

Een gerandomiseerde onderbrekingsstudie van brivanib alaninaat versus placebo bij patiënten met gevorderde tumoren.

Gepubliceerd: 22-08-2008 Laatste bijgewerkt: 07-05-2024

Het vergelijken van de progressie vrije overleving voor brivanib versus placebo bij patiënten met gevorderde vaste tumoren met FGF-2 overexpressie en ziektestabilisatie na 12 weken behandeling met brivanib, voor iedere tumor apart.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Diverse en niet plaatsgespecif. neoplasmata, maligne en niet-gespecif.
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON32125

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CA182-026

Aandoening

- Diverse en niet plaatsgespecif. neoplasmata, maligne en niet-gespecif.

Synoniemen aandoening

Gevorderde tumoren

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Bristol-Myers Squibb

Overige ondersteuning: Pharmaceutical Industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: BMS-582664, Fase 2, Kanker

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire uitkomstmaat is progressie vrije overlevingswinst gedefinieerd als de tijd tijdens en na de behandeling waarin de patiënt leeft en de ziekte niet verergert. In deze studie wordt de progressie vrije overleving van patiënten met gevorderde vaste tumoren en ziektestabilisatie na 12 weken behandeling met brivanib en gerandomiseerd om deze behandeling voort te zetten vergeleken met die van patiënten die zijn gerandomiseerd voor placebo.

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire uitkomstmaat omvat:

- Objectieve respons percentage gedefinieerd als het percentage patiënten wiens kanker afneemt of verdwijnt gedurende en na de behandeling gebaseerd op een vastgestelde richtlijn om de tumor in beeld te brengen en te meten.
- Duur van de respons gedefinieerd als de tijd tussen het vaststellen van een afname in tumorgrootte of het verdwijnen van de tumor en het opnieuw voorkomen of verergeren van de ziekte.
- Tijd tot respons gedefinieerd als de tijd tussen de start van de studiebehandeling en het vaststellen van een afname in tumorgrootte of het verdwijnen van de tumor.
- Ziektestabilisatie percentage gedefinieerd als het percentage patiënten wiens tumor niet groeit of afneemt tijdens de studiebehandeling.

- Veiligheid van de studiebehandeling gedefinieerd door aantal en ernst van de bijwerkingen gerelateerd aan brivanib.
- Evaluatie van biomarkers (zoals Collageen IV, oplosbaar VEGF en VEGF-receptor, of oplosbaar FGF) geïsoleerd uit bloedmonsters van de patiënt en gecorreleerd aan het klinisch verloop van de ziekte en respons op de studiebehandeling.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Brivanib is een sterk klein molecuul tyrosine kinase remmer van de vasculaire endotheliale groeifactor (VEGF) en fibroblast groeifactor (FGF) familie van receptoren. Zijn klinische ontwikkeling is toegespitst op drie hoofdgebieden; VEGF-gedreven-tumoren, VEGF-resistente-tumoren met targeting van de FGF-signaaltransductiepaden, en FGF-gedreven-tumorbiologie. Dit onderzoek is een *proof of principle*-onderzoek om aan te tonen dat brivanib actief is wanneer het gegeven wordt als enig middel aan patiënten met gevorderde vaste tumoren waarbij de tumor het FGF-2 ligand eiwit tot overexpressie brengt, zoals aangetoond door immunohistochemie.

Doel van het onderzoek

Het vergelijken van de progressie vrije overleving voor brivanib versus placebo bij patiënten met gevorderde vaste tumoren met FGF-2 overexpressie en ziektestabilisatie na 12 weken behandeling met brivanib, voor iedere tumor apart.

Onderzoeksopzet

Het belangrijkste doel van dit onderzoek is de bepaling van de effecten van brivanib versus placebo in patiënten met stabiele ziekte na 12 weken brivanib-behandeling. De patiënten die gedurende deze 12 weken duidelijk een gunstig effect hebben vertoond zullen verder gaan met de brivanib-behandeling en de patiënten wiens tumor een verdere progressie vertoonde zullen uit het onderzoek genomen worden. Voor de patiënten bij wie het niet duidelijk is of er een gunstig effect is (bij stabiele ziekte), zal de helft de behandeling vervolgen en de helft zal de behandeling stoppen en overstappen op placebo. Als de patiënt opmerkelijk verslechtert tijdens placebobehandeling, kan er

opnieuw met brivanib gestart worden.

Het onderzoek is verdeeld in twee delen. De beginfase is een open label lead-in die werd ontworpen om te bepalen welke patiënten er moeten worden ingesloten of uitgesloten in het tweede gerandomiseerde deel van het onderzoek dat zich toespitst om na te gaan welke patiënten waarschijnlijk een gunstig effect ondervinden van de behandeling.

Alle tumortypes zullen in overweging worden genomen met een initiële focus op gevorderd niet-kleincellig longkanker, overgangsepitheelcelcarcinoom, weke delen sarcoom, adenocarcinoma van maag of slokdarm of pancreaskanker met inbegrip van tumoren van de papilla Vateri. Indien bij een bepaald tumortype een lage verhouding van patiënten gerandomiseerd is naar de tweede fase, dan kan de Study Steering Committee de registratie voor dat tumortype stoppen en vervangen door een ander tumortype, waaronder: refractaire prostaatkanker, ovariumkanker, borstkanker, endometriumkanker, melanoma of hoofd- en halskanker.

Alle in aanmerking komende patiënten krijgen een dagelijkse dosis brivanib gedurende maximaal 12 weken. Indien de tumor tijdens de week 12 visite wordt geclassificeerd als stabiel volgens de Modified WHO criteria, zal de patiënt overgaan naar het dubbelblinde deel van het onderzoek en worden gerandomiseerd om ofwel brivanib of een placebo te ontvangen volgens een 1:1 verhouding, gestratificeerd naar tumortype en FGF-2 status.

De patiënten die >- 50% reductie vertonen in tumorgrootte zullen verder een open-label-brivanib-behandeling ontvangen. De patiënten die >- 25% toename in tumorgrootte vertonen, zullen de behandeling stopzetten en uit het onderzoek genomen worden.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Alle patiënten krijgen brivanib tijdens de initiële inlooperperiode van 12 weken. Patiënten met stabiele ziekte op week 12 zullen worden gerandomiseerd naar brivanib of placebo. Brivanib (BMS-582664) of placebo zal door de patiënten zelf oraal ingenomen worden in een continu dagelijks schema van 800 mg tot dat de ziekte toeneemt of er onaanvaardbare bijwerkingen optreden.

Inschatting van belasting en risico

Er bestaat een kans dat BMS-582664 een effectieve behandeling voor sommige vormen van kanker vormt. Het is echter niet bekend of patiënten die aan de trial meewerken, hier direct voordeel van zullen hebben. De middels dit onderzoek verkregen informatie zou toekomstige patiënten met kanker in een gevorderd stadium kunnen helpen. Patiënten ondervinden het ongemak van meer frequente interventies/procedures en langere visites aan het ziekenhuis dan gebruikelijk voor routinematige klinische zorg. Tevens dienen ze aanvullende

procedures te ondergaan. Mogelijke bijwerkingen van BMS-582664 zijn bekend uit klinisch onderzoek bij een kleine groep proefpersonen. Het informatie- en toestemmingsformulier bevat een lijst met deze bijwerkingen. Er zouden zich nog andere onvoorziene bijwerkingen kunnen voordoen, waarvan sommige levensbedreigend of dodelijk zouden kunnen zijn. Het protocol voorziet in alle fasen in monitoring van de veiligheid. De patiënt kan op elk gewenst moment tijdens het onderzoek zijn medewerking staken zonder dat dit van invloed is op de gebruikelijke normen voor zorg.

Contactpersonen

Publiek

Bristol-Myers Squibb

Vijzelmolenlaan 9
3447 GX Woerden
NL

Wetenschappelijk

Bristol-Myers Squibb

Vijzelmolenlaan 9
3447 GX Woerden
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)

- Histologisch of cytologisch bevestigde diagnose van een vaste tumor (niet-kleincellig longkanker, adenocarcinoma van maag of slokdarm, weke delen sarcoom, overgangsepitheelcelcarcinoom en pancreaskanker met inbegrip van tumoren van de ampulla van Vater) die zich bij standaardbehandeling heeft uitgebreid of waarvoor geen standaardbehandeling bekend is.
- Meetbare ziekte
- Mannen en vrouwen van 18 jaar en ouder
- Een levensverwachting van tenminste 3 maanden
- Een ECOG-prestatiestatus van 0 of 1 (in het algemeen fit en mobiel)
- Voldoende tumormateriaal dat geschikt is voor een FGF-2 bepaling
- Een adequate beenmerg-, nier-, en leverfunctie
- Voldoende herstel van recente operaties en radiotherapie - een week voor kleine operaties en 8 weken voor grote operaties of radiotherapie.
- Er moeten tenminste 3 weken voorbij gegaan zijn sedert de laatste dosis chemotherapie of *targeted therapie*, zodat de patiënt kan herstellen van alle toxische effecten. Tenminste 8 weken moeten voorbij gegaan zijn na de laatste dosis bevacizumab, alvorens te beginnen met therapieprotocol.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Vrouwen in de vruchtbare leeftijd die niet bereid of niet in staat zijn om een aanvaardbare anticonceptiemethode toe te passen tijdens het onderzoek en tot en met 12 weken na de laatste dosis van het geneesmiddel, of vrouwen die zwanger zijn of een positieve zwangerschapstest hebben bij registratie of vóór de toediening van het onderzoeksgeneesmiddel.
- Seksueel actieve, vruchtbare mannen die geen effectieve anticonceptie toepassen indien hun partners in de vruchtbare leeftijd zijn, tot en met 12 weken na de laatste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel.
- Een actuele diagnose van hersenmetastasen of tekenen of symptomen die daarop wijzen, tenzij afwezigheid van hersenmetastasen is bevestigd door een CT scan.
- Centraal caviterende longlesies.
- Een voorgeschiedenis van thrombo-embolische aandoeningen gedurende de laatste zes maanden, waarvoor therapie vereist is.
- Andere primaire kwaadaardige tumor, met uitzondering van carcinoma in situ van de cervix of blaas of non-melanoma huidkanker.
- Voorgeschiedenis van slechte wondheling of niet-helende ulcera.
- Onbeheersbare of significante cardiovasculaire ziekte met inbegrip van myocard infarct in de afgelopen 12 maanden, onbeheersbare angina in de afgelopen 12 maanden, congestief hartfalen (klasse III-IV New York Heart Association (NYHA)) en graad 2 dysfunctie van de hartkleppen.

- Onbeheersbare hypertensie ondanks gepaste behandeling.
- Voorgeschiedenis van beroerte, transiënte ischemische aanval of andere ischemische gebeurtenissen.
- Mentale ongeschiktheid of psychiatrische ziekte die deelname aan het onderzoek zou uitsluiten.
- Onvermogen om tabletten te slikken of onbehandeld malabsorptiesyndroom.
- Een voorgeschiedenis van allergie van brivanib, aan zijn geneesmiddelenklasse of aanverwante producten.
- Blootstelling aan onderzoeksgeneesmiddelen binnen 4 weken voor de registratie.
- Andere gelijktijdige chemotherapie, hormonale therapie, immuuntherapiebehandelingen of radiotherapie, hetzij standaard of in onderzoek. Deelnemers mogen hormoonvervangings therapie blijven nemen.
- Eerdere blootstelling aan brivanib.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Cross-over
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	26-01-2009
Aantal proefpersonen:	30
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	brivanib
Generieke naam:	tyrosine kinase remmer

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 22-08-2008

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 26-11-2008

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 15-01-2009

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 04-02-2009

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 11-03-2009

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 06-04-2009

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 13-07-2009

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum:	16-07-2009
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-07-2009
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-09-2009
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-10-2009
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-11-2009
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-02-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-03-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-06-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

(Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 12-08-2010

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 17-01-2011

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 19-01-2011

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 19-05-2011

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 28-06-2011

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 21-07-2011

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 03-08-2011

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 11-05-2012

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	14-06-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	28-06-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

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	EUCTR2008-000087-16-NL
ClinicalTrials.gov	NCT00633789
CCMO	NL22044.078.08