

fase II studie waarin everolimus (RAD001) en cisplatine wordt gegeven bij proefpersonen met een vergevorderde of niet te opereren neuroendocrien carcinoom (NEC) buiten de long.

Gepubliceerd: 19-10-2015 Laatste bijgewerkt: 19-03-2025

Het vinden van een nieuwe combinatie therapie bij neuroendocriene carcinomen.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Endocriene neoplasmata benigne
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON47011

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

everolimus en cisplatine bij NEC buiten de long.

Aandoening

- Endocriene neoplasmata benigne

Synoniemen aandoening

NEC, neuroendocrien carcinoom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Nederlands Kanker Instituut

Overige ondersteuning: investigator initiated study, Novartis, stichting Ammodo

(financiering van de biopten)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: cisplatine, everolimus, neuroendocrien carcinoom

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt van deze studie zal de disease control rate (DCR) zijn, gedefinieerd als de som van Overall Response Rate (ORR), bestaande uit Complete (CR), Partial Response Rate (PR) en stable disease (SD), allen volgens RECIST

1.1

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten zijn Time to relapse; Progression-free survival (PFS);

Disease-free survival (DFS); Overall survival (OS);

Het effect op de markers chromogranine A (CgA) en neuron-specifieke enolase (NSE); Veiligheid van everolimus in combinatie met cisplatin.

Translationele doeleinden zijn: het ontdekken van biomarkers voor respons (onder andere in circulerende neuroendocriene tumor transcripten: NETTest); de identificatie van resistentie mechanismen; het nader bestuderen van (genetische) factoren die een rol spelen bij de pathogenese van NEC; de identificatie van nieuwe aangrijppunten voor de behandeling van NEC.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Neuroendocrine carcinomen onderscheiden zich klinisch van neuroendocriene tumoren door hun snelle groei en vroege ontwikkeling van metastasen. Zowel grote als kleine neuroendocriene carcinomen worden over het algemeen behandeld volgens chemotherapie-schema's die worden gebruikt bij kleincellige neuroendocriene longkanker en in het geval van gemetastaseerde ziekte zijn behandelingen gericht op cytotoxische systemische therapie. Hoewel neuroendocriene carcinomen goed responderen op cytotoxische systemische therapie en radiotherapie, vindt terugkeer van de ziekte meestal snel plaats met meestal een slecht prognose en geen behandelmogelijkheden. Om deze reden is een nieuwe combinatie behandeling snel nodig.

Doel van het onderzoek

Het vinden van een nieuwe combinatie therapie bij neuroendocriene carcinomen.

Onderzoeksopzet

Fase II, open-label, multicenter nationale studie. Patientten met gemetastaseerde neuroendocriene carcinomen van extrapulmonaire origine zijn geschikt. Behandeling wordt uitgevoerd zoals beschreven in sectie "investigational drug and reference therapy". De dosering van cisplatine en everolimus is gebaseerd op eerdere fase-I-studies (Fury et al. 2012). CT scans zullen iedere 9 weken worden uitgevoerd (na 3 chemotherapie-cycli). Patientten zullen worden behandeld tot gedocumenteerde progressie volgens Recist 1.1. Inclusie in de studie wordt verwacht compleet te zijn binnen 14-16 maanden. De totale studieduur wordt geschat op 2 tot 3 jaar tot aan publicatie. 3 NET-centra in Nederland zullen deelnemen aan de studie, waarvan 2 ENETS centres of excellence (Erasmus Medical Center in Rotterdam, Netherlands Cancer Institute in Amsterdam), en University Medical Center of Groningen een bekend NET centrum is, op dit moment bezig met ENETS certificering.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Cisplatine : 75 mg/m² dag 1, intraveneus Everolimus : 7.5 mg dagelijks: dag 1-21 oraal 1 cyclus is 3 weken

Inschatting van belasting en risico

Afname van een extra biopsie heeft een klein risico op bloeding. Verdere risico's in deze studie zijn de normale toxiciteiten veroorzaakt door behandeling van neuro-endocrien-carcinoom (NEC) met cisplatin (zoals beschreven in het protocol)
Toxiciteiten door behandeling met everolimus , zoals beschreven in het protocol, geen standaard behandeling voor NEC.

Een potentieel voordeel van de studie is als de onderzochte behandeling beter

is dan de standaard behandeling met chemotherapie.

Contactpersonen

Publiek

Nederlands Kanker Instituut

Plesmanlaan 121
Amsterdam 1066 CX
NL

Wetenschappelijk

Nederlands Kanker Instituut

Plesmanlaan 121
Amsterdam 1066 CX
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. pathologisch bevestigd niet-resectabel lokaal uitgebreid NEC, waarvoor geen curatieve behandeling bestaat, en/of gemetastaseerde NECs (extra-pulmonaire oorsprong) als eerste lijns therapie.
2. meetbare ziekte volgens RECIST 1.1 (CT-scan of MRI)

4 - fase II studie waarin everolimus (RAD001) en cisplatine wordt gegeven bij proefp ... 25-05-2025

3. ECOG performanse score 0-2
4. ANC* $1.5 \times 10^9/L$, bloedplaatjes $*100 \times 10^9/L$, Hemoglobine $>6 \text{ mmol/L}$
5. goede leverfunctie: Totaal serum bilirubin $*1.5 \text{ ULN}$
ALT en AST $*2.5 \times \text{ULN}$ ($*5 \times \text{ULN}$ bij patients met lever metastasen)
6. goede nierfunctie: calculated creatinin clearance $> 60 \text{ ml/min}$. (Cockcroft-Gault formula)
7. levensverwachting van minstens 3 maanden
8. man / vrouw van $* 18$ jaar oud
9. getekend informed consent
10. in staat om medicatie te slikken
11. lokaal uitgebreide of gemetastaseerde lesies waarvan veilig een histologisch biopt kan worden verkregen:
 - patienten met een veilig toegankelijke lesie, inclusief botlesies.
 - patienten die niet bekend zijn met verhoogde bloedingsneiging (zoals hemofilie) of bekende bloedings-complicaties van biopsies of operaties.
 - geen gebruik van anti-coagulantia op het moment van de biopsie.
 - PT $< 1.5 \times \text{ULN}$ of PT-INR < 1.5 , APTT $< 1.5 \times \text{ULN}$,
 - op de dag van de biopsie: bij patienten die coumarines gebruiken: PT-INR < 1.5
 - patienten zonder contraindicaties voor lidocaine (of afgeleiden hiervan)

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. voorgaande chemotherapie voor gemetastaseerde of niet-resectabele NEC (oorsprong buiten de long). Voorgaande curatieve peri-operatieve chemotherapie of chemoradiatie is toegestaan mits minstens 6 maanden voorbij zijn gegaan tussen einde van deze therapie en inclusie in deze studie.
2. voorgaande therapie met MTOR-inhibitoren (bv. sirolimus, temsirolimus, deforolimus, everolimus)
3. andere aandoening binnen de afgelopen 5 jaar, met uitzondering van carcinoma in situ van de cervix, of basaalcel carcinoom
4. bekende intolerantie of overgevoeligheid voor everolimus of andere rapamycine analogen (bv sirolimus, temsirolimus) of cisplatin
5. bekende beperking van gastro-intestinale functie of een ziekte die de absorptie van orale everolimus kan veranderen
6. ongecontroleerde diabetes mellitus (HbA1c $>8\%$ ondanks therapie). Patienten met een afwijkend bloedsuikergehalte (nuchter) of diabetes mellitus mogen worden geïncludeerd, maar moeten worden gemonitord.
7. patienten met ernstige of ongecontroleerde medische condities zoals:
 - a. onstabiele angina pectoris, symptomatische congestive heart failure, myocard infarct ($*6$ maanden voor randomisatie), ongecontroleerde cardiale arrytmia.
 - b. actieve of ongecontroleerde infectie
 - c. leverziekten zoals cirrhose, gedecompenseerde leverziekte, chronische hepatitis
 - d. ernstig beperkte long functie (spirometrie DLCO 50% of minder dan normaal en O_2 saturatie 88% of minder in rust)
 - e. actieve, versterkte bloedingsneiging

8. chronische behandeling met corticosteroiden of andere immunosuppressieve middelen
9. bekende HIV positiviteit
10. vrouwelijke patiënten die zwanger zijn
11. of borstvoeding geven,
12. of volwassenen in de vruchtbare leeftijd die geen effectieve geboortecontrole middelen gebruiken tijdens het nemen van studie-medicatie en gedurende 6 maanden na het stoppen van de studie-medicatie.
13. geschiedenis van hartfalen, medicatie-nodig voor angina pectoris, transmurale myocard infarct op ECG, slecht gecontroleerde hypertensie (systolic BP >180 mmHg or diastolic BP >100 mmHg), klinisch significante hart-klep-ziekten, hoog risico op oncontroleerbare arrhythmias.
14. patiënten met dyspnea at rest door complicaties of uitgebreide ziekte of andere ziekten, of patiënten met zuurstof-therapie.
15. hersenmetastasen
16. study-drug behandeling binnen 4 weken voor start van deze studie behandeling.
17. radiotherapie binnen 4 weken voor start van de studie (2 weken interval wordt toegestaan als palliatieve radiotherapie is gegeven voor botmetastasen of voor patiënten met een acute toxiciteit).

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelnemers

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	30-03-2016
Aantal proefpersonen:	39
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
--------	--------------

Merknaam:	Afinitor
Generieke naam:	Everolimus
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Cisplatine
Generieke naam:	Cisplatinum
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 19-10-2015

Soort: Eerste indiening

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 10-11-2015

Soort: Eerste indiening

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: 27-05-2016

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 05-12-2018

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 14-12-2018
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

ID: 24870

Bron: Nationaal Trial Register

Titel:

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2014-004735-39-NL
CCMO	NL50842.031.15
OMON	NL-OMON24870