

Een gerandomiseerde, dubbel geblindeerde, placebo gecontroleerde fase III studie van regorafenib met de best mogelijke ondersteunende zorg versus placebo met de best mogelijke ondersteunende zorg bij patienten met metastaserende en/of inoperabele gastrointestinale stromale tumoren (GIST) met progressie van de ziekte ondanks eerdere behandeling met minstens imatinib en sunitinib

Gepubliceerd: 29-11-2010 Laatste bijgewerkt: 04-05-2024

De primaire doelstelling van deze fase III studie bij patiënten met metastaserende en/of inoperabele GIST die progressie vertonen na een behandeling met tenminste imatinib en sunitinib bestaat uit het vergelijken van de behandelingsgroepen met...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON36454

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

BAY73-4506 Fase III GIST 3e/4e lijns

Aandoening

- Wekedenenneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

gastrointestinale stromale tumoren, GIST

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Bayer

Overige ondersteuning: De sponsor (Bayer) financiert de studie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: gastrointestinale stromale tumoren, progressie van de ziekte, toenemende dosis

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

progressievrije overleving (*Progression-Free Survival* - PFS) aan de hand van een centrale radiologische beoordeling.

Secundaire uitkomstmaten

- Overall Survival (OS)
- Time to Progression (TTP)
- Disease Control Rate (DCR)
- Tumor Response Rate (RR)
- Duration of Response (DOR)
- Health-Related Quality of Life (HRQoL)
- Pharmacokinetics of regorafenib

- Biomarker evaluation of regorafenib

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

See paragraph 1 of the protocol: 'Introduction'.

Doel van het onderzoek

De primaire doelstelling van deze fase III studie bij patiënten met metastaserende en/of inoperabele GIST die progressie vertonen na een behandeling met tenminste imatinib en sunitinib bestaat uit het vergelijken van de behandelingsgroepen met betrekking tot progressievrije overleving (*Progression-Free Survival* - PFS) aan de hand van een centrale radiologische beoordeling in overeenstemming met Response Evaluatie Criteria bij Vaste Tumoren (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) RECIST-criteria (versie 1.1).

De secundaire doelstellingen bestaan uit het vergelijken van de behandelingsgroep van regorafenib met die van placebo met betrekking tot algemene overleving (*Overall Survival* - OS), tijd tot progressie (*Time To Progression* - TTP), percentage voor complete respons (*Disease Control Rate* - DCR), duur van respons (*Duration Of Response* - DOR) en veiligheid van regorafenib.

Bijkomende exploratieve doelstellingen bestaan uit het vergelijken van de behandelingsgroepen met betrekking tot gezondheidsgebonden kwaliteit van leven (*Health Related Quality of Life* - HRQoL), het beschrijven van de farmacokinetiek van regorafenib, om de blootstelling-respons relaties van regorafenib te onderzoeken en het uitvoeren van een biomarkerevaluatie van regorafenib.

Onderzoeksopzet

Ongeveer 170 patiënten die aan de geschiktheidscriteria beantwoorden, zullen op willekeurige wijze in een verhouding van 2:1 een van de volgende behandelingsgroepen toegewezen krijgen:

- 160 mg regorafenib, oraal, eenmaal daags, 3 weken behandeling/1 week geen behandeling
- Placebo

De patiënten worden bij de randomisatie gestratificeerd volgens:

- Derdelijns- vs. vierdelijnsbehandeling of latere behandeling; minstens 50% van de patiënten moet een derdelijnsbehandeling krijgen
- Geografisch gebied

Patiënten die placebo hebben gekregen, kunnen na objectieve progressie van de

tumor (aan de hand van een centrale beoordeling) open-label regorafenib aangeboden krijgen (mogelijkheid tot overstappen).

Onderzoeksproduct en/of interventie

niet van toepassing

Inschatting van belasting en risico

zie bijlage 3 van de patiënteninformatie

Contactpersonen

Publiek

Bayer

Química Farmacéutica Bayer, S.L.
Avda. Baix Llobregat 3-5, 08970 Sant Joan Despí (Barcelona)
ES

Wetenschappelijk

Bayer

Química Farmacéutica Bayer, S.L.
Avda. Baix Llobregat 3-5, 08970 Sant Joan Despí (Barcelona)
ES

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Ondertekende geïnformeerde toestemming moet worden verkregen voordat er studiespecifieke procedures plaatsvinden. De patiënt moet in staat en bereid zijn een schriftelijke geïnformeerde toestemming te ondertekenen.
2. Mannelijke of vrouwelijke patiënt van ≥ 18 jaar.
3. Het moet histologisch bevestigd zijn dat de patiënt metastaserende en/of inoperabele GIST heeft.
4. De patiënt moet bij een eerdere behandeling tenminste imatinib en sunitinib hebben gekregen, waarbij objectieve progressie van de ziekte of onverdraagbaarheid van imatinib evenals progressie van de ziekte tijdens de behandeling met sunitinib werd vastgesteld. Ook zijn progressie van de ziekte of onverdraagbaarheid van andere systemische behandelingen evenals nieuwe onderzoeksmiddelen toegelaten, met uitzondering van een eerdere behandeling met een andere vasculaire endotheliale groeifactorreceptorremmer (VEGFR-remmer).
5. De patiënt moet minstens één meetbare laesie hebben in overeenstemming met RECIST, versie 1.1. Een laesie in een eerder bestraald gebied komt in aanmerking als een meetbare ziekte, mits er objectief bewijs is van progressie van de laesie voorafgaand aan de opname in de studie.
6. Algemene welzijns ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) score van 0 of 1.
7. Voldoende beenmerg-, lever- en nierfunctie, zoals beoordeeld aan de hand van de volgende laboratoriumvereisten die uiterlijk 7 dagen vóór aanvang van de studiebehandeling moeten worden uitgevoerd:
 - Totaal bilirubine $\leq 1,5$ x normale bovengrens (ULN). De vaststelling van het gilbertsyndroom is toegelaten als totaal bilirubine lichtjes verhoogd is (< 6 mg/dl).
 - Alanineaminotransferase (ALT) en aspartaataminotransferase (AST) $\leq 3,0$ x ULN (≤ 5 x ULN voor patiënten indien de lever betrokken is bij hun GIST).
 - Lipase $\leq 1,5$ x ULN.
 - Serumcreatinine $\leq 1,5$ x ULN.
 - Glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) ≥ 30 ml/min/1,73 m² in overeenstemming met de verkorte formule van *Modified Diet in Renal Disease* (MDRD).
 - *International normalized ratio* (INR) $\leq 1,5$ x ULN en partiële tromboplastinetijd (PTT) of geactiveerde partiële tromboplastinetijd (aPTT) $\leq 1,5$ x ULN.Patiënten die behandeld wordt met een anticoagulans, zoals warfarine of heparine, mogen deelnemen, mits er geen eerder bewijs is van een onderliggende abnormaliteit voor deze parameters. Dit zal nauwlettend worden gecontroleerd met minstens wekelijkse evaluaties totdat INR en PTT stabiel zijn, gebaseerd op een pre-dosis meting zoals gedefinieerd door de lokale standaardzorg.
- Trombocytentelling $\geq 100.000/\text{mm}^3$, hemoglobine (Hb) $\geq 9,0$ g/dl, absolute neutrofielentelling (ANC) $\geq 1.500/\text{mm}^3$. Transfusies bij patiënten opdat zij voldoen aan de inclusiecriteria zijn niet toegestaan.
- Grens voor alkalische fosfatase $\leq 2,5$ x ULN (≤ 5 x ULN voor patiënten bij wie de lever betrokken is bij hun kanker).

8. Herstel tot graad 0 of 1 volgens de NCI-CTCAE v4.0, of herstel tot de uitgangswaarden voorafgaand aan de eerdere behandeling met een eerdere toxiciteit als gevolg van het geneesmiddel/de procedure (met uitzondering van alopecia, anemie en hyperthyroïdie).

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. De patiënt is eerder behandeld met regorafenib. Patiënten die definitief uit de studie worden teruggetrokken, mogen niet opnieuw in de studie worden opgenomen.
2. De patiënt heeft eerder een behandeling gekregen met een vasculaire endotheliale groeifactorreceptorremmer (VEGFR-remmer), met uitzondering van sunitinib
3. De patiënt heeft voorafgaand aan de toediening van het studiegeneesmiddel goedgekeurde tyrosinekinaseremmers of onderzoeksmiddelen gekregen en dit binnen 1 week of 6 halfwaardetijden van die middelen, waarbij de kortste periode geldt.
4. Kanker, anders dan GIST binnen 5 jaar voorafgaand aan randomisatie BEHALVE voor curatief behandelde cervicale kanker in situ, non-melanomale huidkanker, en oppervlakkige blaastumoren (Ta [niet invasieve tumor], en Tis [carcinoom in situ]).
5. Grote operatieve procedure, open biopsie, of significant traumatisch letsel binnen 28 dagen voorafgaand aan de start van de studiemedicatie.
6. De patiënt is zwanger of geeft borstvoeding. De patiënt is een vrouw op vruchtbare leeftijd die geen doeltreffend anticonceptiemiddel gebruikt. Vrouwen op vruchtbare leeftijd moet uiterlijk 7 dagen vóór aanvang van de behandeling met de studiemedicatie een zwangerschapstest hebben laten uitvoeren en vóór aanvang van de behandeling met de studiemedicatie moet de uitslag ervan negatief zijn.
Vrouwen op vruchtbare leeftijd en mannen moeten ermee akkoord gaan een doeltreffend anticonceptiemiddel (barrièremethode) te gebruiken vanaf het ondertekenen van het informatie- en toestemmingsformulier tot ten minste 3 maanden na toediening van de laatste dosis studiegeneesmiddel. De definitie van een doeltreffend anticonceptiemiddel wordt gebaseerd op het oordeel van de behandelend onderzoeker of een daartoe aangestelde medewerker.
7. De patiënt heeft congestief hartfalen *New York Heart Association* (NYHA) $\geq$ klasse 2.
8. Onstabiele angina (angina symptomen tijdens rust, nieuw beginnende angina, dat wil zeggen binnen de laatste 3 maanden) of een mycardinfarct (MI) binnen 6 maanden voor aanvang van de behandeling met studiemedicatie.
9. De patiënt heeft hartritmestoornissen die een behandeling met een antiaritmicum vereisen (een bètablokker of digoxine is toegelaten).
10. De patiënt heeft ongecontroleerde hypertensie (systolische bloeddruk > 140 mmHg of diastolische bloeddruk > 90 mmHg, ondanks een optimale medische behandeling).
11. De patiënt heeft een feochromocytoom.
12. De patiënt heeft binnen de 6 maanden vóór aanvang van de behandeling met het studiegeneesmiddel een arterieel trombotisch of embolisch voorval gehad, zoals een cerebrovasculair accident (met inbegrip van intermitterende ischemische aanvallen) of longembolie.
13. De patiënt heeft binnen de 3 maanden vóór aanvang van de behandeling met het studiegeneesmiddel een veneus trombotisch voorval gehad, zoals diepe veneuze trombose.

14. De patiënt heeft een infectie > graad 2 volgens de *National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events* (NCI CTCAE) versie 4.0.
15. Patiënt is bekend met een infectie met het humaan immunodeficiëntievirus (hiv).
16. De patiënt heeft een epileptische aandoening die medicatie vereist.
17. Symptomatische metastatische hersen of meningeale tumoren.
18. De patiënt heeft een voorgeschiedenis van een allogene orgaantransplantatie.
19. De patiënt heeft momenteel of heeft een voorgeschiedenis van hemorragische diathese. Een hemorragie of bloeding van graad 3 of hoger volgens de NCI-CTCAE versie 4.0 binnen de 4 weken vóór aanvang van de behandeling met het studiegeneesmiddel.
20. De patiënt heeft een wond, zweer of botfractuur die niet geneest.
21. De patiënt heeft nierfalen waarvoor hemo- of peritoneale dialyse vereist is.
22. De patiënt heeft dehydratatie van graad ≥ 1 volgens de NCI-CTCAE versie 4.0.
23. De patiënt vertoont misbruik van middelen, medische, psychische of sociale omstandigheden die een invloed zouden kunnen hebben op de deelname van de patiënt of de beoordeling van de studieresultaten.
24. Het is bekend dat de patiënt overgevoelig is voor het studiegeneesmiddel, voor de klasse waartoe het studiegeneesmiddel behoort of voor hulpstoffen in de formulering.
25. De patiënt heeft een ziekte of medische aandoening die niet stabiel is of die de veiligheid van de patiënt en zijn/haar therapietrouw in gevaar kan brengen.
26. De patiënt heeft een interstitiële longaandoening met nog steeds tekenen en symptomen op het moment van de screening.
27. De patiënt kan orale geneesmiddelen niet doorslikken.
28. De patiënt heeft persisterende proteïnurie van graad 3 of hoger volgens de NCI-CTCAE versie 4.0 ($> 3,5$ g/24 u, gemeten aan de hand van de verhouding urine-eiwit:creatinine van een willekeurig urinestaal).
29. De patiënt heeft een aandoening met betrekking tot malabsorptie.
30. De patiënt is nauw betrokken bij het onderzoekscentrum, bv. is een nauw familielid van de onderzoeker of is een persoon die erbij betrokken is (bv. werknemer of student in het onderzoekscentrum die toegang zou hebben tot studie documenten en gegevens in de case report formulieren (CRF)).
31. De patiënt heeft een toxiciteit die niet verdwenen is, die hoger is dan graad 1 volgens de NCI-CTCAE versie 4.0 (met uitzondering van alopecia, anemie en hyperthyroïdie) en die te wijten is aan een eerdere therapie/procedure.
32. De patiënt neemt tegelijkertijd aan een andere klinische studie deel.
33. Linker ventrikel ejectie fractie (LVEF) $< 50\%$ of onder de onderste normaal limiet voor het instituut (de hoogste is van toepassing).
34. Pleurale effusie of ascites die ademhalingsproblemen veroorzaakt ($\geq$ NCI-CTCAE versie 4 dyspnoea score 2).

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	22-03-2011
Aantal proefpersonen:	9
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Registratie:	Geen registratie
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Regorafenib
Generieke naam:	NVT

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-11-2010
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-02-2011
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-04-2011

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-09-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-10-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-10-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-12-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-05-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-08-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-02-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-05-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-06-2013

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO Datum:	20-08-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO Datum:	20-01-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO Datum:	03-02-2015
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	EUCTR2009-017957-37-NL
CCMO	NL34032.058.10

Resultaten

Einddatum onderzoek:	13-04-2015
Totaal aantal deelnemers:	10