

Een Gerandomiseerde, Dubbelblinde, Multi-centrum Fase 3 Studie naar Irinotecan, Folinezuur, en 5-Fluorouracil (FOLFIRI) Plus Ramucirumab of Placebo bij Patiënten Met Gemetastaseerd Colorectaal Carcinoom dat Progressief is Gedurende of Na Eerstelijns Combinatietherapie Met Bevacizumab, Oxaliplatin en een Fluoropyrimidine

Gepubliceerd: 17-01-2011 Laatste bijgewerkt: 04-05-2024

Het primaire doel van deze studie is om de totale overleving (OS) te vergelijken tussen patiënten met gemetastaseerd colorectaal carcinoom (CRC) wanneer zij behandeld worden met FOLFIRI in combinatie met placebo versus FOLFIRI in combinatie met...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON36541

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

JVBB (219/388)

Aandoening

- Maagdarmselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd NEG

Synoniemen aandoening

Dikke darm kanker, uitgezaaide kanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Eli Lilly

Overige ondersteuning: Eli Lilly and Company

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Carcinoom, Dikke darm, Ramucirumab

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

Effectiviteit: Onder de effectiviteitsbepalingen vallen beeldvormende onderzoeken/tumorbevestigingen volgens RECIST v. 1.1, iedere 6 weken uitgevoerd (± 3 dagen); PRO- bevestigingen; serum carcino-embryonaal antigeen; en overleving.

Veiligheid: Veiligheid zal worden geëvalueerd op basis van gedocumenteerde ongewenste bijwerkingen (AE*s), lichamelijke onderzoeken, metingen van vitale functies, en bevestigingen in het klinisch laboratorium. Ongewenste bijwerkingen zullen worden gecodeerd met gebruikmaking van het Medisch Woordenboek voor Regelgevende Activiteiten (MedDRA*). Ongewenste bijwerkingen en klinische laboratoriumwaarden zullen worden gegradeerd met gebruik van de Algemene Terminologische Criteria voor Ongewenste Bijwerkingen van het National Cancer Institute, Versie 4.02 (NCI CTCAE v. 4.02).

Secundaire uitkomstmaten

Immunogeniciteit: Baseline serummonsters zullen tijdens de studie en na de laatste ramucirumab-infusie worden geanalyseerd op antilichamen tegen

ramucirumab.

Farmacokinetiek: Farmacokinetische parameters kunnen worden geanalyseerd, waaronder onder andere de berekening van gemiddelde serumpiek en dalconcentraties (C_{max} en C_{min} , respectievelijk).

Translationeel Research: Bloedmonsters zullen worden geanalyseerd op potentieel farmacodynamische markers waaronder onder andere placentale groeifactor, vasculair endotheliale groeifactor A (VEGF-A), VEGF-C, VEGF-D, oplosbaar vasculair endotheliale groeifactor-receptor 1 (VEGFR-1), en oplosbaar VEGFR-2. Daarnaast zullen volbloedmonsters gebruikt worden voor DNA/genotype-analyse waarbij onder andere tevens onderzoek zal plaatsvinden naar VEGFR-2, CXCR chemokine receptor 2, intercellulair adhesiemolecuul 1, en VEGF-A. Van alle patiënten zullen historische bipten van tumorweefsel worden verzameld ten behoeve van evaluatie van tumor-specifieke mutaties en andere interessante biomarkers.

Progressie vrije overleving wordt gedefinieerd als de tijd vanaf de randomisatiedatum tot de datum van objectief vastgestelde progressieve ziekte (volgens RECIST v. 1.1) of sterfte door welke oorzaak dan ook, afhankelijk van wat zich het eerste voordoet.

De ORR in elke behandelgroep zal vergeleken worden met gebruik van de Cochran-Mantel-Haenszel test met aanpassingen voor de stratificatievariabelen. Exacte betrouwbaarheidsgrenzen (betrouwbaarheidsinterval: 95%) zullen worden vastgesteld. De objectieve responsnelheid (voor patiënten met meetbare ziekte volgens RECIST v. 1.1) wordt gedefinieerd als de proportie patiënten met een

beste totale respons van partiële respons of complete respons.

De EORTC QLQ-C30 en EQ-5D zullen worden geanalyseerd met behulp van beschrijvende statistieken.

Er zullen veiligheidsanalyses worden verricht op alle gerandomiseerde patiënten die een hoeveelheid studiebehandeling ontvangen, ongeacht de hoeveelheid.

Veiligheidsevaluatie zal worden verricht op basis van de feitelijke studiebehandeling die een patiënt heeft ontvangen. Ongewenste bijwerkingen die als ongerelateerd aan de behandeling beschouwd worden door de onderzoeker en die zich meer dan 30 dagen voordoen na het besluit de studiebehandeling te staken zullen niet worden gerapporteerd noch worden geanalyseerd. Onder veiligheidsanalyses zullen samenvattingen vallen van de incidentie van AE*s naar maximale CTCAE-graad (Versie 4.02) die zich voordoen tijdens de studie behandelperiode of binnen 30 dagen ervan ($\pm$ 3 dagen) nadat het besluit is genomen om studiebehandeling te staken. Daarnaast zullen de volgende veiligheidsgerelateerde uitkomsten worden samengevat:

- * aantal keer staken van studiebehandelingen ten gevolge van AE*s
- * aantal sterfgevallen tijdens de studie behandelperiode of binnen 30 dagen nadat de beslissing is genomen om studiebehandeling te stoppen
- * serieuze ongewenste bijwerkingen tijdens de studie behandelperiode of binnen 30 dagen nadat de beslissing is genomen om studiebehandeling te stoppen
- * hospitalisaties en transfusies tijdens de studie behandelperiode of binnen 30 dagen nadat de beslissing is genomen om studiebehandeling te stoppen

Farmacokinetiek/Farmacodynamiek/Immunogeniciteit: Serum- en/of plasmaconcentraties van ramucirumab en farmacodynamische biomarkers, polymorfismen van genen die betrokken zijn bij de angiogenese, en de incidentie van anti-ramucirumab antilichamen zal worden opgesomd.

Translationeel Research: Translationeel research zal verricht worden om relevante biomarkers te analyseren en om deze te correleren aan klinische uitkomst.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Inhibitie van angiogenese wordt beschouwd als een veelbelovende benadering bij de behandeling van kanker. Stoffen verwant aan de vasculair endotheliale groeifactor (VEGF) zijn belangrijke regulatoren van angiogenese en het is aangetoond dat VEGF-A (tevens bekend als VEGF) een belangrijk therapeutisch doel is bij geavanceerd colorectaal carcinoom (CRC). Er is sprake van overexpressie van VEGF in CRC-weefsel en het is mogelijkwerwijs de meest belangrijke tumorangiogenetische factor.

Uitschakelen van de functie van het signaalpad van de vasculair endotheliale groeifactor-receptor-2 (VEGFR-2) via een aantal benaderingen, waaronder anti-VEGF antilichamen, anti-VEGFR-2 antilichamen, en klein moleculaire tyrosine kinase remmers, heeft in verschillende diermodellen bewezen nieuwe bloedvatformaties en tumorgroei te remmen. Therapeutische middelen die interfereren met de functie van VEGF en bijbehorende receptoren kunnen effectieve benaderingen blijken te zijn van de anti-angiogene en antitumor behandeling.

Ramucirumab (IMC-1121B, LY3009806) is een recombinant humaan monoclonaal antilichaam (mAb) dat zich specifiek en met hoge affiniteit bindt aan het extracellulaire domein van VEGFR-2. Fase 1-studies en initiële Fase 2-studies die onderzoek doen naar het ramucirumab geneesmiddelproduct (DP) hebben informatie opgeleverd ten aanzien van veiligheid en verdraagbaarheid bij klinisch relevante doseringen, met voorlopig bewijs van klinische effectiviteit op verschillende menselijke kankersoorten.

Bevacizumab, een recombinant verhumaniseerd mAb dat selectief het VEGF-A afremt, is effectief gebleken bij de behandeling van gemetastaseerd CRC. Dit

goedgekeurd middel bevestigt de hypothese betreffende het gebruik van ramucirumab DP bij gemetastaseerd CRC, vanwege een gelijksoortig werkingsmechanisme. Toch kan het gebruik van ramucirumab DP effectief zijn onder patiënten die eerder ziekteprogressie hebben gehad tijdens een eerstelijnsbehandeling dat bevacizumab bevat, aangezien het de binding van verschillende VEGF ligands (VEGF-A, VEGF-C, en mogelijk VEGF-D) aan VEGFR 2 blokkeert.

Er is recentelijk bewijs gevonden dat patiënten met tumoren die een activerende mutatie hebben in KRAS een slechte respons hebben op mAbs die gericht zijn op de epidermale groeifactor-receptor. Derhalve zijn de behandelopties voor dergelijke patiënten beperkt. Belangrijk is ook dat recente data suggereren dat het klinisch voordeel van bevacizumab bij gemetastaseerd CRC niet afhankelijk is van de KRAS mutatie status, wat suggereert dat zowel patiënten met een activerende mutatie in KRAS als patiënten die een KRAS wildtype zijn voordeel kunnen hebben van ramucirumab DP.

Doel van het onderzoek

Het primair doel van deze studie is om de totale overleving (OS) te vergelijken tussen patiënten met gemetastaseerd colorectaal carcinoom (CRC) wanneer zij behandeld worden met FOLFIRI in combinatie met placebo versus FOLFIRI in combinatie met ramucirumab DP.

Secundaire doelen zijn om FOLFIRI plus placebobehandeling te vergelijken met FOLFIRI plus ramucirumab DP-behandeling ten aanzien van:

- * Progressievrije overleving (PFS)
- * objectieve responsnelheid (ORR)
- * uitkomstmaten die door de patiënt worden gerapporteerd (PRO) (gebruikt worden de QLQ-C30 en EuroQol EQ 5D van de Europese Organisatie voor Research en Behandeling van Kanker [EORTC])
- * veiligheidsprofiel
- * bepaling van de associatie tussen biomarkers en klinisch resultaat

Daarbij zullen onder de secundaire doelen ook vallen:

- * bepaling van anti-ramucirumab antilichamen (immunogeniciteit)
- * bepaling van serumspiegels ramucirumab

Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerd, dubbel-blind, placebo-gecontroleerd Fase 3 onderzoek waarin patiënten met gemetastaseerd CRC die ziekteprogressie hebben gehad tijdens of na eerstelijns combinatietherapie met bevacizumab, oxaliplatin, en een fluoropyrimidine gerandomiseerd zullen worden om ofwel FOLFIRI plus placebo te ontvangen ofwel FOLFIRI plus ramucirumab DP. Ongeveer 1050 patiënten (525 patiënten per behandelarm) zullen worden gerandomiseerd teneinde 756 OS gebeurtenissen te kunnen observeren.

Patiënten zullen als volgt worden gerandomiseerd in een 1:1 ratio tot 1 van 2 behandelarmen: FOLFIRI plus placebo elke 14 dagen of FOLFIRI plus ramucirumab DP elke 14 dagen. Randomisatie zal gestratificeerd worden naar geografische regio (Noord-Amerika versus Europa versus alle andere regio*s), KRAS-status (mutant versus wildtype), en tijd tot ziekteprogressie na aanvang van eerstelijnsbehandeling (< 6 maanden versus > 6 maanden).

Behandeling zal continueren tot het optreden van ziekteprogressie, de ontwikkeling van onacceptabele toxiciteit, therapie-ontrouw of terugtrekken van toestemming van de patiënt, of tot de onderzoeker daartoe besluit. Radiologische evaluatie van de ziekterespons zal ongeveer iedere 6 weken worden verricht (± 3 dagen) vanaf de eerste dosis studiebehandeling tot ziekteprogressie. Na staken van studiebehandeling zullen alle patiënten regelmatig met van tevoren vastgelegde tussenpozen opgevolgd worden om de overleving te bepalen (ongeveer iedere 3 maanden) tot de dood of tot het benodigde aantal OS-gebeurtenissen geobserveerd is.

Onderzoeksproduct en/of interventie

- Bloed en urine monsters zullen verzameld worden voor specifieke laboratorium onderzoeken - Vier bloedmonsters zullen verzameld worden zodat de sponsor de proteïnen (anti-lichamen) die door het immuun systeem van het lichaam zijn aangemaakt in reactie op de behandeling met ramucirumab - Een bloedmonster voor plasma zal 4 maal verzameld worden gedurende het onderzoek - De sponsor wil ook graag een extra acht bloedstalen verzamelen om de hoeveelheid onderzoeksmedicatie in het lichaam te meten en om te onderzoeken hoe het lichaam dit afbreekt (dit is een optioneel deel van het onderzoek dat de patiënt mag weigeren) - Verzamelen van een colorectale kanker weefselmonster is een verplicht onderdeel van dit onderzoek - Borstkast CT en een CT of MRI van de buik en bekken zullen uitgevoerd worden - Een ECG zal uitgevoerd worden

Inschatting van belasting en risico

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (Ten minste 10% van de patiënten)

- * Vermoeidheid.
- * Hoofdpijn.
- * Hoge bloeddruk. Levensbedreigende hoge bloeddruk is gemeld.
- * Misselijkheid.
- * Diarree.
- * Verminderde eetlust
- * Abnormaal bloedverlies

Verder zouden patiënten ongemak kunnen ondervinden tijdens de onderzoeksprocedures: Bloed afnames, geven van urine, echocardiogram, MRI, CT scan, contrastvloeistof voor CT scan. Wij verwijzen u naar biilage 2 van de patienteninformatie voor en uitgebreider overzicht van mogelijke ongemakken van deze procedures

Contactpersonen

Publiek

Eli Lilly

Lilly Corporate Center
Indianapolis, Indiana 46285
US

Wetenschappelijk

Eli Lilly

Lilly Corporate Center
Indianapolis, Indiana 46285
US

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)

Patiënten zullen tenminste 18 jaar oud zijn met gemetastaseerd CRC dat progressief is gedurende of na eerstelijns combinatietherapie met bevacizumab, oxaliplatin en een fluoropyrimidine. Patiënten kunnen ofwel meetbare of niet-meetbare ziekte hebben gebaseerd op de Respons Evaluatie Criteria in Vaste Tumoren, Versie 1.1 (RECIST v. 1.1), en moeten een Oosterse Coöperatieve Oncologie Groep-status van 0 of 1 hebben, evenals adequate hematologische, coagulatie-, en orgaanfunctie.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Patiënten mogen niet meer dan 2 eerdere systemische chemotherapeutische behandelingen hebben ondergaan in wat voor setting dan ook en zij mogen in de 3 maanden voorafgaand aan randomisatie geen bloedingen hebben gehad van Graad 3 of hoger, of arteriële trombotische incidenten binnen de 12 maanden van randomisatie. Patiënten mogen ook geen intercurrente ziektes hebben die slecht gereguleerd zijn, een leptomeningeale aandoening of hersenmetastasen hebben, of een actieve infectie hebben die parenterale therapie vereist. En als laatste mogen patiënten geen bevacizumab hebben ontvangen binnen 28 dagen van de randomisatie.

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:	16-02-2012
Aantal proefpersonen:	60
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Ramucirumab
Generieke naam:	NA

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 17-01-2011

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Z: Zuyderland-Zuyd (Heerlen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 29-03-2011

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Z: Zuyderland-Zuyd (Heerlen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 05-09-2011

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Z: Zuyderland-Zuyd (Heerlen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 07-12-2011

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Z: Zuyderland-Zuyd (Heerlen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 25-04-2012

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Z: Zuyderland-Zuyd (Heerlen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 10-05-2012

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Z: Zuyderland-Zuyd (Heerlen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 12-06-2012

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Z: Zuyderland-Zuyd (Heerlen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 25-06-2012

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Z: Zuyderland-Zuyd (Heerlen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 18-12-2012

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Z: Zuyderland-Zuyd (Heerlen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-01-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Z: Zuyderland-Zuyd (Heerlen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-06-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Z: Zuyderland-Zuyd (Heerlen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-05-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Z: Zuyderland-Zuyd (Heerlen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-07-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Z: Zuyderland-Zuyd (Heerlen)

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	EUCTR2010-021037-32-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01183780
CCMO	NL34026.096.10