

Gerandomiseerde open label studie ter vergelijking van de werkzaamheid en veiligheid van everolimus na chemotherapie met STZ-5FU bij progressie of de omgekeerde volgorde, chemotherapie met STZ-5FU gevolgd door everolimus bij progressie, in gevorderde progressieve pNETs (SEQTOR onderzoek)

Gepubliceerd: 17-12-2014 Laatste bijgewerkt: 21-04-2024

Het doel van dit onderzoek is om STZ te vergelijken met everolimus als eerstelijnsbehandeling voor gevorderd pNET en om op te verduidelijken welke volgorde van op STZ-gebaseerde chemotherapie en de mTOR-remmer, everolimus, betere resultaten geeft...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Endocriene neoplasmata maligne en niet-gespecificeerd
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON55657

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Werkzaamheid en veiligheid everolimus

Aandoening

- Endocriene neoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

Kanker in clusters van cellen van de alvleesklier

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Grupo Espanol de Tumores Neuroendocrinos (GETNE)

Overige ondersteuning: European Neuroendocrine Tumours Society (ENETS)

Germany, Novartis verstrekt het budget voor deze studie. , Spaanse Vereniging: Grupo Espanol de Tumores Neuroendocrinos (GETNE)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: everolimus, pancreatische neuroendocriene tumoren, progressive pNET, STZ-5FU chemotherapie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

*Percentage patiënten dat zonder progressie leeft tot de behandeling met kuur 1 therapie bij 12 maanden na de datum van randomisatie in STZ-gebaseerde CT versus Everolimus-armen.

* Aantal bijwerkingen, verlagingen van de dosis en de totale toegediende dosis bij patiënten met gevorderde pNET's die werden behandeld met STZ-5FU gevolgd door everolimus 10 mg/dag, of de omgekeerde volgorde.

Secundaire uitkomstmaten

* Tweede progressievrije overleving gedefinieerd als PFS van kuur 1 + interval tussen behandelingen + PFS van kuur 2, waarbij PFS1 progressievrije overleving van kuur 1 en PFS2 progressievrije overleving van kuur 2 vertegenwoordigt.

Het zal worden uitgedrukt als percentage van de tweede progressievrije overleving; dit is het deel van de patiënten dat na 140 ± 8 weken geen tweede progressie heeft.

- * Tweede progressievrije overleving (PFS van kuur 1 + interval tussen de behandelingen + PFS van kuur 2) als een continu variabele tijd.
- * De tijd tot eerste progressie van STZ-5FU en everolimus 10 mg/dag of de omgekeerde volgorde in geavanceerde PNETs.
- * De tijd tot de tweede progressie STZ-5FU en everolimus 10 mg/dag of de omgekeerde volgorde in geavanceerde PNETs.
- * De tijd tussen eerste progressie en tweede progressie van STZ-5FU en everolimus 10 mg/dag of de omgekeerde volgorde in advanced PNETs.
- * Het responspercentage van STZ-5FU en everolimus 10 mg/dag of de omgekeerde volgorde in geavanceerde PNETs beoordeeld elke 12 weken.
- * Kwaliteit van leven score bij aanvang, na progressie en 30 dagen na de laatste dosis van de studie behandeling (beide sequenties).
- * CgA niveau bij aanvang en 4 weken na start van de behandeling.
- * Correlatie tussen de vier criteria voor de tweede progressievrije overleving (RECIST 1.0, RECIST 1.1, composiet RECIST 1.0 en composiet RECIST 1.1) en Kendall tau variabelen.
- * Algehele overleving (OS) van de patiënten behandeld met de combinatie STZ-5FU chemotherapie gevolgd door everolimus 10 mg/dag bij progressie of de omgekeerde volgorde, tijdens de behandeling van gevorderde pancreatische neuro-endocriene tumoren (pNET).
- * Aantal bijwerkingen, dosis reducties en de totale dosis toegediend bij de

patiënten behandeld met STZ-5FU gevolgd door everolimus 10 mg/dag of de omgekeerde volgorde, bij gevorderde PNETs.

* Kosten per progressievrije overleving verworven: incrementele

kosten-effectiviteit ratio (ICER) van het differentieel van de gemaakte kosten

door elke behandel arm (A en B): $ICER = (kosten\ arm\ A - kosten\ arm\ B) / (arm\ A$

2e PFS - arm B 2e PFS).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Chemotherapie met STZ-5FU is de feitelijke standaardbehandeling voor gevorderde pNET's binnen de Europese Unie (ENETS-richtlijnen, Neuroendocrinology 2012). Everolimus is onlangs door de FDA en in Europa door de EMA goedgekeurd voor gebruik bij gevorderde pNET's. Gerandomiseerd onderzoek is nodig om eenduidige informatie over de beste volgorde van toediening te verkrijgen; dat wil zeggen, voor of na palliatieve chemotherapie.

Doel van het onderzoek

Het doel van dit onderzoek is om STZ te vergelijken met everolimus als eerstelijnsbehandeling voor gevorderd pNET en om op te verduidelijken welke volgorde van op STZ-gebaseerde chemotherapie en de mTOR-remmer, everolimus, betere resultaten geeft wat betreft PFS (progressievrije overleving) bij goed-gedifferentieerde en gevorderde pancreatische neuroendocriene tumoren (pNETs) door beoordeling door lokale onderzoeker die RECIST-criteria 1.0 gebruikt.

Onderzoeksopzet

Gerandomiseerd, fase III, open label en cross-over behandelingsonderzoek ter vergelijking van de werkzaamheid en veiligheid van everolimus gevolgd door chemotherapie bij progressie of de omgekeerde volgorde, bij gevorderde progressieve pNET's.

Onderzoeksproduct en/of interventie

50% van de patienten krijgt de combinatie STZ-5FU chemotherapie gevolgd door everolimus 10 mg/dag bij progressie, en de andere 50% patienten de omgekeerde volgorde, eerst

everolimus en dan chemotherapie bij progressive, bij gevorderde, goed-gedifferentieerde pancreatische neuroendocriene tumoren (pNET).

Inschatting van belasting en risico

Niet van toepassing

Contactpersonen

Publiek

Grupo Espanol de Tumores Neuroendocrinos (GETNE)

C/ Velazquez no 7, piso 3
Madrid 28001
ES

Wetenschappelijk

Grupo Espanol de Tumores Neuroendocrinos (GETNE)

C/ Velazquez no 7, piso 3
Madrid 28001
ES

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)

- * Volwassen patiënten * 18 jaar oud.
- * Histologisch bewezen diagnose van niet-resecteerbare of metastatische, gevorderde pancreatische NET.
- * Gedocumenteerde bevestiging van pancreatische NET G1 of G2 volgens het ENETS classificatiesysteem:
 - * G1: <2 mitosen per 2 mm² en/of Ki-67 index * 2%
 - * G2: 2*20 mitosen per 2 mm² en/of Ki-67 index >2% en * 20%
- * Patiënten van wie een in paraffine ingebedde primaire tumor of metastaseblokje beschikbaar is en door een koerier verzonden worden (rubriek 7.2.10). Patiënt moet zijn/haar goedkeuring geven voor gebruik ervan bij toekomstig onderzoek.
- * Alvorens in het onderzoek te worden opgenomen, moeten de patiënten binnen 12 maanden vóór opname in het onderzoek radiologisch gedocumenteerde progressie van de ziekte tonen. Als de patiënt in de afgelopen 12 maanden voor de tumor behandeld werd, moet hij/zij radiologische documentatie van progressieve ziekte hebben tijdens of na het ontvangen van die behandeling van de tumor. Niet eerder behandelde patiënten kunnen ook worden geïncludeerd als ze, naar mening van de onderzoeker, een actieve behandeling met ofwel chemotherapie of everolimus ontvangen.
- * Voordat ze met de tweede behandeling in de volgorde beginnen, moeten de patiënten een gedocumenteerde ziekteprogressie vertonen volgens RECIST 1.0 (plaatselijke beoordeling) terwijl ze voor de tumor worden behandeld of in geval van toxiciteit veroorzaakt door de eerste behandelingsperiode.
- * ECOG-prestatiestatus score 0 - 2.
- * Levensverwachting > 12 maanden.
- * Aanwezigheid van meetbare ziekte volgens RECIST criteria 1.0, gedocumenteerd met behulp van een Triphasic Computed Tomography (CT)-scan of radiologische beoordeling met multifase-MRI.
- * Een eerdere behandeling met analogen van somatostatine (SS) is toegestaan. Uitsluitend patiënten met actief functionerend syndroom bij aanvang kunnen tijdens het onderzoek doorgaan met SS-analogen.
- * Adequate beenmergfunctie, gedocumenteerd door ANC > 1,5 x 10⁹/l, bloedplaatjes > 100 x 10⁹/l, hemoglobine > 9 g/dl.
- * Adequate leverfunctie, gedocumenteerd door: serumbilirubine * 2,0 mg/dl, INR * 2, ALT en AST * 2,5 x ULN (* 5 x ULN bij patiënten met levermetastase).
- * Adequate nierfunctie, gedocumenteerd door: serumcreatinine < 1,5 x ULN.
- * Nuchter serum cholesterol <300 mg/dl of <7,75 mmol/L en nuchter triglyceriden <2,5 x ULN. Als een of beide waarde(n) wordt(en) overschreden, kan de patiënt alleen geïncludeerd worden na behandeling met een geschikte lipide verlagend middel.
- * Vrouwen in een vruchtbare leeftijd moet een negatieve serum zwangerschapstest hebben binnen 14 dagen voorafgaand aan de aanmelding en/of een urine zwangerschapstest 48 uur vóór de toediening van de eerste studie behandeling.
- * Schriftelijke geïnformeerde toestemming verkregen volgens de landelijke

regelgeving.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- * Patiënten met een slecht gedifferentieerde pancreatische neuroendocriene tumor; dat wil zeggen, pNET G3 volgens het ENETS classificatiesysteem:
- * G3: 21 of meer mitosen per 2 mm² en/of Ki-67 index >20%
- * Eerdere behandeling met chemotherapie en/of mTOR-remmers (sirolimus, temsirolimus, everolimus, deforolimus) of tyrosine kinaseremmers (sunitinib, sorafenib, axitinib, pazopanib, regerafenib).
- * Immunotherapie of bestralingstherapie binnen 4 weken voorafgaand aan de inschrijving van de patiënt bij het onderzoek.
- * Embolisatie van de leverslagader in de afgelopen 6 maanden (1 maand als er andere plekken met meetbare ziekte zijn), of cryoablatie/radiofrequente ablatie van hepatische metastasen binnen 2 maanden na inclusie.
- * Eerdere behandeling met Peptide-Receptor Radionuclide Therapy (PRRT) in de afgelopen 6 maanden met of zonder progressie na PRRT.
- * Ongecontroleerde diabetes mellitus gedefinieerd als: nuchter serumglucose > 1,5 x ULN.
- * Patiënten met een ernstige en/of ongecontroleerde medische aandoening zoals:
 - * instabiele angina pectoris, symptomatisch congestief hartfalen, hartinfarct *
- * 6 maanden voorafgaand aan de randomisatie, ernstige ongecontroleerde cardiale aritmie;
- * actieve of ongecontroleerde ernstige infectie;
- * ernstige leverinsufficiëntie (Child Pugh C) is niet toegestaan; bij matige leverinsufficiëntie (Child Pugh B en A) is een verlaagde dosis everolimus vereist (respectievelijk 5 mg en 7,5 mg per dag). Patiënten met positieve HBV-DNA en of HBV-DNA bij de screening moeten profylactisch worden behandeld.
- * ernstig verminderde longfunctie (spirometrie en DLCO 50% of minder van normaal en O₂-saturatie 88% of minder bij rust bij kamertemperatuur;
- * actieve bloedingsdiathese.
- * Behandeling met krachtige remmers of inductoren van CYP3A-isoenzymen (rifabutine, rifampicine, claritromycine, ketoconazol, itraconazol, voriconazol, ritonavir, telithromycine) binnen 5 dagen onmiddellijk voorafgaand aan het begin van de behandeling;
- * Patiënten met een chronische behandeling met corticosteroiden of andere immunosuppressiva.
- * Patiënten waarvan bekend is dat ze hiv-seropositief zijn.
- * Bekende intolerantie of overgevoeligheid voor everolimus of de hulpstoffen erin of andere analogen van rapamycine. Patiënten met zeldzame erfelijke problemen als galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.
- * Bekende intolerantie of overgevoeligheid voor 5FU of STZ of de hulpstoffen erin (N.B. dat dit criterium patiënten betreft met een bekend tekort van

dihydropyrimidine dehydrogenase deficiëntie -DPD-).

* Deelname aan een ander klinisch onderzoek of gelijktijdige behandeling met een ander onderzoeksgeneesmiddel.

* Er is geen andere eerdere of gelijktijdige maligniteit toegestaan, met uitzondering van de volgende: adequaat behandeld basaalcelcarcinoom of plaveiselcelcarcinoom of een andere adequaat behandelde in situ kanker of een andere kanker waarvan de patiënt * 3 jaar ziektevrij is geweest.

* Zwangere vrouwen, vrouwen die borstvoeding geven of vruchtbare volwassenen die geen effectieve voorbehoedsmiddelen gebruiken. Als anticonceptie met barrière gebruikt wordt, dan moeten beide partners dit blijven gebruiken tijdens de duur van het onderzoek en tot 8 weken na afloop van de behandeling.

* Om administratieve redenen (verzekering) worden patiënten * 95 jaar oud niet toegelaten in het onderzoek..

Onderzoekopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Cross-over
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	29-03-2016
Aantal proefpersonen:	22
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

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

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Fluorouracil
Generieke naam:	5-Fluorouracil (5FU)
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Zonasar
Generieke naam:	Streptozotocin

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-12-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-03-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-05-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-06-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-06-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-08-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	

Datum:	18-08-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-08-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-08-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-10-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-10-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-11-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-04-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-02-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-03-2021
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	EUCTR2013-000726-66-NL
CCMO	NL48886.018.14

Resultaten

Datum resultaten gemeld: 01-08-2022

Datum eerste publicatie onderzoek
14-07-2022