

Gerandomiseerde fase II studie voor de evaluatie van de effectiviteit van FOLFOX alleen, FOLFOX plus bevacizumab en FOLFOX plus panitumumab als perioperatieve behandeling van patiënten met operabele levermetastasen van het wilde type KRAS colorectale kanker

Gepubliceerd: 22-01-2013 Laatste bijgewerkt: 25-04-2024

Primaire doelstelling: een toename detecteren van de progressievrije overleving (PFS*, zie hoofdstuk 7.3.6) na 1 jaar in elke arm van de studie (mFOLFOX6 + bevacizumab of panitumumab) vergeleken met de arm met alleen mFOLFOX6 als perioperatieve...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Metastasen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON39488

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

BOS 2

Aandoening

- Metastasen

Synoniemen aandoening

lever kanker, leveruitzaaiingen

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: European Organisation for Research in Treatment of Cancer (EORTC)

Overige ondersteuning: EORTC

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: bevacizumab, FOLFOX, operabele lever metastasen, Panitumumab

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt van deze proef is de progressievrije overleving na 1 jaar (PFS*). De secundaire eindpunten zijn de pathologische responsgraad (zie hoofdstuk 7 voor de definitie) en zijn correlatie met de ziektevrije overleving (DFS), de resectiegraad, de responsgraad, de PFS*, de algemene overleving en de veiligheid.

De pathologische respons zal door een centraal referentielaboratorium worden bepaald.

Definitie van progressievrije overleving (Progression Free Survival, PFS*)

In deze proef wordt een aangepaste definitie van progressievrije overleving gebruikt voor het primaire eindpunt. Men gebruikt deze gewijzigde definitie van PFS om de tijd tot falen van de volledige behandelingsstrategie (preoperatieve behandeling, chirurgie en postoperatieve behandeling) beter te kunnen beoordelen. De vergelijking tussen de behandelingsarmen zal met deze definitie conservatiever zijn, aangezien het vermijden van een snelle progressie tijdens

de preoperatieve behandeling op zich niet tot uiting zal komen in verschillen in de PFS*.

De PFS* zal als volgt worden beoordeeld:

- bij patiënten met R0 of R1 resectie van de levermetastase, zal de PFS* worden beschouwd als de tijd van de randomisatie tot de datum van de eerste terugval/progressie na de chirurgie of tot de datum van het overlijden, afhankelijk van welke eerder optreedt.
- bij patiënten met niet-gereseceerde metastasen of R2 chirurgie, zal de PFS* worden beschouwd als de tijd van de randomisatie tot de datum van de progressie van de ziekte (ongeacht of deze voor of na de geplande datum van de chirurgie optreedt) of tot de datum van het overlijden, afhankelijk van welke eerder optreedt. Het ontbreken van resectie op zich zal niet als een voorval voor de PFS* worden beschouwd.

Opmerking: indien tijdens de chirurgie een progressie wordt vastgesteld, zal ze niet als een voorval voor de PFS* worden beschouwd (aangezien men niet kan bepalen of de ziekte inderdaad een progressie heeft gekend, of de ziektestatus in de initiële beeldvorming werd onderschat). Het is mogelijk dat bepaalde letsels, zoals peritoneale carcinomatose of kleine oppervlakkige levermetastasen bij de start al aanwezig zijn maar niet in de beeldvorming zichtbaar zijn. Men moet de progressie door middel van beeldvorming beoordelen/bevestigen (zie de overzichtstabel 6.5), zodat men voor alle beoordelingen dezelfde methode zal gebruiken.

Indien de behandelende arts bovendien een tweedelijsbehandeling start (bv. vanwege progressie op het ogenblik van de chirurgie of symptomatische

progressie) moet men een bevestiging met beeldvorming trachten te krijgen, maar de datum van het begin van een tweedelijsbehandeling zal hoe dan ook als een progressie worden beschouwd.

Secundaire uitkomstmaten

De pathologische responsgraad beoordelen en een toename detecteren van belangrijke pathologische responsgraad tussen de arm met alleen mFOLFOX6 en elke arm van de studie. Andere doelstellingen zijn de correlatie tussen de pathologische responsgraad en de ziektevrije overleving (DFS), de resectiegraad, de responsgraad, PFS*, de algemene overleving en de veiligheid.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De huidige standaard behandeling voor patienten met een niet operabel gemetastaseerd colorectale kanker is gebaseerd op een combinatie van chemotherapie and target therapie (ref 10). Cetuximab, bevacizumab and panitumumab zijn de enige geregistreerde target medicatie, gewoonlijk gebruikt in combinatie met chemotherapie, die relatief hoge reponse rates laten zien, met helaas weinig effect op de overleving.

Retrospectieve analyses onder gerandomiseerde klinische trials suggereren dat anti-EGFR monoclonool antilichamen, zoals panitumumab, niet effectief zijn in de behandeling van patienten met mCRC containing KRAS mutations. In deze onderzoeken kregen patienten de standaard behandeling en werden gerandomiseerd tussen een anti-EGFR antilichaam of geen behandeling. In alle onderzoeken, werden testen gebruikt om KRAS mutaties te ontdekken in codon 12 ov 13.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling: een toename detecteren van de progressievrije overleving (PFS*, zie hoofdstuk 7.3.6) na 1 jaar in elke arm van de studie (mFOLFOX6 + bevacizumab of panitumumab) vergeleken met de arm met alleen mFOLFOX6 als perioperatieve behandeling van resectabele levermetastase van wilde type

Kirsten rat sarcoma viraal oncogeen homoloog (KRAS) colorectale kanker (CRC).

Secundaire doelstelling: de pathologische responsgraad beoordelen en een toename detecteren van belangrijke pathologische responsgraad tussen de arm met alleen mFOLFOX6 en elke arm van de studie. Andere doelstellingen zijn de correlatie tussen de pathologische responsgraad en de ziektevrije overleving (DFS), de resectiegraad, de responsgraad, PFS*, de algemene overleving en de veiligheid.

Onderzoeksopzet

Dit is een open label, gerandomiseerde, multicenter 3-armige late fase II studie.

Arm A: gemodificeerd FOLFOX6 voor en na chirurgie

Arm B: gemodificeerd FOLFOX6 + Bevacizumab voor en na chirurgie

Arm C: gemodificeerd FOLFOX6 + Panitumumab voor en na chirurgie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Arm A: mFOLFOX6 (standaard) + chirurgie - mFOLFOX6 (cyclus van 2 weken): Oxaliplatin 85 mg/m² iv D1, Folinezuur 400 mg/m² (DL vorm) of 200 mg/m² (L vorm) D1, 5-FU 400 mg/m² bolus D1 en vervolgens 5-FU 2400 mg/m² als continue infusie gedurende 46u. Arm B = mFOLFOX6 + Bevacizumab (experimenteel) + chirurgie - mFOLFOX6 plus Bevacizumab 5 mg/kg D1 om de 2 weken Arm C = mFOLFOX6 + Panitumumab (experimenteel) + chirurgie - mFOLFOX6 plus Panitumumab 6 mg/kg D1 om de 2 weken De perioperatieve behandeling bestaat uit een totaal van 12 cyclussen van de studiebehandeling (6 cyclussen voor en 6 cyclussen na de chirurgie), die volgens de planning elk 12 weken zullen duren. De chirurgie moet worden uitgevoerd binnen 2 tot 4 weken na het einde van de laatste cyclus van de preoperatieve chemotherapie. Voor de naar arm B gerandomiseerde patiënten, zal bevacizumab achterwege worden gelaten in de zesde cyclus, dus de cyclus die aan de chirurgie voorafgaat.

Inschatting van belasting en risico

- intake gesprek
- doornemen patienteninformatie
- evt. toevoeging targeted antibodies aan standaard chemotherapie
- evt. bijwerkingen zoals bekend

Contactpersonen

Publiek

European Organisation for Research in Treatment of Cancer (EORTC)

Av. de Meunier 83/11
Brussel B-1200
BE

Wetenschappelijk

European Organisation for Research in Treatment of Cancer (EORTC)

Av. de Meunier 83/11
Brussel B-1200
BE

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)

- Histologisch aangetoonde CRC met 1 tot 8 metachrone of synchrone levermetastasen die als volledig resectabele worden beschouwd. (Gedefinieerd in sectie 5.5).
- De primaire tumor (of levermetastase) van de CRC moet KRAS status "wilde type" zijn.
- De patiënten moeten ten minste 4 weken voor de randomisatie een volledige resectie (R0) van de primaire tumor hebben ondergaan. Of voor patiënten met synchrone metastasen kan de primaire tumor geresecteerd worden (R0) op hetzelfde ogenblik als de levermetastase indien: de patiënt een niet-obstructieve primaire tumor heeft en in staat is om (3-4 maanden) voor de chirurgie preoperatieve chemotherapie te ontvangen.
- Hepatische ziekte meetbaar met Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST versie 1.1)
- Geen aanwijzingen voor extrahepatische metastase (van de CRC).

- De patiënten moeten 18 jaar of ouder zijn.
- Een Wereld Gezondheidsorganisatie (WHO) prestatiestatus van 0 of 1.
- Geen eerdere chemotherapie voor metastatische ziekte of chirurgische behandeling (bv. chirurgische resectie of radiofrequentie ablatie) voor levermetastase. Radiotherapie alleen is toegelaten als behandeling voor of na het protocol.
- Eerdere adjuvante chemotherapie voor de primaire CRC is toegelaten indien ze ten minste 12 maanden voor de opname in deze studie werd voltooid.
- Geen belangrijke chirurgische procedure, open biopsie of significant traumatisch letsel binnen 4 weken voor de randomisatie.
- Alle volgende tests moeten binnen 4 weken voor de randomisatie worden uitgevoerd:
 - Absolute neutrofielentelling $\geq 1,5 \times 10^9/L$, bloedplaatjes $\geq 100 \times 10^9/L$, hemoglobine $\geq 9 \text{ g/dL}$ en telling van de witte bloedcellen (WBC) $\geq 3 \times 10^9/L$.
 - Serumcreatinine $\leq 1,5$ maal de bovengrens van normaal (ULN) (om ernstige nierschade uit te sluiten); geen significant proteïnurie (urineproteïne $< 1\text{g}/24$ uur urineverzameling) OF urineproteïne/creatinine verhouding $< 1,0$ OF $1+$ proteïnurie op urinedipstick.
 - Ontbreken van belangrijke leverinsufficiëntie (bilirubine $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ en aspartaat aminotransferase (ASAT) en alanine aminotransferase (ALAT) $\leq 5 \times \text{ULN}$).
 - Magnesium $\geq$ ondergrens van normaal (LLN)
- Patiënten met een bufferbereik van de normale waarden van $\pm 5\%$ voor hematologie en $\pm 10\%$ voor biochemie zijn aanvaardbaar. Dit geldt niet voor nierfunctie, met inbegrip van creatinine.
- Geen eerdere blootstelling aan op epidermale groeifactor receptor (EGFR) of vasculaire endotheliale groeifactor receptor (VEGF/VEGFR) gerichte therapie in de voorbije 12 maanden.
- Geen regelmatig gebruik van aspirine of andere niet-steroïdale ontstekingsremmers.
- Geen hemorragische diathese (bv. hemoptyse van $\geq 1/2$ theelepel of 2,5 ml), coagulopathie of noodzaak van toediening van anticoagulant(en) in volledige dosis.
- Ontbreken van perifere neuropathie $>$ graad 1 (Common Terminology Criteria for Adverse Events, v4.0), ernstige wondcomplicaties, zweren of botbreuken.
- Geen klinisch significante cardiovasculaire ziekte, met inbegrip van: ongecontroleerde hypertensie, hartfalen klasse II-IV New York Heart Association (NYHA), myocardiaal infarct of onstabiele angina pectoris, cerebrovasculair accident of transiënte ischemische beroerte in de voorbije 12 maanden, perifere vasculaire ziekte $\geq$ graad 2, ernstige cardiale aritmie die medicatie vereist en andere klinisch significante cardiovasculaire ziekte.
- Ontbreken van symptomatische diverticulitis of actieve of ongecontroleerde gastroduodenale ulceratie.
- Geen geschiedenis of aanwijzing van interstitiële longziekte (bv. pneumonitis, longfibrose).
- Vrouwen in de vruchtbare leeftijd (WOCBP) moeten een negatieve serum- of urinezwangerschapstest hebben binnen de 14 dagen voor de eerste dosis van het studiegeneesmiddel.
- Patiënten in de vruchtbare leeftijd moeten een passende contraceptie gebruiken om zwangerschap te voorkomen, zoals door de onderzoeker bepaald, gedurende de behandelingsperiode van de studie en ten minste 6 maanden na de laatste studiebehandeling. Een zeer effectieve contraceptiemethode wordt gedefinieerd als een methode met een laag faalcijfer (nl. minder dan 1% per jaar) bij consistent en correct gebruik.
- Vrouwelijke proefpersonen die borstvoeding geven, moeten de borstvoeding stopzetten voor de eerste dosis van de studiebehandeling

en tot 6 maanden na de laatste studiebehandeling.

- Afwezigheid van elke psychologische, familiale, sociologische of geografische omstandigheid die de naleving van het studieprotocol en het follow-upschema zou kunnen belemmeren, deze omstandigheden moeten voor de registratie in de proef met de patiënt worden besproken.
- Geen significante ziekte die volgens de onderzoeker de patiënt uit de studie zou uitsluiten. Met inbegrip van bekende allergieën of andere ongewenste reacties op een van de studiegeneesmiddelen (met inbegrip van hun excipiënten) of op aanverwante stoffen, met inbegrip van overgevoeligheid voor producten uit eicellen van de Chinese hamster (CHO) of andere recombinante humane of gehumaniseerde antilichamen.
- Geen deelname aan een ander klinische studie (met uitzondering van substudies van dit protocol) binnen de 30 dagen voor de randomisatie en gedurende deze studie.
- Voor de registratie/randomisatie van de patiënt moet schriftelijk geïnformeerde toestemming worden gegeven volgens de IHC/GCP en nationale/lokale reglementeringen.

Belangrijke opmerking: Alle criteria om in aanmerking te komen moeten voldaan zijn; eventuele afwijkingen moeten verplicht worden besproken met het hoofdkantoor en met de studiecoördinator.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

niet resectabele levermetastasen
extra hepatische ziekte

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: 19-01-2015
Aantal proefpersonen: 35
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Eloxatin
Generieke naam: Oxaliplatin
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Fluorouracil
Generieke naam: 5-fluorouracil
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 22-01-2013
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 27-06-2013
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 16-06-2014
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 15-07-2014
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 30-10-2014
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

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	EUCTR2010-019238-29-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01508000
CCMO	NL41328.031.13