

Onderzoek naar de werkzaamheid van het geneesmiddel sorafenib bij patiënten met gevorderde niet-kleincellige longkanker die twee of drie niet-succesvolle behandelingen hebben ondergaan

Gepubliceerd: 09-03-2009 Laatste bijgewerkt: 06-05-2024

Het doel van dit onderzoek is het evalueren van het effect en de veiligheid van sorafenib bij patiënten met gevorderd niet-kleincellige longkanker die eerder 2 of 3 niet succesvolle behandelingen hebben ondergaan. Hierbij wordt sorafenib vergeleken...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON37229

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Bayer 13266 - MISSION

Aandoening

- Ademhalingsorgaan- en mediastinale neoplasmata maligne en niet-gespecificeerd
- Luchtwegneoplasmata

Synoniemen aandoening

Long Kanker, Niet Kleincellig Long Kanker

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Bayer

Overige ondersteuning: Bayer B.V.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Niet-kleincellig Long Kanker, Sorafenib, Veiligheid en werkzaamheid

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire eindpunt is is totale overleving

Secundaire uitkomstmaten

- de progressievrije overleving
- ziekte controle ratio
- best overall response rate
- de tijd tot progressie
- de evaluatie van de patiënt over zijn/haar kwaliteit van leven met betrekking tot gezondheid en longkankergerelateerde symptomen

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Longkanker is de kanker met de hoogste sterfte in Noord Amerika en wereldwijd en NSCLC is het voornaamste type longkanker (87%). Meer dan 60% van de patiënten hebben metastasen (stadium IV). De meeste patiënten met een lager stadium ontwikkelen uiteindelijk metastasen.

De enige potentiële curatieve behandeling voor patiënten met NSCLS is chirurgische verwijdering van de tumor, maar een operatie is slechts een optie voor een kleine groep patiënten met gelokaliseerde tumoren. Minder dan 30% van

de patiënten komen in aanmerking voor longresectie vanwege uitzaaiingen op het moment van diagnose, slechte longfunctie of beide. Voor patiënten met niet operabele vergevorderde kanker is het voornaamste doel om de pijn te bestrijden (palliatieve behandeling). Onbehandelde gemetastaseerde NSCLC heeft een slechte prognose met overleving van 1 jaar in ongeveer 10% van de patiënten.

Sorafenib (BAY 43-9006) is een oraal werkzame multi-kinase remmer gericht tegen serine/threoninekinasen en verschillende tyrosine-kinase receptoren (RTK). Sorafenib remt zowel de tumorproliferatie door remming van de RAS-RAF-MEK-ERK pathway als de tumorvascularisatie door remming van de RTK*s van belangrijke pro-angiogen factoren zoals VEGF en PDGF. Sorafenib is onlangs in de EU geregistreerd als monotherapie voor de behandeling van patiënten met gevorderd niercelkanker bij wie eerdere therapie gebaseerd op interferon-alfa of interleukine-2 faalde of die ongeschikt zijn voor deze therapie. Tevens is sorafenib in de EU geregistreerd voor de behandeling van gevorderd hepatocellulair leverkanker. Er zijn wereldwijd meer dan 39.000 patiënten die behandeld zijn met sorafenib of met een combinatie van sorafenib en andere chemotherapeutische middelen. Sorafenib is uitgebreid onderzocht in een reeks xenografts van longtumoren met RAS en RAF mutaties. De effectiviteit van sorafenib als monotherapie voor patiënten met niet-kleincellige longkanker (NSCLC) is bewezen in diverse klinische studies.

Doel van het onderzoek

Het doel van dit onderzoek is het evalueren van het effect en de veiligheid van sorafenib bij patiënten met gevorderd niet-kleincellige longkanker die eerder 2 of 3 niet succesvolle behandelingen hebben ondergaan. Hierbij wordt sorafenib vergeleken met een placebo

Onderzoeksopzet

Het is een dubbelblind, gerandomiseerd, placebo-gecontroleerd, multicenter onderzoek. Circa 700 patiënten die voldoen aan de inclusie/exclusie criteria worden gerandomiseerd in twee groepen (verhouding 1:1): een groep krijgt sorafenib in combinatie met goede ondersteunende zorg en de andere groep krijgt een placebo in combinatie met goede ondersteunende zorg. De randomisatie wordt gestratificeerd naar:

- Het aantal vooraf gegeven behandelingen (2 versus 3)
- Vooraf EGFR remmers behandeling versus geen vooraf behandeling met EGFR remmers
- Geografische regio*s (groep 1 (Noord-Amerika, Noord/West-Europa, Australië) versus groep 2 (Zuid-Amerika, Oost-Europa en Azië)
- Aan- of afwezigheid van hersenmetastasen

Na de randomisatie starten de patiënten met een continue inname van sorafenib of placebo. Sorafenib wordt oraal ingenomen in de vorm van een dagelijkse dosis

van 2 tabletten tweemaal daags (800 mg per dag). De dosis kan per patiënt worden bijgesteld of tijdelijk worden gestopt op basis van ongewenste voorvallen. Tijdens de behandelingsfase wordt elke patiënt voor de veiligheid elke 21 dagen en voor de werkzaamheid elke 42 dagen onderzocht. De werkzaamheid van sorafenib wordt geëvalueerd door middel van CT- of MRI-scans. De patiënten worden behandeld tot ziekteprogressie of onacceptabele toxiciteit optreedt. De verwachte studieduur per patiënt is maximaal 28 maanden. Voor de evaluatie van bijwerkingen wordt CTCAE (versie 3.0) gebruikt.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Zie het studie protocol pagina 67 voor studiefLOWchart, waarin te zien is wanneer welke interventies plaatsvinden. Omdat er van te voren niet duidelijk is hoelang elke patient in de studie zit, is de tijd per individuele patient in totaal niet te bepalen. Het aantal bloedafnames is afhankelijk van hoe lang de patient in de studie zit, maar in elk geval bij screening, om de 3-weken (21 dagen) tijdens de behandelingsfase en bij einde van de behandeling. Per keer wordt 10 ml bloed afgenomen voor de veiligheidstesten en biomarker bepaling. CT/MRI scans worden om de 6 weken (42 dagen) gedaan. De lengte van follow-up is ook verschillend en patient afhankelijk: elke maand totdat patient is overleden.

Inschatting van belasting en risico

Naats de studiemedicatie kan het onderzoek ook andere risico's en ongemakken met zich meebrengen:

Bloedafname:

Het risico van een bloedafname omvat ongemak op de prikplaats met een bloeding, pijn, infectie en, zeldzamer, een ontsteking rond de prikplaats.

CT (Computerized Tomography) scan:

Blootstelling aan straling. De CT-scans zouden wanneer de patient niet zou deelnemen aan dit onderzoek ook gedaan worden om te bepalen of de ziekte zich uitbreidt. Wanneer de patient deelneemt aan dit onderzoek zal de patient niet extra worden blootgesteld aan de straling. Afhankelijk van de respons van de tumor op de studiemedicatie, kunnen er echter extra CT-scan worden gedaan. De risico's van intraveneuze contraststof tijdens de scan zijn het optreden van allergische reacties (van lichte tot levensbedreigende reacties bij gevoelige personen, in het bijzonder bij personen met een bekende allergie voor jodium).

Contactpersonen

Publiek

Bayer

Energieweg 1
3641 RT
NL

Wetenschappelijk

Bayer

Energieweg 1
3641 RT
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)

- In staat zijn om het toestemmingsformulier te begrijpen en te ondertekenen. Het toestemmingsformulier dient eerst ondertekend te worden alvorens er enige studiespecifieke handelingen uitgevoerd mogen worden.
- Geavanceerde terugval of refractaire predominante niet-plaveiselcel NSCLC (non-small cell lung cancer = niet kleincellige longkanker). De diagnose moet cytologisch dan wel histologisch bevestigd zijn (documentatie van originele cytologie / biopsie is aanvaardbaar).
- Patiënten moeten meetbare of niet-meetbare tumoren hebben zoals uitgelegd in sectie 4.6.4.2 van het studieprotocol. Alle tumorlocaties moeten geëvalueerd zijn binnen 4 weken voor aanvang met studiemedicatie.
- Tenminste 2 maar niet meer dan 3 voorgaande behandelingskuren voor gevorderde NSCLC (Adjuvante en neo-adjuvante antikanker behandelingen, waarna de terugval van de ziekte

binnen één jaar plaatsvindt, worden als behandelingskuur meegeteld.

Onderhoudsbehandelingen worden als een separate kuur geteld, indien het niet als een onderdeel van de voorgaafgaande behandelingskuur is gegeven).

- Voorgaande therapie met bevacizumab (Avastin) is toegestaan.

- Voorgaande therapie met EGFR remmers is toegestaan. In de geografische gebieden waar EGFR remmers beschikbaar zijn, moeten uiterste pogingen gedaan zijn om patiënten die behandeld zijn met EGFR remmers in te sluiten.

- ECOG performance status van 0 of 1

- Geschiedenis van metastaserende hersen- of hersenvliestumoren is toegestaan, mits therapie (operatie en/of bestraling) voor randomisatie gegeven is, geen verdere behandeling van hersenmetastasen gepland staat en de patiënt klinisch en radiologisch stabiel is gedurende tenminste 2 maanden voor randomisatie. (Patiënten hebben geen ziekteverschijnselen en hebben tenminste 14 dagen voor het tekenen van het toestemmingsformulier geen behandeling met steroïden ontvangen). Het stopzetten van de behandeling met steroïden moet onafhankelijk van de deelname aan de studie en volgens de lokale standaarden/toestemmingsprocedures plaatsvinden.

- Mannelijke of vrouwelijke patiënten > 18 jaar op het moment van ondertekening van het toestemmingsformulier

- Levensverwachting van minimaal 12 weken

- In staat zijn om orale medicatie te slikken

- Vrouwen in de vruchtbare periode moeten een negatieve serum zwangerschapstest hebben, uitgevoerd binnen 7 dagen voordat de behandeling start (dit moet centraal worden bepaald)

- Zowel mannen als vrouwen ingesloten in deze studie moeten adequate anticonceptiemethoden gebruiken gedurende de studie tot en met 4 weken na afronding van de studie

- Beenmerg-, lever- en nierfuncties moeten adequaat zijn, gemeten aan de volgende criteria. Deze moeten binnen 7 dagen voor aanvang studiemedicatie gemeten worden.

- hemoglobine > 9.0 g/dl

- absolute aantal neutrofielen (ANC) > 1500/mm³

- trombocyten > 100000/μl

- totaal bilirubine < 1.5x ULN (upper limit of normal)

- ALT < 2.5x ULN (< 5x ULN bij patiënten met levermetastasen)

- AST < 2.5x ULN (< 5x ULN bij patiënten met levermetastasen)

- alkaline fosfatase < 4x ULN (< 5x ULN bij patiënten met levermetastasen)

- PT-INR of PTT < 1.5x ULN

- serum creatinine < 1.5x UL

- creatinineklaring > 50 ml/min berekend volgens Cockcroft-Gault of MDRD-formule. (Het meten van de creatinineklaring met behulp van EDTA, Inulin of 24uurs urine wordt aanbevolen voor patiënten met twijfelachtige resultaten of een laag gewicht.). NB: Het centrale laboratorium zal de Cockcroft-Gault berekening gebruiken. Indien nodig zal de creatinineklaring lokaal berekend worden.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Patiënten met predominante plaveiselcel NSCLC

Uitgesloten medische condities:

- Geschiedenis van hartziekten:

- Congestief hartfalen > New York Heart Association (NYHA) klasse 2
- Actieve coronary artery disease (CAD), d.w.z. angina die begonnen is binnen de afgelopen 3 maanden of angina met rustsymptomen. Een myocardinfarct ouder dan 6 maanden voor studieaanvang is toegestaan.

- Cardiale arrhythmieën (> graad 2 volgens NCI-CTCAE versie 3) die slecht gecontroleerd kunnen worden door anti-arrhythmie therapie

- Ongecontroleerde hypertensie (systolische bloeddruk > 150 mmHg of diastolische bloeddruk > 90 mmHg, ondanks twee antihypertensiva)

- Voorgeschiedenis met HIV infectie

- Chronisch actieve of acute hepatitis B of C

- Voorgeschiedenis met orgaantransplantatie

- Actieve klinische serieuze infecties (> graad 2 volgens NCI-CTCAE versie 3)

- Patiënten met gevallen die medicatie vereisen (patiënten die gevallen krijgen als gevolg van hersenmetastasen voor aanvang van radiologische behandeling van deze metastasen zijn toegestaan indien wordt voldaan aan het inclusiecriteria betreffende de hersenmetastasen. Zie de inclusiecriteria voor details.)

- Patiënten met bewijs of geschiedenis van bloedingsdiathese of stollingsstoornis

- Patiënten die nierdialyse krijgen

- Longbloedingen > CTCAE graad 2 binnen vier weken voor aanvang studiemedicatie

- Andere bloedingen > CTCAE graad 3 binnen vier weken voor aanvang studiemedicatie

- Niet-helende wonden, ulcera of botbreuken

- Thrombotische of embolische veneuze of arteriële events, zoals cerebrovasculair accident (inclusief voorbijgaande ischemische aanvallen), diepe vene trombose of pulmonaire embolie binnen 6 maanden voor aanvang studiemedicatie

- Voorgaand onbehandelde of gelijktijdige kanker met een andere primaire locatie of andere histologie dan NSCLC, behalve baarmoederhalskanker in situ, behandelde basale cel carcinoma, oppervlakkige blaastumoren (Ta, Tis, T1). Iedere curatief behandelde kanker van langer dan 3 jaar geleden op moment van studiestart is toegestaan. Alle behandelingen dienen te zijn afgerond ten minste langer dan drie jaar voorafgaand aan de studie start (i.e. datum van het Informed Consent).

- Verslavingen, medische, psychologische of sociale aandoeningen die deelneming aan de studie of evaluatie van de studieresultaten beïnvloeden

- Bekende of vermoedelijke allergie of enige andere contra-indicatie bij gebruik van sorafenib

- Zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven. (Zowel mannen als vrouwen ingesloten in deze studie moeten adequate anticonceptiemethoden gebruiken gedurende de studie tot en met 4 weken na afronding van de studie.)

- Elke ziekte die de evaluatie van de studiemedicatie kan beïnvloeden

- Elke aandoening die onstabiel is of de veiligheid van de patiënt of de therapietrouw in gevaar kan brengen

- Elke aandoening die de absorptie of de farmacokinetiek van de studiemedicatie kan beïnvloeden, inclusief elke vorm van gastrointestinale resectie of operatie; Uitgesloten therapieën en medicaties, voorgaand en gelijktijdig

- Alle voorgaande antikanker medicaties of apparaten voor NSCLC buiten deze studie om moeten tenminste 3 weken voor aanvang van de studiemedicatie (dag 1 van cyclus 1) zijn

afgerond.

- Voorgaande behandeling met VEGFR remmers (bv. sunitinib, thalidomide, vandetanib en andere stoffen binnen deze klasse). Bevacizumab (Avastin) is toegestaan.
- Radiotherapie tijdens de studie of binnen 3 weken voor dag 1 van cyclus 1 (aanvang studiemedicatie). (Palliatieve radiotherapie is toegestaan, zoals beschreven in de sectie *Prior and Concomitant Therapy* van het studieprotocol. Indien radiotherapie van de target lesie(s) wordt vereist, dan zal dit als verergering van het ziektebeeld worden beschouwd.) Geen voorgaande bestraling van de enige tumorlocatie die meetbaar en evalueerbaar is, tenzij deze tumorlocatie progressie laat zien.
- Grote operaties binnen 4 weken voor aanvang van de studie (ondertekening van het toestemmingsformulier). Minimale invasieve biopsie is toegestaan.
- Gebruik van modulatoren van de biologische respons, zoals granulocyte colony stimulating factor (G-CSF), binnen 3 weken voor aanvang van de studie. Therapeutische G-CSF en andere hematopoietische groeifactoren mogen wel gebruikt worden om acute toxiciteit zoals febriele neutropenie, te behandelen, in geval van klinische significantie en wanneer de onderzoeksarts het nodig acht. Behandeling met G-CSF mag niet automatisch leiden tot een dosisreductie van sorafenib.
- Gebruik van stoffen die de absorptie of farmacokinetiek van de studiemedicatie beïnvloeden
- Voorgaand gebruik van de studiemedicatie
- Therapeutisch gebruik van anticoagulantia met vitamine K, zoals warfarine, heparine of heparinoïden. Profylactisch gebruik van lage doseringen warfarine (1 mg po qd) is toegestaan als de INR (international normalized ration) is < 1.5. Lage doseringen aspirine is toegestaan (80-100 mg per dag).

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:	21-08-2009

Aantal proefpersonen: 13
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Nexavar
Generieke naam: Sorafenib
Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 09-03-2009
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO
Datum: 23-04-2009
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO
Datum: 20-05-2009
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO
Datum: 21-05-2009
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO
Datum: 10-06-2009
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum:	16-06-2009
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-06-2009
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-06-2009
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-07-2009
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-09-2009
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-09-2009
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-03-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-03-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 26-03-2010

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 12-04-2010

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 17-05-2010

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 27-05-2010

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 29-06-2010

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 06-07-2010

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 19-07-2010

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 20-07-2010

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-12-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-12-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-06-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-06-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

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	EUCTR2008-006914-62-NL
CCMO	NL27293.003.09