

Een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde fase-III-studie van regorafenib plus beste ondersteunende zorg (BSC, *Best Supportive Care*) versus placebo plus BSC bij patiënten met gemetastaseerde colorectale kanker (CRC, *Colorectal Cancer*) bij wie de kanker zich na standaardtherapie in een verder gevorderd stadium bevindt.

Gepubliceerd: 26-07-2010 Laatste bijgewerkt: 02-05-2024

Het beoordelen van de werkzaamheid en veiligheid van regorafenib bij patiënten met gemetastaseerde colorectale kanker (CRC) bij wie de kanker zich na standaardtherapie in een verder gevorderd stadium bevindt. Het primaire eindpunt van deze studie...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON34893

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CORRECT

Aandoening

- Maagdarmselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd NEG

Synoniemen aandoening

Colorectale kanker, darmkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Bayer

Overige ondersteuning: Bayer Healthcare AG

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Colorectale kanker, Regorafenib

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

Het primaire eindpunt van deze studie is totale overleving.

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire eindpunten van deze studie zijn:

- * progressievrije overleving
- * objectief tumorresponspercentage
- * percentage ziekte onder controle (disease control rate, DCR)

Toelichting onderzoek**Achtergrond van het onderzoek**

Niet-resecteerbare CRC is niet te genezen met enige therapie die momenteel beschikbaar is. Van verschillende medicijnen waaronder fluoropyrimidine, oxaliplatin, irinotecan, bevacizumab en anti-EGFR antilichamen, toegediend in combinatie of als monotherapie, is aangetoond dat het resultaat beter is. Toch zijn er geen standaardadviezen voor de behandeling na deze therapieën voor patiënten met colorectale kanker. Er is dus een medische behoefte -waar niet aan voldaan is- aan therapie die de algemene en progressievrije overlevingskansen vergroot en de symptomen onder controle houdt bij patiënten bij wie verschillende lijnen van behandelingen geen succes hadden.

Doel van het onderzoek

Het beoordelen van de werkzaamheid en veiligheid van regorafenib bij patiënten met gemetastaseerde colorectale kanker (CRC) bij wie de kanker zich na standaardtherapieën in een verder gevorderd stadium bevindt.

Het primaire eindpunt van deze studie is:

- * totale overleving

De secundaire eindpunten van deze studie zijn:

- * progressievrije overleving
- * objectief tumorresponspercentage
- * percentage ziekte onder controle (disease control rate, DCR)

De tertiaire eindpunten van deze studie zijn:

- * duur van respons en stabiele ziekte
- * gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven (HRQoL)
- * farmacokinetiek van regorafenib
- * biomarkerbeoordeling

Onderzoeksopzet

Gerandomiseerde, dubbelblinde, multicentrische fase-III-studie. Ongeveer 690 patiënten worden in een van de volgende behandelingsgroepen gerandomiseerd (in een verhouding van 2:1):

- * Regorafenib 160 mg eenmaal daags oraal (3 weken met/1 week zonder) plus BSC
- * Placebo plus BSC

Randomisatie wordt gestratificeerd volgens:

- * eerdere behandeling met geneesmiddelen gericht op VEGF (ja/nee)
- * periode sinds diagnose van gemetastaseerde ziekte (* 18 maanden vs. < 18 maanden)
- * geografische regio (Regio 1 (Noord-Amerika, West-Europa, Australië/ Nieuw-Zeeland) vs. Regio 2 (Azië) vs. Regio 3 (Zuid-Amerika, Zuid-Afrika, Turkije, Oost-Europa)).

Om een evenwichtige vertegenwoordiging van elk van de drie regio's te handhaven, worden niet meer dan 250 patiënten in Azië (Regio 2) gepland.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Ongeveer 690 patiënten worden in een van de volgende behandelingsgroepen gerandomiseerd (in een verhouding van 2:1): > Regorafenib 160 mg eenmaal daags oraal (3 weken met/1 week zonder) plus BSC > Placebo plus BSC

Inschatting van belasting en risico

Last :

In het geval van 6 cycli (6 cycli is enkel een voorbeeld - patiënten kunnen meer cycli doormaken)

- Patiënten moeten minstens 14 keer een bezoek brengen aan site tijdens de studie (7 maanden)
- Patiënt zal het volgende ondergaan: CT / MRI-scans voor tumor evaluatie (3 keer extra in vergelijking met standaard), botscan en hoofdsan indien van toepassing (eenmalig), ECG (8 keer), MUGA of Echocardiografie (eenmaal plus op indicatie), bloedafname en urine-onderzoek (14 maal), PK bloedafname (extra 2 keer), ECOG performance status (8 keer), een lichamelijk onderzoek (8 maal), zwangerschapstest indien van toepassing (eenmalig), controle van de bloeddruk thuis en rapportage in het dagboek (wekelijks eerste 6 weken), kwaliteit van leven vragenlijsten (7 keer)
- Veiligheid follow-up (per telefoon) en overleving follow-up bezoeken
- Laag vet ontbijt nodig voor studiemedicatie inname

Risico:

De belangrijkste bijwerkingen van regorafenib (optredend bij meer dan 10% van de patiënten) worden hieronder vermeld:

- * constipatie
- * diarree
- * haarverlies (alopecia)
- * hoofdpijn
- * hoge bloeddruk (hypertensie)
- * verhoogde bloedspiegels van het alvleesklierenzym lipase
- * ontsteking van het slijmvlies van het spijsverteringskanaal (mucositis) en de mondholte (stomatitis)
- * verminderde eetlust
- * misselijkheid
- * pijn (bijv. in de gewrichten, spieren, buik, borst)
- * verlaagde bloedspiegels van mineralen, waaronder calcium, natrium en fosfor
- * verlaagde aantallen rode bloedcellen (anemie)
- * verlaagde aantallen virusbestrijdende witte bloedcellen
- * verminderde schildklierfunctie
- * kortademigheid
- * huidveranderingen, waaronder uitslag, pijnlijke rode verkleuring van de huid met of zonder blaarvorming, jeuk, roodheid, droge huid en tintelingen en gevoelloosheid in handen en voeten)
- * smaakverandering
- * vermoeidheid
- * stemveranderingen/heesheid
- * braken

Occasionele bijwerkingen (optredend bij 5-10% van de patiënten) zijn:

- * bloeding
- * duizeligheid
- * koorts
- * verslechterde bloedtoevoer naar de hartspier, wat kan leiden tot een hartaanval
- * infectie, die ernstig is en zich kan uitbreiden over het hele lichaam
- * jeuk
- * nierfalen

- * gewichtsverlies
 - * verlaagde aantallen van de cellen die het bloed helpen stollen
- Bijwerkingen die zelden zijn waargenomen (een enkel of een gering aantal gevallen, niet meer dan 5% van de patiënten) zijn:
- * verslechterde bloedtoevoer naar delen van de hersenen, wat kan leiden tot een beroerte of miniberoerte
 - * uitdroging
 - * gevoel van onwel zijn
 - * tijdelijke leverfunctiestoornis
 - * geelzucht
 - * ernstige allergische reactie
 - * verlaagde aantallen bacteriebestrijdende witte bloedcellen
 - * stolsels in de longvaten
 - * tijdelijk verlies van bewustzijn
 - * netelroos

Tot nu toe zijn vijf (5) patiënten door onbekende oorzaak overleden tijdens deelname aan regorafenib-studies. De gemelde gevallen van overlijden bij deze patiënten omvatten hartaanval, leverfalen, bloedstolsel in de long, ernstige bloeding in de longen en nierfalen. Zorgvuldige beoordeling heeft aangetoond dat deze medische voorvallen het gevolg kunnen zijn van een aantal oorzaken, onafhankelijk van gebruik van het studiegeneesmiddel door de patiënten. De studieartsen en onafhankelijke controle-instanties vonden daarom dat de potentiële voordelen toch opwogen tegen eventuele veiligheidsrisico's voor andere patiënten die het geneesmiddel krijgen.

Contactpersonen

Publiek

Bayer

.

51368 Leverkusen

DE

Wetenschappelijk

Bayer

.

51368 Leverkusen

DE

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)

- * Getekend toestemmingsformulier verkregen vóór het uitvoeren van de studiespecifieke procedures. Patiënten moeten een toestemmingsformulier kunnen begrijpen en bereid zijn om het te ondertekenen.
- * Mannelijke of vrouwelijke patiënten * 18 jaar.
- * Histologische of cytologische documentatie van adenocarcinoom van het colon of rectum.
- * Progressie gedurende of binnen 3 maanden na de laatste toediening van goedgekeurde standaardtherapieën die moeten bestaan uit fluoropyrimidine, oxaliplatine, irinotecan, bevacizumab en cetuximab of panitumumab (indien KRAS WT), indien goedgekeurd in het desbetreffende land. Patiënten die zich uit een standaardbehandeling hebben teruggetrokken wegens onaanvaardbare toxiciteit die stopzetting van de behandeling rechtvaardigt en herbehandeling met dezelfde stof uitsluit vóór progressie van de ziekte, worden ook toegelaten in de studie. Patiënten behandeld met oxaliplatine in een adjuvante setting dienen progressie te vertonen gedurende of binnen 6 maanden na afloop van de adjuvante therapie
- * Patiënten moeten een meetbare of niet-meetbare ziekte hebben volgens de RECIST-criteria (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*, versie 1.1).
- * ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) performance-status * 1.
- * Levensverwachting van minstens 3 maanden.
- * Vrouwen in de vruchtbare leeftijd en mannen moeten instemmen met het gebruik van een geschikt voorbehoedsmiddel vanaf ondertekening van het toestemmingsformulier tot ten minste 3 maanden na de laatste inname van het studiegeneesmiddel. De onderzoeker of een aangewezen medewerker wordt verzocht om de patiënt advies te geven over een geschikt voorbehoedsmiddel. Een geschikt voorbehoedsmiddel wordt in de studie gedefinieerd als elke medisch aanbevolen methode (of combinatie van methodes) conform de standaard bij behandeling.
- * Adequate beenmerg-, lever- en nierfunctie zoals beoordeeld volgens de volgende laboratoriumvereisten uitgevoerd binnen 7 dagen vóór aanvang van de studiebehandeling:

- Totale bilirubine < 1,5x de bovengrens van het normale bereik (ULN).
- Alaninetransaminase (ALT) en aspartaataminotransferase (AST) < 2,5x ULN (<5x ULN bij patiënten bij wie de lever is betrokken bij hun kanker).
- Amylase en lipase < 1,5x ULN
- Serumcreatinine < 1,5x ULN.
- Glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) * 30 ml/min/1,73 m² volgens de MDRD (*Modified diet in renal disease*) verkorte formule
- INR/PTT < 1,5x ULN (Patiënten die therapeutisch geanticoaguleerd worden met een middel zoals warfarine of heparine mogen deelnemen op voorwaarde dat er geen vroeger bewijs bestaat van een onderliggende afwijking in deze parameter. Zorgvuldige opvolging met minstens wekelijkse beoordelingen vindt plaats tot INR/PTT stabiel is op basis van een pre-dosis meting zoals gedefinieerd volgens de plaatselijke standaard bij behandeling.)
- Aantal bloedplaatjes → >100000 /mm³, hemoglobine (Hb) > 9 g/dl, absoluut aantal neutrofielen (ANC) > 1500/mm³
- Alkalinefosfatase-limiet < 2,5x ULN (<5x ULN bij patiënten bij wie de lever is betrokken bij hun kanker)

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- * Eerdere behandeling met regorafenib.
- * Eerdere toewijzing tot behandeling tijdens deze studie. Patiënten die definitief uit de studie zijn gehaald, mogen niet opnieuw meedoen aan de studie.
- * Eerdere of gelijktijdige kanker die zich onderscheidt qua primaire locatie of histologie van colorectale kanker binnen 5 jaar vóór randomisatie MET UITZONDERING VAN curatief behandelde in situ baarmoederhalskanker, niet-melanome huidkanker en oppervlakkige blaastumoren [Ta (Niet-invasieve tumor), Tis (Carcinoom in situ) en T1 (Tumor invadeert lamina propria)].
- * Zware chirurgische ingreep, open biopsie of significant traumatisch letsel binnen 28 dagen vóór aanvang van studiemedicatie.
- * Patiënten die zwanger zijn of borstvoeding geven. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten ten hoogste 7 dagen vóór aanvang van de behandeling een zwangerschapstest ondergaan en een negatief resultaat moet vastgesteld worden vóór aanvang van de behandeling.
- * Congestief hartfalen > NYHA (*New York Heart Association*) klasse 2.
- * Instabiele angina pectoris (angina-symptomen in rust), new-onset angina pectoris (begonnen in de laatste 3 maanden)
- * Myocardinfarct minder dan 6 maanden vóór aanvang van studiemedicatie.
- * Hartritmestoornissen die een anti-aritmiebehandeling vereisen (bètablokkers of digoxine zijn toegestaan).
- * Ongecontroleerde hypertensie. (systolische bloeddruk > 150 mmHg of diastolische bloeddruk > 90 mmHg ondanks optimale medische behandeling).
- * Patiënten met feochromocytoom.
- * Arteriële of veneuze trombotische of embolische voorvallen zoals een cerebrovasculair accident (inclusief transiënte ischemische aanvallen), diep veneuze trombose of longembolie binnen 6 maanden vóór aanvang van studiemedicatie.

- * Aanhoudende infectie > graad 2 NCI-CTC versie 3.0.
- * Een bekende voorgeschiedenis van besmetting met humaan immunodeficiëntievirus (HIV).
- * Een bekende voorgeschiedenis van chronische hepatitis B of C.
- * Patiënten met convulsieve aandoening die medicatie vereist.
- * Symptomatische gemetastaseerde hersen- of hersenvliestumoren, tenzij de patiënt > 6 maanden van definitieve therapie staat, binnen 4 weken vóór studieopname een negatief beeldvormingsonderzoek heeft en klinisch stabiel is met betrekking tot de tumor op het moment van studieopname. De patiënt mag ook geen acute steroïdentherapie of -afbouw (chronische steroïdentherapie is aanvaardbaar op voorwaarde dat de dosis stabiel is gedurende één maand voor en na de radiografische onderzoeken bij de screening) ondergaan.
- * Voorgeschiedenis van allogene orgaantransplantatie.
- * Patiënten met tekenen of voorgeschiedenis van bloedingsneiging
- * Een voorval van hemorragie of bloeding > CTCAE Graad 3 binnen 4 weken voor aanvang van studiemedicatie.
- * Niet-genezende wonde, zweer of botfractuur.
- * Nierfalen dat hemo- of peritoneale dialyse vereist.
- * Uitdroging NCI-CTC versie 3,0 graad > 1.
- * Drugsmisbruik, medische, psychologische of sociale aandoeningen die de deelname van de patiënt aan de studie of de beoordeling van de studieresultaten ongunstig kunnen beïnvloeden.
- * Bekende overgevoeligheid voor een of meer van de studiegeneesmiddelen, studiegeneesmiddelklassen of hulpstoffen in de formule.
- * Ziektes of medische aandoeningen die onstabiel zijn of die de veiligheid van de patiënt en naleving door de patiënt van de studieprocedures in het gedrang kunnen brengen.
- * Interstitiële longziekte met voortdurende verschijnselen en symptomen op het moment van de toestemming.
- * Patiënten die niet in staat zijn orale medicatie te slikken.
- * Aanhoudende proteïnurie van CTC Graad 3 of hoger (> 3,5 g/24u, gemeten volgens eiwit/creatinine-verhouding in urine op basis van een willekeurig urinemonster).
- * Malabsorptie-aandoeningen
- * Nauwe banden met het onderzoekscentrum; bijv. een naast familielid van de onderzoeker, ondergeschikte persoon (bijv. werknemer of student in het onderzoekscentrum).
- * Niet verholpen toxiciteit hoger dan NCI-CTCAE (versie 3.0) Graad 1 toegeschreven aan een eerdere therapie/procedure met uitsluiting van alopecia en door oxaliplatine geïnduceerde neurotoxiciteit * Graad 2.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek: 3

Type: Interventie onderzoek

Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	11-11-2010
Aantal proefpersonen:	94
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Nog niet bekend
Generieke naam:	Regorafenib

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-07-2010
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-10-2010
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-10-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-01-2011
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-01-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-09-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-11-2011
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	EUCTR2009-12787-14-NL
CCMO	NL31465.029.10