

# Fase I/II onderzoek van LDE225 in combinatie met gemcitabine en nab-paclitaxel bij patiënten met een lokaal gevorderd of gemetastaseerd pancreascarcinoom

Gepubliceerd: 04-10-2013 Laatste bijgewerkt: 22-04-2024

fase I Het bepalen van de toxiciteit en de optimale dosis van LDE225 bij gelijktijdige toediening met een vaste doses gemcitabine en nab-paclitaxel bij patiënten met gevorderde en uitgezaaide alvleesklierkanker. fase II Het bepalen van de anti-tumor...

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

## Samenvatting

### ID

NL-OMON44952

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

MATRIX

### Aandoening

- Maagdarmselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

### Synoniemen aandoening

lokaal gevorderd en gemetastaseerd pancreascarcinoom, uitgezaaide alvleesklierkanker

### Betreft onderzoek met

Mensen

## Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Academisch Medisch Centrum

**Overige ondersteuning:** Celgene Corporation, celgene en novartis, Novartis

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** Fase I/II, hedgehog remmer, nab-paclitaxel, Pancreas carcinoom

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

Fase I: Bepalen van de DLT en MTD van LDE225

Fase II: respons evaluatie volgens recist

### Secundaire uitkomstmaten

1. Bijwerkingen (AE), ernstige ongewenste voorvallen (SAE's) volgens de NCI CTC

versie 4.0

2. De mediane overleving en progressie vrije overleving

\* Veranderingen in vasculariteit met DCE MRI: Let op het verschil in Ktrans

tussen basislijn, na 8 weken van de behandeling en bij progressie van de tumor.

\* Veranderingen in tumorstroma dichtheid met DWI MRI: Let op het verschil in

AUC tussen basislijn, na 8 weken van de behandeling en bij progressie van de

tumor.

3. Correlatie van SPARC (matrix), SMO en Gli (tumorcellen) expressie in de

initiële tumor biopsie materiaal en CA19.9 (serum) niveaus tijdens de

behandeling met tumor respons.

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

De 5-jaars overleving van patiënten met een lokaal gevorderd of gemetastaseerd pancreascarcinoom is minder dan 5%. Sinds de introductie van gemcitabine is er weinig vooruitgang geboekt in de behandeling van deze therapieresistente ziekte. Vele fase III studies hebben gemcitabine gebaseerde combinatieschema's geëvalueerd, doch de winst was minimaal en beperkt tot patiënten met een optimale performance status.

Recent hebben 2 fase III studies een significant overlevingsvoordeel laten zien voor de chemotherapiecombinaties FOLFIRINOX en gemcitabine + nab-paclitaxel. Vooral nab-paclitaxel is interessant omdat het in staat blijkt te zijn de tumormatrix af te breken, welke een belangrijke rol speelt bij de chemotherapieresistentie van het pancreascarcinoom. Bovendien zijn er steeds meer aanwijzingen dat dit tumor stroma niet alleen een mechanische barrière vormt, maar ook een dynamisch compartiment is dat een rol speelt bij tumorvorming, progressie en metastasering van de ziekte. Door nu de behandeling te richten op dit stroma, kan de effectiviteit van de cytotoxische behandelingen verbeterd worden.

In de huidige studie willen we de veiligheid en anti-tumor activiteit onderzoeken van de chemotherapie combinatie: gemcitabine + nab-paclitaxel + LDE225. LDE225 is een hedgehog remmer met veelbelovende antitumor activiteit in diverse kankermodellen, inclusief pancreaskanker. Een van de belangrijkste eigenschappen van LDE225 is dat het ook in staat is de tumormatrix af te breken. Patiënten met een lokaal gevorderd of gemetastaseerd pancreascarcinoom zullen worden behandeld met gefixeerde doses gemcitabine en nab-paclitaxel, dezelfde doses als gebruikt in de recent gepresenteerde fase III studie (von Hoff ASCO 2013). In het fase I deels van de studie wordt LDE225 toegevoegd volgens een standaard dosis-escalatie strategie voor fase I studies, De gevonden MTD zal worden gebruikt voor het fase II deel van de studie.

## **Doel van het onderzoek**

### **fase I**

Het bepalen van de toxiciteit en de optimale dosis van LDE225 bij gelijktijdige toediening met een vaste doses gemcitabine en nab-paclitaxel bij patiënten met gevorderde en uitgezaaide alvleesklierkanker.

### **fase II**

Het bepalen van de anti-tumor activiteit van LDE225 bij gelijktijdige toediening met gemcitabine en nab-paclitaxel bij patiënten met gevorderde en uitgezaaide alvleesklierkanker.

Het bepalen van de overleving en progressie vrije overleving van LDE225 in combinatie met nab-paclitaxel en gemcitabine .

## **Onderzoeksopzet**

### **Fase I/II Open label**

## Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten met een lokaal gevorderd of gemetastaseerd pancreascarcinoom zullen worden behandeld met gefixeerde doses gemcitabine (1000mg/m<sup>2</sup>) en nab-paclitaxel (125mg/m<sup>2</sup>). Beide middelen worden wekelijks via een infuus toegediend, gedurende 3 weken, gevolgd door 1 week, waarbij 1 cyclus bestaat uit 4 weken. In deze studie wordt dezelfde doses als gebruikt de recent gepresenteerde fase III studie (von Hoff ASCO 2013). In het fase I deels van de studie wordt LDE225 toegevoegd (dagelijkse tablet) volgens een standaard dosis-escalatie strategie voor fase I studies, De gevonden MTD zal worden gebruikt voor het fase II deel van de studie.

## Inschatting van belasting en risico

Zowel het bloedprikken als het infuus inbrengen kan licht pijnlijk zijn en leiden tot een blauwe plek op de prikplaats. Verder kunnen er bijwerkingen optreden als gevolg van de studiemedicatie:

Abraxane: Moeheid, Infectie, beenmergsuppressie, neutropenie, leukopenie, trombocytopenie, anemie, febriele neutropenie, anorexia, insomnia, depressie, angst, neuropathie.

Gemcitabine: Moeheid, misselijk, braken, anemie, leukopenie, trombocytopenie.

LDE225: moeheid, spierpijn, alopecia, gestoorde leverfunctie

Risico classificatie (NFU) wordt voor deze studie ingeschat op een matig risico.

## Contactpersonen

### Publiek

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9  
Amsterdam 1105 AZ  
NL

### Wetenschappelijk

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9  
Amsterdam 1105 AZ  
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. Patiënten moeten schriftelijk toestemming geven volgens ICH / GCP, en nationale / lokale voorschriften voorafgaand aan de screening procedures.
2. Mannelijke of vrouwelijke volwassen patiënten (> 18 jaar)
3. Patiënten met histologisch / cytologisch bevestigde pancreas ductaal adenocarcinoom.
4. a. Fase I Patiënten met een niet resectabel of gemetastaseerd pancreas ductaal adenocarcinoom  
b. Fase II Patiënten met een niet resectabel of gemetastaseerd pancreas ductaal adenocarcinoom niet voorbehandeld met chemotherapie of radiotherapie, tenzij adjuvante behandeling met gemcitabine >6 maanden.
5. Meetbare ziekte volgens RECIST 1.1
6. ECOG (WHO) performance status 0-2
7. Patiënt heeft adequate beenmerg en orgaanfuncties, zoals gedefinieerd door de volgende laboratoriumwaarden:
  - \* een absolute neutrofielen (ANC) >  $1,5 \times 10^9 / L$
  - \* Hemoglobine (Hb) > 9,0 g / dl (5,6 mmol / L)
  - \* trombocyten >  $100 \times 10^9 / L$
  - \* Serum totaal bilirubine binnen normalewaarden (of \*  $1,5 \times ULN$  (bovengrens van normaal) of totaal bilirubine <  $3,0 \times ULN$  met directe bilirubine binnen de normalewaarden bij patiënten met het syndroom van Gilbert)
  - \* INR < 1.5
  - \* kalium, calcium, binnen de normalewaarden voor de instelling
  - \* Serum creatinine <  $1,5 \times ULN$  of creatinineklaring > 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>
  - \* Alanineaminotransferase (AST) en aspartaat aminotransferase (ALT) binnen normaalwaarden of <  $3,0 \times ULN$  als levermetastasen aanwezig zijn
  - \* bloedcreatininefosfokinase (CK) niveau <  $1,5 ULN$

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

2. Patiënten met neuromusculaire aandoeningen (bv. inflammatoire myopathieën, spierdystrofie, amyotrofische laterale sclerose en spinale musculaire atrofie) of worden behandeling met geneesmiddelen rhabdomyolyse kunnen veroorzaken, zoals HMG-CoA-remmers (statines), clofibraat en gemfibrozil. Als het noodzakelijk is om hyperlipidemie te behandelen komt alleen pravastatine in aanmerking.
4. Patiënten die warfarine gebruiken (substraat van CYP2C9) kunnen niet worden geïncludeerd. LDE225 is een competitieve remmer van CYP2C9 op basis van in-vitro gegevens.
5. Patiënt wordt momenteel behandeld met sterke remmers of induceerders van CYP3A4 / 5, welke niet 7 dagen voor start en gedurende de duur van het onderzoek kan worden stopgezet of omgezet in andere medicatie.
6. Huidige medische voorgeschiedenis:
  - \* klinisch significante ongecontroleerde ventriculaire of atriale tachycardie (in voorgeschiedenis of aanwezig bij baseline)
  - \* Klinisch significante bradycardie (<45 slagen per minuut in rust) of een primaire / secundaire hartblok
  - \* bekend met instabiele angina pectoris
  - \* Klinisch significante hart-en vaatziekten (bijv. congestief hartfalen NYHA klasse III-IV, atherosclerose, labiele hypertensie of ongecontroleerde hypertensie)
7. zwangere of lacterende vrouwen, waarbij zwangerschap wordt gedefinieerd als de toestand van een vrouw na de conceptie en tot de beëindiging van de zwangerschap, bevestigd door een positieve hCG laboratoriumtest
8. Seksueel actieve mannen die niet bereid zijn om een \*\*condoom te gebruiken tijdens het vrijen tijdens de behandeling en gedurende 6 maanden na het stoppen met de studiemedicatie en gaan er niet mee akkoord om geen kind te verwekken in deze periode.
9. Patiënt ontvangt momenteel chronische behandeling met corticosteroïden of een ander immunosuppressivum.
10. Patiënt is behandeld met een hematopoietische kolonie-stimulerende groeifactoren (bijv. G-CSF, GM-CSF) \* 2 weken voorafgaand aan het starten van de studiemedicatie. Erytropoëetine of darbepoëtin therapie, indien gestart voor inclusie, kan worden voortgezet
12. Patiënt met verminderde gastro-intestinale (GI) functie of GI ziekte die de absorptie van LDE225 (bijvoorbeeld colitis ulcerosa, ongecontroleerde misselijkheid, braken, diarree, malabsorptie-syndroom of dunne darm resectie) aanzienlijk kunnen veranderen

## Onderzoeksopzet

### Opzet

**Type:** Interventie onderzoek

|           |                         |
|-----------|-------------------------|
| Blinding: | Open / niet geblindeerd |
| Controle: | Geen controle groep     |
| Doel:     | Behandeling / therapie  |

## Deelname

|                         |                       |
|-------------------------|-----------------------|
| Nederland               |                       |
| Status:                 | Werving gestopt       |
| (Verwachte) startdatum: | 20-01-2014            |
| Aantal proefpersonen:   | 56                    |
| Type:                   | Werkelijke startdatum |

## In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

|                 |                                                        |
|-----------------|--------------------------------------------------------|
| Soort:          | Geneesmiddel                                           |
| Merknaam:       | Abraxane                                               |
| Generieke naam: | Nab-paclitaxel                                         |
| Registratie:    | Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering       |
| Soort:          | Geneesmiddel                                           |
| Merknaam:       | Gemzar                                                 |
| Generieke naam: | Gemcitabine                                            |
| Registratie:    | Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering |
| Soort:          | Geneesmiddel                                           |
| Merknaam:       | LDE225                                                 |
| Generieke naam: | LDE225                                                 |

## Ethische beoordeling

|                     |                    |
|---------------------|--------------------|
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 04-10-2013         |
| Soort:              | Eerste indiening   |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 03-12-2013         |
| Soort:              | Eerste indiening   |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |

|                     |                    |
|---------------------|--------------------|
| Datum:              | 22-04-2014         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 24-07-2014         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 08-10-2014         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 13-06-2016         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 21-06-2016         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 09-06-2017         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 21-06-2017         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |

## 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  | EUCTR2013-002370-51-NL |
| CCMO     | NL45343.018.13         |