 14 dagen, injectie, Lanreotide Autogel, Neuro-endocriene tumoren

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primair eindpunt is de mediane PFS (gedefinieerd als tijd van eerste injectie van lanreotide Autogel® 120 mg elke 14 dagen tot aan progressie of overlijden). Progressie van de ziekte zal elke 12 weken worden beoordeeld door evaluatie van tumorrespons volgens RECIST v1.0, doorheen de studie gemeten aan de hand van dezelfde beeldvormingstechniek (CT-scan of MRI) voor elke proefpersoon, en door onafhankelijke centrale review, om consistentie en betrouwbaarheid voor elke proefpersoon en tussen proefpersonen in te verzekeren.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten en evaluaties:

- Mediane tijd tot progressie (gedefinieerd als tijd van eerste injectie van lanreotide Autogel® 120 mg elke 14 dagen tot aan progressie).

- Proportie van patiënten in leven en zonder progressie elke 12 weken.
- Totale overleving in week 48 en aan het einde van de studieperiode, voor elke cohort.
- ORR elke 12 weken volgens RECIST v1.0. ORR is gedefinieerd als de proportie proefpersonen dat ofwel volledige respons (complete respons, CR) of gedeeltelijke respons (partial respons, PR) bereikt.
- DCR in elke cohort geëvalueerd volgens RECIST v1.0 in week 24 en 48 en aan het einde van de studieperiode. De DCR is gedefinieerd als het percentage van CR plus PR plus SD.
- Beste totale respons volgens RECIST v1.0 (gedefinieerd als de beste respons opgetekend vanaf het begin van behandeling tot aan progressie van de ziekte).
- Mediane duur van SD volgens RECIST v1.0 (gedefinieerd als de tijd vanaf de eerste injectie van lanreotide Autogel® 120 mg elke 14 dagen tot aan het eerste voorvallen van progressieve ziekte, door centrale beoordeling).
- Factoren in verband met PFS omvatten, maar zijn niet beperkt tot:
 hepatische-tumorvolume $\leq 25\%$ tegenover $> 25\%$, graad 1 tegenover graad 2, eerdere chirurgie van de primaire tumor (ja/nee), Ki67 $< 10\%$ tegenover $\geq 10\%$, duur van behandeling met lanreotide Autogel® 120 mg elke 28 dagen, tijd vanaf diagnose tot aan progressieve ziekte tijdens de studie.
- Symptoomcontrole (diarree, opvliegers) bij het baselinebezoek, week 8 en 12 en elke 12 weken daarna, en bij het bezoek voor einde van de studie, zoals gemeten door het totale aantal stoelgangen en episodes van opvliegers tijdens de 7 dagen voorafgaand aan het bezoek, mondeling door de proefpersoon aan de onderzoeker gemeld.

- Kwaliteit van leven zoals gemeten aan het baselinebezoek, week 12 en elke 12 weken daarna, en bij het bezoek voor einde van de studie, na diagnose van progressie, aan de hand van de volgende vragenlijsten: European Organisation into the Research and Treatment of Cancer (Europese Organisatie voor Onderzoek en Behandeling van Kanker, EORTC) Quality of Life Questionnaire Core 30 (Vragenlijst kwaliteit van leven kern 30, QLQ-C30) v3.0 en de Quality of Life Questionnaire Gastrointestinal Neuroendocrine Tumour 21 (Vragenlijst kwaliteit van leven gastrointestinale neuro-endocriene tumor 21, QLQ-GI.NET21; 2006), en de EuroQoL 5 dimensies, 5 niveaus (EuroQoL 5 dimensions, 5 levels, EQ-5D 5L) v1.0.

- pNET cohort:

- niet-specifieke tumorbiomarkers (CgA, NSE en 5 HIAA) bij het baselinebezoek, elke 12 weken daarna en bij het bezoek voor einde van de studie (plasma 5 HIAA bij alle geplande bezoeken; urinair 5 HIAA enkel bij het baselinebezoek, in week 12 en bij het bezoek voor einde van de studie). Let op: bij alle geplande bezoeken m.u.v. het baselinebezoek dient plasma/urinair 5-HIAA enkel te worden uitgevoerd bij proefpersonen met symptomen van carcinoïdesyndroom (diarree of flushes) of verhoogd 5-HIAA (boven ULN) aan de baseline.

- pNET specifieke tumorbiomarkers (e.g. pancreatisch polypeptide, gastrine, glucagon, SST, *) bij het baselinebezoek, elke 12 weken daarna en bij het bezoek voor einde van de studie: alleen voor tumorbiomarkers boven normaal bereik aan de baseline.

- Middendarmcohort:

- niet specifieke tumorbiomarkers (CgA, NSE en 5 HIAA) bij het baselinebezoek, elke 12 weken daarna en bij het bezoek voor einde van de studie: (urinair 5 HIAA enkel bij het baselinebezoek, in week 12 en bij het bezoek voor einde van de studie).

Tertiaire eindpunten en evaluaties:

- Variatie in TGR doorheen *retrospectieve* (lanreotide Autogel® 120 mg elke 28 dagen) en *prospectieve* (verminderd dosisinterval) behandelingsperiodes. De TGR wordt berekend a.d.h.v. tumorgrootte (som van de grootste diameter van doellaesies volgens RECIST-criteria) en tumorvolume. Tumorgrootte zal gemeten worden uit de MRI- (optimaal) of CT-scans die tijdens de behandelingsperiode met lanreotide Autogel® 120 mg elke 28 dagen werden verzameld (d.w.z. de scan die gebruikt werd voor evaluatie van progressie van de ziekte), en elke 12 weken tijdens de periode met verminderd dosisinterval gebruikmakend van de MRI.
- Tumorrespons volgens textuuranalyse via CT of MRI

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Neuro-endocriene tumoren (NET) zijn zeldzame tumoren die hun oorsprong hebben in het neuro-endocriene systeem. Neuro-endocriene cellen zitten in veel weefsels in het lichaam. Bij NET groeien deze cellen ongeremd en kunnen ze hormonen en hormoonachtige stoffen produceren. Pancreatische neuroendocrine and middendarm tumoren zijn twee typen van gastro-intestinale neuroendocrine tumoren.

Initiele behandeling , indien mogelijk , is de chirurgische verwijdering van de tumor . De studiemedicatie, lanreotide Autogel , is een kunstmatige vorm van het natuurlijke hormoon somatostatine. Lanreotide Autogel® 120 mg wordt om elke

28 dagen gebruikt voor de behandeling en bestrijding van de groei van sommige gevorderde tumoren van de darm en de pancreas entero- endocriene tumoren oftewel GEP-NETS.

Vorige studies hebben aangetoond dat lanreotide en soortgelijke geneesmiddelen de grootte van de tumoren kunnen verminderen en stabiliseren. Zij toonden ook de activiteit van Lanreotide Autogel® 120 mg elke 28 dagen tumorcontrole en hun positieve effect verlichting van de klinische symptomen.

Deze studie is bedoeld om te beoordelen of de studiemedicatie Lanreotide Autogel® 120 mg , welke om de gegeven 14 dagen wordt gegeven, de groei van uw tumor kan stoppen na behandeling met Lanreotide Autogel® 120 mg om de 28 dagen.

Doel van het onderzoek

Primair:

- Het beoordelen van progressievrije overleving (progression free survival, PFS) bij behandeling met lanreotide Autogel® 120 mg elke 14 dagen toegediend, op basis van de criteria voor responseevaluatie bij solide tumoren (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, RECIST) v1.0, en volgens centrale review.

Secundair:

- Het evalueren van het klinische en biologische veiligheidsprofiel.
- Het evalueren van de tijd tot progressie.
- Het elke 12 weken evalueren van het PFS-percentage.
- Het evalueren van totale overleving in week 48 en aan het einde van de studieperiode in elke cohort.
- Het elke 12 weken evalueren van de objectieve responsgraad (objective response rate, ORR) volgens RECIST v1.0.
- Het evalueren van het percentage ziektecontrole (disease control rate, DCR) volgens RECIST v1.0 in week 24 en 48 en aan het einde van de studieperiode in elke cohort.
- Het evalueren van de beste totale respons volgens RECIST v1.0.
- Het evalueren van de duur van stabiele ziekte (stable disease, SD) volgens RECIST v1.0.
- Het detecteren van voorspellende factoren voor PFS.
- Het evalueren van het effect op symptomen (diarree, opvliegers).
- Het evalueren van de kwaliteit van leven.
- Het evalueren van veranderingen in de tumorbiomarkers:
 - pNET cohort: niet-specifieke tumorbiomarkers (chromogranine A (CgA), neuronspecifieke enolase (NSE) en 5 hydroxyindoleacetic acid (5 HIAA); 5-HIAA alleen bij proefpersonen met symptomen van carcinoïdesyndroom (diarree en/of flushes) of met verhoogd urinair 5-HIAA (boven de bovengrens van de normaalwaarde, upper limit of normal (ULN)) aan de baseline) en pancreatische neuro-endocriene tumoren (pNET) specifieke tumorbiomarkers (bijv. pancreatische polypeptide, gastrine, glucagon, somatostatine (SST), *; alleen voor de tumorbiomarkers boven het normale bereik aan de baseline).

- Middendarmcohort: niet-specifieke tumorbiomarkers (CgA, NSE en 5 HIAA).
- Het evalueren van het voorkomen van antilaneotide-antilichamen.
- Het evalueren van het farmacokinetisch (FK) profiel van laneotide en het evalueren van de relatie, als die er is, tussen FK (farmacokinetiek) en farmacodynamiek (FD) (PFS, tumorrespons of CgA).
- Het evalueren van de relaties, als die er zijn, tussen FK-parameters en de veiligheidsresultaten.

Tertiair:

- Het evalueren van het effect op groeipercentage van de tumor (tumor growth rate, TGR) voorafgaand aan en tijdens toediening met verminderde doseringsintervallen.
- Het evalueren van wijzigingen in textuuranalyse via computertomografie (CT) of magnetische resonantiebeeldvorming (MRI).

Onderzoeksopzet

Dit is een multicentrische, prospectieve, open-label, niet vergelijkende, verkennende fase II-studie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Proefpersonen zullen opgenomen worden in een van twee cohorten op basis van het NET-type (d.w.z. pancreatisch of middendarm). Volgend op het screeningbezoek (bezoek 1) en een screeningperiode van tot 28 dagen, waarin geschiktheidstests en -beoordelingen uitgevoerd zullen worden, zullen in aanmerking komende proefpersonen behandeld worden met laneotide Autogel® met een verminderd doseringsinterval (d.w.z. 120 mg elke 14 dagen), beginnend bij het baselinebezoek (bezoek 2). Studiebezoeken zullen uitgevoerd worden in week 2, 4, 8, 12, 24, 36 en 48 (beide cohorten), en week 60, 72, 84 en 96 (enkel middendarmcohort). Een bezoek voor het einde van de studie is ongeveer 2 weken na het studiebezoek gepland waarbij progressie bevestigd wordt, of na week 48 (pNET-cohort) of 96 (middendarmcohort) voor proefpersonen zonder progressie, zodra centrale review van de radiologische beelden beschikbaar is. Zolang er geen 25 voorvallen worden waargenomen in de respectievelijke cohorten, zullen proefpersonen die in week 48 (pNET) of week 96 (middendarmcohort) geen progressie vertoonden de studiebehandeling met laneotide Autogel® 120 mg elke 14 dagen verderzetten en er zullen elke 12 weken bijkomende bezoeken afgelegd worden tot aan progressie van de ziekte, overlijden of onaanvaardbare toxiciteit of verdraagbaarheid. De tumorrespons zal elke 12 weken worden beoordeeld door evaluatie van tumorrespons volgens RECIST v1.0, doorheen de studie gemeten aan de hand van dezelfde beeldvormingstechniek (CT-scan of MRI) voor elke proefpersoon, en door onafhankelijke centrale review. Bijkomende werkzaamheidsbeoordelingen omvatten symptoomcontrole (diarree en opvliegers) en kwaliteit van leven, evenals factoren in verband met PFS, en niet-specifieke (beide cohorten) en pNET-specifieke (alleen pNET cohort) tumorbiomarkerconcentraties. Veiligheidsevaluaties zullen doorheen de studie worden uitgevoerd en zullen het verzamelen van klinische en biologische veiligheidsgegevens omvatten inclusief bijwerkingen (adverse events, AE>s), vitale functies, bevindingen uit een

lichamelijk onderzoek, serumpanels voor hematologie en biochemie, urineanalyse en lever- en pancreatische enzymeconcentraties, evenals elektrocardiogram (ecg) en galblaasechografie. FK-evaluaties zullen bestaan uit het meten van lanreotide-concentraties op bepaalde tijdpunten doorheen de studie. De aanwezigheid van lanreotide-antilichamen zullen gemeten worden en men kan bij proefpersonen die instemmen met het optionele biobankingprogramma mogelijk ook bloedstalen nemen voor biobanking. De totale studieduur bedraagt ongeveer 102 weken, ervan uitgaande dat minstens 25 proefpersonen progressie zullen vertonen binnen respectievelijk 48 en 96 weken in de 2 cohorten.

Inschatting van belasting en risico

De studie heeft in totaal een hogere frequentie ziekenhuisbezoeken (bijv. afname PK-monsters) en een uitgebreidere controle vergeleken met de standaardbehandeling.

Verwachte en ongewenste bijwerkingen:

- Bloedafname: pijnlijke en evt blauwe plekken
- CT of MRI scan: blootstelling aan straling
- Bijwerkingen van de studiemedicatie (zoals beschreven staan in de Investigator's Brochure)

Contactpersonen

Publiek

Ipsen Innovation

Avenue du Canada, zone Industrielle de Courtaboeuf 5
les Ulis 91940
FR

Wetenschappelijk

Ipsen Innovation

Avenue du Canada, zone Industrielle de Courtaboeuf 5
les Ulis 91940
FR

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) Mannelijke of vrouwelijke proefpersonen van 18 jaar of ouder.;2) Histopathologisch bevestigde, goed gedifferentieerde (graad 1 of 2 volgens de WHO 2010-classificatie), metastatische of plaatselijk gevorderd, niet-resecteerbaar pNET (pNET-cohort) of middendarm-NET (middendarmcohort), met of zonder hormoongerelateerde syndromen, met een proliferatie-index (Ki67) $\leq 20\%$.;3) Positieve somatostatinerceptoren type 2 (SSTR2), zoals beoordeeld door beeldvorming (scintigrafie of positronemissietomografie (PET)-scan) in de organen van doellaesies.;4) Progressie zoals beoordeeld door een onafhankelijke centrale review, volgens RECIST v1.0 en aan de hand van radiologische beeldvorming (CT-scan of MRI) terwijl men voor minstens 24 weken (6 injecties) eerstelijnsbehandeling krijgt met lanreotide Autogel® aan een standaarddosis van 120 mg elke 28 dagen. Progressie moet binnen 24 maanden voorafgaand aan inclusie radiologisch gedocumenteerd zijn, aan de hand van dezelfde beeldvormingstechniek (CT-scan of MRI). Opname in de studie moet plaatsvinden binnen 28 dagen na de radiologische beeldvorming, welke is uitgevoerd om progressie te documenteren.;5) Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-prestatiestatus van 0 tot 2.;6) Het geven van schriftelijke geïnformeerde toestemming voorafgaand aan gelijk welke studiegerelateerde procedure. ;7) Vrouwelijke proefpersonen die zwanger kunnen worden (niet chirurgisch gesteriliseerd of 2 jaar na de menopauze) moeten bij screening een negatieve zwangerschapstest op urine hebben en moeten een medisch geaccepteerde methode van anticonceptie gebruiken en instemmen met doorgaand gebruik van deze methode gedurende de studie en voor 2 maanden na deelname aan de studie. Aanvaardbare methoden van anticonceptie omvatten dubbele-barrièremethode, spiraaltje of steroïdale anticonceptie (oraal, transdermaal, geïmplantéerd en geïnjecteerd).;8) Proefpersonen moeten bereid en in staat zijn om te voldoen aan de studierestricties en om terug te keren naar het ziekenhuis voor de in het protocol beschreven opvolgingsevaluatie.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1) Heeft slecht gedifferentieerde graad 3 NET of snel progressieve NET (binnen 12 weken na

start met lanreotide Autogel® 120 mg elke 28 dagen), volgens RECIST v1.0. ;2) Werd gediagnosticeerd met VIPoma (d.w.z. het Verner Morrison-syndroom), insulinoma, voordarm (behalve voor pNET), einddarm NET, niet gekende primaire NET of meerdere endocriene neoplasmen (MEN).;3) Vertoonde progressie tijdens behandeling met somatostatine-analogen (SSA*s) buiten lanreotide Autogel® 120 mg.;4) Werd eerder behandeld met gelijk welk antitumormiddel voor NET, behalve lanreotide Autogel® 120 mg elke 28 dagen: chemotherapie, moleculair gerichte therapie, peptidereceptorradio-nuclidetherapie (PRRT) of interferon.;5) Heeft binnen 3 maand voorafgaand aan het inschrijven in de studie een zware operatie ondergaan in verband met de bestudeerde ziekte. Eerdere operatie voor tumorverwijdering en levergerichte therapieën zijn aanvaardbaar, zolang de tumorlast meetbaar is (andere doellaesies).;6) Heeft galblaaslithiase bij screeningechografie of een voorgeschiedenis van cholelithiase zonder cholecystectomie sindsdien.;7) Heeft eerder kanker gehad, met uitzondering van basaalcelcarcinoom van de huid en/of in situ carcinoom van de baarmoederhals/baarmoeder en/of proefpersonen behandeld met als doel te genezen en die voor meer dan 5 jaar ziektevrij zijn.;8) Werd behandeld met gelijk welk ander studiegeneesmiddel (investigational medicinal product, IMP) binnen 30 dagen voorafgaand aan opname in de studie.;9) Is zwanger of geeft borstvoeding. ;10) Heeft afwijkende bevindingen bij screening, gelijk welke andere medische conditie(s) of laboratoriumbevindingen die, naar de mening van de onderzoeker, de veiligheid van de proefpersoon in gevaar kunnen brengen.;11) Aanwezigheid van een geestelijke toestand die ervoor zorgt dat de proefpersoon de aard, omvang en mogelijke consequenties van de studie niet kan begrijpen en/of een aantoonbare onbereidwillige houding.;12) Werd eerder in deze studie gescreend.;13) Heeft een voorgeschiedenis van overgevoeligheid aan lanreotide Autogel® of geneesmiddelen met een gelijkaardige chemische structuur, of aan gelijk welk excipiënt dat in de formulering gebruikt wordt.;14) Zal waarschijnlijk behandeling vereisen tijdens de studie met geneesmiddelen die volgens het studieprotocol niet zijn toegestaan. ;15) Een voorgeschiedenis van of gekende huidige problemen met drugs- of alcoholmisbruik.;16) Gevoelige proefpersonen (d.w.z. proefpersonen die onder wettelijke bescherming staan, die geïnterneerd zijn vanwege een geestesziekte of zich in gevangenschap bevinden).;17) Proefpersonen die een verbinding hebben met de sponsor, het klinisch onderzoekscentrum of de onderzoeker (studenten geneeskunde, farmacie, tandheelkunde en verpleegkunde, ondergeschikt ziekenhuis- en laboratoriumpersoneel, medewerkers van de sponsor).

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: 15-04-2016
Aantal proefpersonen: 15
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Lanreotide Autogel
Generieke naam: Lanreotide acetataat
Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 02-09-2015
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 10-12-2015
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 19-02-2016
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 10-05-2016
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

(Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 02-03-2017

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 07-11-2018

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 27-11-2018

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 25-09-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

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	EUCTR2014-005607-24-NL

Register	ID
CCMO	NL54223.078.15
Ander register	The trial will be registered in http://www.ClinicalTrials.gov but registration is not yet complete

Resultaten