

Niet gerandomiseerd open-label fase IB onderzoek naar de effecten van GSK3052230 in combinatie met chemotherapie bij proefpersonen met longkanker of een mesothelioom en een ontregeld FGF systeem (FGF117360)

Gepubliceerd: 12-05-2014 Laatste bijgewerkt: 20-04-2024

Primair: om de veiligheid en verdraagbaarheid te bestuderen van GSK3052230 in combinatie met diverse chemotherapieschema's, om de MTD vast te stellen en om het totale overlevingspercentage te meten bij patiënten met een stadium IV of een recidief...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON44632

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

FGF117360

Aandoening

- Luchtwegaandoeningen NEG

Synoniemen aandoening

longvlieskanker; niet-kleincellige longkanker; longkanker, mesothelioom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: GlaxoSmithKline

Overige ondersteuning: GlaxoSmithKline BV

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: chemotherapie, GSK3052230, mesothelioom, NSCLC

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Bijwerkingen, MTD, totale overleving.

Secundaire uitkomstmaten

PFS, populatie PK, longfunctieparameters.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

In de preklinische stelling zijn er diverse functies vastgesteld van het fibroblast groeifactor (FGF) systeem bij de ontwikkeling van kanker, waaronder regulering van celgroei en differentiatie, regulering van de angiogenese een rol bij de interactie van tumor en stroma. FGFs kunnen de proliferatie van tumorcellen en tumor cellijnen stimuleren. Blokkade van de FGF signalering kan de groei van tumorcellen verhinderen en wordt mogelijk gemaakt door transmembrane receptor tyrosinekinasen, gecodeerd door 4 genproducerende FGF receptor subtypes, FGFR1-4. FGFR1 is van de vier het best gekarakteriseerd. GSK3052230 blokkeert het FGF systeem en kan een antitumor werking hebben door een remming van de celproliferatie en/of de remming van de angiogenese. GSK3052230 is in een open fase 1 dosisescalatiestudie onderzocht. Een MTD kon niet worden vastgesteld. De 20 mg/kg wekelijkse dosering werd als veilig beschouwd en werd aangemerkt als de *maximum haalbare dosering*. Verhoogde expressie van FGFRs, FGFR1 genamplificatie of productie van FGFs correleert met een slechte prognose bij een groot aantal tumoren, waaronder NSCLC. Amplificatie van het FGFR1 gen is aangetroffen bij ongeveer 20% van de patiënten met NSCLC van het plaveiselceltype. Het maligne mesothelioom blijft een dodelijke ziekte met weinig werkzame behandelingen. De mediane totale overleving is 9-17 maanden onafhankelijk van het stadium van de ziekte. De standaard 1e lijnsbehandeling blijft cisplatin en pemetrexed. Er is geen breed goedgekeurde behandeling voor een recidief

mesotheliom. Gezien de slechte resultaten voor de progressievrije overleving en totale overleving is er dringend behoefte aan werkzaamere behandelingsmogelijkheden voor het recidief mesotheliom. Deze fase 1 studie is primair opgezet om de veiligheid en verdraagbaarheid te bestuderen van GSK3052230 in combinatie met diverse chemotherapieschema*s, om de MTD vast te stellen en om het totale overlevingspercentage te meten bij patiënten met een stadium IV of een recidief NSCLC van het plaveiselceltype met FCFR1 genamplificatie en patiënten met een recidief of niet operabel mesotheliom.

Nieuwe informatie per 18-02-2016:

De rekrutering in 2 studiearmen (arm A en B) is gesloten. Proefpersonen die nu in deze armen behandeld worden, gaan gewoon door. De rekrutering voor arm C (mesotheliom) gaat door volgens plan. De beslissing is genomen nadat kortgeleden de tot dan toe beschikbare resultaten van de studie waren beoordeeld.

De beslissing is niet ingegeven door veiligheidsproblemen.

Arm A (NSCLC, chemotherapie: paclitaxel + carboplatin (standaard)): De voorlopige werkzaamheidsgegevens bij therapienaïeve proefpersonen met een niet-kleincellige longkanker wijzen in de richting van een gelijk behandel-effect van chemotherapie met en zonder GSK3052230. De geschatte PFS in deze arm is ongeveer 5* maand (versus 4-6 maanden). Er zijn tot nu toe 18 proefpersonen in deze arm opgenomen.

Verder worden er met de introductie van immuno-oncologische middelen nieuwe standaarden gezet op het gebied van werkzaamheid. De beschikbare gegevens uit arm A lijken niet aan deze nieuwe standaarden te kunnen voldoen.

Arm B (NSCLC, chemotherapie: docetaxel (standaard)): De inclusie in arm B loopt moeizaam (9 proefpersonen tot nu toe). Nu het laatste dosisescalatiecohort (20 mg/kg) vol is, is besloten om deze arm ook te sluiten.

Doel van het onderzoek

Primair: om de veiligheid en verdraagbaarheid te bestuderen van GSK3052230 in combinatie met diverse chemotherapieschema*s, om de MTD vast te stellen en om het totale overlevingspercentage te meten bij patiënten met een stadium IV of een recidief NSCLC van het plaveiselceltype met FGFR1 genamplificatie en patiënten met een recidief of niet operabel mesotheliom.

Secundair: progressievrije overleving, populatie PK, effect op longfunctieparameters.

Onderzoeksopzet

3-arm, multicenter, niet gerandomiseerd, niet gecontroleerd, open-label fase IB onderzoek met parallelle groepen. Dosisescalatie (zie protocol pagina 33 e.v.). Arm A: NSCLC, chemotherapie: paclitaxel + carboplatin (standaard) (arm gesloten 18-02-16).

Arm B: NSCLC, chemotherapie: docetaxel (standaard) (arm gesloten 18-02-16).
Arm C: mesotheliom, chemotherapie: pemetrexed + cisplatin (standaard).
GSK3052230 wordt toegediend in i.v. infusen van 30 minuten, eenmaal per week (dag 1, 8, 15) van elke kuur van 3 weken. Chemotherapie wordt toegediend op dag 1 van elke kuur. Paclitaxel/carboplatin wordt beperkt tot 4-6 kuren. Docetaxel en pemetrexed/cisplatin tot ziekteprogressie.
Ca.70 (range 38-120) patiënten.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Behandeling met GSK3052230.

Inschatting van belasting en risico

Risico: Bijwerkingen van studiemedicatie in combinatie met chemotherapie.
Belasting: Bezoeken kuur 1 4x, kuur 2 e.v. 3x, eindcontrole ca. 30 dagen na laatste toediening onderzoeksmedicatie.
I.v. infuus met GSK3052230 elke week.
Chemotherapie conform standaard.
Prescreening: bij NSCLC onderzoek van tumorweefsel op FGFR1 mutatie (gearchiveerd tumorweefsel, z.n. vers tumorweefsel). Verplicht.
Screening: bij mesotheliom onderzoek naar tumorweefsel (gearchiveerd tumorweefsel, z.n. vers tumorweefsel). Verplicht.
Lichamelijk onderzoek 1x/kuur.
Oogonderzoek elke 4e kuur.
Bloedonderzoek: Tijdens de eerste 1* maand 65 tot 100 ml per bezoek en daarna ca. 45 ml per bezoek. Tijdens de screening en het laatste bezoek wordt ca. 15 ml afgenomen.
Zwangerschapstest: begin en einde studie.
Urineonderzoek elke 4e kuur.
ECG: kuur 1 2x, dan elke 4e kuur.
Tumormetingen conform standaard.
Longfunctie elke oneven kuur.
Vragenlijst over klachten elke kuur.
Optioneel: farmacogenetisch bloedonderzoek (6 ml eenmalig).

Contactpersonen

Publiek

GlaxoSmithKline

Huis ter Heideweg 62

Zeist 3705 LZ
NL

Wetenschappelijk

GlaxoSmithKline

Huis ter Heideweg 62
Zeist 3705 LZ
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)

- Histologisch of cytologisch bevestigde diagnose:
Arm A en B: Stadium IV of recidief gemetastaseerde NSCLC van het plaveiselceltype met FGFR1 genamplificatie.
Arm A: Geen eerdere behandeling voor stadium IV of recidief gemetastaseerde NSCLC.
Arm B: Aangetoonde tumorprogressie of intolerantie na slechts één lijn met platinumhoudende combinatiechemotherapie voor stadium IV of recidief gemetastaseerde NSCLC.
Arm C: Recidief na locale behandeling of inoperabele mesothelioom met meetbare laesies. Geen eerdere systemische behandeling voor het mesothelioom.
Zie protocol pagina 28 voor verdere details..
- Beschikbaarheid van gearcheveerd tumorweefsel of een verse biopsie is vereist.
Arm A en B, Prospectieve screening voor FGFR1 genamplificatie.
- Meetbare ziekte.
- Mannen en vrouwen van minimaal 18 jaar..
- Vrouwen die kinderen kunnen krijgen moeten instemmen met effectieve anticonceptie. Zie protocol pagina 29 voor details.

- Mannen met een vrouwelijke partner die kinderen kan krijgen moeten gesteriliseerd zijn of moeten instemmen met effectieve anticonceptie. Zie protocol pagina 29 voor details.
- ECOG Performance Status of 0-1 voor Arm A en 0-2 voor Arm B en C.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Arm A, B, C: Behandeling met een FGFR remmer.
- Arm B: Behandeling met enige vorm van antikanker therapie in de voorafgaande 4 weken of 4 halfwaardetijden.
- Behandeling met een biological in de 6 weken voor de eerste toediening van GSK3052230.
 - Ongecontroleerde infectie, grote chirurgie of trauma in de laatste 28 dagen, een niet geheelde wond, fractuur of ulcus.
 - Verboden medicatie, zoals beschreven op pagina 78-79 van het protocol.
 - Conditie die de kans vergroten op abdominale perforatie of fistelvorming. Zie protocol pagina 30 voor details.
 - Symptomatische leptomeningeale of hersenmetastasen of ruggenmergcompressie. Zie protocol pagina 30 voor details.
 - Hemoptysis (meer dan een * theelepel rood bloed) in de 2 weken voor de eerste toediening van GSK3052230.
 - Zwangerschap, borstvoeding.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 11-09-2014

Aantal proefpersonen: 7

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Carboplatin
Generieke naam:	carboplatine
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Cisplatin
Generieke naam:	cisplatine
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	GSK3052230
Generieke naam:	GSK3052230
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Taxol
Generieke naam:	paclitaxel
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Taxotere
Generieke naam:	docetaxel
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-05-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-08-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	30-01-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-02-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-04-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-09-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-09-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-02-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-02-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-03-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van

Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 05-04-2016

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 12-05-2016

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 20-05-2016

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 06-06-2016

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 16-06-2016

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 03-10-2016

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 06-10-2016

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 13-10-2016

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	05-12-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	15-12-2016
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
Ander register	clinicaltrials.gov, NCT01868022
EudraCT	EUCTR2013-000354-21-NL
CCMO	NL48044.031.14