

# Een gerandomiseerde fase I/II studie naar het effect van de toevoeging van Axitinib aan standaard chemotherapie (cisplatinum + pemetrexed) in patiënten met een maligne mesothelioom: tussentijdse histologische analyse voor bepaling werkzaamheid en evaluatie van blood flow mbv dynamic contrast enhanced MRI

Gepubliceerd: 06-07-2009 Laatste bijgewerkt: 06-05-2024

Het aantonen van veranderingen in het weefsel (mesothelioom) bij twee groepen patiënten (van ieder 10) waarbij een groep chemotherapie (cisplatin en pemetrexed) ontvangt en de andere groep chemotherapie (cisplatin en pemetrexed) plus axitinib....

|                             |                       |
|-----------------------------|-----------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO       |
| <b>Status</b>               | Werving gestart       |
| <b>Type aandoening</b>      | Mesotheliomen         |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Interventie onderzoek |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON33544

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

Axitinib bij het maligne mesothelioom

### Aandoening

- Mesotheliomen

**Synoniemen aandoening**

malignant mesothelioma; borstvlieskanker

**Betreft onderzoek met**

Mensen

**Ondersteuning**

**Primaire sponsor:** Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

**Overige ondersteuning:** eigen kapitaal en een unrestricted research grant van de pharmaceut, Pfizer

**Onderzoeksproduct en/of interventie**

**Trefwoord:** axitinib, chemotherapie, mesothelioma, translationale research

**Uitkomstmaten****Primaire uitkomstmaten**

1) Verandering in mesothelium weefsel voor en na de behandeling met betrekking

op microvessel densiteit,

verandering in expressie van VEGF, bFGF en PDGF. Deze worden zowel in het

weefsel al in het serum bepaald.

Mate van apoptosis.

2) Bepalen van de veiligheid van de toediening van axitinib aan de standaard

behandeling van het mesothelium

**Secundaire uitkomstmaten**

3) beoordelen of een tweede thoracoscopie na chemotherapie goed mogelijk is

4) effecten van serum spiegel van chemotherapie alleen of in combinatie met

axitinib op buisvormen van endotheel cellen

**Toelichting onderzoek**

## **Achtergrond van het onderzoek**

De huidige behandeling van patiënten met een maligne mesotheliom bestaat uit chemotherapie met het doel optimale palliatie te verkrijgen en de levensduur te verlengen. Daarom wordt getracht om nieuwe behandelingen te ontdekken welke een betere werkzaamheid tonen. Een van de vitale punten bij het maligne mesotheliom is de afhankelijkheid van bloedvaten. Een verhoogde expressie van vasculaire groei factor receptoren is bekend bij deze tumor (VEGF, PDGF, bFGF). Het middel axitinib is een sterke onderdrukker van de receptoren welke betrokken zijn in dit proces en kan gecombineerd worden met chemotherapie. Het op juiste wijze inschatten van de werkzaamheid van een toegevoegd medicijn is echter moeilijk en behoeft onderzoek in de vorm van een gerandomiseerd fase II of III. Respons metingen bij patiënten met een maligne mesotheliom zijn berucht onnauwkeurig en leiden vaak tot twijfel of een verdere behandeling zinvol is of wel moet worden beëindigd. Om te voorkomen dat bij veel patiënten ongewenst behandeld worden zal in deze studie gebruik gemaakt worden van een intermediair eindpunt nl effecten op het weefsel door de gegeven therapie. Vaatdichtheid en de expressie van de vacuair gerelateerde factoren zullen hiervoor gebruikt worden. Hiertoe worden de bipten, afgenomen voor de diagnose vergeleken met die verkregen na 3 kuren chemotherapie, met of zonder axitinib. Deze bipten zullen dus per groep en per patient vergeleken worden. Bij het uitblijven van enige aanwijzing van activiteit in de experimentele arm zal besloten worden na 2 groepen van ieder 10 patiënten verder ontwikkeling in deze ziekte te beëindigen.

## **Doel van het onderzoek**

Het aantonen van veranderingen in het weefsel (mesotheliom) bij twee groepen patiënten (van ieder 10) waarbij een groep chemotherapie (cisplatin en pemetrexed) ontvangt en de andere groep chemotherapie (cisplatin en pemetrexed) plus axitinib.

Vascular Endothelial Growth Factor, Platelet Derived Growth Factor. basic Fibroblast Growth Factor, Microvessel Density en mate van apoptosis wordt hierbij onderzocht.

Optioneel is een onderzoek naar de vaatdoorstroming met MRI en eventuele veranderingen hierbij.

## **Onderzoeksopzet**

gerandomiserde fase I/II studie waarbij 2 groepen van 10 patiënten onderzocht worden. Voorafgegaan door een "lead in" fase waarbij 3-6 patiënten met de geplande dosis van axitinib in combinatie met de standaard behandeling wordt uitgetest.

## **Onderzoeksproduct en/of interventie**

De interventie bestaat uit standaard chemotherapie met of zonder axitinib (orale medicatie)  
Thoracoscopie onderzoek als extra meetpunt verricht na 10 weken behandeling

### **Inschatting van belasting en risico**

Belasting voor de patient is de extra evaluatie thoracoscopie.

Risiko's: kans op hypertensie, gastro intestinale bijwerkingen en moeheid in de experimentele arm. Verder zijn de bijwerkingen van de standaard chemotherapie onveranderd

## **Contactpersonen**

### **Publiek**

Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

Plesmanlaan 121  
1066CX  
NL

### **Wetenschappelijk**

Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

Plesmanlaan 121  
1066CX  
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)

- \*bewezen maligne mesothelioom en > 18 jaar
- \*medisch geschikt voor een thoracoscopisch onderzoek inclusief beperkte pleurectomie
- \*geen kandidaat voor multimodality behandeling in studieverband
- \*kan patiënten informatie lezen en begrijpen inclusief het geven van toestemming om een tweede thoracoscopie na de derde kuur te ondergaan
- \*geen eerdere chemotherapie
- \*beperkte radiotherapie is toegestaan mits minder dan 1/3 van het beenmerg bestraald is en er minimaal 4 weken voorbij zijn sinds de RT
- \*WHO=<2
- \*voldoende functie van organen zoals bepaald kan worden door:  
hematologie neutrofielen  $\geq 1.5 \times 10^9/l$ ; bloedplaatjes  $\geq 150 \times 10^9/l$ , HB  $\geq 6,0 \times 10^9/l$ ;  
chemiewaarden totaal bilirubine binnen de normale bovenwaarde; ASAT en ALAT  $\leq 2,5 \times$   
bovenwaarde; AF < 5x bovenwaarde; tenzij er sprake is van lever metastasering;

## Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- \*actieve niet behandelde infectie
- \*eerdere succesvolle pleurodese
- \*onbehandelbare hypertensie
- \*perifere neuropathie  $\geq$  graad 2 NCIC CTC
- \*aanwezigheid van hersen metastasen
- \*onbehandelbaar of actieve: maagzweer; diabetes mellitus; of andere ernstige ziekte
- \*gelijktijdig toegediende andere experimentele therapie
- \* kreatinine klaring < 60 ml/min

## Onderzoeksopzet

### Opzet

|                  |                         |
|------------------|-------------------------|
| Fase onderzoek:  | 2                       |
| Type:            | Interventie onderzoek   |
| Onderzoeksmodel: | Parallel                |
| Toewijzing:      | Gerandomiseerd          |
| Blinding:        | Open / niet geblindeerd |
| Controle:        | Actieve controle groep  |

Doel: Behandeling / therapie

## Deelname

Nederland  
Status: Werving gestart  
(Verwachte) startdatum: 01-12-2008  
Aantal proefpersonen: 26  
Type: Werkelijke startdatum

## In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel  
Merknaam: Alimta  
Generieke naam: pemetrexed  
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering  
Soort: Geneesmiddel  
Merknaam: axitinib  
Generieke naam: axitinib  
Soort: Geneesmiddel  
Merknaam: cisplatine  
Generieke naam: cisplatine  
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

## Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO  
Datum: 01-04-2010  
Soort: Eerste indiening  
Toetsingscommissie: METC NedMec

## 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  | EUCTR2008-008341-38-NL |
| CCMO     | NL25655.031.09         |