

Een fase 2, open-label, multicentrisch, gerandomiseerd onderzoek waarin tivozanib in combinatie met mFOLFOX6 wordt vergeleken met bevacizumab in combinatie met mFOLFOX6 bij proefpersonen met gemetastaseerde colorectale kanker (mCRC) in stadium IV

Gepubliceerd: 21-02-2012 Laatste bijgewerkt: 26-04-2024

Primair Het vergelijken van de progressievrije overleving (PFS) tussen tivozanib in combinatie met mFOLFOX6 en bevacizumab in combinatie met mFOLFOX6 op basis van de radiologische beoordeling van de tumor door de onderzoeker. Secundair •...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON39372

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

4130-CL-0201

Aandoening

- Maagdarmselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

Darmkanker, Gemetastaseerde colorectale kanker (mCRC)

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Astellas Pharma
Overige ondersteuning: Farmaceutische industrie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Bevacizumab, Metastatische darmkanker, Stadium IV, Tivozanib

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire doeltreffendheidsanalyse: mediane progressievrije overleving (PFS).

PFS is gedefinieerd als de tijd vanaf de randomisatie tot radiologische progressie geëvalueerd door de onderzoeker of overlijden door om het even welke oorzaak. PFS zal worden vergeleken tussen twee behandelingsgroepen .

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire doeltreffendheidsanalyses: objectief responscijfer (ORR), progressievrije overleving (PFS) op basis van onafhankelijk radiologisch onderzoek (IRR), algemene overleving (OS), tijd tot falen van de behandeling (TTF) en duur van de respons (DoR) zullen worden vergeleken tussen de twee behandelingsgroepen.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Metastatische colorectale kanker (mCRC) is de derde meest gediagnosticeerde kanker in mannen, de tweede gediagnosticeerde kanker in vrouwen en de tweede meestvoorkomende doodsoorzaak van kanker in Europa. Dit aantal stijgt alleen nog maar.

De Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) route is een duidelijke signaleringsroute waarvan bekend is dat deze vereist is voor de normale ontwikkeling van de vasculatuur en voor de pathologische angiogenese welke samengaat met kanker en andere ziektes.

Tivozanib heeft aangetoond actief te zijn op alle 3 de VEGF receptoren. Tivozanib gaat de ontwikkeling van nieuwe bloedvaten tegen. Het gebruik van Tivozanib samen met mFOLFOX6 zou ervoor kunnen zorgen dat de kankercellen stoppen met groeien.

Doel van het onderzoek

Primair

Het vergelijken van de progressievrije overleving (PFS) tussen tivozanib in combinatie met mFOLFOX6 en bevacizumab in combinatie met mFOLFOX6 op basis van de radiologische beoordeling van de tumor door de onderzoeker.

Secundair

- Progressievrije overleving (PFS) gebaseerd op een onafhankelijke radiologische controle (Independent Radiological Review, IRR)
- Algemene overleving (OS)
- Objectief responscijfer (ORR)
- Duur van de respons (DvR)
- Tijd tot falen van de behandeling (TTF)
- Gezondheidsgerelateerde levenskwaliteit (HRQoL)
- Veiligheid en verdraagbaarheid
- Het beoordelen van relaties die het responsniveau op tivozanib/mFOLFOX6 vs. bevacizumab/mFOLFOX6 eventueel kunnen voorspellen
- Lactaatdehydrogenase (LDH)
- Vasculaire endotheliale groeifactor (VEGF) A, C, D
- CD68 en myeloïde-afgeleide gen-signatuur (MGS)
- In serum oplosbare cytokinen

Verkenkend

- Blootstelling aan tivozanib en relatie tot de klinische uitkomst
- Farmacogenomische evaluatie van de associatie van genvarianties in het gastheer-DNA en respons (veiligheid, verdraagbaarheid, farmacokinetiek en doeltreffendheid) na behandeling met elk behandelingsregime
- Farmacogenomische verkennende relatie tussen dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) en thymidylaatsynthase (TS) enerzijds en toxiciteit en doeltreffendheid anderzijds
- Evaluatie van de associatie van de hypoxie multigen-signatuur en klinische respons
- Het verband tussen verandering in tumorgrootte en resultaat van PFS/OS

Onderzoeksopzet

Dit is een fase 2, open-label, multicentrisch, gerandomiseerd onderzoek waarin tivozanib in combinatie met mFOLFOX6 wordt vergeleken met bevacizumab in combinatie met mFOLFOX6 als eerstelijnsbehandeling bij gemetastaseerde colorectale kanker (mCRC) in stadium IV. Er zijn twee behandelingsgroepen: Groep A (tivozanib/mFOLFOX6) en groep B (bevacizumab/mFOLFOX6).

Onderzoeksproduct en/of interventie

Tivozanib zal oraal worden toegediend in een dosis van 1,5 mg daags, te starten op dag 1 van elke cyclus gedurende 21 dagen, gevolgd door 7 dagen zonder behandeling. Eén cyclus zal gedefinieerd worden als 28 dagen. Bevacizumab zal om de 2 weken worden toegediend als een intraveneuze infusie in een dosis van 5 mg/kg, te beginnen op dag 1 van cyclus 1. De proefpersonen zullen in elke behandelingscyclus 2 behandelingen met bevacizumab krijgen, op dag 1 en op dag 15. Alle proefpersonen zullen om de 2 weken chemotherapie met mFOLFOX6 krijgen, te starten op dag 1 van cyclus 1. De proefpersonen zullen 2 behandelingen met mFOLFOX6 krijgen in elke behandelingscyclus, op dag 1 en op dag 15. Het regime met mFOLFOX6 staat hieronder beschreven: Oxaliplatine: Dag 1 en dag 15 • 85 mg/m² IV-bolus in 500 ml D5W over 2 uur Leucovorin calcium: Dag 1 en dag 15 • 400 mg/m² IV-bolus in 500 ml D5W over 2 uur (mag samen met oxaliplatine worden toegediend via een afzonderlijke IV-lijn) Fluorouracil-bolus: Dag 1 en dag 15 • 400 mg/m² IV-bolus over 5-15 minuten Fluorouracil-infusie: Dag 1-3 en dag 15-17 • 2400 mg/m² continue IV-infusies via infusiepomp over 46-48 uur of infusie duur volgens institutionele richtlijnen

Inschatting van belasting en risico

Tivozanib is al onderzocht bij verschillende onderzoeken waaraan mensen meededen. De meest gemelde bijwerking bij tivozanib-gebruikers bestond uit een hoge bloeddruk.

Het onderzoeksmiddel Tivozanib kan de volgende bijwerkingen hebben:

*opgetreden bij >5% van de gebruikers: • Hoge bloeddruk • Heesheid (een schorre stem) • Vermoeidheid of zwakte • Diarree • Kortademigheid • Misselijkheid • Afwijkende waarden bij urineonderzoek die kunnen duiden op nierproblemen • Zweren in het mondslijmvlies of andere slijmvliezen • Hoofdpijn • Geen zin in eten hebben • Rode of pijnlijke/gezwollen handen en voeten of blaarvorming op de handen en voeten • Overgeven • Gewichtsverlies • Gewrichtspijn • Huiduitslag • Afwijkende waarden bij schildklieronderzoek die samen kunnen hangen met symptomen als vermoeidheid, gewichtstoename en het koud hebben • Bloedingen (bloedneuzen, het ophoesten van bloed, bloed in de urine en andere typen bloedingen)

*opgetreden bij 2%-5% van de gebruikers: • Hartaanval en beroerte

*opgetreden bij <2% van de gebruikers: • Bloedstolsels in uw aderen • Pijn in uw borst als gevolg van een verminderde bloedtoevoer naar uw hart • Dehydratie (als gevolg van overgeven en/of diarree) • Het hart is niet in staat bloed naar behoren rond te pompen (Congestief Hartfalen), wat zwakheid, vermoeidheid,

vasthouden van vocht en vochtophoping in de longen met kortademigheid tot gevolg kan veroorzaken. Dit kan ernstig of levensbedreigend zijn.

Andere bijwerkingen opgetreden bij minder dan 2% van de gebruikers welke niet verwacht zijn bij het gebruik van Tivozanib, maar gezien zijn bij vergelijkbare middelen: • Darmperforatie • Veranderingen in lever tests wat op leverproblemen kan duiden

Bij een kleine groep patiënten is het gebruik van tivozanib gecombineerd met chemotherapie in de vorm van mFOLFOX6. De meest voorkomende bijwerkingen bestonden uit misselijkheid, vermoeidheid, overgeven, en kramp of een doof en tintelend gevoel in de handen of voeten, in veel gevallen als reactie op kou.

Onderzoeken tijdens het onderzoek (de hoeveelheid aan onderzoeken is afhankelijk van de duur van de patiënt in de studie):

- * 6x ECG (screening, cyclus 1 D1+15 en cyclus 2 D15 (2x), einde behandeling)
- * 1x (bewaarde) tumorbiopsie
- * lichamelijk onderzoek en lichaamsfuncties (screening, dag 1 en 15 van iedere cyclus, einde behandeling)
- * urine-analyse (screening, dag 1 en 15 van iedere cyclus (m.u.v cyclus 1; alleen dag 15), einde behandeling)
- * CT/MRI scan (screening, dag 15 van iedere cyclus (m.u.v. cyclus 1), einde behandeling, vervolgonderzoeken)
- * FACT-C-, de FCSI- en de EQ-5D-vragenlijst (screening, dag 1 van iedere cyclus (m.u.v. cyclus 1), einde behandeling)

Contactpersonen

Publiek

Astellas Pharma

Sylviusweg 62
Leiden 2333 BE
NL

Wetenschappelijk

Astellas Pharma

Sylviusweg 62
Leiden 2333 BE
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)

1. De proefpersoon is een man of vrouw van 18 jaar of ouder.
2. De proefpersoon heeft histologisch of cytologisch bevestigde mCRC waarvoor de chemotherapie met bevacizumab/mFOLFOX6 naar de mening van de onderzoeker de geschikte behandeling zou zijn.
3. De proefpersoon heeft minstens één meetbare laesie volgens de RECIST 1.1. Een laesie waarvoor eerder radiotherapie is gegeven telt alleen als target laesie indien er progressie is opgetreden sinds de radiotherapie zoals bevestigd door onderzoek van hoofdonderzoeker of radioloog.
4. De proefpersoon heeft geen eerdere systemische chemotherapie gekregen voor colorectale kanker in een gevorderd stadium; geen fluorouracil bevattende adjuvanttherapie in de afgelopen 6 maanden.
5. De proefpersoon heeft een ECOG-prestatiestatus (Eastern Cooperative Oncology Group) van 0 of 1.
6. Vrouwelijke proefpersonen moeten aan een van de volgende voorwaarden voldoen:
 - post-menopausaal (gedefinieerd als minstens 1 jaar zonder menstruatie) voor screening of
 - pre-menarchaal voor screening, of
 - gedocumenteerde chirurgisch steriel of status post hysterectomie (minstens 1 maand voor screening) of,
 - indien vruchtbaar, moet een negatieve bloed of urine zwangerschapstest hebben bij screening en moet een geschikt anticonceptiemiddel gebruiken.
7. Mannelijke proefpersonen en hun vrouwelijke echtgenoten/partners die kinderen kunnen krijgen moeten een geschikt anticonceptiemiddel gebruiken bestaande uit twee vormen van geboorteregeling (een van de twee moet een barriere methode zijn) te starten bij screening tot minstens 90 dagen na de laatste dosis onderzoeksgeneesmiddel.
8. Vrouwelijke proefpersonen mogen geen borstvoeding geven bij screening of gedurende de studieperiode en tot 90 dagen na laatste inname onderzoeksgeneesmiddel.
9. Vrouwelijke proefpersonen mogen geen eicellen doneren bij screening of gedurende de

studieperiode en tot 90 dagen na laatste inname onderzoeksgeneesmiddel.

10. Mannelijke proefpersonen mogen geen sperma doneren bij screening of gedurende de studieperiode en tot 90 dagen na laatste inname onderzoeksgeneesmiddel.

11. Proefpersoon gaat ermee akkoord dat hij niet meedoet met een andere onderzoeksstudie gedurende de periode dat hij het onderzoeksgeneesmiddel gebruikt.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. De proefpersoon heeft eerder reeds VEGF-gerichte therapie gekregen waaronder VEGF-antilichaam (bv. bevacizumab), VEGF-receptor tyrosinekinaseremmer (bv. sorafenib, axitinib, pazopanib enz.), VEGF-TRAP (bv. aflibercept) of een ander middel of experimenteel middel dat zich richt op het VEGF-pad.
2. De proefpersoon heeft primaire maligniteiten van het centraal zenuwstelsel (CZS) of metastasen in het CZS; proefpersonen met reeds eerder behandelde hersenmetastasen zullen worden toegelaten indien de hersenmetastasen gedurende minstens 3 maanden na een eerdere behandeling (radiotherapie of een operatie) stabiel gebleven zijn zonder behandeling met steroïden.
3. De proefpersoon heeft een van de volgende hematologische afwijkingen: • Hemoglobine $\geq 9,0$ g/dl (90 g/L, 5.5854 mmol/L) • ANC < 2000 per mm^3 • Aantal bloedplaatjes < 100.000 per mm^3 • PT of PTT $> 1,5 \times \text{ULN}$
4. De proefpersoon heeft een van de volgende afwijkingen in de serumchemie: • Totale bilirubine $> 1,5 \times \text{ULN}$ (of $> 2,5 \times \text{ULN}$ voor proefpersonen met syndroom van Gilbert) • AST of ALT $> 2,5 \times \text{ULN}$ (of $> 5 \times \text{ULN}$ voor proefpersonen met levermetastasen) • Alkaline fosfatase $> 2,5 \times \text{ULN}$ (of $> 5 \times \text{ULN}$ voor proefpersonen met lever- of botmetastasen) • Serumalbumine $< 2,0$ g/dl • Creatinine $> 1,5 \times \text{ULN}$ (of berekende creatinineklaring < 60 ml/min/1,73 m²) • Proteïnurie $> 2+$ met de urineteststrook; eiwitten hoger dan 2+ moet een 24-uurs urineopvang hebben met minder dan 2 gm/24 uur
5. De proefpersoon heeft een belangrijke cardiovasculaire aandoening.
6. De proefpersoon heeft belangrijke trombo-embolische of vasculaire aandoeningen binnen 6 maanden vóór toediening van de eerste dosis onderzoeksgeneesmiddel.
7. De proefpersoon heeft een niet-genezende wonde, botfractuur of huidzweer.
8. De proefpersoon is niet voldoende hersteld van een eerdere heelkundige ingreep of van een zware operatie binnen 4 weken vóór toediening van de eerste dosis onderzoeksgeneesmiddel of er moet een zware operatie plaatsvinden in de loop van het onderzoek.
9. De proefpersoon heeft een voorgeschiedenis van belangrijke gastro-intestinale (GI) toxiciteit, diarree of stomatitis in de afgelopen 6 weken.
10. De proefpersoon heeft een actieve maagzweer, inflammatoire darmziekte, colitis ulcerosa of een andere aandoening van het maag-darmstelsel met een verhoogd risico van perforatie.
11. De proefpersoon heeft een voorgeschiedenis van abdominale fistels, gastro-intestinale perforatie of intra-abdominaal abces binnen 4 weken vóór toediening van de eerste dosis onderzoeksgeneesmiddel.
12. De proefpersoon heeft een ernstige/actieve infectie of een infectie waarvoor antibiotica nodig zijn.

13. De proefpersoon heeft belangrijke bloedingsziekten binnen 6 maanden vóór toediening van de eerste dosis onderzoeksgeneesmiddel.
14. De proefpersoon heeft momenteel een actieve tweede primaire maligniteit, inclusief hematologische maligniteiten (leukemie, lymfoom, multipel myeloom enz.), buiten niet-melanome huidkankers, niet-gemetastaseerde prostaatkanker, carcinoom in situ van de baarmoederhals en ductaal of lobulair carcinoom in situ van de borst. De proefpersoon wordt niet beschouwd als een proefpersoon met een actieve maligniteit indien de antikankerbehandeling afgerond is en de proefpersoon gedurende > 5 jaar ziektevrij is geweest.
15. De proefpersoon heeft een voorgeschiedenis van allergische reacties op of intolerantie voor bestanddelen van een vergelijkbare chemische of biologische samenstelling als 5-fluorouracil, een voorgeschiedenis van overgevoeligheid van graad 3 op oxaliplatine, een voorgeschiedenis van allergische reactie op foliumzuur.
16. De vrouwelijke proefpersoon is zwanger of geeft borstvoeding.
17. De proefpersoon heeft een gekende voorgeschiedenis van een genetische of verworven immuunonderdrukkende ziekte, waaronder humaan immunodeficiëntievirus (hiv); proefpersonen die immuunonderdrukkende middelen nemen voor een orgaantransplantatie.
18. De proefpersoon kan geen pillen inslikken, heeft malabsorptiesyndroom of een gastro-intestinale aandoening die de absorptie van tivozanib sterk zou beïnvloeden, een zware resectie van de maag of de dunne darm of een gastric bypass.
19. De proefpersoon heeft een ongecontroleerde neuropsychiatrische aandoening of een veranderde mentale status waardoor geïnformeerde toestemming of de nodige tests niet mogelijk zijn.
20. De proefpersoon heeft perifere neuropathie $\geq$ graad 2.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 06-02-2013
Aantal proefpersonen: 17
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Tivozanib hydrochloride monohydraat
Generieke naam: -

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-02-2012
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-07-2012
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-12-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-01-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-02-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-05-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-06-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-07-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-08-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-10-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-03-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-04-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-06-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-06-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-07-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

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	EUCTR2011-003502-24-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01478594
CCMO	NL38959.042.12