

Een open-label, multicenter, expanded access onderzoek van RAD001 in patiënten met gemetastaseerd niercelcarcinoom die intolerant zijn voor of falen op therapie met een VEGF receptor tyrosine kinase remmer.

Gepubliceerd: 07-01-2009 Laatste bijgewerkt: 06-05-2024

Het primaire doel van de studie is om additionele veiligheid van RAD001 bij patiënten met uitgezaaid niercel kanker die progressie van de ziekte hebben ondanks gebruik van beschikbare vasculair endotheel groeifactor receptor tyrosine kinase remmers...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON33782

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

PhIIIb, open label RAD001 EAP in mRCC

Aandoening

- Nier- en urinewegneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

uitgezaaide nierkanker / gemetastaseerd niercelcarcinoom

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Novartis

Overige ondersteuning: Novartis

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: expanded access, falen op therapie met een VEGF receptor tyrosine kinase remmer, gemetastaseerd niercelcarcinoom, RAD001

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Graad 3 en 4 adverse events en serious adverse events zullen worden verzameld.

Secundaire uitkomstmaten

Voorafgaande aan en iedere drie maanden gedurende het eerste jaar van onderzoek zal het ziekteproces worden geevalueerd dmv een CT of MRI scan volgens RECIST criteria. Na een jaar zullen de scans iedere 6 maanden worden gemaakt. Ook aan het eind van de behandeling zal een scan worden gemaakt. De precieze afmetingen van het ziekteproces zullen niet worden verzameld, maar wel zal de door de onderzoeker vastgestelde respons van de ziekte op de behandeling worden vastgelegd.

Zodra de laatste dosering RAD001 is toegediend of RAD001 commercieel beschikbaar komt zullen geen verdere overlevings of bijwerkengegevens meer worden verzameld, na de vereiste 28 dagen veiligheidsinterval.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

RAD001 (everolimus, een mTOR remmer) is een oraal beschikbaar derivaat van rapamycine en is sinds 2003 onder de merknaam Certican® geregistreerd voor het voorkomen van afstotingsreacties na nier of harttransplantatie. RAD001 wordt ook onderzocht als geneesmiddel tegen kanker op grond van veronderstelde directe remming van tumorcelgroei en proliferatie alsmede een indirect effect door remming van angiogenese via een sterke onderdrukking van HIF-1 activiteit in de tumor, en verlaging van VEGF productie en remming van VEGF geïnduceerde proliferatie van endotheelcellen. Zowel dagelijkse als wekelijkse toediening van verschillende doseringen RAD001 werden in het algemeen goed verdragen. De meest frequente bijwerkingen die werden geassocieerd met RAD001 waren huiduitslag, mucositis, vermoeidheid en hoofdpijn en waren controleerbaar. Niet infectieuze pneumonie is beschreven bij mTOR remmers, maar waren bij RAD001 over het algemeen mild en reversibel.

Novartis heeft een registratie-aanvraag (NDA) ingediend in de EU en de VS met ingang van juni 2008. Er zijn geen andere middelen met aangetoonde effectiviteit in deze ziekte-indicatie. Gebaseerd op de resultaten van de fase III registratiestudie, is dit EAP protocol ontwikkeld om een medische noodzaak te vervullen door RAD001 te geven aan patiënten voor wie geen afdoende behandeling beschikbaar is.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van de studie is om additionele veiligheid van RAD001 bij patiënten met uitgezaaid niercel kanker die progressie van de ziekte hebben ondanks gebruik van beschikbare vasculair endotheel groeifactor receptor tyrosine kinase remmers of deze middelen niet kunnen verdragen, te evalueren. Tevens wordt het bijwerkingenprofiel van RAD001 in deze patientengroep onderzocht en wordt de respons op de ziekte onderzocht zoals dat wordt vastgesteld door de onderzoeker.

Daarnaast is het doel om RAD001 beschikbaar te stellen aan patiënten met uitgezaaid niercel kanker die progressie van de ziekte hebben ondanks gebruik van beschikbare vasculair endotheel groeifactor receptor tyrosine kinase remmers of deze middelen niet kunnen verdragen, tot het middel in de deelnemende landen commercieel beschikbaar komt voor deze indicatie of tot 15 juni 2010.

Onderzoeksopzet

Het betreft een open-label, multi-centrum onderzoek om additionele veiligheid van RAD001 bij patiënten met uitgezaaid niercel kanker die progressie van de

ziekte hebben ondanks gebruik van beschikbare vasculair endotheel groeifactor receptor tyrosine kinase remmers of deze middelen niet kunnen verdragen, te evalueren en aan deze patienten beschikbaar te stellen. In de onderhavige indicatie zijn geen andere middelen effectief gebleken. Veiligheidsgegevens uit dit onderzoek voldoen aan internationale registratie vereisten.

Alle deelnemende patienten zullen worden geevalueerd voor de inclusie en exclusie criteria binnen 5 weken voorafgaande aan de eerste dosering van RAD001, zie tabel 7-1 van het protocol voor een omschrijving van de vereiste screenings meetingen.

Baseline meetingen zullen worden vastgesteld binnen twee weken voorafgaande aan de eerste dosering van RAD001, zie tabel 7-1 van het protocol voor een beschrijving van de benodigde baseline meetingen.

Vervolgens zal de patienten worden gevraagd iedere maand naar het ziekenhuis te komen. Voor deze studie zal elke kuur uit 28 dagen bestaan waarbij de studiemedicatie continu wordt ingenomen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

RAD001 zal zonder onderbreking een maal daags oraal worden toegediend in een dosering van 10 mg tot ofwel progressie van de ziekte wordt vastgesteld ofwel onacceptabele bijwerkingen optreden, ofwel patient overlijdt, ofwel patient om wat voor reden dan ook stopt met deelname aan het onderzoek, ofwel RAD001 commercieel beschikbaar komt, ofwel tot 15 juni 2010.

Inschatting van belasting en risico

Behalve een zwangerschapstest, indien van toepassing en het voorgeschreven gebruik van barriere anticonceptiva, indien van toepassing vinden extra invasieve ingrepen die buiten de standaardwerkwijze vallen voor behandeling van deze patientengroep in het kader van dit onderzoek niet plaats. Het additionele risico voor deelnemende patienten wordt, de algemene karakteristieken van de patientengroep en de mogelijke alternatieve behandelingsopties in aanmerking genomen, als gering beschouwd.

Contactpersonen

Publiek

Novartis

Postbus 241
6800 LZ Arnhem
Nederland

Wetenschappelijk

Novartis

Postbus 241
6800 LZ Arnhem
Nederland

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)

- Leeftijd ≥ 18 jaar
- Patiënten met histologisch of cytologisch bevestigd uitgezaaid niercelcarcinoom.
- Patiënten die intolerant zijn voor of die progressie tonen tijdens of na behandeling met één van de beschikbare VEGF receptor tyrosine kinase inhibitors.
- Voorafgaande vaccinatie therapie of behandeling met cytokines (bijvoorbeeld: IL-2, Interferon) en/of VEGF-ligand inhibitors (bijvoorbeeld: bevacizumab) is toegestaan.
- Patiënten met meetbare of niet-meetbare ziekte volgens RECIST-criteria.
- Patiënten met een geschiedenis van andere vormen van kanker (zoals nonmelanoma huidkanker, of laag-gradig lymfoom, of CLL, of goed gecontroleerde laag-gradig prostaatkanker), die niet levensbedreigend zijn noch chemotherapie of bestraling behoeven.
- Patiënten met een geschiedenis van hersen metastasen, die neurologisch stabiel zijn na een afgeronde behandeling met bestraling of operatie en geen corticosteroiden nodig hebben.
- Patiënten met een Karnofsky Performance Status $\geq 70\%$.
- Patiënten met een adequate beenmergfunctie gedefinieerd als ANC $\geq 1.5 \times 10^9/L$, Bloedplaatjes $\geq 100 \times 10^9/L$, Hgb > 9 g/dL.
- Patiënten met een adequate leverfunctie gedefinieerd als serum bilirubine $\leq 1.5 \times$ ULN, ALT en AST $\leq 2.5 \times$ ULN. Patiënten die bekend zijn met levermetastasen die een AST en ALT $\leq 5 \times$ ULN hebben.
- Patiënten met een adequate nierfunctie gedefinieerd als een serum creatine $\leq 2 \times$

ULN.

- Vruchtbare vrouwen moeten een negatieve serum of urine zwangerschapstest hebben minder dan 14 dagen voor het toedienen van het te onderzoeken geneesmiddel.
- Patiënten moeten hun toestemming op schrift geven die voldoet aan lokale regelgeving.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Patiënten die chemotherapie, immunotherapy, radiotherapie of enig ander experimenteel geneesmiddel (inclusief pazopanib) ontvangen hebben minder dan 4 weken voor deelname aan de studie, of sunitinib en/of sorafenib minder dan 1 week voor de eerste dosis RAD001.
- Patiënten die eerder RAD001 of andere mTOR inhibitors hebben ontvangen.
- Patiënten met een bekende overgevoeligheid voor RAD001 of voor andere rapamycine analogen (sirolimus, temsirolimus), of voor de hulpstoffen.
- Patiënten die chronisch behandeld worden met corticosteroiden of een ander middel dat het immuunsysteem onderdrukt. Patiënten mogen een lage dosis corticosteroiden krijgen met een maximale dosis van 20 mg prednison of 10 mg dexamethason per dag, mits deze middelen worden gegeven voor aandoeningen zoals reumatoïde artritis, astma of bijnier insufficiëntie. Topicale of geïnhaleerde corticosteroiden zijn toegestaan.
- Patiënten met een actieve bloedingsneiging
- Patiënten die een grote chirurgische ingreep hebben ondergaan minder dan 4 weken voor de start met het experimentele geneesmiddel (bijvoorbeeld intra-thoracaal, intra-abdominaal of intra-pelvisch) , open biopsie of significante verwonding, of die nog niet hersteld zijn van de bijwerkingen van het eerder genoemde.
- Patiënten met ernstige of ongecontroleerde medische condities zoals instabiele angina pectoris, symptomatisch congestief hart falen, hartinfarct ≤ 6 maanden, serieuze ongecontroleerde hartritmestoornissen, ongecontroleerde hyperlipidemie, actieve ernstige ongecontroleerde infectie, cirrose, chronische of aanhoudende actieve hepatitis of een ernstig aangetaste longfunctie.
- Ongecontroleerde diabetes (nuchtere bloedsuikerspiegel $> 2 \times$ ULN)
- Vrouwelijke patiënten die zwanger zijn of borstvoeding geven, of volwassenen die kinderen kunnen krijgen die geen effectieve contraceptie gebruiken. Als barriere voorbehoedsmiddelen worden gebruikt, moeten deze gebruikt worden door beide seksen gedurende de studie.
- Patiënten die zich niet willen of kunnen houden aan het protocol.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek: 3

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	06-03-2009
Aantal proefpersonen:	42
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Certican
Generieke naam:	everolimus
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-01-2009
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-02-2009
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-06-2009
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-07-2009
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-08-2009
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)

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	EUCTR2007-005460-28-NL
ClinicalTrials.gov	NCT00655252
CCMO	NL24639.058.08