

Een fase III-onderzoek van BBI-608 plus nab-paclitaxel met gemcitabine bij volwassen patiënten met gemetastaseerd adenocarcinoom van de alvleesklier

Gepubliceerd: 21-03-2017 Laatste bijgewerkt: 15-04-2024

Het vergelijken van de algehele overleving (overall survival, OS) van patiënten met gemetastaseerd adenocarcinoom van de alvleesklier (Pancreatic Ductal Adenocarcinoma, PDAC), behandeld met BBI-608 plus wekelijks nab-paclitaxel met gemcitabine (...)

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

Samenvatting

ID

NL-OMON50631

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CanStem111P

Aandoening

- Metastasen

Synoniemen aandoening

gemetastaseerd adenocarcinoom van de alvleesklier

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Sumitomo Dainippon Pharma Oncology, Inc.

Overige ondersteuning: Boston Biomedical;Inc.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: alvleesklier adenocarcinoom, BBI-608, fase III, gemetastaseerd

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het vergelijken van de algehele overleving (overall survival, OS) van patiënten met gemetastaseerd adenocarcinoom van de alvleesklier (Pancreatic Ductal Adenocarcinoma, PDAC), behandeld met BBI-608 plus wekelijks nab-paclitaxel met gemcitabine (groep 1) versus wekelijks nab-paclitaxel met gemcitabine (groep 2).

Secundaire uitkomstmaten

Belangrijke Secundaire doelstellingen

- * Het vergelijken van de progressievrije overleving (progression-free survival, PFS) van patiënten met gemetastaseerd PDAC, behandeld met BBI-608 plus wekelijks nab-paclitaxel met gemcitabine versus wekelijks nab-paclitaxel met gemcitabine.
- * Het vergelijken van het ziektecontrolepercentage (Disease Control Rate, DCR) bij patiënten met gemetastaseerd PDAC behandeld met BBI-608 plus wekelijks nab-paclitaxel met gemcitabine versus wekelijks nab-paclitaxel met gemcitabine.
- * Het vergelijken van de totale respons (Overall Response Rate, ORR) bij patiënten met gemetastaseerd PDAC behandeld met BBI-608 plus wekelijks nab-paclitaxel met gemcitabine versus wekelijks nab-paclitaxel met gemcitabine.

Overige Secundaire doelstellingen

- * Het evalueren van het veiligheidsprofiel van dagelijks BBI-608 plus wekelijks nab-paclitaxel met gemcitabine bij patiënten met gemetastaseerd PDAC, met de veiligheid beoordeeld aan de hand van de Algemene toxiciteitscriteria voor bijwerkingen van het Nationaal Kankerinstituut (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria for Adverse Events, NCI CTCAE), versie 4.0.
- * Het vergelijken van de kwaliteit van leven (Quality of Life, QoL), gemeten aan de hand van de Kwaliteit van leven-vragenlijst van de Europese organisatie voor onderzoek en behandeling van kanker (European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life questionnaire, EORTC-QLQ-C30) bij patiënten met gemetastaseerd PDAC behandeld met BBI-608 plus wekelijks nab-paclitaxel met gemcitabine versus wekelijks nab-paclitaxel met gemcitabine.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Pancreatisch ductaal adenocarcinoom (PDAC) is de meest voorkomende vorm van kanker van de alvleesklier met de slechtste prognose van alle solide tumoren. Een operatie wordt als de enige potentieel curatieve behandeling beschouwd, maar ruim 80% van de patiënten heeft plaatselijk geavanceerde of gemetastaseerde ziekte. Van de minderheid van de zich presenterende patiënten die in aanmerking komen voor een curatieve operatie, zullen de meesten uitgezaaide geavanceerde ziekte ontwikkelen, met een overlevingspercentage na 5 jaar van minder dan 5%.

De standaardbehandeling voor niet-resecteerbare en gemetastaseerde ziekte omvat momenteel een eerstelijns combinatieregime met FOLFIRINOX (5-FU, leucovorine, irinotecan en oxaliplatine), een regime dat een gemiddelde totale overleving (overall survival, OS) van 11,1 maanden oplevert bij patiënten met behandelingsnaïeve ziekte. Verder is uit een aantal niet-gecontroleerde onderzoeken gebleken dat een gewijzigd FOLFIRINOX (mFOLFIRINOX)-regime tot verminderde toxiciteit leidt, maar tegelijkertijd doeltreffend blijft bij

patiënten met adenocarcinoom van de alvleesklier. Meer recent is gebleken dat een liposomale formule met irinotecan de algehele overleving met 3 maanden verbeterde (8,9 maanden vs 5,9 maanden) in combinatie met 5-FU en leucovorine bij patiënten met gemetastaseerd PDAC dat voortgaat bij een eerstelijns behandeling met gemcitabine, in vergelijking met patiënten die behandeld werden met alleen 5-FU en leucovorine.

Op dit moment heeft een patiënt met geavanceerde ziekte die voortgaat bij eerstelijns behandeling, beperkte behandelingsopties. Gezien de morbiditeit die met deze ziekte gepaard gaat, is het dringend nodig om nieuwe behandelingen te bepalen die het resultaat van patiënten met geavanceerd niet-resecteerbaar PDAC kunnen verbeteren.

CSC's of kankercellen met fenotypes die de eigenschappen van een stamcel hebben, zijn een subpopulatie van kankercellen die de capaciteit hebben om zichzelf te vernieuwen, die uiterst kwaadaardig zijn en waarvan men denkt dat ze in aanzienlijke mate verantwoordelijk zijn voor de groei, herhaling, geneesmiddelresistentie en metastase van maligniteiten. Verder zijn CSC's uiterst resistent tegen chemotherapieën en huidige doelgerichte middelen. CSC's zijn uit bijna alle voornaamste tumortypes geïsoleerd, waaronder ook PDAC.

(zie rubriek 2.1 en 2.2 van het protocol).

Napabucasin is een klein molecuul waarvan wordt verondersteld dat het multiple oncogene cellen beïnvloedt signaalweg, inclusief remming van de STAT3-route die bij kankerstammen is betrokken cellevensvatbaarheid. CSC's zijn een kleine kankercelpopulatie die zichzelf kan vernieuwen en die causaal gekoppeld zijn tot kwaadaardige groei en uitzaaiingen. Huidige gegevens suggereren dat dergelijke cellen in bijna alle cellen voorkomen belangrijke tumortypes, waaronder borst, colon en long. CSC's geven aanleiding tot de heterogene kanker cellen die de massatoommassa vormen en fenotypisch de ziekte karakteriseren. CSC's en niet-stamkankercellen lijken verschillende biologische kenmerken te hebben.

Het is aangetoond dat CSC's bijdragen aan kwaadaardige groei, metastase van kanker, recidief en weerstand tegen kanker. Daarom wordt de targetting van CSC's onderzocht als een behandeling voor kanker.

Napabucasin heeft in vitro activiteit aangetoond tegen CSC's in cellijnmodellen van menselijke kanker.

(Referentie IB rubriek 1: samenvatting)

(Zie voor meer informatie rubriek 4.1.1.7 van de Investigator's brochure).

BBI-608 in een dosis van 240 mg tweemaal daags (480 mg totaal dagelijks) in combinatie met een standaardregime van gemcitabine en nab-paclitaxel werd getolereerd bij patiënten met gevorderde alvleesklierkanker. De klinische activiteit die werd waargenomen in de BBI608-118 (BBI608-201PANC) -studie, gecombineerd met de on vervulde medische behoefte aan aanvullende effectieve

therapieën bij alvleesklierkanker, biedt een reden voor nader klinisch onderzoek. CanStem111P is ontworpen om de rol van BBI-608 in combinatie met nab-paclitaxel en gemcitabine te evalueren als frontlinetherapie voor metastatische PDAC.
(zie rubriek 2.4 van het protocol)

Doel van het onderzoek

Het vergelijken van de algehele overleving (overall survival, OS) van patiënten met gemetastaseerd adenocarcinoom van de alvleesklier (Pancreatic Ductal Adenocarcinoma, PDAC), behandeld met BBI-608 plus wekelijks nab-paclitaxel met gemcitabine (groep 1) versus wekelijks nab-paclitaxel met gemcitabine (groep 2).

Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerd, open-label fase III-onderzoek in meerdere centra naar BBI-608 plus wekelijks nab-paclitaxel met gemcitabine (groep 1) versus wekelijks nab-paclitaxel met gemcitabine (groep 2) bij volwassen patiënten met gemetastaseerd PDAC.

Er zullen 1132 patiënten worden gerandomiseerd in een verhouding 1:1, gestratificeerd op geografische regio (Noord-Amerika/West-Europa/Australië versus Japan/Korea versus Rest van de wereld), Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performancestatus (0 versus 1) en de aanwezigheid van levermetastase (ja versus nee). De inschrijving was voorafgaand aan dit amendement voltooid.

Tot het moment van dit amendement vond het onderzoek plaats in cycli van 28 dagen (4 weken). BBI-608 werd tweemaal daags oraal toegediend met ongeveer 12 uur tussen de doseringen. De toediening van BBI-608 begon 2-5 dagen voorafgaand aan de eerste infusie van nab-paclitaxel met gemcitabine. Nab-paclitaxel 125 mg/m² werd op dag 1, 8 en 15 van elke 28-daagse cyclus via intraveneuze infusie toegediend, onmiddellijk gevolgd door gemcitabine 1000 mg/m².

Vanaf het moment van dit amendement en sinds het resultaat van de tussentijdse analyse die vergeefs was, kunnen patiënten de behandeling volgens het protocol voortzetten als de onderzoeker en de patiënt van mening zijn dat dit het beste is voor de patiënt, na het geven van geïnformeerde toestemming door de patiënt. Patiënten zullen BBI-608, nab-paclitaxel en/of gemcitabine ontvangen met dezelfde dosis en volgens hetzelfde schema als voorafgaand aan het amendement. Patiënten in groep 1 kunnen BBI-608 voortzetten na goedkeuring door de opdrachtgever. Patiënten in groep 1 kunnen BBI-608 ook stopzetten en de keuze maken om door te gaan met enkel nab-paclitaxel en gemcitabine. Om de 8 weken na randomisatie zullen er tumorbeoordelingen worden uitgevoerd tot objectieve ziekteprogressie of stopzetting van de behandeling vanwege toxiciteit.

Het protocol zal tot het einde van het onderzoek verder worden gevolgd voor alle eindpunten. Het einde van het onderzoek is gepland op 28 februari 2020.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Groep 1: Tot het moment van dit amendement ontvingen de in groep 1 van dit onderzoek gerandomiseerde patiënten tweemaal daags oraal 240 mg BBI-608 (totale dagelijkse dosis 480 mg). BBI-608 werd gedurende elke 4-wekelijkse (28-daagse) onderzoekscyclus voortdurend dagelijks genomen in combinatie met nab-paclitaxel en gemcitabine. BBI-608 werd tweemaal daags toegediend, een uur voor of twee uur na de maaltijd, met de eerste dosis in de ochtend en ongeveer 12 uur tussen de doseringen. In groep 1 gerandomiseerde patiënten ontvingen BBI-608 in combinatie met nab-paclitaxel en gemcitabine. Groep 2: In groep 2 gerandomiseerde patiënten ontvingen enkel nab-paclitaxel en gemcitabine. Nab-paclitaxel 125 mg/m² werd vanaf dag 1 van cyclus 1 intraveneus toegediend. Gemcitabine 1000 mg/m² werd na de infusie met nab-paclitaxel intraveneus toegediend. Dit regime werd op dag 1, 8 en 15 van elke 28-daagse cyclus herhaald. Dosisaanpassing van BBI-608 en/of nab-paclitaxel en/of gemcitabine was toegestaan. Er waren geen dosisverminderingen of aanpassingen bij lymfopenie of alopecia. Vanaf het moment van dit amendement en sinds het resultaat van de tussentijdse analyse gecommuniceerd is aan de onderzoekers, kunnen patiënten de behandeling volgens het protocol voortzetten als de onderzoeker en de patiënt van mening zijn dat dit het beste is voor de patiënt, na het geven van geïnformeerde toestemming door de patiënt. Patiënten zullen BBI-608, nab-paclitaxel en/of gemcitabine ontvangen met dezelfde dosis en volgens hetzelfde schema als voorafgaand aan het amendement. Patiënten in groep 1 kunnen BBI-608 voortzetten na goedkeuring door de opdrachtgever. Patiënten in groep 1 kunnen BBI-608 ook stopzetten en de keuze maken om door te gaan met enkel nab-paclitaxel en gemcitabine

Inschatting van belasting en risico

Zoals bij elk klinisch onderzoek is er het risico van een nieuw onderzoeksgeneesmiddel en het kleine risico van inbreuk.

Hoewel alle nodige stappen genomen zullen worden om de vertrouwelijke informatie van de proefpersoon te beschermen, is er een klein risico op vertrouwelijkheidsbreuk. In elke centrum zal het personeel worden opgeleid over het belang van vertrouwelijkheid en dit zal ook worden besproken in de vertrouwelijkheidsrubriek van het toestemmingsdocument.

Hoewel de patiënteninformatiebladen in de toepasselijke talen zullen worden vertaald, is er een kans op misverstanden.

Er is een risico dat de toevoeging van het onderzoeksgeneesmiddel aan de standaardzorg mogelijk geen aanvullend voordeel voor de deelnemer heeft. Er is ook het risico dat er een zeldzame maar ernstige allergische reactie op het onderzoeksgeneesmiddel optreedt. De combinatiebehandeling kan andere risico's hebben die we nog niet kennen. Er zijn veiligheidsprocedures en -bezoeken aanwezig om de risico's te controleren. Een veiligheidscontrolecomité (DSMB) zal periodiek de onderzoeksgegevens beoordelen en aanbevelingen doen om de

veiligheid van de proefpersoon te blijven garanderen.

Het deelnemen aan een klinisch onderzoek brengt de extra last met zich mee van frequente bezoeken voor toediening van het onderzoeksgeneesmiddel en enkele aanvullende onderzoeksprocedures, bijv. bloedonderzoeken. De proefpersonen moeten dit begrijpen en ermee instemmen. In plaats van bezoeken aan het centrum kunnen thuisbezoeken volgens de normen van het instituut worden uitgevoerd.

Contactpersonen

Publiek

Sumitomo Dainippon Pharma Oncology, Inc.

640 Memorial Drive Cambridge,
Cambridge MA 02139
US

Wetenschappelijk

Sumitomo Dainippon Pharma Oncology, Inc.

640 Memorial Drive Cambridge,
Cambridge MA 02139
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)

Vragen over geschiktheidscriteria dienen vóór de randomisatie te worden behandeld., De geschiktheidscriteria voor dit onderzoek zijn zorgvuldig overwogen. Geschiktheidscriteria zijn standaarden die worden gebruikt om ervoor te zorgen dat patiënten die aan dit onderzoek meedoen medisch geschikte kandidaten zijn voor deze behandeling, alsmede ervoor te zorgen dat de resultaten van dit onderzoek nuttig kunnen zijn voor het maken van behandelingsbeslissingen betreffende andere patiënten met soortgelijke ziekten., Geschiktheidscriteria worden door de sponsor en/of de afgevaardigde van de sponsor gecontroleerd vóór het randomiseren van de patiënt., Patiënten moeten voldoen aan alle volgende criteria om in aanmerking te komen voor opname in het onderzoek:., 4.1.1 Er moet een geschreven, ondertekende toestemming voor deelname aan het onderzoek verkregen worden van de patiënt, op de gepaste wijze volgens van toepassing zijnde ICH-richtlijnen en plaatselijke en regelgevende vereisten en dit voorafgaand aan het uitvoeren van eender welke onderzoeksspecifieke procedure., 4.1.2 Moet histologisch of cytologisch bevestigde gevorderde PDAC hebben die gemetastaseerd is. De definitieve diagnose van gemetastaseerde PDAC wordt gemaakt door de integratie van histopathologische gegevens in het kader van de klinische en radiografische gegevens. Patiënten met eilandcel neoplasiën worden uitgesloten., 4.1.3 Mag niet al eerder zijn behandeld met chemotherapie of een experimenteel middel voor de behandeling van PDAC.

* Een fluoropyrimidine of gemcitabine, toegediend als adjuvantbehandeling om gevoelig te maken voor straling, is toegestaan zolang als de laatste dosis > 6 maanden vóór de randomisatie werd toegediend en er geen aanhoudende toxiciteit bestaat., 4.1.4 Behandeling met Nab-paclitaxel en gemcitabine is geschikt voor de patiënt en aanbevolen door de onderzoeker., 4.1.5 Patiënt heeft één of meer gemetastaseerde tumoren die kunnen worden beoordeeld door middel van een CT-scan met contrast (of MRI, als de patiënt allergisch is voor het CT-contrastmiddel) volgens RECIST 1.1. Beeldvormingsonderzoeken met inbegrip van CT-/MRI-scan van de borstkas/buik/het bekken of andere scans waar nodig om alle plaatsen van ziekte te documenteren moeten binnen de 14 dagen voorafgaand aan randomisatie worden uitgevoerd. Kwalificerende scans uitgevoerd als deel van de zorgstandaard voorafgaand aan de handtekening van de patiënt op de geïnformeerde toestemming voor het onderzoek kunnen worden aanvaard als scanning bij de baseline als het scannen < 14 dagen voorafgaand aan de randomisatie is uitgevoerd., 4.1.6 Moet een ECOG-performancestatus van 0 of 1 hebben, beoordeeld binnen 14 dagen vóór de randomisatie. Twee waarnemers, die gekwalificeerd zijn om performancestatus te beoordelen, zijn nodig voor deze beoordeling. Indien deze afwijken, zal die met de meest verslechterde performancestatus als waar worden beschouwd.

* Patiënten mogen geen hulp nodig hebben bij hun algemene dagelijkse levensverrichtingen (ADL's), waaronder eten, aankleden, wassen of naar de wc gaan.

* Patiënten mogen niet langer dan 50% of meer van de wakkere uren in bed of stoel moeten verblijven.

Patiënten met factoren die de nauwkeurige beoordeling van performancestatus beperken, komen niet voor het onderzoek in aanmerking. Dit omvat, maar is niet beperkt tot patiënten met eerder aanwezige aandoeningen die hen verhinderen in volledige bewegingsvrijheid (waaronder, maar niet beperkt tot spinale of orthopedische aandoeningen, geamputeerden, morbide obesitas gedefinieerd door BMI > 40)., 4.1.7 Moeten een levensverwachting hebben van > 12 weken., 4.1.8 Moeten * 18 jaar oud zijn.

* Door het toegenomen risico op sepsis bij patiënten > 80 jaar oud, dienen kandidaatpatiënten in deze leeftijdsgroep voorafgaand aan de randomisatie in het onderzoek grondig beoordeeld worden om ervoor te zorgen dat ze geschikt zijn om chemotherapie te ontvangen. Naast alle opgesomde inclusie/exclusiecriteria dient klinisch inzicht te worden gebruikt ten aanzien van de gevoeligheid van de patiënt voor infectie (waaronder, maar niet beperkt tot aanwezigheid van ascites of diabetes mellitus die het risico op infectie verhogen). Daarnaast verdient de verwachte stabiliteit van hun performancestatus bij het krijgen van herhaalde wekelijkse cycli van chemotherapie speciale aandacht. Patiënten in deze leeftijdsgroep dienen niet in het onderzoek te worden gerandomiseerd indien er sprake is van enige aarzeling bij een van deze overwegingen., 4.1.9 Voor mannelijke of vrouwelijke patiënten die kinderen kunnen krijgen: Moeten akkoord gaan met het gebruik van anticonceptie of maatregelen nemen om zwangerschap te voorkomen tijdens het onderzoek en gedurende 180 dagen na de laatste dosis van nab-paclitaxel en gemcitabine of gedurende 30 dagen voor vrouwelijke patiënten en gedurende 90 dagen voor mannelijke patiënten na de laatste dosis BBI-608 indien nab-paclitaxel en gemcitabine niet werden toegediend., Adequate anticonceptie wordt gedefinieerd als volgt:

1. Echte onthouding: als dit in overeenstemming is met de gewenste en gebruikelijke leefstijl van de proefpersoon.
2. Consequent en correct gebruik van één van de volgende anticonceptiemethoden:
 - a. mannelijke partner die steriel is voordat de vrouwelijke proefpersoon met het onderzoek begint en hij de enige seksuele partner is voor die vrouwelijke proefpersoon; of
 - b. implantaten van levonorgestrel; of
 - c. injecteerbaar progestageen; of
 - d. een spiraaltje met een gedocumenteerd faalpercentage van minder dan 1% per jaar; of
 - e. een hormoonafgevend spiraaltje met een gedocumenteerd faalpercentage van minder dan 1% per jaar; of
 - f. orale anticonceptiepil (gecombineerd of alleen met progesteron); of
 - g. één barrièremiddel, bijvoorbeeld pessarium met een zaaddodend middel of condoom met een zaaddodend middel in combinatie met ofwel implantaten van levonorgestrel of injecteerbaar progestageen, een koper of hormoonafgevend spiraaltje met een gedocumenteerd faalpercentage van minder dan 1% per jaar, of orale anticonceptiepil (ofwel gecombineerd of alleen progesteron)., 4.1.10 Vrouwen die zwanger kunnen worden (women of child bearing potential, WOCBP)

moeten een negatieve zwangerschapstest op serum hebben binnen 5 dagen voorafgaand aan randomisatie. De minimale gevoeligheid van de zwangerschapstest moet 25 IE/l zijn of equivalente eenheden van humaan choriongonadotrofine (HCG)., WOCBP betreft elke vrouw met een menstruatiecyclus die geen succesvolle sterilisatie (bv. hysterectomie, tweezijdige afbinding van de eileiders of tweezijdige oöforectomie) heeft ondergaan of die niet postmenopauzaal is (gedefinieerd als amenorroe > 12 opeenvolgende maanden of vrouwen die hormoonvervangende therapie (HRT) krijgen met gedocumenteerde concentratie follikelstimulerend hormoon (FSH) in serum > 35 mIE/ml). Zelfs vrouwen die orale, geïmplanteerde of injecteerbare anticonceptiehormonen of mechanische producten gebruiken zoals een spiraaltje of barrièremethoden (pessarium, condooms, zaaddodende middelen) om zwangerschap te voorkomen of onthouding beoefenen of waarvan de partner steriel is (bijv. vasectomie), moeten worden beschouwd als in de vruchtbare leeftijd., 4.1.11 Patiënt heeft adequate biologische parameters zoals aangetoond door het volgende bloedbeeld bij de baseline (verkregen < 14 dagen vóór de randomisatie; laboratoriumonderzoek uitgevoerd als onderdeel van de zorgstandaard vóór het ondertekenen door de patiënt van de geïnformeerde toestemming voor het onderzoek kan worden aanvaard als het laboratoriumwerk bij de baseline, zolang als het onderzoek < 14 dagen vóór de randomisatie is uitgevoerd):

- * Absoluut aantal neutrofielen (ANC) > $1,5 \times 10^9/l$

- * Aantal bloedplaatjes > 100.000/mm³ ($100 \times 10^9/l$). Mag geen noodzakelijke bloedplaatjes-transfusie hebben gehad binnen 1 week voor de baseline bepaling voor bloedplaatjes.

- * Hemoglobine (Hgb) > 9 g/dl. Mag geen noodzakelijke rodebloedceltransfusie hebben gehad binnen 1 week na baseline Hgb bepaling, 4.1.12 De patiënt heeft de volgende bloedchemiewaarden bij de baseline (verkregen < 14 dagen vóór de randomisatie; laboratoriumonderzoek uitgevoerd als onderdeel van de zorgstandaard vóór het ondertekenen door de patiënt van de geïnformeerde toestemming voor het onderzoek kan worden aanvaard als het laboratoriumwerk bij de baseline, zolang als het onderzoek < 14 dagen vóór de randomisatie is uitgevoerd):

- * AST (SGOT) en ALT (SGPT) * $2,5 \times$ institutionele bovengrens van normaal (ULN) [$* 5 \times$ ULN in aanwezigheid van levermetastasen]

- * Totaal bilirubine $* 1,5 \times$ institutionele ULN. Als totaal bilirubine boven ULN is en < $1,5 \times$ ULN, mag deze niet verhogen voor tenminste 7 dagen.

- * Serumcreatinine binnen normale grenzen of berekende klaring > 60 ml/min/1,73 m² voor patiënten met serumcreatininespiegels boven of onder de institutionele normale waarde. Bij gebruik van creatinineklaring moet het werkelijke lichaamsgewicht worden gebruikt voor de berekening van de creatinineklaring (bijv. met behulp van de formule van Cockcroft-Gault). Bij patiënten met een Body Mass Index (BMI) > 30 kg/m², moet in plaats daarvan het mager lichaamsgewicht worden gebruikt., 4.1.13 Patiënt zonder gebruik van bloedverdunners heeft een aanvaardbaar coagulatie-onderzoek (verkregen < 14 dagen vóór de randomisatie; laboratoriumonderzoek uitgevoerd als onderdeel van de zorgstandaard vóór het ondertekenen door de patiënt van de geïnformeerde toestemming voor het onderzoek kan worden aanvaard als het laboratoriumwerk bij

de baseline, zolang als het onderzoek < 14 dagen vóór de randomisatie is uitgevoerd) zoals aangetoond door protrombinetijd (PT) en gedeeltelijke tromboplastinetijd (PTT) en lager of binnen normale grenzen (+15%).

* Patiënten op bloedverduunnes moeten stollingswaarden hebben binnen de therapeutische band geschikt voor de antistollingsindicatie, 4.1.14 Patiënt heeft geen klinisch belangrijke afwijkingen in de resultaten van het urineonderzoek (verkregen < 14 dagen vóór de randomisatie; laboratoriumonderzoek uitgevoerd als onderdeel van de zorgstandaard vóór het ondertekenen door de patiënt van de geïnformeerde toestemming voor het onderzoek kan worden aanvaard als het laboratoriumwerk bij de baseline, zolang als het onderzoek

< 14 dagen vóór de randomisatie is uitgevoerd). , 4.1.15 Patiënt moet een adequate voedingsstatus hebben met een Body Mass Index (BMI) > 18 kg/m² en een lichaamsgewicht van > 40 kg met serumalbumine > 3 g/dl., 4.1.16

Laboratoriumbeoordelingen bij de baseline moeten binnen 14 dagen vóór de randomisatie worden uitgevoerd en sommige ervan moeten < 72 uur vóór de randomisatie worden herhaald, zoals vermeld in rubriek 6.0. , 4.1.17 Bij

patiënten bij wie een stent in de galwegen moet worden geplaatst, moet deze stent > 7 dagen vóór de screening in de galwegen zijn aangebracht. , 4.1.18

Pijnsymptomen moeten stabiel zijn (van acceptabele Graad 2 of minder)., 4.1.19

Alleen patiënten met beschikbare gearchiveerd tumorweefsel moeten toestemming geven tot het ter beschikking stellen van, en de onderzoeker(s) moet(en) bevestigen dat hij of zij toegang heeft/hebben tot een representatief in formaline gefixeerd paraffineblok met tumorweefsel en ermee akkoord gaan dit in te dienen zodat de specifieke correlatieve markertests, die in rubriek 13.6 van dit protocol worden voorgeschreven (Correlatief onderzoek), kunnen worden uitgevoerd. Inzenden van het weefsel hoeft niet vóór de randomisatie plaats te vinden.

Waar de plaatselijke centrumregels het indienen van blokken tumorweefsel verbieden, geeft men de voorkeur aan kernen van 2 mm tumorweefsel uit het blok en 5-20 ongekleurde preparaten van volledige secties van representatief tumorweefsel. Waar het niet mogelijk is om twee kernen van 2 mm tumorweefsel te verkrijgen uit het blok, zijn 5-20 ongekleurde preparaten van representatief tumorweefsel ook aanvaardbaar. Als er geen eerder gereseceerd of door biopsie verkregen tumorweefsel bestaat of voorhanden is, kan de patiënt na goedkeuring door de sponsor/aangewezen CRO (Contract Research Organisatie) toch geschikt worden geacht voor het onderzoek., 4.1.20 De patiënt moet goedkeuring geven om een bloedmonster af te staan zodat de in rubriek 13.6 (Correlatief onderzoek) specifiek voorgeschreven correlatieve markertests kunnen worden uitgevoerd.,

4.1.21 De patiënten moeten toegankelijk zijn voor behandeling en opvolging. De patiënten die in dit onderzoek worden ingeschreven, moeten de protocolbehandeling krijgen en in het deelnemende centrum opgevolgd worden. Dit houdt in dat er redelijke geografische grenzen worden bepaald voor patiënten die in aanmerking worden genomen voor dit onderzoek. De onderzoekers moeten ervoor zorgen dat de patiënten, die in dit onderzoek worden gerandomiseerd, beschikbaar zijn voor volledige documentatie van de behandeling, responsbeoordeling, bijwerkingen en opvolging., 4.1.22 De protocolbehandeling

moet starten binnen de 2 kalenderdagen na randomisering van de patiënt voor patiënten die zijn gerandomiseerd naar groep 1. Patiënten die gerandomiseerd worden naar groep 2 moeten de protocolbehandeling beginnen binnen 7 kalenderdagen na de randomisatie., 4.1.23 De patiënt krijgt geen behandeling in een gelijktijdig lopend klinisch onderzoek en de patiënt stemt ermee in niet deel te nemen aan ander interventioneel klinisch onderzoek tijdens deelname aan dit onderzoek en tijdens de onderzoeksbehandeling. Patiënten die deelnemen aan enquêtes of observationele onderzoeken zijn geschikt voor deelname aan dit onderzoek.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Patiënten die voldoen aan een van de volgende criteria komen niet in aanmerking voor opname in dit onderzoek:, 4.2.1 Patiënten zonder bewijs van gemetastaseerde ziekte alsmede patiënten met een lokale terugkeer na chirurgische resectie van de primaire laesie., 4.2.2 De patiënt heeft een daling in ECOG-performancestatus ervaren tussen het baselinebezoek en binnen 72 uur vóór de randomisatie., 4.2.3 De patiënt heeft > 20% daling in serum albuminespiegel tussen het baselinebezoek en binnen 72 uur vóór de randomisatie., 4.2.4 Patiënt heeft >10% gewichtstoename tussen Baselinebezoek en binnen 72 uur vóór de randomisatie, 4.2.5 Gelijk welke antikankerchemotherapie, biologische of onderzoeksbehandeling voor PDAC.

a. Patiënten die immunotherapie ontvangen voor niet-kankergerelateerde behandeling < 4 weken van de eerste geplande dosis van de onderzoeksbehandeling worden uitgesloten.

b. Een fluoropyrimidine of gemcitabine, toegediend als adjuvantbehandeling om gevoelig te maken voor straling, is toegestaan zolang als de laatste dosis > 6 maanden vóór de randomisatie werd toegediend., 4.2.6 Grote operatie binnen 4 weken vóór de randomisatiedatum., 4.2.7 Bekende hersen- of leptomeningeale metastasen worden uitgesloten, zelfs wanneer ze behandeld worden., 4.2.8

Patiënten met klinisch belangrijke ascites of pleurale effusies.

4.2.9 Vrouwen die zwanger zijn of vrouwen die borstvoeding geven. Vrouwen mogen geen borstvoeding geven terwijl ze de onderzoeksbehandeling nemen en gedurende 4 weken na de laatste dosis BBI-608 of terwijl ze worden behandeld met nab-paclitaxel en gemcitabine en gedurende 180 dagen na de laatste dosis van nab-paclitaxel en gemcitabine., 4.2.10 Maagdarmsstelselaandoening(en) die, naar het oordeel van de hoofdonderzoeker, de absorptie van een oraal middel in belangrijke mate kan belemmeren (bijv. actieve ziekte van Crohn, colitis ulcerosa, uitgebreide resectie van maag en dunne darm), 4.2.11 Niet in staat of bereid zijn om dagelijks capsules BBI-608 in te slikken., 4.2.12

Niet-gecontroleerde intercurrente ziekten, waaronder, maar niet beperkt tot, lopende of actieve infectie, klinisch significante niet-helende of helende wonden, symptomatisch congestief hartfalen, onstabiele angina pectoris, klinisch significante cardiale aritmie, significante pulmonaire aandoening

(kortademigheid bij rust of lichte inspanning), niet-gecontroleerde infectie of psychiatrische aandoening/sociale omstandigheden die een hinderpaal kunnen vormen bij het zich houden aan de onderzoeksvereisten.

- a. Voorgeschiedenis van hartziekte: congestief hartfalen (CHF) > NYHA klasse II; actieve coronaire hartziekte, myocardinfarct of plaatsing van een coronaire stent binnen 6 maanden voorafgaand aan de randomisatie; niet beoordeelde nieuwe angina binnen 3 maanden of onstabiele angina (symptomen van angina in rust) of hartritmestoornissen die antiaritmische behandeling vereisen (bètablokkers of digoxine zijn toegestaan).
- b. Huidige ongecontroleerde hypertensie (systolische bloeddruk [BD] > 150 mmHg of diastolische druk > 90 mmHg ondanks optimale medische behandeling) alsmede eerdere voorgeschiedenis van hypertensieve crisis of hypertensieve encefalopathie.
- c. Significante vaatziekte (bijvoorbeeld aorta aneurysma, aortadissectie, symptomatische perifere vaatziekte, waaronder claudicatie, ziekte van Leo Buerger). Behandelde perifere vasculaire ziekte die stabiel is gedurende ten minste 6 maanden wordt toegestaan.
- d. Bewijs van bloedingsdiathese of klinisch belangrijke coagulopathie.
- e. Grote chirurgische procedure (waaronder open biopsie, significant traumatisch letsel, enz.) binnen 28 dagen, of verwachting van de noodzaak voor een ingrijpende chirurgische procedure tijdens de loop van het onderzoek alsmede kleine chirurgische procedure (met uitzondering van plaatsing van een vasculair toegangsmiddel of beenmergbiopsie) binnen 7 dagen voorafgaand aan de randomisatie.
- f. Patiënten met klinisch relevante afwijkingen bij urineonderzoek op < 14 dagen vóór randomisatie.
- g. Voorgeschiedenis van abdominale fistels, gastro-intestinale perforatie, of intra- abdominaal abces binnen 6 maanden voorafgaand aan de randomisatie.
- h. Lopende ernstige, niet genezende wond, zweren of botfractuur.
- i. Bekende infectie met humaan immunodeficiëntie virus (hiv), en/of actieve infectie met hepatitis B of hepatitis C.
- j. Voorgeschiedenis van interstitiële longziekte, voorgeschiedenis van langzaam voortschrijdende dyspneu en onproductieve hoest, sarcoïdose, silicose, idiopathische longfibrose, pulmonale overgevoeligheid pneumonitis of meerdere allergieën.
- k. Voorgeschiedenis van hemolytisch-uremisch syndroom.
- l. Voorgeschiedenis van bindweefselaandoeningen (bijv., lupus, scleroderma, arteritis nodosa).
- m. Ernstige medische risicofactoren van een van de belangrijke orgaansystemen, of ernstige psychiatrische aandoeningen die de veiligheid van de patiënt of de integriteit van de gegevens in gevaar kunnen brengen.

4.2.13 Bekende overgevoeligheid voor gemcitabine, taxanen of een van hun hulpstoffen, of de patiënt vertoont een van de voorvallen die staan beschreven in de rubrieken Contra-indicaties of Speciale waarschuwingen van de samenvatting van de productkenmerken of voorschrijfinformatie van het product of het vergelijkend middel. Mogelijke overgevoeligheid voor BBI-608 of een van de hulpstoffen waaronder de azo-kleurstoffen zonsondergang geel en allura

rood., 4.2.14 Neurosensorische neuropathie > graad 2 bij de baseline., 4.2.15 Ongecontroleerde chronische diarree > graad 2 bij de baseline., 4.2.16 Patiënten die worden behandeld met warfarine., 4.2.17 Patiënten met actieve, ongecontroleerde bacteriële, virale of schimmelinfectie(s) die systemisch moeten worden behandeld., 4.2.18 Patiënten met een voorgeschiedenis van andere kwaadaardigheden, behalve: voldoende behandelde niet-melanome huidkanker, genezend behandelde in-situ carcinoom van de cervix, of andere solide tumoren die genezend behandeld zijn door alleen chirurgie of chirurgie plus bestraling zonder bewijs van ziekte continu sinds > 5 jaar., 4.2.19 Een actieve aandoening die de behandeling volgens het protocol gevaarlijk kan maken of het vermogen van de patiënt om volgens het protocol te worden behandeld, kan beletten., 4.2.20 Een aandoening (bijv. psychologisch, geografisch, enz.) die naleving van het protocol niet toestaat, waaronder patiënten met een voorgeschiedenis van slechte naleving of een voorgeschiedenis van drugs/alcoholmisbruik, of overmatige consumptie van alcoholische dranken die het vermogen om zich aan het onderzoeksprotocol te houden, kan beletten. Patiënten die van plan zijn om tijdens het verloop van het onderzoek 14 of meer achtereenvolgende dagen op vakantie te gaan, komen niet in aanmerking.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Diagnostiek

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	11-01-2018
Aantal proefpersonen:	4
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Abraxane
Generieke naam:	Nab-Paclitaxel
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	BBI-608
Generieke naam:	napabucasin
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Gemcitabine
Generieke naam:	Gemcitabine
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-03-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-06-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-06-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-09-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-11-2017
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-10-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-10-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-01-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-02-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-03-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-03-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-06-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-09-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-10-2019
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-10-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-09-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-09-2020
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	EUCTR2016-004359-57-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02993731
CCMO	NL60833.018.17