

Een gerandomiseerd, openlabel, multi-center fase-II-onderzoek ter vergelijking van bevacizumab plus RAD001 versus interferon-alfa-2a plus bevacizumab voor de eerstelijnsbehandeling van patiënten met gemetastaseerd clear-cell-carcinoom van de nier.

Gepubliceerd: 15-04-2009 Laatste bijgewerkt: 24-01-2024

Doel: • Het meten van het verschil in werkzaamheid en veiligheid van een dagelijkse dosis RAD001 10 mg oraal in combinatie met bevacizumab 10 mg/kg intraveneus elke twee weken voor de eerstelijnsbehandeling van patiënten met gemetastaseerd...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON34911

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

RECORD-2

Aandoening

- Nier- en urinewegneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

niercelkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Novartis

Overige ondersteuning: Novartis

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: bevacizumab, interferon alfa 2a, niercarcinoom, RAD001

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire eindpunten voor de werkzaamheid:

- Progressievrije overleving (PFS). Progressievrij overleving (PFS) is de periode vanaf de datum van randomisatie tot de datum van de gebeurtenis gedefinieerd als de eerste gedocumenteerde progressie of overlijden ongeacht de oorzaak. Als zich bij een patiënt geen gebeurtenis heeft voorgedaan, wordt PFS gecensureerd op de datum van de laatste adequate tumorbeoordeling.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten voor de werkzaamheid:

- Het meten van het effect op de totale overleving (OS) bij patiënten die RAD001 plus bevacizumab krijgen toegediend versus patiënten die worden behandeld met IFN plus bevacizumab.
- Het meten van de verschillen in het objectieve responspercentage en de responsduur bij patiënten die RAD001 plus bevacizumab krijgen toegediend versus patiënten die worden behandeld met IFN plus bevacizumab.
- Beschrijving van het veiligheidsprofiel van RAD001 plus bevacizumab versus IFN

plus bevacizumab.

- Meten van de door patiënten gemelde uitkomsten met betrekking tot de kwaliteit van leven (KvL) van patiënten behandeld met RAD001 plus bevacizumab versus patiënten behandeld met IFN plus bevacizumab.
- Meting van de blootstelling aan RAD001 bij patiënten die zijn gerandomiseerd naar de behandelcombinatie RAD001 plus bevacizumab.

Verkenkend:

- Bepaling van de effecten van RAD001 op angiogene moleculen in het plasma, bijv. VEGF, basisch FGF, PLGF, sVEGFR1 en sVEGFR2 en andere markers van hypoxie, bijv. LDH-iso-enzym 5 en carboanhydrase IX (CA9).
- Karakterisering van vóór behandeling genomen tumormonsters door immunohistochemische en genetische analyses op activering van de mTOR-route en angiogene/hypoxische route.
- De relaties tussen respons en RAD001 C_{min} worden verkennend onderzocht. RAD001 C_{min} geeft de minimale blootstelling weer van het geneesmiddel in het bloed bij dagelijkse toediening. Onderzoek van de relatie tussen RAD001 C_{min} en respons helpt de minimale effectieve concentratie van RAD001 in de beoogde patiëntenpopulatie vast te stellen.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

RAD001 (everolimus) is een derivaat van rapamycine dat werkt als een signaaltransductieremmer. Het doelwit is mTOR (mammalian target of rapamycin),

een belangrijke proteïnekinase die de celgroei, -proliferatie en -overleving reguleert. De activiteit van de mTOR -route wordt gemoduleerd door de PI3K/AKT-route, waarvan bekend is dat deze ontregeld is bij talrijke vormen van kanker bij de mens.

RAD001 wordt onderzocht als middel tegen kanker op grond van de feit dat het:

- rechtstreeks kan inwerken op tumorcellen doordat het de groei en proliferatie van tumorcellen remt;
- indirect kan werken doordat het de angiogenese remt, resulterend in een afgenomen tumorvasculariteit (via krachtige remming van de HIF-1-activiteit in tumorcellen en de productie van vascular endothelial growth factor (VEGF) en van de door VEGF geïnduceerde proliferatie van endotheelcellen). De rol van angiogenese bij de instandhouding van de groei van solide tumoren is duidelijk vastgesteld, en de mTOR-route is in verband gebracht met de regulering van de productie van pro-angiogene factoren in de tumor evenals met modulatie van VEGFR-signalering in endotheelcellen.

RAD001 is al sinds 2003 goedgekeurd in meer dan 60 landen (handelsnaam: Certican®) voor de preventie van orgaanafstoting bij patiënten die een nier- of harttransplantatie hebben ondergaan. Bevacizumab (Avastin®) is een recombinant gehumaniseerd monoklonaal IgG1-antilichaam dat zich bindt aan en de interactie tegengaat van VEGF met zijn receptoren VEGF-receptor-1 en -2 (ook wel Flt-1 en KDR of Flk-2.2 genoemd). Bevacizumab is al sinds 2003 goedgekeurd voor de behandeling van gemetastaseerde colorectale kanker in combinatie met chemotherapie; goedkeuring voor de behandeling van gemetastaseerde borstkanker en niet-kleincellige longkanker is hier onlangs in een groot aantal landen aan toegevoegd.

Op grond van de resultaten van een gerandomiseerd, dubbelblind fase-III-onderzoek naar eerstelijnsbehandeling met bevacizumab plus interferon-alfa-2a (IFN) versus IFN bij patiënten met gemetastaseerde niercelkanker, werd bevacizumab in december 2007 in de EU voor deze indicatie goedgekeurd. In de VS is bevacizumab nog niet goedgekeurd voor de behandeling van gemetastaseerde niercelkanker. In dit onderzoek werden 641 patiënten in 18 landen behandeld. De objectieve responsratio was 30,6% voor bevacizumab plus IFN versus 12,4% voor IFN en een progressievrije overleving van 10,2 maanden voor bevacizumab plus IFN versus 5,4 maanden voor IFN (Escudier, et al. 2007). Bij patiënten die werden behandeld met bevacizumab plus IFN deden zich de volgende ongewenste bijwerkingen van graad 3/4 voor: vermoeidheid 12%, asthenie 10%, proteïnurie 7%, neutropenie 4% en bloeding, hypertensie, griepachtig syndroom, anorexie en anemie (elk 3%).

Op dit moment zijn er fase-I- en -II-onderzoeken gaande waarin de combinatie van RAD001 en bevacizumab wordt onderzocht. Tot nu toe is bij dagelijkse gelijktijdige toediening de verdraagbaarheid gebleken van de volledige dosis bevacizumab van 10 mg/kg, i.v. elke 2 weken en de volledige dosis RAD001 van 10 mg, oraal.

In een lopend fase-II-onderzoek naar RAD001 en bevacizumab bij patiënten met vergevorderd clear-cell-carcinoom van de nier zijn tot nu toe 44 patiënten opgenomen; 30 hiervan waren nog niet eerder behandeld. Voor het cohort

patiënten die al eerder zijn behandeld, worden nog steeds patiënten gerekruteerd. De voorlopige gegevens van 28 van de 30 patiënten zonder eerdere behandeling lieten het volgende zien: 6 met een partiële respons, 15 met stabiele ziekte, 2 met progressieve ziekte, 5 niet beoordeelbaar en 2 nog niet beschikbaar (Hainsworth, Sarah Cannon Cancer Center, persoonlijke mededeling op 6 september, 2007; onderzoekstitel: Fase-II-onderzoek van bevacizumab en everolimus (RAD001) bij de behandeling van vergevorderd niercelcarcinoom (RCC)).

Uit een fase-I-onderzoek met dosisescalatie van bevacizumab, RAD001 en erlotinib bij patiënten met een solide tumor in een gevorderd stadium bleek dat de combinatie van RAD001 en bevacizumab goed werd verdragen, waardoor volledige doses van beide middelen konden worden toegediend. Het onderzoek omvatte vier dosisniveaus:

Bevacizumab RAD001 Erlotinib

Dosisniveau 1 10 mg/kg elke 2 weken 5 mg/dag *

Dosisniveau 2 10 mg/kg elke 2 weken 10 mg/dag *

Dosisniveau 3 10 mg/kg elke 2 weken 10 mg/dag 75 mg/dag

Dosisniveau 4 5 mg/kg elke 2 weken 5 mg/dag 75 mg/dag

In totaal kregen 20 patiënten bevacizumab en RAD001 toegediend. Vijftien patiënten werden behandeld op dosisniveau 2 (bevacizumab 10 mg/kg elke 2 weken en RAD001 10 mg/dag) en bij dit dosisniveau werden geen dosisbeperkende toxiciteiten waargenomen (Bendell, 2007). De meest voorkomende ongewenste bijwerkingen waren lichte of matige mucositis, vermoeidheid, huiduitslag en musculoskeletale pijn. In de groep van de patiënten die RAD001 en bevacizumab kregen toegediend (20) deden zich zes voorvallen graad 3 voor, een van elk van de volgende: proteïnurie, diepveneuze trombose, cardiale ischemie, verhoging van de leverenzymen, partiële darmobstructie en huiduitslag. Er deden zich drie voorvallen graad 4 voor, een van elk van de volgende: proteïnurie, trombusvorming in het linkerventrikel en systolische disfunctie van het linker ventrikel (Bendell, 2007).

Doel van het onderzoek

Doel:

- Het meten van het verschil in werkzaamheid en veiligheid van een dagelijkse dosis RAD001 10 mg oraal in combinatie met bevacizumab 10 mg/kg intraveneus elke twee weken voor de eerstelijnsbehandeling van patiënten met gemetastaseerd niercarcinoom in vergelijking met behandeling met IFN met oplopende dosis van 3 miljoen internationale eenheden (MIU) in Week 1 van de behandeling, 6 MIU in Week 2 van de behandeling en 9 MIU in Week 3 en vervolgens (indien verdragen) driemaal per week subcutaan in combinatie met bevacizumab 10 mg/kg intraveneus elke twee weken.

Grondgedachte:

- RAD001 kan in potentie zowel direct als indirect op de tumorcellen inwerken door remming van de angiogenese.
- RAD001 heeft antitumoractiviteit laten zien bij patiënten met niercelcarcinoom in klinische fase-I- en -II-onderzoeken.
- Bevacizumab beïnvloedt de angiogenese doordat het de interactie van VEGF met zijn receptoren remt.
- mTOR-remming door RAD001 verloopt via een andere biochemische route dan VEGF-remming door bevacizumab.
- RAD001 en bevacizumab vertonen niet-overlappende toxiciteitsprofielen.

Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerd, openlabel, multicenter fase-II-onderzoek. Het geschatte behandelingseffect op de progressievrije overleving (PFS) uit dit onderzoek wordt gebruikt om een voorspellende power te berekenen. Deze voorspellende power wordt gebruikt om de kans in te schatten dat een eventueel later uit te voeren fase-III-onderzoek een significante verbetering in de PFS zou aantonen.

De laatste analyse van dit fase-II-onderzoek wordt uitgevoerd wanneer in totaal 230 gevallen van PFS-gebeurtenissen (m.b.v. een onafhankelijke centrale radiologische beoordeling) in de Full Analysis Set-populatie (FAS-populatie) worden waargenomen. Uitgaande van een onderzoeksduur van 24 maanden moeten er in totaal 360 patiënten worden gerandomiseerd, van wie 10% tijdens het onderzoek uitvallen. Zie de rubriek 'Statistische methoden' voor aanvullende bijzonderheden. Als onderdeel van de veiligheidscontrole is een vroege veiligheidsanalyse gepland wanneer er veiligheidsoverzichten beschikbaar zijn van de eerste 100 gerandomiseerde patiënten die ten minste één cyclus zijn behandeld. Dit onderzoek wordt ondersteund door een onafhankelijk centraal radiologisch panel voor werkzaamheid en veiligheid (beoordeling van niet-infectieuze pneumonitis), een centraal laboratorium voor analyse van bloedmonsters en door interactieve stemregistratie (IVRS) voor randomisatie. Stratificatie: voor randomisatie en primaire analyses van de werkzaamheid worden de patiënten gestratificeerd volgens de risicocriteria van het Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) voor behandelingsnaïeve patiënten (groepen met een gunstig vs. middelmatig vs. ongunstig risico, gebaseerd op de Karnofsky-score, tijdstip van initiële diagnose tot behandeling <1 jaar, LDH, hemoglobine en gecorrigeerde laboratoriumwaarden voor serumcalcium gemeld door het centrale laboratorium).

Randomiseringsverhouding: 1:1

Screeningsfase: screeningsbeoordelingen worden uitgevoerd binnen 21 dagen voorafgaand aan de eerste dosis van de onderzoeksbehandeling (Dag -20 tot Dag 0).

Baselinefase: baselinebeoordelingen worden uitgevoerd binnen 1 week voorafgaand aan de eerste dosis van de onderzoeksbehandeling (Dag -6 tot Dag 0).

Baselinebeoordeling van de tumor is aanvaardbaar binnen 35 dagen vóór het begin van de behandeling (Dag -34 tot Dag 0).

Behandelfase/behandelingsduur: de patiënten ontvangen hun eerste dosis van de

onderzoeksgeneesmiddelen (IFN of RAD001 en bevacizumab) op Dag 1 van Cyclus 1. Alle patiënten worden behandeld met hetzij RAD001 10 mg/dag oraal plus bevacizumab 10 mg/kg i.v. elke twee weken, hetzij IFN met oplopende dosis van 3 MIU in Week 1, 6 MIU in Week 2 en 9 MIU in Week 3 van de behandeling en vervolgens (indien verdragen), subcutaan driemaal per week plus bevacizumab 10 mg/kg, i.v. elke twee weken tot tumorprogressie (volgens RECIST-criteria, zoals beoordeeld door de onderzoeker), onaanvaardbare toxiciteit, overlijden of stopzetting van het onderzoek ongeacht de reden. De combinatie van IFN en bevacizumab moet worden gecontinueerd zolang bij de patiënt geen sprake is van ziekteprogressie en de combinatie wordt verdragen. Wanneer bevacizumab en IFN op dezelfde dag worden gegeven, wordt IFN na bevacizumab toegediend. Op de dagen dat er bloedmonsters worden afgenomen voor farmacokinetisch onderzoek, wordt de dosis RAD001 in het centrum na afname van de monsters voor farmacokinetisch onderzoek ingenomen.

Tumorbeoordelingen worden elke 12 weken ($\pm$ 1 week) na randomisatie uitgevoerd tot een andere antikankerbehandeling wordt ingesteld. Een partiële of volledige respons moet niet eerder dan 4 weken en niet later dan 6 weken na de eerste waarneming ervan worden bevestigd.

Follow-upperiode van 6 maanden: bij iedere patiënt die om welke reden dan ook niet langer de onderzoeksbehandeling krijgt toegediend, wordt toch elke 12 weken ($\pm$ 1 week) de tumor beoordeeld tot de patiënt op een andere antikankerbehandeling wordt ingesteld. De onderzoeker of de door hem/haar aangewezen persoon blijft informatie verzamelen over de instelling van aanvullende antikankerbehandelingen tot de afkapdatum voor gegevens voor de laatste analyse. Alle nieuwe antikankerbehandelingen na de laatste dosis van de onderzoeksbehandeling worden op het juiste CRF genoteerd.

Bij patiënten bij wie bij het afsluitende behandelingsbezoek nog steeds sprake is van hypertensie of bij wie zich in de follow-upperiode van 6 maanden een nieuwe hypertensieve gebeurtenis voordoet, wordt de bloeddruk en het gebruik van antihypertensieve geneesmiddelen gecontroleerd. Controle vindt plaats bij het follow-upbezoek na 3 maanden en na 6 maanden of tot de bloeddruk weer daalt tot binnen het normale bereik (systolische bloeddruk $\leq$ 140 mmHg en diastolische bloeddruk $\leq$ 90 mmHg).

- Patiënten bij wie bij het afsluitende behandelingsbezoek nog steeds sprake is van proteïnurie of bij wie in de follow-upperiode van 6 maanden proteïnurie ontstaat, worden gecontroleerd door 24-uurs urine te verzamelen bij het follow-upbezoek na 3 maanden en na 6 maanden of tot het totale eiwitgehalte in de 24-uurs urine verbetert tot $\leq$ 1 g.

- Een ongewenste bijwerking in de vorm van een complicatie t.a.v. de wondgenezing, gastro-intestinale perforaties en een arteriële trombo-embolische gebeurtenis, ongeacht de aan- of afwezigheid van een causaal verband, in de follow-upperiode van 6 maanden moet worden gemeld. Patiënten bij wie bij het afsluitende behandelingsbezoek nog steeds sprake is van complicaties t.a.v. de wondgenezing of bij wie zich in de 6 maanden durende follow-upperiode een nieuwe complicatie voordoet, worden elke 4 weken of tot de complicaties zijn verdwenen hierop gecontroleerd.

Follow-upbezoek na 28 dagen: alle patiënten komen 28 dagen na het afsluitende

behandelingsbezoek terug voor een follow-upbezoek voor controle op eventuele ongewenste bijwerkingen en ernstige ongewenste bijwerkingen na beëindiging van deelname aan het onderzoek.

Follow-upbezoeken na 3 maanden en 6 maanden: alle patiënten komen na het afsluitende behandelingsbezoek na 3 maanden en 6 maanden terug voor een follow-upbezoek voor controle op hypertensie, proteïnurie, complicaties t.a.v. de wondgenezing, gastro-intestinale perforaties, chirurgische ingreep, ernstig letsel en arteriële trombo-embolische gebeurtenis, ongeacht de aan- of afwezigheid van een causaal verband. Elk ernstig letsel en elke chirurgische ingreep in de follow-upperiode moet worden gemeld.

Centrale radiologische beoordeling: de primaire analyse van de PFS wordt gebaseerd op een onafhankelijke centrale radiologische beoordeling. Alle CT-scans, MRI's, botscans en MRI-Quickscans (alleen bij baseline) die worden uitgevoerd bij baseline, tijdens de behandelperiode en na stopzetting van de onderzoeksbehandeling tot de patiënt met een andere antikankerbehandeling begint, worden naar de onafhankelijke centrale radioloog gestuurd.

Verzameling gegevens betreffende overleving: na de follow-upperiode van 6 maanden of na het laatste bezoek van de patiënt, wordt bij alle patiënten elke 2 maanden nagegaan of ze nog in leven zijn tot maximaal 2 jaar nadat de laatste patiënt naar het onderzoek is gerandomiseerd.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De onderzoeksbehandeling begint op Dag 1 van Cyclus 1 tot progressie van de ziekte (volgens de onderzoeker), onacceptabele toxiciteit, overlijden of stopzetting van het onderzoek om een andere reden. Een behandelingscyclus bestaat uit vier aaneengesloten weken (of 28 opeenvolgende dagen) met de onderzoeksbehandeling. Arm 1: RAD001 :10 mg/dag oraal (twee 5mg-tabletten) Bevacizumab: 10 mg/kg, i.v., elke 2 weken Arm 2: IFN: Week 1: 3 MIU, Week 2: 6 MIU, Week 3: 9 MIU, Vervolgens: 9 MIU (indien verdragen) s.c., drie keer/ week (bij toediening op dezelfde dag na bevacizumab toegediend) Bevacizumab: 10 mg/kg, i.v., elke 2 weken

Inschatting van belasting en risico

Dit onderzoek kan onvoorspelbare risico's voor de deelnemers met zich meebrengen.

De meest voorkomende mogelijke bijwerkingen van de onderzoeksmedicatie RAD001 zijn huidveranderingen (uitslag) inclusief roodheid, jeuk of irritatie, veranderingen in het mondslijmvlies (stomatitis) die zich openbaren als roodheid, irritatie, zwelling in de mond of mondzweren, vermoeidheid, misselijkheid, afname van de eetlust (anorexia), hoofdpijn, braken, diarree, obstipatie, opgeblazen buik en in sommige gevallen infecties.

Het is mogelijk dat het aantal rode bloedcellen, witte bloedcellen en bloedplaatjes afneemt. Hetzelfde geldt voor bepaalde elektrolyten (kalium, natrium, calcium, magnesium of fosfaat) in het bloed. De concentratie van glucose, vetten (triglyceriden en cholesterol) of leverenzymen (transaminasen)

in het bloed kan toenemen (een verhoogd cholesterolgehalte is een belangrijke risicofactor voor hartziekten). Om deze reden worden bloedsuiker-, lipide- en leverenzymgehalte gedurende het onderzoek regelmatig gecontroleerd.

RAD001 kan worden geassocieerd met veranderingen in de longen, zoals een ontsteking (pneumonitis). Bij sommige patiënten treden geen symptomen op die worden geassocieerd met veranderingen in de longen, terwijl anderen een hoest en/of kortademigheid ontwikkelen.

RAD001 kan patiënten vatbaar maken voor bloedingen, met name wanneer het aantal bloedplaatjes in het bloed laag is.

In zeer zeldzame gevallen kan RAD001 vergiftiging van de nieren veroorzaken en het creatininegehalte in het bloed verhogen. Het creatininegehalte wordt derhalve regelmatig gecontroleerd gedurende het onderzoek.

Zie ook sectie E9 van dit formulier.

Contactpersonen

Publiek

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2
2333 ZA Leiden
NL

Wetenschappelijk

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2
2333 ZA Leiden
NL

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen

(Inclusiecriteria)

1. Leeftijd ≥ 18 jaar
2. Patiënten met gemetastaseerd niercelcarcinoom en met histologisch of cytologisch bevestigde clear-cell-carcinoom van de nier (pathologieverslag gebaseerd op het weefsel van de oorspronkelijke diagnose van niercelkanker is toegestaan). Elk percentage dat histologisch als 'clear cell' wordt gekwalificeerd, is aanvaardbaar.
3. Patiënten met ten minste één meetbare laesie bij baseline overeenkomstig de RECIST-criteria. Als huidlaesies als doellaesies worden gemeld, moeten ze worden gedocumenteerd (bij baseline en bij elk lichamelijk onderzoek) met behulp van kleurenfotografie en bijvoorbeeld een maatverdeling die scherp in beeld moet zijn om de afmeting van de laesie(s) op de foto te kunnen vaststellen.
4. Patiënten met progressieve gemetastaseerd niercelcarcinoom (overeenkomstig de RECIST criteria) die behandeling nodig hebben.
5. Patiënten die eerder een partiële of volledige nefrectomie hebben ondergaan. Partiële nefrectomie is alleen toegestaan als de resectieranden duidelijk negatief waren.
6. Patiënten met een Karnofsky-score van $\geq 70\%$.
7. Adequate beenmergfunctie zoals aangetoond door: ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$, bloedplaatjes $\geq 100 \times 10^9/l$, Hb $> 5,6$ mmol/l.
8. Adequate leverfunctie: serumbilirubine: $\leq 1,5 \times$ ULN, ALT en AST $\leq 2,5 \times$ ULN. Patiënten met bekende levermetastasen: AST en ALT $\leq 5 \times$ ULN.
9. Adequate nierfunctie: serumcreatinine $\leq 2,0 \times$ ULN.
10. INR en PTT $\leq 1,5$ (anticoagulatie is toegestaan als de streefwaarde van INR $\leq 1,5$ is bij een vaste dosis warfarine of een vaste dosis LMW-heparine gedurende >2 weken bij randomisatie.)
11. Adequaat lipidenprofiel: totaal cholesterol $< 7,8$ mmol/l (300 mg/dl) en triglyceriden $< 2,3$ mmol/l (200 mg/dl).
12. Bij vrouwen die kinderen kunnen krijgen, moet 72 uur vóór toediening van de onderzoeksbehandeling een zwangerschapstest in serum negatief zijn.
13. Patiënten die schriftelijk toestemming verlenen overeenkomstig lokale richtlijnen.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Patiënten bij wie minder dan 4 weken vóór opname in het onderzoek een zware chirurgische ingreep (bijv. intrathoracaal, intra-abdominaal of in het bekkengebied) of een open biopsie is uitgevoerd of die minder dan 4 weken vóór opname ernstig traumatisch letsel hebben opgelopen, dit om complicaties bij de wondgenezing te voorkomen. Lichte ingrepen en percutane biopsieën of plaatsing van een vasculaire toegangsweg moeten 7 dagen vóór opname in het onderzoek plaatsvinden.
2. Patiënten die radiotherapie hebben ondergaan in de 4 weken voorafgaand aan het begin van de onderzoeksbehandeling (palliatieve radiotherapie voor botlaesies zijn toegestaan binnen 2 weken vóór het begin van de onderzoeksbehandeling).
3. Patiënten bij wie mogelijk een zware chirurgische ingreep tijdens het onderzoek moet

worden uitgevoerd.

4. Patiënten met een ernstige niet-genezende wond, zweer of botfractuur.
5. Patiënten met een voorgeschiedenis van epileptische aanvallen die niet onder controle zijn gebracht met medicamenteuze standaardbehandeling.
6. Patiënten die eerder een systemische behandeling hebben gevolgd voor hun gemetastaseerd RCC. Adjuvante immuuntherapie (vaccins acceptabel, maar cytokinen niet) die 3 maanden vóór begin van de onderzoeksbehandeling is afgerond, is aanvaardbaar.
7. Patiënten die eerder zijn behandeld met een remmer van de VEGF-route (zelfs als adjuvante behandeling), zoals sunitinib, sorafenib en bevacizumab.
8. Patiënten die eerder zijn behandeld met systemische mTOR-remmers (sirolimus, temsirolimus, everolimus).
9. Patiënten met een bekende overgevoeligheid voor RAD001 (everolimus) of andere rapamycinen (sirolimus, temsirolimus) of voor een van de hulpstoffen.
10. Patiënten met aanwijzingen voor huidige metastasen in het centrale zenuwstelsel (CZS) of voor ruggenmergcompressie.
11. Patiënten met een voorgeschiedenis van een buikfistel, gastro-intestinale perforatie of intra-abdominaal abces in de 6 maanden voorafgaand aan opname in het onderzoek.
12. Patiënten met proteïnurie bij screening zoals aangetoond door:
 - eiwit in de urine: creatinine (UPC)-ratio $\geq 1,0$ bij screening;
 - urinedipstick voor proteïnurie $\geq 2+$ (bij patiënten die bij de urineanalyse bij baseline d.m.v. dipstick proteïnurie $\geq 2+$ blijken te hebben, moet 24-uurs urine worden verzameld en komen slechts in aanmerking als die 24-uurs urine ≤ 1 g eiwit bevat).
13. Patiënten met onvoldoende gereguleerde hypertensie (gedefinieerd als een bloeddruk van > 150 mmHg systolisch en/of > 100 mmHg diastolisch met medicatie) of een voorgeschiedenis van hypertensieve crisis of hypertensieve encefalopathie.
14. Patiënten die nog of onlangs (binnen 10 dagen vóór begin onderzoeksbehandeling) volledige therapeutische doses orale of parenterale anticoagulantia of langdurige dagelijkse behandeling met aspirine (> 325 mg/dag) of clopidogrel > 75 mg/dag) nodig hebben of hadden.
15. Patiënten die langdurig systemisch met corticosteroïden (dosis van ≥ 10 mg/dag methylprednisonequivalent) of met een immunosuppressivum worden behandeld. Geïnhaleerde en topicale steroïden zijn acceptabel.
16. Patiënten met een bekende voorgeschiedenis van HIV-seropositiviteit.
17. Patiënten met overgevoeligheid voor IFN of een ander bestanddeel van het product.
18. Patiënten met een actieve hemorragische diathese of coagulopathie of recidiverende trombo-embolie (> 1 episode van DVT/LE in het afgelopen jaar).
19. Patiënten met ernstige en/of onbehandelde medische aandoeningen of andere aandoeningen die hun deelname aan het onderzoek zouden kunnen beïnvloeden, zoals:
 - instabiele angina pectoris, symptomatisch congestief hartfalen (NYHA II, III, IV), myocardinfarct ≤ 6 maanden voorafgaand aan de eerste onderzoeksbehandeling, ernstige onbehandelde hartritmestoornis, cerebrovasculair accident ≤ 6 maanden voor het begin van de onderzoeksbehandeling;
 - ernstig verstoorde longfunctie gedefinieerd als spirometrie en DLCO die 50% van de normale voorspelde waarde bedraagt en/of O₂-verzadiging van 88% of minder bij rust in kamerlucht;
 - slecht gereguleerde diabetes zoals gedefinieerd door een nuchtere glucosespiegel $> 2,0$ x ULN;

- elke actieve (acute of chronische) of onbehandelde infectie/aandoening waardoor de patiënt niet kan worden beoordeeld of waardoor de patiënt het onderzoek niet kan voltooien;
 - niet-maligne medische aandoeningen die niet worden behandeld of waarvan de behandeling door deze onderzoeksbehandeling in gevaar kan worden gebracht, zoals ernstige hypertensie die niet medicamenteus wordt gereguleerd, en schildklierafwijkingen waarbij de schildklierfunctie met medicatie niet binnen het normale bereik kan worden gehouden;
 - leveraandoening als cirrose, gedecompenseerde leveraandoening, chronische actieve hepatitis of chronische aanhoudende hepatitis.
20. Patiënten met een voorgeschiedenis van een andere primaire maligniteit en ≤ 3 jaar zonder behandeling met uitzondering van non-melanoma huidkanker en carcinoma in situ van de baarmoederhals.
21. Vrouwelijke patiënten die zwanger zijn of borstvoeding geven, of vruchtbare volwassenen die geen effectieve anticonceptie toepassen. Als barrièremiddelen worden gebruikt, moeten deze door beide geslachten tijdens het gehele onderzoek worden toegepast. Orale anticonceptiva zijn niet toegestaan.
22. Patiënten die andere middelen gebruiken die nog in de onderzoeksfase verkeren of die in uiterlijk vier weken vóór het begin van de onderzoeksbehandeling andere experimentele medicaties toegediend hebben gekregen.
23. Patiënten die het protocol niet willen of kunnen naleven.

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 gestopt
(Verwachte) startdatum:	16-09-2009
Aantal proefpersonen:	6
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	bevacizumab
Generieke naam:	Avastin
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	interferon alfa-2a
Generieke naam:	Roferon-a
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	RAD001
Generieke naam:	Certican
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-04-2009
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-06-2009
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-09-2009
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-02-2012
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	2008-000077-38
ClinicalTrials.gov	NCT00719264
CCMO	NL25381.058.08