

Een open-label fase-I-onderzoek/ gerandomiseerd, dubbelblind fase-II- onderzoek in meerdere centra naar de combinatie RAD001 en sorafenib (Nexavar®) bij patiënten met gevorderd hepatocellulair carcinoom

Gepubliceerd: 06-10-2008 Laatste bijgewerkt: 05-05-2024

Fase I- karakterisering van de veiligheid en verdraagbaarheid, en vaststelling van de maximaal verdraagbare dagelijkse dosis RAD001 in combinatie met dagelijkse sorafenib
Fase II- inschatting van de risicoverhouding van het behandelingseffect als...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Lever- en galwegneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON32745

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Fase I/II studie: RAD001-sorafenib combinatie in gevorderd leverkanker

Aandoening

- Lever- en galwegneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

Hepatocellulair carcinoom, leverkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Novartis

Overige ondersteuning: Novartis Pharma B.V.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: everolimus, Leverkanker, RAD001, sorafenib

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Fase I

- Dosisbeperkende toxiciteit (DLT) van gecombineerde behandeling van RAD001 met sorafenib
- Farmacokinetische maatstaf voor systemische blootstelling, zoals AUC, Cmax en dalspiegels bloed.

Zowel fase I als II

- Beoordeling van werkzaamheid op basis van algehele responspercentage volgens RECIST-criteria

Secundaire uitkomstmaten

- Klinische werkzaamheid in termen van: objectief responspercentage (ORR); disease control rate (DCR, percentage complete of partiële respons of stabiele ziekte); progressievrije overleving (PFS) volgens RECIST-criteria
- Veiligheid en verdraagbaarheid: frequentie en ernst van bijwerkingen

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Hepatocellulair carcinoom (HCC) is de vijfde meest voorkomende solide tumor

wereldwijd. Algehele sterfte door HCC is hoog met bijna 600.000 sterfgevallen wereldwijd in 2002.

Hoewel er van oudsher diverse chemotherapiebehandelingen beschikbaar zijn op basis van doxorubicine, cisplatine of fluorouracil, wordt chemotherapie niet beschouwd als een effectieve behandeling voor HCC omdat deze tumoren chemoresistent zijn: er zijn responspercentages van 10% bij chemotherapie met één geneesmiddel en responspercentages van maximaal 20% bij combinatiebehandelingen.

De medische noodzaak van betere systemische behandelingen voor gevorderd HCC en de beperkte werkzaamheid van de huidig beschikbare medicijnbehandelingen in deze populatie is hoog ondanks de registratie van sorafenib (werd in 2007 geregistreerd in de Europese Unie voor de behandeling van HCC).

Werkingsmechanisme van RAD001: er zijn meldingen dat de mTOR-keten in 15% tot 41% van de gevallen wordt geactiveerd, en mTOR-remmers (RAD001) laten antineoplastische activiteit zien bij HCC-modellen. Een combinatiebehandeling van RAD001 met sorafenib waarbij zowel de primaire als secundaire reactieketens worden behandeld, kan effectiever zijn bij de verhoging van cytotoxiciteit of cytostatische activiteit, waardoor mogelijke weerstand wordt voorkomen en toxiciteit wordt beperkt.

Doel van het onderzoek

Fase I

- karakterisering van de veiligheid en verdraagbaarheid, en vaststelling van de maximaal verdraagbare dagelijkse dosis RAD001 in combinatie met dagelijkse sorafenib

Fase II

- inschatting van de risicoverhouding van het behandelingseffect als maat van antitumoractiviteit van de combinatiebehandeling bij de maximaal verdraagbare dosering in vergelijking met alleen sorafenib

Secundair

Fase I

- beschrijving van responsen: complete respons (CR), partiële respons (PR), stabiele ziekte (SD), overlevingsvrije progressie (PFS), tijd tot progressie (TTP), tijd tot respons, duur van respons
- karakterisering van de farmacokinetische (PK-)profielen

Fase II

- beschrijving van de klinische werkzaamheid van alle behandelingen in het onderzoek na 24 weken in termen van objectief responspercentage (ORR); disease control rate (DCR, percentage complete of partiële respons of stabiele ziekte); progressievrije overleving (PFS)
- vaststelling van de veiligheid en verdraagbaarheid van RAD001 bij combinatie met sorafenib zoals gemeten aan de hand van frequentie en ernst van bijwerkingen
- karakterisering van het PK-profiel van RAD001 in combinatie met sorafenib
- evaluatie van de geneesmiddeleninteractie tussen RAD001 en sorafenib

Onderzoeksopzet

Dit is een gecombineerde fase-I- en fase-II-onderzoek, en elke fase bestaat uit een kern- en een extensie-onderzoek. De kernfase van zowel het fase-I- als het fase-II-onderzoek bestaat uit 24 behandelweken.

* Fase-I-kernonderzoek

Het fase-I-onderzoek is een open-label, niet gerandomiseerd onderzoek in meerdere centra, dat is ontworpen als een opvolgend dosisescalatie-onderzoek waarin dagelijkse RAD001 met dagelijkse sorafenib wordt gecombineerd, waarna een aanvang gemaakt wordt met het fase-II-onderzoek.

* Fase-II-kernonderzoek

Het fase-II-onderzoek is een gerandomiseerd, dubbelblind, parallel onderzoek met twee armen in meerdere centra. Randomisatie in de onderzoeksarmen:

1. Sorafenib 400 mg 2dd + RAD001 (maximaal verdraagbare dosering uit het fase-I-onderzoek)
2. Sorafenib 400 mg 2dd + placebo versie van RAD001

Zodra de patiënt is ingedeeld in een van de twee onderzoeksarmen, zal patiënt binnen de arm in kwestie in een van de twee inlooperperiodes worden ingedeeld:

* inlooperperiode van 8 dagen met sorafenib 400 mg 2dd, daarna sorafenib 400 mg 2 dd + RAD001/placebo

* inlooperperiode van 8 dagen met RAD001/placebo, daarna sorafenib 400 mg 2 dd + RAD001/placebo

Gerandomiseerd naar een verhouding van 1:1 voor in totaal 40 patiënten per onderzoeksarm.

* Extensie van het fase-I- en fase-II-onderzoek

Na 24 behandelweken of na vroegtijdig staken kunnen patiënten behandeld blijven worden met RAD001 in combinatie met sorafenib of alleen, totdat progressieve ziekte of onacceptabele toxiciteit optreedt.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Behandeling met Sorafenib 400 mg 2 dd + RAD001 (maximaal verdraagbare dosering uit het fase-I-onderzoek) of Sorafenib 400 mg 2 dd + placebo. Aanvangsdosis in het fase-I-onderzoek naar dosisbepaling is dagelijks orale RAD001 2.5 mg

Inschatting van belasting en risico

- Elke mogelijke bijwerking van RAD001 en/of sorafenib
- Lichamelijke onderzoeken met inbegrip van vitale functies, standaard-MRI/CT-scans, ECG, bloed voor PK-beoordeling, regelmatige controle van hematologie (met inbegrip van stollingsparameters), bloedchemie,

Contactpersonen

Publiek

Novartis

Raapopseweg 1
6800 LZ Arnhem
NL

Wetenschappelijk

Novartis

Raapopseweg 1
6800 LZ Arnhem
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)

- Mannelijke of vrouwelijke patiënten van * 18 jaar oud die in staat zijn om orale geneesmiddelen in te nemen
- Diagnose van vergevorderd HCC volgens de AASLD-richtlijnen (Bruix en Sherman, 2005)
- HCC, stadium B of C, volgens het BCLC-stadiëringssysteem (Barcelona Clinic Liver Cancer)

- Geen eerdere systemische behandeling voor HCC
- Meetbare ziekte volgens RECIST-criteria, althans, minstens één laesie die niet eerder plaatselijk behandeld is. Eerder behandelde laesies zullen worden beschouwd als non-target lesion. Plaatselijke behandeling dient minstens vier weken voorafgaand aan nulmetingscans afgerond te zijn.
- Patiënten met een performance-status van ECOG 0 of 1
- Cirrotische status van actuele Child-Pugh klasse A (5-6 punten) zonder encefalopathie. Child-Pugh status dient te worden berekend op basis van klinische bevindingen en laboratoriumuitslagen tijdens de screeningperiode.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Patiënten die momenteel antikankerbehandeling krijgen of in *4 weken voor aanvang van de onderzoeksbehandeling plaatselijke antikankertherapie hebben gehad
- Actieve bloeding in de afgelopen 30 dagen
- Bekende eerdere/actuele maligniteit in * 3 jaar, met uitzondering van cervicaal carcinoom in situ, basaalcelcarcinoom, oppervlakkig blaascarcinoom
- Bekende ziekte van het centrale zenuwstelsel
- Bekende geschiedenis van hiv-seropositiviteit (hiv-test is niet verplicht)
- Ernstige en/ of niet-gereguleerde medische aandoeningen.
- Patiënten die chronisch behandeld worden met een systemische immunosuppressivum

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	15-12-2008

Aantal proefpersonen: 15
Type: Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Nexavar
Generieke naam: sorafenib
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: nog niet geregistreerd voor deze indicatie
Generieke naam: everolimus
Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 06-10-2008
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO
Datum: 07-07-2009
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO
Datum: 24-08-2010
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	EUCTR2008-004096-21-NL
CCMO	NL25143.018.08