

Een open-label, fase II, multicenter studie, met als doel de werkzaamheid en veiligheid te vergelijken van RAD001 als eerstelijns therapie gevolgd door sunitinib als tweedelijns therapie versus sunitinib als eerstelijns therapie gevolgd door RAD001 als tweedelijns therapie bij de behandeling van patiënten met uitgezaaide niercelkanker.

Gepubliceerd: 24-11-2009 Laatste bijgewerkt: 04-05-2024

Ter evaluatie van de kans dat de progressievrije overleving bij eerstelijnsbehandeling met RAD001 niet onderdoet voor eerstelijnsbehandeling met sunitinib bij patiënten met gemetastaseerd niercelcarcinoom (primaire doel). Daarnaast is het doel de...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Diverse en niet plaatsgespecificeerde neoplasmata, benigne
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON36802

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

RECORD-3

Aandoening

- Diverse en niet plaatsgespecificeerde neoplasmata, benigne

Synoniemen aandoening

gemetastaseerd Niercelcarcinoom, uitgezaaide niercelkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Novartis

Overige ondersteuning: Novartis Pharma BV

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: mRCC, RAD001, Sunitinib

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

Het primaire eindpunt voor werkzaamheid is progressievrije overleving (PFS)

tijdens of na eerstelijnsbehandeling bij beide therapieën (PFS-1L) conform de

RECIST-criteria.

Secundaire uitkomstmaten

- * Progressievrije overleving (PFS) in beide groepen, voor de combinatie van eerstelijns- en tweedelijnsbehandeling (PFS-C) na tweedelijnsbehandeling
- * Vergelijking van veiligheidsprofielen van beide geneesmiddelen in de tweedelijnsstrategieën
- * Vergelijking van kwaliteit van leven (QOL) volgens de FKSI-DRS- en EORTC QLQ-C30-vragenlijsten voor beide onderzoeksgroepen
- * Vergelijking van algehele overleving (OS) in de twee onderzoeksgroepen
- * Objectief responspercentage (ORR) en duur van respons volgens RECIST tijdens eerstelijnsbehandeling
- * Bepaling van veranderingen in plasma/serum in biomarkers van angiogenese voor

en na behandeling (VEGFA, VEGFD, sVEGFR2, sVEGFR3, bFGF, PLGF, sVEGFR1, ckit, PDGF)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

In de afgelopen vijf jaar is er een dramatische toename te zien geweest van behandelingsmogelijkheden voor gemetastaseerd niercelcarcinoom (mRCC). De introductie van anti-VEGF-behandelingen zoals sorafenib, sunitinib, bevacizumab en mTOR-remmers temsirolimus en everolimus hebben het scala aan behandelingen volledig veranderd. Ondanks deze vooruitgang is gemetastaseerd RCC nog steeds een fatale ziekte, en de ontwikkeling van nieuwe behandelingen is nodig ter verbetering van de uitkomst voor deze patiënten.

RAD001 (everolimus, Afinitor®) is een orale mTOR-remmer. Hij pakt mTOR aan, een cruciale proteïne-kinase bij de regulatie van celgroei, -proliferatie en overleving. De antikankerwerking ervan is onlangs bevestigd in een fase-III-onderzoek. In dit onderzoek werd de progressievrije overleving (PFS) met RAD001 bij patiënten met mRCC dat bij gebruik van sunitinib, sorafenib of beide is gegroeid, aanzienlijk verlengd vergeleken met placebo (mediane PFS van 4,9 vs. 1,87 maanden).

Sunitinib is een orale multikinaseremmer die zich richt op diverse receptortyrosinekinasen (PDGFR-*, VEGFR2, c-KIT). In een fase-III-onderzoek werd de progressievrije overleving met sunitinib aanzienlijk verlengd in vergelijking met IFN-* bij mRCC-patiënten die nog geen systemische behandeling hadden gehad (mediane PFS van 11 vs. 5 maanden).

RAD001 en temsirolimus zijn in fase-I-onderzoeken beide gecombineerd met sunitinib, maar als gevolg van toxiciteit wordt combinatie van deze geneesmiddelen niet aanbevolen.

RAD001 en sunitinib zijn in fase-II-onderzoeken onderzocht als enkelvoudige geneesmiddelen voor mRCC-patiënten die eerder zijn behandeld met cytokine. De gemelde PFS was langer vergeleken met historische controles.

Daarom is het principe van opeenvolgend gebruik van RAD001 en sunitinib gerechtvaardigd voor onderzoek naar de werkzaamheid en veiligheid van beide geneesmiddelen als eerstelijns- en tweedelijnsbehandeling bij mRCC, en ter evaluatie van de haalbaarheid van een fase-III-onderzoek naar RAD001 om aanzienlijke verbetering als eerstelijnsbehandeling aan te tonen ten opzichte

van sunitinib bij patiënten met mRCC.

Doel van het onderzoek

Ter evaluatie van de kans dat de progressievrije overleving bij eerstelijnsbehandeling met RAD001 niet onderdoet voor eerstelijnsbehandeling met sunitinib bij patiënten met gemetastaseerd niercelcarcinoom (primair doel). Daarnaast is het doel de gecombineerde PFS na tweedelijnsbehandeling te vergelijken, en het veiligheidsprofiel van RAD001 en sunitinib bij zowel eerstelijns- als tweedelijnsbehandeling te evalueren.

Onderzoeksopzet

In een niet-geblindeerd internationaal fase-II-equivalentieonderzoek in meerdere centra zullen patiënten worden gerandomiseerd om ofwel dagelijks 10 mg RAD001 (onafgebroken) in te nemen, gevolgd door dagelijks 50 mg sunitinib (4 weken wel/ 2 weken niet) of andersom. Patiënten zullen worden gestratificeerd conform the MSKCC-risicocriteria (Memorial Sloan Kettering Cancer Center).

Behandeling met RAD001 en sunitinib dient te worden voortgezet zolang patiënt geen progressie vertoont en de behandeling in het kader van het onderzoek goed verdraagt.

Patiënten komen in aanmerking voor de overstap op tweedelijnsmedicatie, maar zullen die staken ingeval van gedocumenteerde ziekteprogressie of ingeval van onacceptabele toxiciteit of om een andere reden (bijvoorbeeld, intrekking van toestemming).

Volwassen patiënten met gevorderd niercelcarcinoom (histologische of cytologische bevestiging van het clearcelltype of met een component van het clearcell- of non-clearcelltype) ongeacht de MSKCC-risicogroep en eerdere nefrectomie, die niet eerder systemische behandeling voor hun gemetastaseerd NCC hebben ondergaan.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten zullen worden geïnstrueerd om 4 weken wel/ 2 weken niet dagelijks een orale dosis 10 mg RAD001 of een orale dosis 50 mg sunitinib in te nemen. De duur van 1 cyclus is 42 dagen.

Inschatting van belasting en risico

Na de screeningperiode moeten patiënten elke 1e en 28e dag van elke behandelingscyclus (eerstelijns- en tweedelijns-), die bestaat uit 42 dagen, naar het ziekenhuis.

Tumorevaluaties zullen plaatsvinden voor aanvang van de

eerstelijsstudiemedicatie en elke 12 weken tijdens zowel eerstelijs- als tweedelijsbehandeling tot aan ziekteprogressie. Ingeval van staken om redenen anders dan ziekteprogressie moeten de tumorevaluatie worden voortgezet tot ziekteprogressie of tot de start van een andere antikankerbehandeling.

Voordat patiënten overstappen op tweedelijsbehandeling moeten ze de gespecificeerde nulmetingen herhalen. Nulmeting van de tumorevaluatie voor de periode van tweedelijsbehandeling is alleen nodig als de tijd tussen de laatste tumorevaluatie (die leidt tot documentatie van ziekteprogressie in de eerste lijn) en start van de tweedelijsbehandeling langer is dan 35 dagen.

Na voltooiing of staken van eerste- en tweedelijsbehandeling met de studiemedicatie zullen alle patiënten terugkomen voor een laatste bezoek in het kader van het onderzoek.

Patiënten die definitief met het onderzoek zijn gestopt, moeten uit veiligheidsoverwegingen 28 dagen na de laatste dosis medicatie terugkomen voor een follow-upbezoek en zullen voor inzicht in de overlevingskans 28 dagen en daarna elke 2 maanden tot 3 jaar worden gevolgd nadat de laatste patiënt voor het onderzoek is gerandomiseerd.

Gebruik van RAD001 kan bijwerkingen met zich meebrengen.

Contactpersonen

Publiek

Novartis

Raapopseweg 1
6824 DP Arnhem
NL

Wetenschappelijk

Novartis

Raapopseweg 1
6824 DP Arnhem
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)

- * Patienten met histologisch of cytologisch bevestigd heldercellig niercelcarcinoom of patiënten met niet-heldercellig niercelcarcinoom
- * Patienten met nefrectomie (partieel of totaal) of zonder nefrectomie

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- * Patienten die eerder systemisch zijn behandeld voor mRCC.
- * Patienten die eerder behandeld zijn met mTOR remmers (sirolimus, temsirolimus, everolimus) or VEGF remmers.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	13-04-2010
Aantal proefpersonen:	10
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Afinitor
Generieke naam:	Everolimus
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Sutent
Generieke naam:	Sunitinib
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-11-2009
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-02-2010
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-03-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-04-2010
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-08-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-08-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-11-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-11-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-11-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-03-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-03-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	16-01-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, MEC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-01-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, MEC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-02-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-05-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-06-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-07-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

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	EUCTR2009-011056-21-NL
ClinicalTrials.gov	NCT00903175
CCMO	NL29936.068.09