

Een multicentrisch, gerandomiseerd, dubbelblind fase 3 onderzoek naar het geneesmiddel Ramucirumab (IMC-1121B) in combinatie met de beste ondersteunende zorg (best supportive care, BSC) versus placebo in combinatie met BSC als tweedelijsbehandeling bij patiënten met hepatocellulair carcinoom, volgend op een eerstelijsbehandeling met sorafenib

Gepubliceerd: 23-12-2011 Laatste bijgewerkt: 01-05-2024

het primaire doel is het vergelijken van de overlevingscijfers (Overall Survival; tijd van randomisatie tot overlijden) in patiënten met hepatocellulair carcinoom (HCC) met ziekte progressie tijdens of na sorafenib therapie of sorafenib niet verdragen...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON37858

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

REACH onderzoek

Aandoening

- Lever- en galwegneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

Hepatocellulair carcinoom, primaire leverkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: ImClone LLC

Overige ondersteuning: ImClone

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Hepatocellulair carcinoom, Overleving, Ramucirumab

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

overlevingscijfer (overall survival)

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire effectiviteits eindpunten om te analyseren zijn:

- * Progressie-vrij overleving
- * Best objectieve response rate
- * tijd tot radiographische progressie
- * Patient-gerapporteerde uitkomsten

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Inhibitie van angiogenese wordt gezien als een veelbelovende benadering in de behandeling van kanker. Moleculen behorend tot de VEGF familie en de VEGFR-2 zijn belangrijke boodschappers in angiogenese en zijn daarom mogelijk

belangrijke therapeutische targets bij vergevorderde HCC. Angiogenese blijkt integraal voor HCC ontwikkeling en pathogenese. Angiogenese inhibitie is efficiënt geweest in in vitro en in vivo HCC modellen en resultaten van klinische studies wijzen op de potentie van groei inhibitie van de ziekte.

In verscheidene diermodellen heeft het uitschakelen van de functie van de VEGFR-2 of VEGFR-1 signaal pathway dmv verschillende routes laten zien dat nieuwe bloedvatengroei en tumorgroei wordt geremd . Therapeutische middelen die op de werking van VEGF en zijn receptoren ingrijpen, zouden mogelijk een effectieve benadering zijn van antiangiogenese en antitumor therapie.

Ramucirumab is een recombinant humaan MAb dat specifiek bindt aan het extracellulaire domein van VEGFR-2. Phase 1 en 2 studies hebben de veiligheid en verdraagzaamheid van klinisch effectieve doses aangetoond met preliminair bewijs van klinische effectiviteit in een aantal humane kankersoorten, zoals inoperabele HCC en nierkanker welke niet behandelbaar waren met sorafenib en/of sunitinib.

Doel van het onderzoek

het primaire doel is het vergelijken van de overlevingscijfers (Overall Survival; tijd van randomisatie tot overlijden) in patienten met hepatocellulair carcinoom (HCC) met ziekte progressie tijdens of na sorafenib therapie of sorafenib niet verdragen. Patienten zullen ramucirumab (IMC-1121B) plus best supportive care (BSC) of placebo met BSC krijgen.

Secunadire doelen zijn het evaluren van:

- * Progressie-vrije overleving
- * Beste objectieve response rate (ORR)
- * tijd tot radiographische progressie
- * Patient-gerapporteerde uitkomst maten van ziekte-specifieke symptomen en gezondheids gerelateerde kwaliteit van leven.
- * veiligheidsprofiel van ramucirumab
- * Ramucirumab serum concentraties
- * Pharmacodynamiek van ramucirumab
- * Immunogeniciteit van ramucirumab

Onderzoeksopzet

Dit is a fase 3 multicenter, gerandomiseerde, dubbel-blind, placebo-gecontroleerde studie om de veiligheid en effectiviteit van DP plus BSC te vergelijken met placebo plus BSC.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Groep A: elke 2 weken intraveneuze Ramucirumab toediening met een dosis van of 8 mg/kg,

in combinatie met de beste ondersteunende zorg. Groep B: elke 2 weken intraveneuze Placebo (histidine buffer) toediening in combinatie met de best ondersteunende zorg. Randomisatie groep A: groep B is 1:1

Inschatting van belasting en risico

zie sectie E9

Contactpersonen

Publiek

ImClone LLC

ImClone Drive 33
Branchburg NJ 08876
US

Wetenschappelijk

ImClone LLC

ImClone Drive 33
Branchburg NJ 08876
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)

- * De patient is ouder dan 18 jaar
- * De patient heeft een Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS) van 0 or 1.
- * De patient heeft een Child-Pugh score van 9 (Child-Pugh A or B [B7 or B8])
- * De patient heeft een Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) stage C bij randomisatie. Een patient met BCLC stage B zou geschikt kunnen mits aan bepaalde voorwaarden wordt voldaan (zie protocol voor details)
- * De patient heeft een diagnosis van HCC (fibrolamellar carcinoma buitengesloten) gebaseerd op histopathologische of cytologische bevindingen; of bij geen histologische bevindingen moet 1 van de volgende observaties zijn gedaan: - kinische, laboratorium of radiografische bevindingen die de diagnose van liver cirrhosis bevestigen. - de patient heeft een lever lesie van minstens 2 cm met karakteristieke vaatgroei waargenomen dmv CT scan of MRI met gadolinium.
- * De patient heeft minstens 1 meetbare of evalueerbare lesie die levensvatbaar is (i.e. gevasculariseerd), en welke niet eerder behandeld is met locoregionale therapie. Een lesie die eerder is behandeld voldoet als meetbare of evalueerbare lesie als er aantoonbare progressie is na de locoregionale therapie.
- * De patient is eerder behandeld met sorafenib en is gestopt met sorafenib behandeling minstens 14 dagen voor randomisatie. Dit omvat patienten: - met radiografisch vastgestelde ziekte progressie tijdens of na stoppen met sorafenib therapie - die met sorafenib gestopt zijn door een adverse drug reaction (vermoeidheid, hand-voet syndroom, huidschilfering/huiduitslag, diarree, herstellende lever disfunctie, abdominale pijn, anorexia, of leukopenie), na dosis verlaging van 1 to 2 levels en BSC.
- * De patient heeft sorafenib gekregen als de meest recente systemische therapeutische interventie. Alle hepatische locoregionale therapie (inclusief bestraling, chirurgie, hepatische arteriele embolisatie, chemoembolisatie, radiofrequency ablatie, cryoablatie, percutaneous ethanol injectie) die zijn toegediend voor de sorafenib behandeling zijn toegestaan, maar niet na sorafenib behandeling. Bestraling van metastases (bv, bot) na sorafenib therapie is toegestaan.
- * De patient heeft een Grade * 1 volgens de National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 4.02 (NCI-CTCAE v 4.02) van alle klinisch significante toxische effecten van eerdere locoregionale therapie, chirurgie, chemoembolisatie, en andere anticancer therapie, inclusief sorafenib.
- * De patient heeft voldoende orgaan functie zie voor gedetailleerde eisen protocol pg 37
- * De patient's urine eiwitanalyse is * 1+ gemeten via dipstick of routine urinalysis. Als urine dipstick of routine analysis * 2+ proteinuria aantoonde, moet er een 24-uurs urine sample verzameld worden; een uitslag < 1000 mg eiwit voldoet voor deelname. ;*Patienten met een "Child-Pugh" klasse A score mogen meedoen, mits zij geen voorgeschiedenis hebben van leverencefalopathie of Klinische ascites.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. De patient heeft een grote operatie ondergaan binnen 28 dagen voor randomisatie of heeft een CVAD plaatsing gehad binnen 7 dagen voor randomisatie.
2. De patient heeft hepatische locoregionale therapie ondergaan (inclusief bestraling, chirurgie, hepatische arteriale embolisatie, chemoembolisatie, radiofrequency ablatie, cryoablatie, of percutaneuze ethanol injectie) binnen 28 dagen voor randomisatie
3. De patient is bestraald aan een nonhepatische (vb, bot) plaats van het lichaam binnen 14 dagen voor randomisatie.
4. De patient is behandeld met sorafenib binnen 14 dagen voor randomisatie
5. De patient is behandeld met een experimenteel geneesmiddel binnen 28 dagen voor randomisatie.
6. De patient is eerder behandeld met een systemische therapie met vasculaire endothele groei factor (VEGF) remmer of vasculaire endothele groei factor receptor (VEGFR) remmer (inclusief experimentele geneesmiddelen) gehad anders dan sorafenib voor behandeling van HCC.
7. De patient heeft fibrolamellar carcinoma.
8. De patient heeft een tranfusie, bloed component preparaat, erythropoietine, albumine preparaat, of granulocyte colony-stimulating factors (G-CSF) ontvangen binnen 14 dagen voor randomisatie
9. De patient gebruikt therapeutische antistolling met warfarine, low-molecular-weight heparine, or gelijksoortige middelen. Patienten die prophylactische, low-dose antistolling therapie hebben, kunnen deelnemen als aan de coagulatie parameters in de inclusie criteria wordt voldaan (INR * 1.5)
10. De patient wordt behandeld met nonsteroidal anti-inflammatory agents (NSAIDs, eg, indomethacin, ibuprofen, naproxen, nimesulide, celecoxib, etoricoxib, or similar agents) of andere antiplatelet middelen (eg, clopidogrel, ticlopidine, prasugrel, dipyridamole, picotamide, indobufen, anagrelide, triflusal). Aspirine (ASA) dosering tot 100 mg/das is toegestaan.
11. De patient heeft symptomatische congestive heart failure, instabiele angina pectoris, of symptomatische of slechte gecontroleerde hartritme stoornissen.
12. De patient heeft een voorgeschiedenis van arteriele thrombose, inclusief myocard infarct, instabiele angina, cerebrovasculaire accident (CVA), of transient ischemic attack (TIA), 6 maanden voor randomisatie.
13. De patient heeft niet goed gecontroleerde arteriele hypertensie * 150 / * 90 mm Hg ondanks standaard behandeling.
14. De patient heeft een voorgeschiedenis van een Grade 3-4 gastrointestinale bloeding of een episode van een spataderlijke bloeding in de 3 maanden voor randomisatie welke een transfusie, endoscopische of operatieve ingreep vereiste (patienten met een episode van een levensbedriegende bloeding 3 maanden voor randomisatie zijn uitgesloten, onafhankelijk of ze een transfusie of ingreep hebben gehad).
15. De patient heeft esofagale or maag spataderen welke directe behandeling eisen (eg, banding, sclerotherapie) of hebben een hoog bloedings risico volgens de mening van de

onderzoeksarts of geconsulteerde gastroenteroloog of hepatoloog. Patienten met symptomen van portale hypertensie (inclusief splenomegalie) of een voorgeschiedenis van een spataderlijke bloeding moeten een endoscopisch evaluatie hebben ondergaan 3 maanden voor randomisatie. Patienten met symptomen van portale hypertensie kunnen deelnemen als de endoscopische evaluatie aantoont dat de esofagale of maag spataderen directe interventie nodig is of er een hoog risico op bloedingen bestaat, maar deze patienten moeten ondersteunende therapie ontvangen (eg, beta blocker therapie) volgens de institutionele standaard en klinische richtlijnen tijdens studiedeelname. Verder endoscopische onderzoek tijdens studie deelname worden gedaan op aanraden van de geconsulteerde gastroenteroloog of hepatoloog.

16. De patient heeft een centraal zenuwstelsel (CZS) metastase of carcinomateuze meningitis.

17. De patient heeft een ernstige ziekte of medische conditie, inclusief maar niet gelimiteerd tot de volgende:

- a. bekende human immunodeficiency virus (HIV) infectie of AIDS-gerelateerde ziekte;
- b. Actieve of ongecontroleerde klinische ernstige infectie (patienten met chronische virale hepatitis kunnen deelnemen);
- c. Klinische symptomen van acute hepatitis;
- d. Andere acute of chronisch medische of psychiatrische aandoeningen of laboratorium bevindingen welke het met studie deelname of onderzoekmedicatie gerelateerde risico vergroten, of welke de studie resultaten kunnen beïnvloeden, en die volgens het oordeel van de onderzoeker de patient niet geschikt maakt voor studiedeelname;
- e. Ongecontroleerde thrombotische of bloeding ziektes;
- f. Electieve of geplande operatie tijdens de duur van de studie;
- g. medisch ernstige of niet herstellende wond, zweer of botbreuk binnen de 28 dagen voor randomisatie;
- h. Een voorgeschiedenis van allergie of hypersensitiviteit tegen MAb behandeling of tegen de gebruikte componenten in het ramucirumab DP preparaat;
- i. Enig ander ernstige ongecontroleerde medische ziekte volgens het oordeel van de onderzoeker.

18. De patient is zwanger (bevestigd door een serum beta human chorionic gonadotropin [*-HCG] test) of geeft borstvoeding.

19. De patient heeft een voorgeschiedenis van maligniteit met uitzondering van basal of squamous cell huid kanker en/of in situ carcinoma van de cervix, of andere solide tumoren die curatief zijn behandeld, en waarvoor een recidief is vastgesteld in de 2 jaar voor randomisatie.

20. De patient heeft een levertransplantatie ondergaan.

21. De patient heeft moeilijk behandelbare ascites of encephalopathie

22. De patient neemt deel aan een ander experimenteel onderzoek. Patienten die deelnemen aan een observationele studies of surveys kunnen deelnemen aan de studie.;23. de patient heeft een "Child-Pugh" klasse B score.;24. de patient mag niet meer deelnemen aan de studie wanneer er leverencefalopathie en/of HRS heeft plaats gevonden. Na beëindiging van het onderzoeksgeneesmiddel voor een van deze 2 redenen is het opnieuw behandelen met het onderzoeksgeneesmiddel niet toegestaan.

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:	12-06-2012
Aantal proefpersonen:	10
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Ramucirumab
Generieke naam:	nvt

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-12-2011
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-01-2012
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	

Datum:	16-02-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-08-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-10-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-01-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-01-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-07-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-07-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-08-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-08-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

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	EUCTR2010-019318-26-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01140347
CCMO	NL37954.018.11