

Gemcitabine en radiotherapie in combinatie met Panitumumab bij patiënten met niet uitgezaaide, inoperabele alvleesklierkanker.

Gepubliceerd: 22-02-2010 Laatst bijgewerkt: 02-05-2024

primair:Fase I: Het vaststellen van een aanbevolen veilige dosering voor de combinatie van chemoradiatie met gemcitabine en panitumumab bij patiënten met niet uitgezaaide inoperabele alvleesklierkanker. Fase II: 1) Onderzoeken welk gedeelte van de...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON36705

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Vectibix

Aandoening

- Maagdarmsstelselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

Alvleesklierkanker, pancreaskanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Vrije Universiteit Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Amgen B.V. ,Amgen Inc

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Alvleesklierkanker, Gemcitabine, Panitumumab, Radiotherapie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire onderzoeksvariabelen fase I:

1) Het vaststellen van een aanbevolen veilige dosering voor de combinatie van chemoradiatie met gemcitabine en panitumumab bij patienten met niet uitgezaaide inoperabale alvleesklierkanker.

Primaire onderzoeksvariabelen fase II:

1) Het onderzoeken van de proportie patienten met niet uitgezaaide inoperabale alvleesklierkanker dat progressievrij en in leven is na 7 maanden, na behandeling met chemoradiatie plus gemcitabine en panitumumab.

2) Het evalueren van de veiligheid en verdraagzaamheid van de combinatie van chemoradiatie met gemcitabine en panitumumab bij patienten met niet uitgezaaide inoperabale alvleesklierkanker.

Secundaire uitkomstmaten

Fase I & II:

1) Het vaststellen van vroege tekenen van klinische activiteit van de combinatie van chemoradiatie met gemcitabine en panitumumab bij patienten met niet uitgezaaide inoperabale alvleesklierkanker.

2) Het vaststellen van de klinische respons van de combinatie van chemoradiatie met gemcitabine en panitumumab bij patienten met niet uitgezaaide inoperabale alvleesklierkanker.

3) Het vaststellen van de tijd-tot-progressie (TTP) en overall overleving bij patiënten met niet uitgezaaide inoperabale alveesklierkanker die eerstelijns behandeld worden met chemoradiatie plus gemcitabine en panitumumab.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Gebaseerd op het feit dat gemcitabine en panitumumab (onafhankelijk van de K-ras mutatie status) het effect van bestraling versterken en de niet overlappende toxiciteitsprofielen van beide middelen, hebben we tot doel de combinatie van radiotherapie plus gemcitabine en panitumumab te evalueren bij patiënten met niet uitgezaaide inoperabale alveesklierkanker in een fase I-II studie met als doel het verlengen van de progressie-vrije overleving.

Gebaseerd op historische data van patiënten met niet uitgezaaide inoperabale alveesklierkanker behandeld met chemoradiatie, hebben we tot doel het aantal patiënten dat progressie-vrij is na 7 maanden te vergroten van 50% naar 70% met behulp van de combinatiebehandeling van chemoradiatie plus gemcitabine en panitumumab. Naast de werkzaamheid, zullen we tevens evalueren of deze combinatiebehandeling haalbaar en veilig is.

Doel van het onderzoek

primair:

Fase I:

Het vaststellen van een aanbevolen veilige dosering voor de combinatie van chemoradiatie met gemcitabine en panitumumab bij patiënten met niet uitgezaaide inoperabale alveesklierkanker.

Fase II:

1) Onderzoeken welk gedeelte van de patiënten met niet uitgezaaide inoperabale alveesklierkanker progressievrij is na 7 maanden, na behandeling met chemoradiatie plus gemcitabine en panitumumab .

2) Het evalueren van de veiligheid en verdraagzaamheid van de combinatie van chemoradiatie met gemcitabine en panitumumab bij patiënten met niet uitgezaaide inoperabale alveesklierkanker.

Secundair:

1) Het verkennen van vroege tekenen van klinische activiteit van de combinatie van chemoradiatie met gemcitabine en panitumumab bij patiënten met niet

uitgezaaide inoperabale alvleesklierkanker.

2) Het vaststellen van de klinische respons van de combinatie van chemoradiatie met gemcitabine en panitumumab bij patienten met niet uitgezaaide inoperabale alvleesklierkanker.

3) Het vaststellen van de tijd-tot-progressie (TTP) en overall overleving bij patienten met niet uitgezaaide inoperabale alvleesklierkanker die eerstelijns behandeld worden met chemoradiatie plus gemcitabine en panitumumab.

Exploratief:

Het exploreren van de activiteit van de combinatie chemoradiatie met gemcitabine plus panitumumab in verhouding tot repons op therapie en:

a) het vaststellen van de ratio mutant vs. wild type K-ras en B-raf.

b) voorbehandeling kinome tumor profielen en serum proteomic profielen

Onderzoeksopzet

Dit is een fase I/II, multi-center dosis escalatie studie met panitumumab in combinatie met gemcitabine en radiotherapie bij patienten met niet uitgezaaide inoperabale alvleesklierkanker.

Fase I:

Patienten worden geïncludeerd in cohorten van 3 patienten per dosis niveau. De eerste 3 patienten worden geïncludeerd op dosis niveau 1. Als er geen dosis-beperkende toxiciteiten optreden (DLT's) bij de eerste 3 patienten in een cohort gedurende de eerste 43 dagen na de eerste behandeling, zullen er nieuwe patienten worden geïncludeerd op het volgende dosis niveau. Het includeren van patienten in het volgende cohort kan pas plaatsvinden 43 dagen nadat de laatste patient in de escalatie fase zijn eerste behandeling heeft gehad. Op het laatste dosis niveau, aanbevolen voor het fase II gedeelte van de studie, zullen minimaal 6 patienten worden behandeld. Dosis escalaties binnen eenzelfde patient zijn niet toegestaan.

Fase II:

Tot maximaal 56 patienten zullen worden behandeld met de maximaal verdraagbare dosis (MTD) zoals vastgesteld in het fase I gedeelte van de studie.

Gebaseerd op historische data van patienten met alvleesklierkanker behandeld met chemoradiatie en gemcitabine, hebben we tot doel het aantal patienten dat progressie-vrij is na 7 maanden te vergroten van 50% naar 70% met behulp van de combinatiebehandeling van chemoradiatie plus gemcitabine en panitumumab. Wij beschouwen dit als een belangrijke toename zolang de combinatie behandeling niet resulteert in een toename van graad 3 en 4 bijwerkingen bij $\geq 30\%$ van de patienten.

Interim analyse voor 7 maanden progressie-vrije overleving en toxiciteit:

Een interim analyse (IA) zal worden uitgevoerd na behandeling van in totaal 24

patienten die de 7 maanden progressie-vrije overleving hebben bereikt of die progressief waren gedurende de eerste 7 maanden. Als het aantal progressie-vrije patienten na 7 maanden $\times 12$ dan zal de studie worden beëindigd wegens gebrek aan respons. Als bij dezelfde IA het aantal patienten met graad 3/4 gerelateerde toxiciteit ≥ 12 is, zal de studie worden beëindigd wegens onacceptabele toxiciteit. Inclusie van nieuwe patienten (meer dan 24) tot een aantal van 30 zal doorgaan zolang de IA niet kan worden uitgevoerd wegens zeer snelle inclusie binnen de eerste 7 maanden na de start van het fase II gedeelte.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Fase I: Cohorten van 3-6 patienten zullen met toenemende dosis niveaus van panitumumab worden behandeld om een aanbevolen veilige dosering vast te stellen voor de combinatie van van chemoradiatie met gemcitabine en panitumumab bij patienten met niet uitgezaaide inoperabele alvleesklierkanker. Fase II: Tot ongeveer 56 patienten zullen worden behandeld met de maximaal verdraagbare dosis (MTD) van panitumumab (in combinatie met gemcitabine en bestraling) zoals bepaald in het fase I gedeelte van de studie.

Inschatting van belasting en risico

Mogelijke bijwerkingen van gemcitabine zijn: misselijkheid en braken, een daling van het aantal witte bloedlichaampjes en bloedplaatjes wat patienten vatbaarder kan maken voor infecties en waardoor patienten makkelijker bloeden. Patienten kunnen griepachtige verschijnselen als koorts, hoofdpijn, rugpijn, koude rillingen, spierpijn en vermoeidheid krijgen.

De meest voorkomende bijwerkingen van panitumumab zijn huiduitslag en diarree (meestal licht). Er is ook melding gemaakt van moeheid, misselijkheid, infusiereacties (griepverschijnselen, allergie), kortademigheid, verlaging van het magnesiumgehalte (een zout in het bloed) in het bloed en keratitis.

De mogelijke bijwerkingen van radiotherapie zijn: moeheid, misselijkheid, geen trek in eten, gewichtsverlies, en diarree.

Contactpersonen

Publiek

Vrije Universiteit Medisch Centrum

De Boelelaan 1117
1081 HV

NL

Wetenschappelijk

Vrije Universiteit Medisch Centrum

De Boelelaan 1117
1081 HV
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. Histologisch of cytologisch aangetoonde alvleesklierkanker.
2. Niet geschikt voor curatieve resectie.
3. Geen afstandsmetastasen.
4. Nog niet eerder behandeld met chemotherapie en anti-kanker biologicals voor het huidige ziektebeeld.
5. Geen andere maligniteit.
6. Meetbare of evalueerbare ziekte zoals gedefinieerd door RECIST 1.1 criteria.
7. ECOG status van 0-2.
8. Leeftijd ≥ 18 jaar.
9. Adequate hematologische en biologische functie:
 - * Beenmergfunctie:
 - a. Neutrofielen $\geq 1.5 \times 10^9/L$
 - b. Thrombocyten $\geq 100 \times 10^9/L$
 - c. Hb ≥ 10 g/dL (= 6 mmol/L)
 - * Leverfunctie:
 - a. AST/ALT en alkaline fosfatase (AF) $\leq 2.5 \times$ ULN
 - b. Bilirubine $\leq 1.5 \times$ ULN

* Nierfunctie:

Serum kreatinine * 1.5 x ULN.

* Metabole functie:

a. Magnesium * onderste grens van de normaalwaarde

b. Calcium * onderste grens van de normaalwaarde

10. Geen dreigende darmobstructie.

11. Geen actieve bloeding.

12. Geen ongecontroleerde infectie.

13. Patienten in de vruchtbare periode van hun leven moeten adequate anticonceptie gebruiken. Vrouwelijke patienten moeten een negatieve zwangerschaps test hebben.

14. Ondertekende toestemmingsverklaring.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Deelname aan een andere therapeutische klinische studie binnen 30 dagen voorafgaand aan inclusie of tijdens deze studie.

2. Geen adequate radiotherapie mogelijk: op basis van de mening van de radiotherapeut wanneer radiotherapie niet kan plaatsvinden omdat het bestralingsveld te groot is (PTV volume te groot of OAR te hoog).

3. Voorgeschiedenis van allergische reacties op gemcitabine of behandeling met antilichamen.

4. Aanwezigheid van serieuze, concomitante, systemische aandoeningen waardoor deelname aan de studie niet mogelijk is (bv. actieve infectie, ongecontroleerde hoge bloeddruk).

5. Klinisch significante cardiovasculaire aandoeningen (inclusief myocard infarct, instabiele angina, ernstig hartfalen, ernstig ongecontroleerde arrhythmia van het hart) binnen 1 jaar voorafgaand aan inclusie.

6. Voorgeschiedenis van een interstitiele longziekte, bv. longontsteking, longfibrose of aanwijzingen voor een interstitiele longziekte op de CT scan van de borst bij baseline.

7. Aanwezigheid van stoornissen in het centraal zenuwstelsel of psychiatrische stoornissen die mogelijk van invloed zijn op de naleving van het protocol door de patient.

8. Zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven.

9. Afwezigheid van adequate anticonceptie voor zowel mannen als vrouwen in de vruchtbare leeftijd gedurende de studie; en ook gedurende 6 maanden na de laatste behandeling.

10. Bekende HIV-positieve status of hepatitis B/C-positieve status.

11. Elke reden waarom de patient volgens de onderzoeker niet zou moeten deelnemen aan de studie.

12. Drugs- of alcoholmisbruik.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	14-07-2010
Aantal proefpersonen:	63
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Gemzar
Generieke naam:	Gemcitabine
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Vectibix
Generieke naam:	Panitumumab
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-02-2010
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-06-2010
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-02-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-03-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-05-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-05-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-06-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-10-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-12-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-03-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-02-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	

Datum:	31-07-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-10-2015
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	EUCTR2010-018327-26-NL
CCMO	NL30918.029.10