

Een Open-Label, Gerandomiseerd Fase-3 Onderzoek naar de Werkzaamheid en Verdraagzaamheid van Linifanib (ABT-869) versus Sorafenib in Patiënten met Gevorderd Hepatocellulair Carcinoom (HCC)

Gepubliceerd: 24-12-2009 Laatste bijgewerkt: 04-05-2024

Het primaire doel van dit onderzoek is de overall survival (OS) van oraal gegeven linifanib te bepalen, gegeven als monotherapie eenmaal daags. Dit wordt vergeleken met sorafenib dat tweemaal daags wordt gegeven als standaard behandeling bij...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON34685

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

M10-963

Aandoening

- Lever- en galwegneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd
- Lever- en galwegneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

Hepatoom, Levercelkanker

Betreft onderzoek met

Ondersteuning

Primaire sponsor: Abbott

Overige ondersteuning: Industrie (Abbott B.V.)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Hepatocellulair carcinoom, Linifanib, Phase 3, Sorafenib

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire werkzaamheidsanalyse omvat een vergelijking van de distributie van overall survival (OS) tussen de linifanib en sorafenib behandelingsgroepen.

Tijd tot overlijden zal worden omschreven als het aantal dagen dat zat tussen de randomisatiedatum en de datum van overlijden van de patiënt. Alle sterftegevallen (tot aan de 667e geval voor de laatste analyse) zullen worden ingesloten, onafhankelijk van of dit plaats vond terwijl de patiënt nog steeds het onderzoeksmedicijn nam, of nadat de patiënt gestopt is met de onderzoeksmedicatie. Als een patiënt niet is overleden, dan zal de datum worden genomen waarvan zeker was dat de patiënt zeker nog in leven was.

Secundaire uitkomstmaten

In de secundaire werkzaamheidsanalyse waarbij de effecten van linifanib en sorafenib met elkaar vergeleken wordt, zal tijd tot progressie (TTP) en objectieve respons rate (ORR) bepaald worden. Tijd tot progressie wordt hier gedefinieerd als het aantal dagen vanaf de datum van randomisatie tot aan de datum van de vroegste ziekte-progressie, volgens de RECIST criteria (versie 1.1). Alle gevallen van ziekte-progressie zal worden meegenomen in de analyse,

onafhankelijk van of het geval zich voordeed terwijl de patiënt nog op de studiemedicatie zat, of dat de patiënt eerder met de medicatie gestopt is. Als de patiënt geen ziekteprogressie ervaart, dan zal de datum van de laatste tumorbevestiging genomen worden. Als de patiënt geen progressie heeft ervaren, en nog geen tumorbevestiging heeft gehad, dan zal de datum van randomisatie genomen worden.

Objectieve respons rate is omschreven als het deel van de patiënten met een gehele of partiële respons volgens de RECIST (versie 1.1) criteria; alle responsbepalingen moeten worden bevestigd door scans die niet meer dan 4 weken uit elkaar zitten.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Hepatocellulair carcinoom is de zesde meest voorkomende kanker wereldwijd, en de derde meest voorkomende oorzaak van mortaliteit. Er zijn ongeveer 560 000 nieuwe diagnoses per jaar. Daarnaast kunnen een half miljoen doden per jaar worden toegeschreven aan leverkanker.

Hoewel er een grote geografische variatie in HCC voorkomen is, komt de meerderheid van de HCC gevallen (>80%) voor in Afrika ten zuiden van de Sahara, en in oostelijk Azië. In deze regionen zijn infectie met het Hepatitis B virus en blootstelling aan aflatoxine B1 via het voedsel de primaire risicofactoren. In andere delen van de wereld, zoals de Verenigde Staten en Europa, zijn het Hepatitis C virus (HCV) en alcoholconsumptie de belangrijkste risicofactoren. In deze regionen komt HCC steeds vaker voor. In alle geografische gebieden komt HCC twee tot vier keer vaker voor bij mannen dan bij vrouwen. De meest voorkomende aandoening die geassocieerd wordt met HCC is cirrose, wat zich ontwikkelt na langdurige, latente leveraandoeningen.

Patiënten krijgen een verminderde leverfunctie als resultaat van zowel cirrose en/of tumor vervanging. Veel patiënten met HCC hebben ook portale hypertensie die bijdraagt aan de slechte werking van de lever.

Ondanks dat de primaire curatieve behandeling bestaat uit resectie van de tumor, zijn patiënten vaak niet te opereren vanwege een marginale leverfunctie of is het niet te verwijderen vanwege de locatie ten opzichte van de poortader, of vanwege metastaseren. Voor de 80% van patiënten met niet verwijderbare tumoren is de mediaan overleving 4 maanden.

HCC staat bekend als een tumor met veel bloedvaten. Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) komt verhoogd tot expressie in deze tumoren.

Een meervoudig tyrosine kinase inhibitor/anti-angiogene stof (sorafenib) is goedgekeurd voor behandeling van niet verwijderbare HCC, en andere anti-angiogene stoffen worden onderzocht in fase 3 klinische studies.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van dit onderzoek is de overall survival (OS) van oraal gegeven linifanib te bepalen, gegeven als monotherapie eenmaal daags. Dit wordt vergeleken met sorafenib dat tweemaal daags wordt gegeven als standaard behandeling bij patiënten met gevorderde of metastaserende HCC. De secundaire doelen van deze studie zijn de bepalingen van de tijd tot progressie (TTP) en de objectieve respons rate (ORR) in patiënten die behandeld worden met linifanib vergeleken met sorafenib. De tertiaire doelen zijn de bepalingen van progressie-vrije overleving en kwaliteit van leven.

Onderzoeksopzet

Dit is een fase 3, gerandomiseerd, open label, multinationalaal multicenter onderzoek ter bepaling van de werkzaamheid en verdraagzaamheid van linifanib vergeleken met sorafenib in patiënten met gevorderde of metastaserende HCC, die nog geen eerdere systemische therapie hebben ontvangen.

Patiënten zullen worden gerandomiseerd in een 1:1 ratio in een van de 2 behandelingsgroepen (linifanib of sorafenib). Ongeveer 900 patiënten zullen worden ingesloten op ongeveer 200 sites. Twee interim analyses zijn gepland.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Gedurende het onderzoek zullen patiënten oraal linifanib (17.5 mg eenmaal daags) of oraal sorafenib (400 mg tweemaal daags) krijgen. Patiënten in de linifanib behandelingsarm zullen hun medicatie nuchter moeten nemen. Nuchter is voor deze studie beschreven als: geen voedsel of dranken nemen 2 uur voor de medicatie tot 2 uur na de medicatie.

Inschatting van belasting en risico

Het gebruik van linifanib of sorafenib zal bijwerkingen opleveren, die zullen worden besproken met de patiënt, en die beschreven is in de patiënteninformatie.

Risico's van bloedafname omvatten pijn, blauwe plekken, bloeding, ontsteking, infectie, tijdelijke roodheid op de plaats van injectie in de huid en duizeligheid.

De MUGA-scan zal worden gedaan met een radioactieve tracer. De hoeveelheid straling is erg laag, en veroorzaakt geen stralingsziekte. In zeldzame gevallen kan dit allergische reacties opleveren.

Patiënten die anti-angiogene therapie ontvangen zoals linifanib hebben een hoger risico op bloedingen en bloedklonten. Andere medicijnen in deze klasse leverden complicaties op bij wondgenezing.

Aangezien de eindpunten van deze studie niet uit te drukken vallen in tijd, is het niet mogelijk om te voorspellen hoe vaak de patiënt terug moet komen naar het ziekenhuis voor een visite.

Contactpersonen

Publiek

Abbott

Siriusdreef 51
2132 WT, Hoofddorp
NL

Wetenschappelijk

Abbott

Siriusdreef 51
2132 WT, Hoofddorp
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)

Elke patiënt moet aan de volgende criteria voldoen, 21 dagen voor de eerste therapiedag

1) Patiënt is 18 jaar of ouder.

2) Patiënt is gediagnosticeerd met niet verwijderbare of metastatische HCC gedefinieerd door:

- * Histologische of cytologische diagnose OF

- * De European Association for the Study of Liver criteria

3) Radiologische criteria: twee overeenstemmende beeldvormende technieken (Vier technieken kunnen gebruikt worden: echo, Spiral CT, MRI, en angiografie)

4) Focale lesie > 2 cm met arteriele hypervascularisatie

5) Gecombineerde criteria: een beeldvormende techniek geassocieerd met AFP (Alfa-fetoproteïne) > 400 ng/ml

6) Patiënten moeten een meetbare lesie hebben volgens de RECIST versie 1.1 criteria op CT scan op ten minste 1 plaats waar nog niet eerder radiotherapie op is geweest

7) Patiënten moeten tekenen van progressie hebben (bv. nieuwe lesie volgens RECIST versie 1.1) als eerder lever-gerichte therapie werd ontvangen.

8) Patiënt heeft een ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) status van 0 tot 1.

9) Patiënt moet de volgende labwaarden hebben:

- * Totaal Bilirubine ≤ 3.0 mg/dL of vergelijkbaar

- * AST/ALT $\leq 5 \times$ ULN

- * PTT $\leq 1.5 \times$ ULN and INR < 1.5

- * ANC $\geq 1.0 \times 10^9/L$

- * Bloedplaatjes $\geq 50 \times 10^9/L$ bij splenomegalie; in afwezigheid van splenomegalie bloedplaatjes $\geq 75 \times 10^9/L$

- * Kreatinine $\leq 1.5 \times$ ULN

- * Serum albumine ≥ 2.8 g/dL

- * PT ≤ 6 seconden verlengd

10) Vrouwen die kinderen kunnen krijgen en mannen, moeten adequate anticonceptie gebruiken voor, tijdens en 90 dagen na beëindiging van de therapie.

Vrouwen die kinderen kunnen krijgen moeten een negatieve serum-zwangerschapstest hebben, in de 7 dagen voor aanvang van de therapie. Post-menopausale vrouwen die de afgelopen 12 maanden geen menstruatie hebben gehad worden beschouwd als niet in staat om kinderen te krijgen.

11) Patiënt is in staat om het protocol te begrijpen en zich aan de parameters te houden.

Patiënt is in staat om het informed consent te tekenen, dat goedgekeurd is door een onafhankelijke Ethische Commissie voor aanvang van screening of studie-specifieke procedures, en volgens de studie-onderzoeker, met instemming van de patiënt, zijn er geen

behandelingen waar de patiënt baat bij heeft, of die de patiënt wil ontvangen (bv. chemoembolisatie).

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- 1) Patiënt heeft eerder systemische behandeling ontvangen (intraveneus of oraal, niet locoregionaal) tegen HCC
- 2) Patiënt heeft Child-Pugh graad B of C leverbeperking.
- 3) Patiënt heeft eerder lokale therapie (waaronder lever-gerichte therapie) ontvangen binnen 4 weken voor aanvang van de toediening van de studie-medicatie. Lokale therapie omvat (maar is niet beperkt tot): chirurgie, bestraling, leverader embolisatie, chemoembolisatie, radiofrequentie ablatio, per-cutane ethanol-injectie of cryoablatio. Daarnaast is de patiënt niet hersteld tot $\leq$ graad 1 klinisch significante bijwerkingen /toxiciteiten van eerdere therapieën.
- 4) Patiënt heeft onbehandelde hersen of hersenvlies metastases. CT-scans zijn niet vereist om dit uit te sluiten, behalve als er een klinische verdenking is van ziekte in het centraal zenuwstelsel. Patiënten met behandelde hersenmetastases die radiografisch of klinisch stabiel zijn (voor ten minste 4 weken na de therapie) en waar geen bewijs van cavitatie of bloeding in de hersenlesie is, kunnen meedoen aan de studie onder voorwaarde dat ze asymptomatisch zijn en geen corticosteroïden nodig hebben (moet met steroïden gestopt zijn ten minste 1 week voor aanvang van studiedag 1)
- 5) Patiënt heeft andere kanker (gehad) die anders is in primaire site of histologie van HCC, behalve baarmoederhalskanker in situ, non-melanoom huidcarcinoom, of in situ blaaskanker. Elke kanker die langer dan 3 jaar genezen is, is toegestaan in deze studie.
- 6) De patiënt heeft proteïnurie gedefinieerd door het National Cancer Institute Common Terminology Criteria voor Adverse Events (NCI CTCAE) graad > 1 tijdens baseline, zoals gemeten met een urine dipstick (2+ of meer) en bevestigd door een 24-uur urine verzameling ($>1\text{g}/24$ uur). Patiënten mogen opnieuw gescreend worden als aangetoond is dat de proteïnurie onder controle is, al dan niet met interventie.
- 7) Patiënt heeft symptomatische of persisterende hoge bloeddruk (diastolische bloeddruk > 90 mmHg of systolische bloeddruk > 140 mmHg). Patiënten mogen opnieuw gescreend worden als aangetoond is dat de bloeddruk onder controle is met of zonder interventie.
- 8) De patiënt heeft een gedocumenteerde Linker Ventrikel Ejectie Fractie $< 50\%$
- 9) Patiënt ontvangt antistollingsmiddelen. Slechts lage dosis antistolling (bv. lage dosis warfarin) voor katheter-profylaxe is toegestaan. Laag molecuulgewicht heparine is niet toegestaan.
- 10) Patiënt ontvangt anti-retrovirale therapie tegen het Humaan Immunodeficientie-Virus (HIV). Profylactische antivirale therapie tegen het hepatitis B virus (HBV) is toegestaan
- 11) Zwangere of borstvoeding gevende vrouwen.
- 12) Aanwezigheid van $>$ graad 2 encephalopathie volgens NCI CTCAE criteria.
- 13) Aanwezigheid van $\geq$ graad 2 ascites volgens NCI CTCAE criteria.
- 14) Klinisch significante ongecontroleerde condities.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	14-05-2010
Aantal proefpersonen:	30
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Heeft nog geen specialiténaam
Generieke naam:	Linifanib
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Nexavar
Generieke naam:	Sorafenib
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-12-2009
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-03-2010
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-05-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-06-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-12-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-01-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-02-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-03-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-12-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-03-2012
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	EUCTR2009-013435-38-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01009593
CCMO	NL30198.029.09