

Een gerandomiseerd fase 3-onderzoek naar eryaspase in combinatie met chemotherapie versus alleen chemotherapie als tweedelijsbehandeling bij patiënten met adenocarcinoom van de alvleesklier

Gepubliceerd: 14-08-2018 Laatste bijgewerkt: 10-01-2025

Primaire doelstelling: Vaststellen of de toevoeging van eryaspase aan chemotherapie de totale overleving (*overall survival* - OS) verbetert in de tweedelijsbehandeling van adenocarcinoom van de alvleesklier in vergelijking met alleen chemotherapie....

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON55526

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

GRASPANC 2018-01

Aandoening

- Overige aandoening
- Maagdarmselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

adenocarcinoom van de alvleesklier, Alvleesklierkanker

Aandoening

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: ERYTECH Pharma
Overige ondersteuning: Farmaceutische industrie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: adenocarcinoom van de alvleesklier, alleen chemotherapie, eryaspase, in combinatie met chemotherapie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire analyse wordt gevormd door de vergelijking van OS tussen de 2 behandelarmen in de ITT-populatie met behulp van de 2-zijdige gestratificeerde log-ranktest, gestratificeerd voor ECOG-status, chemotherapiekuur, en tijd vanaf diagnose van gevorderde ziekte.

Het primaire werkzaamheidseindpunt is Overall Survival (OS) en het onderzoek is opgezet om de superioriteit van eryaspase plus chemotherapie ten opzichte van alleen chemotherapie te testen. De primaire analyse test de volgende hypothesen:

- Nulhypothese: De hazardratio voor OS tussen eryaspase plus chemotherapie en alleen chemotherapie is gelijk aan één
- Alternatieve hypothese: De hazardratio voor OS tussen eryaspase plus chemotherapie en alleen chemotherapie is kleiner dan één

Secundaire uitkomstmaten

Progressievrije overleving ('progression-free survival' - PFS) wordt vergeleken tussen de 2 behandelarmen met behulp van dezelfde analysemethode als voor OS.

De volgende werkzaamheidsanalyses worden tevens verricht in de ITT-populatie:

- ORR, gedefinieerd als het aandeel patiënten die objectieve tumorrespons (complete response [CR] of partial response [PR]) volgens RECIST 1.1 bereiken.

De beste algehele respons ('best overall response' - BOR) van elke patiënt wordt samengevat (CR, PR, stabiele ziekte [SD], progressieve ziekte [PD], of onbekend).

- De DoR zal worden geëvalueerd bij patiënten die CR/PR bereiken. Deze wordt gemeten vanaf het moment dat CR/PR (welke het eerst wordt geregistreerd) voor het eerst wordt bereikt tot de eerste datum waarop recidive of PD objectief wordt gedocumenteerd.

Een uitgebreide evaluatie van de consistentie van het behandel-effect voor OS en PFS over de populatie als geheel zal plaatsvinden door middel van analyses in subgroepen, met weergaven in forest plots en p-waarden voor interactie.

Alle werkzaamheidsanalyses worden herhaald in de PP-populatie.

De secundaire werkzaamheidseindpunten zijn Progression-free Survival (PFS), Objective Response (OR), Duration of Response (DoR) en Disease Control (DC).

- De nul- en alternatieve hypothesen voor PFS zijn hetzelfde als voor OS
- De primaire analyses van de eindpunten objectieve respons en ziektebeheersing testen de volgende hypothesen:

- Nulhypothese: De Objective Response Rate (ORR)/Disease Control Rate (DCR) in

de groep met eryaspase plus chemotherapie is gelijk aan de Objective Response Rate (ORR)/Disease Control Rate (DCR) in de groep met alleen chemotherapie

- Alternatieve hypothese: De Objective Response Rate (ORR)/Disease Control Rate (DCR) is groter in de groep met eryaspase plus chemotherapie dan in de groep met alleen chemotherapie

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Ductaal adenocarcinoom van de alvleesklier (PDAC) is een van de meest agressieve en dodelijke maligniteiten, en staat op de zevende plaats van oorzaken van kankersterfte. De algehele prognose voor PDAC is slecht, met een 5-jarig overlevingspercentage van 7%. Dit is toe te schrijven aan de problematische diagnose van alvleesklierkanker in de vroege stadia, slechte tumorresecteerbaarheid en slechte respons op chemotherapie. Zo komt de ziekte bij de meeste patiënten met alvleesklierkanker in de asymptomatische fase al in een gemetastaseerd of lokaal gevorderd stadium terecht.

De huidige behandelstrategieën voor niet-resecteerbare, gemetastaseerde ziekte zijn gericht op conventionele cytotoxische therapieën. Bestaande opties voor eerstelijnsbehandeling omvatten chemotherapie op basis van gemcitabine, alleen of in combinatie met nab-paclitaxel, of het FOLFIRINOX-regime (een combinatie van leucovorine [LV], 5-fluorouracil [5-FU], irinotecan en oxaliplatine). Behandeling met gemcitabine resulteert slechts in bescheiden verbeteringen in totale overleving (OS) en kwaliteit van leven (QoL). Hoewel het FOLFIRINOX-regime een robuust klinisch voordeel heeft laten zien in vergelijking met gemcitabine, dient dit regime alleen te worden overwogen voor patiënten met een goede functionele status (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status [ECOG PS] 0 of 1) vanwege aanzienlijke toxiciteit.

In de tweedelijnssetting blijft er een gebrek aan consensus met betrekking tot de zorgstandaard. De behandelingsopties zijn afhankelijk van de risico-batenbalans voor de patiënt en de behandeling die deze in de eerste lijn heeft gekregen. In 2017 werden de behandelrichtlijnen bijgewerkt met de aanbeveling om de combinatie van nanoliposomale irinotecan (Onivyde®) met fluoropyrimidineregimes (d.w.z. 5-FU met LV) te beschouwen als een werkzame en verdraagbare behandelingsoptie bij patiënten in goede conditie (ECOG PS ≥ 2) die eerder zijn behandeld met therapie op basis van gemcitabine. Deze combinatie verlengde de overleving met 1,9 maanden vergeleken met patiënten die met 5-FU

in combinatie met LV werden behandeld. Er zijn geen formele aanbevelingen beschikbaar voor patiënten die progressie vertoonden bij eerstelijns FOLFIRINOX; Hoewel gemcitabine veel in deze setting wordt gebruikt, wordt ziektecontrole slechts bij 1 op de 5 patiënten bereikt. De beperkte werkzaamheid die wordt geboden door cytotoxische therapieën stimuleert de behoefte om nieuwe doelen vast te stellen waarvoor effectievere therapeutische strategieën moeten worden ontwikkeld.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling:

Vaststellen of de toevoeging van eryaspase aan chemotherapie de totale overleving (*overall survival* - OS) verbetert in de tweedelijnsbehandeling van adenocarcinoom van de alvleesklier in vergelijking met alleen chemotherapie.

Secundaire doelstellingen:

- Vergelijken van de progressievrije overlevingsstatus ('progression-free survival' - PFS) tussen de 2 behandelarmen.
- Vergelijken van het objectieve reponspercentage ('objective response rate' - ORR) en de duur van de respons ('duration of response' - DoR) tussen de 2 behandelarmen.
- Vergelijken van het ziektebeheersingspercentage ('disease control rate' - DCR) tussen de 2 behandelarmen.
- Evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid van eryaspase in combinatie met chemotherapie versus alleen chemotherapie.
- Bepalen van het effect van eryaspase op kwaliteit van leven aan de hand van de Quality of Life Questionnaire-Core 30 van de European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC QLQ-C30).
- Bepalen van de farmacokinetiek van eryaspase.
- Beoordelen van de immunogeniteit van eryaspase in termen van de inductie van antilichamen tegen asparaginase en neutraliserende antilichamen.
- Evalueren van de relatie van klinische resultaten met relevante biomarkers en genetische veranderingen die aanwezig zijn in tumorweefsels en bloed- en/of serummonsters.
- Het onderzoeken van de relatie tussen de deoxyribonucleïnezuur (DNA) sequentievariatie van de patiënt, b.v. verkennende single nucleotide polymorphism [SNP] genotypering in geselecteerde kandidaatgenen, en hun reactie op combinatiebehandeling in termen van veiligheid en verdraagbaarheid (farmacogenetica [PGx]).

Onderzoeksopzet

Arm A & B toevoegen

Het onderzoek is onderverdeeld in de volgende fases:

- Screeningsfase: Screeningsbeoordelingen dienen plaats te vinden binnen 3 weken na randomisatie ter beoordeling van de algehele geschiktheid van de patiënt.
- Randomisatiefase: Randomisatie vindt plaats nadat is vastgesteld dat de patiënt voor het onderzoek in aanmerking komt.
- Behandelingsfase: De eerste dosis chemotherapie wordt toegediend binnen 3 dagen na randomisatie. De behandeling wordt voortgezet totdat objectieve ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit optreedt, of totdat de patiënt de toestemming intrekt. Onaanvaardbare toxiciteit wordt bepaald naar de goeddunken van de hoofdonderzoeker maar kan bestaan uit verlengde toxiciteit graad 3 of 4 die meer dan 2 weken aanhoudt.

In de onderzoeksbehandelingsarm (arm A) wordt eryaspase toegediend op dag 1 en dag 15 van elke 4-weekse cyclus in combinatie met chemotherapie. Eryaspase wordt toegediend per intraveneus (IV) infuus gedurende ongeveer 60 minuten, gevolgd door een uur rust en dan gevolgd door een chemotherapie-infuus.

Chemotherapie is een van de volgende twee behandelregimes:

- o Combinatietherapie van gemcitabine en abraxane of
- o Therapie op basis van irinotecan: FOLFIRI (FOLinic acid-Fluorouracil-IRInotecan) of Onivyde/5-fluorouracil (5-FU)/leucovorine (LV).

De keuze voor het chemotherapieregime voor een specifieke patiënt wordt bepaald door de eerdere behandeling die hij/zij in de eerstelijnssetting heeft gekregen. Dus:

- o Als een patiënt eerder gemcitabine/abraxane kreeg in de eerstelijnssetting, dan zal de patiënt bij ziekteprogressie FOLFIRI krijgen toegewezen (of Onivyde/5-FU/LV) in het lopende onderzoek.
- o Als een patiënt eerder therapie op basis van irinotecan (FOLinic acid-Fluorouracil- IRInotecan-Oxaliplatine; FOLFIRINOX) kreeg, dan zal de patiënt bij ziekteprogressie gemcitabine/abraxane krijgen toegewezen in het lopende onderzoek.

- Follow-upfase: De patiënten worden met intervallen van 8 weken gecontroleerd op overleving. Patiënten die met de behandeling stoppen om andere redenen dan ziekteprogressie worden om de 8 weken radiologisch beoordeeld totdat ziekteprogressie optreedt, of totdat ze zich terugtrekken uit het onderzoek, of overlijden.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De dosis eryaspase is 100 U/kg die om de 2 weken (dag 1 en dag 15) wordt toegediend, totdat ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit optreedt, of totdat de patiënt de toestemming intrekt. Eryaspase wordt intraveneus toegediend gedurende ongeveer 60 minuten, gevolgd door een uur rust en dan gevolgd door chemotherapie-infusies.

Gemcitabine plus abraxane (albuminegebonden paclitaxel) als volgt toegediend op dag 1, 8 en 15 van elke 4-weekse cyclus: • Abraxane (125 mg/m²) IV gedurende 30-40 minuten

gevolgd door • Gemcitabine (1000 mg/m²) IV gedurende 30 minuten. Onivyde (irinotecan nanoliposomaal) + 5-FU/leucovorine als volgt toegediend op dag 1 en 15 van elke 4-weekse cyclus: • Onivyde 70 mg/m² IV gedurende 90 minuten (de aanbevolen startdosis Onivyde bij patiënten die homozygoot zijn voor UGT1A1*28 is 50 mg/m²), • Leucovorine 400 mg/m² IV gedurende 30 minuten en • 5-FU 2400 mg/m² gedurende 46 uur. FOLFIRI (irinotecan, 5-FU en leucovorine) als volgt toegediend op dag 1 en 15 van elke 4-weekse cyclus: • Irinotecan 180 mg/m² IV infusie gedurende 90 minuten, • Leucovorine 400 mg/m² IV infusie gedurende 2 uur, • 5-FU 400 mg/m² IV bolusinjectie gedurende 2-4 minuten, direct na leucovorine-infusie, en • 5-FU 2400 mg/m² IV continue infusie gedurende 46 uur direct na bolus • 5-FU (dag 1 en 2, en dag 15 en 16).

Inschatting van belasting en risico

Enkele ongewenste effecten die in verband zijn gebracht met de toediening van het onderzoeksgeneesmiddel eryaspase en die tijdens de behandeling kunnen optreden, zijn:

- Problemen bij de bloedstolling
- Koorts en lage aantallen neutrofielen (een type witte bloedcellen dat infecties bestrijdt)
- Problemen met de alvleesklier
- Problemen met de lever
- Hoge suikerconcentraties in het bloed
- Laag kaliumgehalte en albumineconcentratie (een eiwit) in het bloed
- Hoge vetconcentraties in het bloed
- Allergische reacties
- Maagzweren (met of zonder bloeding)

Er bestaat een extra risico vanwege de inkapseling in rode bloedcellen, namelijk het risico op een reactie als gevolg van de transfusie:

- Gevoel van warmte, ongemak, branderig gevoel in de aderen,
- Rillingen, koorts met of zonder pijn in de onderrug of op de borst,
- Plotselinge verandering van de bloeddruk (hoge of lage bloeddruk)
- Ademhalingsproblemen (moeite met ademen)
- Netelroos, huiduitslag,
- Lokaal of verspreid oedeem (zwellings),
- Misselijkheid, met of zonder braken,
- Bloedingen bij de transfusieplaats,
- Anafylactische shock (ernstige, mogelijk levensbedreigende, allergische reactie).

Zie voor een compleet overzicht van de procedures het 'schedule of events' in het protocol.

Veiligheidsbeoordelingen

Bij alle patiënten worden klinische en laboratoriumparameters beoordeeld om de ziektestatus en toxiciteit te evalueren. Patiënten ondergaan veiligheidsbeoordelingen (laboratoriumtests, lichamelijke onderzoeken, vitale

lichaamsfuncties waaronder temperatuur, hartslag en bloeddruk, electrocardiogrammen [ecg's; uit te voeren op dag 1 van cyclus 1 en vervolgens op dag 1 van elke tweede cyclus daarna], en functionele statusscore) die worden uitgevoerd op dag 1 en dag 15 van elke cyclus en aan het eind van de behandeling.

Werkzaamheidsbeoordelingen

Tumorbeoordelingen waarvoor gebruik wordt gemaakt van thoraco-abdominale computertomografie (CT)/magnetische resonantiebeeldvorming (MRI)-scans worden om de 8 weken herhaald, berekend vanaf de datum van randomisatie, totdat ziekteprogressie optreedt, of totdat ze zich terugtrekken uit het onderzoek, of overlijden.

Farmacokinetiek, farmacodynamiek en translationeel onderzoek

Bloed- en plasmamonsters worden in de eryaspase-arm afgenomen voor farmacokinetische (PK) (asparaginase-activiteit) en farmacodynamische analyses en voor de evaluatie van immunogeniteit.

Bloed-/plasmamonsters voor PK en farmacodynamische beoordelingen worden afgenomen op de volgende momenten op dag 1 en 15 van cyclus 1 en 3 van de onderzoeksbehandeling: voorafgaand aan de toediening van eryaspase, 5-10 minuten na de infusie, 5-8 dagen na de infusie (ter beoordeling van de onderzoeker) en op dag 15 vóór toediening.

Monsters voor de beoordeling van antilichamen tegen L-asparaginase en neutraliserende antilichamen worden afgenomen vóór toediening op dag 1 en dag 15 van cyclus 1, op dag 1 van elke tweede cyclus daarna, na vaststelling van ziekteprogressie en bij het bezoek aan het eind van de behandeling, zoals gespecificeerd in het schema van bezoeken en procedures.

Er worden weefselmonsters afgenomen aan het begin van het onderzoek. Daarnaast worden bij alle patiënten bloed-/plasmamonsters afgenomen voor biomarkeranalyse op dag 1 en dag 15 van cyclus 1, op dag 1 van elke tweede cyclus daarna, na vaststelling van ziekteprogressie en bij het bezoek aan het eind van de behandeling.

Eén keer wordt tijdens het onderzoek een bloedmonster voor farmacogenetische (PGx)-analyse verkregen, bij voorkeur tijdens de screeningsfase, voor patiënten die instemmen met deze optionele procedure.

Contactpersonen

Publiek

ERYTECH Pharma

avenue Rockefeller 60
Lyon 69008

FR

Wetenschappelijk

ERYTECH Pharma

avenue Rockefeller 60
Lyon 69008
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. Moet 18 jaar of ouder zijn.
2. Moet histologisch bevestigd adenocarcinoom van de alvleesklier hebben.
3. Moet ziektestadium III of IV hebben (zie protocol bijlage 1).
4. Mag slechts één systemische chemotherapiekuur in gevorderde setting, met of zonder doelgerichte middelen, immunotherapie of radiotherapie hebben gekregen voor de behandeling van gevorderd adenocarcinoom van de alvleesklier. LET OP: Patiënten met ziekteprogressie op, of binnen 3 maanden, van neo(adjuvante) chemotherapie kunnen in aanmerking komen.
5. Moet radiologisch bewijs van ziekteprogressie na de meest recente voorafgaande behandeling hebben, gedefinieerd als verschijning van een nieuwe laesie of toename van >20% van een of meer bestaande laesies.
6. Moet meetbare laesie(s) volgens RECIST versie 1.1 hebben op CT-scan met contrast (of MRI, als de patiënt allergisch is voor CT-contrastmedia).
 - o Meetbare ziekte kan zich bevinden in het gebied van eerdere bestraling; maar er moeten ten minste 4 weken zitten tussen de voltooiing van de bestralingstherapie en de baselinescan waarin de ziektestatus is gedocumenteerd.

o Botziekte wordt alleen radiologisch meetbaar beschouwd als er een lytische component is van ten minste 50%

OPMERKING: Botziekte die uitsluitend bestaat uit blastaire laesie is niet meetbaar.

7. Archivaal of vers tumorweefsel moet beschikbaar zijn voor de evaluatie van relevante biomarkers. Bij voorkeur met formaline gefixeerd, in paraffine ingebed [FFPE] blok, of minimaal 10 ongekleurde FFPE-coupees van een gearhiveerd blok is vereist. LET OP: cytologische monsters van fijnenaaldaspiraties of borstelbiopsieën zijn niet voldoende. NOTE: indien archivaal weefsel niet beschikbaar is en een biopsie niet gedaan kan worden door COVID, dan kan dit worden overgeslagen.

8. Moet adequate functionele status hebben (zie protocol bijlagen 2 en 3):

o ECOG Performance Status (PS)-score van 0, of

o ECOG PS-score 1 en score ≥ 80 op Karnofsky Performance Status (KPS)- schaal.

Moeten een BMI hebben van ≥ 18.5 kg/m² (verkregen <14 dagen voor de randomisatie)

9. Moet levensverwachting hebben van >12 weken volgens het klinisch oordeel van de onderzoeker.

10. Vrouwen die kinderen kunnen krijgen, moeten bij screening een negatieve zwangerschapstest hebben en een extra zwangerschapstest voorafgaand aan de eerste dosis. Mannen en vrouwen die een kind kunnen krijgen, moeten akkoord gaan met het gebruik van een zeer effectieve anticonceptiemethode tijdens de behandeling en gedurende ten minste 6 maanden na de laatste dosis onderzoeksbehandeling. Meer details staan in het protocol

11. Moet bij baseline adequate laboratoriumparameters hebben (verkregen <14 dagen voorafgaand aan randomisatie: Laboratoriumparameters buiten deze ranges die klinisch niet significant worden geacht, moeten worden besproken met de medical monitor

a. Absolute neutrofielentelling $\geq 1,5 \times 10^9/l$.

b. Hemoglobine ≥ 9 g/dl. Patiënten met een baseline Hemoglobine ≥ 13 g / dL moeten worden besproken met de medische monitor.

c. Plaatjstelling $\geq 100.000/mm^3$ ($100 \times 10^9/l$).

d. Aspartaataminotransferase (ASAT) en alanineaminotransferase (ALAT) $\leq 2,5 \times$ bovengrens van normaal (ULN) ($\leq 5 \times$ ULN bij aanwezigheid van levermetastases).

e. Totaal bilirubine $\leq 1,5 \times$ institutionele ULN.

f. Serumcreatinine binnen de normaalwaarden of berekende klaring >60 ml/min/1,73 m² voor patiënten met serumcreatininegehalte boven of onder het institutionele normale bereik.

g. Aanvaardbare stollingsparameters: plasma-antitrombine III $>70\%$, en fibrinogeen ≥ 1.5 g/l, internationale genormaliseerde ratio (INR) $<1,5$, en partiële tromboplastinetijd (PTT) $\leq$ institutionele ULN.

h. Serumalbumine $\geq 3,0$ g/dl.

12. Bij patiënten bij wie een galstent moet worden geplaatst, moet de galstent >7 dagen voorafgaand aan screening worden geplaatst en moet het bilirubinegehalte na plaatsing van de stent zijn genormaliseerd.

13. Mag geen therapie krijgen in een gelijktijdig klinisch onderzoek en moet ermee instemmen om niet deel te nemen aan andere klinische

interventieonderzoeken gedurende deelname aan dit onderzoek en tijdens de onderzoeksbehandeling. Patiënten die deelnemen aan enquêtes of observatieonderzoeken komen wel in aanmerking voor deelname aan dit onderzoek. 14. Moet in staat zijn de voorwaarden van het protocol te begrijpen en eraan te voldoen en moet het toestemmingsformulier hebben gelezen, begrepen en ondertekend.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Resecteerbaar of vrijwel resecteerbaar adenocarcinoom van de alvleesklier op het moment van tekenen van het informed consent
2. Histologie anders dan adenocarcinoom van de alvleesklier (bijvoorbeeld, maar niet alleen: neuro-endocrien, adenosquameus etc.).
3. Meer dan 1 eerdere behandelkuur in gevorderde of gemetastaseerde setting.
4. Patiënt heeft medisch significante acute achteruitgang in klinische status doorgemaakt waaronder
 - a. Afname van ECOG PS tot >1 (of KPS <70) tussen baseline-bezoek en binnen 72 uur voorafgaand aan randomisatie.
 - b. Gewichtsverlies van $\geq 10\%$ tijdens de screening.
5. Aanwezigheid van actieve of symptomatische onbehandelde metastasen van het centraal zenuwstelsel (CZS).

OPMERKING: Patiënten met asymptomatische of stabiele CZS-metastasen komen in aanmerking, op voorwaarde dat de CZS-metastasen radiologisch en klinisch stabiel zijn, en dat de patiënt van hoge dosis steroiden behandeling af is gedurende ten minste 1 maand voorafgaand aan randomisatie.
6. Eerdere radiotherapie in het enige gebied met meetbare ziekte.

OPMERKING: Patiënten moeten de behandeling hebben voltooid en zijn hersteld van alle acute behandelingsgerelateerde toxiciteiten voorafgaand aan toediening van de eerste dosis eryaspase of chemotherapie.
7. Bot als de enige locatie van gemetastaseerde tumoren van alvleesklierkanker (alleen botziekte).
8. Geschiedenis van recente klinische pancreatitis, volgens herziene Atlanta-criteria, binnen 3 maanden voor randomisatie.

OPMERKING: De herziene Atlanta-classificatie [1] vereist dat aan twee of meer van de volgende criteria wordt voldaan voor de diagnose van acute pancreatitis: (a) buikpijn die duidt op pancreatitis, (b) serumamylase- of lipasegehalte $\geq 3 \times$ ULN, of (c) kenmerkende beeldvormingsbevindingen aan de hand van CT of MRI.
9. Neurosensorische neuropathie $>$ graad 1 bij baseline.
10. Zwangerschap of borstvoeding.
11. Geschiedenis van infectie met het humaan immunodeficiëntievirus (hiv) en/of actieve infectie met hepatitis B of hepatitis C.

OPMERKING: Patiënten met een onbekende status van hepatitis B of C moeten vóór randomisatie worden getest en negatief worden verklaard.
12. Overgevoeligheid voor een van de bestanddelen van de chemotherapie of

asparaginase.

OPMERKING: Bij patiënten van wie bekend is dat ze homozygoot zijn voor UGT1A1*28 en die aan een irinotecan-houdend regime worden toegewezen, moet de eerste dosis irinotecan worden verlaagd, tenzij ze eerder volledige doses irinotecan hebben verdragen. Proefpersonen van wie de UGT1A1-status niet bekend is maar die in aanmerking komen voor chemotherapie op basis van irinotecan, moeten worden gescreend op UGT1A1*28-allel vóór opname in het onderzoek en de eerste dosis irinotecan moet worden verlaagd als wordt aangetoond dat ze homozygoot zijn voor het UGT1A1*28-allel. Tenzij ze eerder volledige doses irinotecan hebben verdragen.

Note: Patiënten die in het onderzoek zijn toegewezen aan de irinotecan / 5 FU-armen mogen geen dihydropyridine-dehydrogenasedeficiëntie (DPD) hebben. Patiënten bij wie de DPD-status onbekend is op het moment van screening, moeten worden getest voordat ze worden opgenomen in de arm met irinotecan / 5 FU, tenzij ze eerder volledige doses van 5 FU hebben verdragen

13. Patiënten die levende of verzwakte vaccins hebben ontvangen binnen 3 weken na randomisatie..

14. Geschiedenis van overige maligniteiten

Opmerking: adequaat behandelde huidkanker (geen melanoom) of curatief behandelde baarmoederhalskanker kunnen in aanmerking komen

OPMERKING: Patiënten die met succes zijn behandeld voor andere maligniteiten en die ten minste 5 jaar ziektevrij zijn, kunnen in aanmerking komen gedurende >5 jaar.

15. Een andere ernstige acute of chronische aandoening/behandeling die het risico van onderzoeksdeelname kan vergroten, met inbegrip van:

- a. Geschiedenis van abdominale fistel, gastro-intestinale perforatie, maagzweer of intra-abdominaal abces binnen 6 maanden voorafgaand aan randomisatie.
- b. Huidige of geschiedenis binnen 6 maanden voorafgaand aan randomisatie van medisch significante cardiovasculaire aandoening waaronder symptomatisch congestief hartfalen >New York Heart Association (NYHA)-klasse II, instabiele angina pectoris, klinisch significante hartritmestoornissen.
- c. Patiënten met reeds bestaande coagulopathie (bijv. Hemofilie)
- d. Psychiatrische ziekte/sociale situaties of andere ernstige ongecontroleerde medische stoornissen naar het oordeel van de onderzoeker die naleving van de onderzoekseisen zouden beperken.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek: 3

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

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	04-11-2019
Aantal proefpersonen:	10
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	L-asparaginase ingekapseld in rode bloed cellen
Generieke naam:	eryaspase

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-08-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-06-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-10-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-10-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-10-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-11-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-01-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-02-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-08-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-08-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-05-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-05-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

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	EUCTR2018-000572-15-NL
CCMO	NL65750.091.18

Resultaten

Einddatum onderzoek: 18-01-2022

Datum resultaten gemeld: 19-01-2023

Datum eerste publicatie onderzoek

29-11-2022