

Een gerandomiseerde fase 2 studie bij patiënten met lokaal uitgebreid of gemetastaseerd heldercellig niercelcarcinoom om de haalbaarheid en effectiviteit van tweemaandelijks altemnerend Everolimus en Pazopanib te onderzoeken in vergelijking met eerstelijnsbehandeling met Pazopanib bij progressie gevolgd door Everolimus.

Gepubliceerd: 05-09-2011 Laatste bijgewerkt: 27-04-2024

(Protocol hoofdstuk 4.1 & 4.2) Primaire vraagstelling: hebben patiënten met een lokaal gevorderd of gemetastaseerd heldercellig niercelcarcinoom die een altemnerend schema van Pazopanib en Everolimus krijgen een betere progressievrije overleving...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON39600

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ROPETAR

Aandoening

- Nier- en urinewegneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

Grawitz tumor, Nierkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Werkgroep Immunotherapie Nederland voor Oncologie

Overige ondersteuning: GlaxoSmithKline, Novartis, Werkgroep immunotherapie Nederland voor Oncologie (verrichter)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Everolimus, Heldercellig niercelcarcinoom, Pazopanib, ROPETAR

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

Het primaire doel is de progressie-vrije overleving (PFS) te bepalen van patiënten die tweemaandelijks altemnerend Pazopanib en Everolimus hebben gehad.

Ter vergelijking zal de progressie-vrije overleving (PFS) bepaald worden van patiënten die Pazopanib ontvingen als eerstelijns behandeling.

(PFS) is gedefinieerd als progressieve ziekte volgens RECIST 1.1 criteria of overlijden in arm A (alternerende schema) en na Pazopanib monotherapie in arm B.

Voor de primaire analyse zal de progressie-vrije overleving (PFS) gebaseerd worden op onafhankelijke (lokale) radiologische beoordeling volgens RECIST 1.1.

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire doelstellingen vormen:

Het bepalen en vergelijken van tijd tot tweede progressie volgens RECIST 1.1: gedefinieerd als de tijd tot progressie onder Pazopanib of Everolimus monotherapie in arm A, of onder Everolimus in arm B.

Bepaling van de toxiciteit en kwaliteit van leven in beide armen.

Andere secundaire doelstellingen omvatten farmacodynamische metingen en farmacokinetische waarden na omschakelen van Pazopanib naar Everolimus en vice versa.

Gestandaardiseerde *Kwaliteit van leven* beoordelingen en Common Toxicity Criteria zullen worden gebruikt. Interim-analyse van de veiligheid zal worden uitgevoerd door een onafhankelijke Data and Safety Monitoring Committee (DSMC).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

(Protocol hoofdstuk 1) De introductie van doelgerichte middelen voor de behandeling van heldercellig niercelcarcinoom (ccRCC) heeft een belangrijke impact gehad op de overleving van deze patiënten. Echter, het optimaal gebruik van deze middelen is momenteel onduidelijk. De huidige behandeling bestaat uit behandeling met VEGFR-TKI's of mTOR-remmers totdat er progressieve ziekte ontstaat om vervolgens de volgende werkzame stof te starten. Hoewel deze strategie de overleving significant verlengt zijn bijwerkingen substantieel. Bij orale anti-kanker middelen speelt therapietrouw een belangrijke rol en bijwerkingen beïnvloeden de naleving van de voorgeschreven behandeling aanzienlijk.

De farmacologische druk van een TKI op de tumor maakt dat via compensatoire routes er na verloop van tijd resistentie ontstaat. Recente studies suggereren dat resistentie ontstaat onder farmacologische druk van een TKI omkeerbaar kan zijn na het staken van de TKI. Vanuit een biologisch perspectief is het goed mogelijk dat altemnerend een TKI met een mTOR-remmer de ontwikkeling van resistentie vertraagt of verhindert.

Onze hypothese is dat het altemneren van Everolimus en Pazopanib in ccRCC ten opzichte van de standaard therapie zal resulteren in minder bijwerkingen, een betere therapietrouw, een langere behandelduur en een betere progressievrije- en algehele overleving.

Pazopanib en Sunitinib zijn geregistreerd als eerstelijnsbehandeling voor niercelcarcinoom in Nederland. Er zijn geen aanwijzingen voor verschillen in

efficiëntie. De continue toedienings van Pazopanib geeft een continue therapeutische druk op tumorcellen. Dit maakt Pazopanib, boven Sunitinib, het middel van eerste keus voor deze studie. In het studieontwerp is gekozen het afwisselende regime te starten met Pazopanib aangezien er geen gegevens zijn over Everolimus als eerstelijns behandeling.

Doel van het onderzoek

(Protocol hoofdstuk 4.1 & 4.2) Primaire vraagstelling: hebben patiënten met een lokaal gevorderd of gemetastaseerd heldercellig niercelcarcinoom die een alternerend schema van Pazopanib en Everolimus krijgen een betere progressievrije overleving, vergeleken met patiënten die de standaard behandeling krijgen met Pazopanib in de eerstelijns?

Secundaire vraagstellingen: vergelijken van tijd tot progressie volgens RECIST 1.1 van Everolimus monotherapie als tweedelijns (bij progressieve ziekte na 8 weken Pazopanib) of Pazopanib monotherapie als tweedelijns (bij progressieve ziekte na 8 weken Everolimus) in arm A en op Everolimus in de arm B.

Vergelijking van de tijd tot 2e progressie Arm A met de tijd tot 2e progressie Arm B.

Wat is het effect op de overall survival?

Wat is het effect op de toxiciteit?

Wat is het effect op kwaliteit van leven?

Tevens zullen farmacodynamische en farmacokinetische metingen worden gedaan bij de switch van de Pazopanib naar Everolimus en vice versa.

Patiënten zullen middels een aparte sectie in het informed consent gevraagd worden een true cut tumorbiopsie te ondergaan aan het begin van de behandeling en bij progressieve ziekte. Genetische analyse zal worden uitgevoerd om meer inzicht te krijgen in voorspellende mutaties op de overleving en genetische mutaties als respons op targeted therapie. Dit gedeelte is facultatief, deelname aan het onderzoek is ook mogelijk zonder deze biopsieën.

Onderzoeksopzet

Het betreft een open-label, gerandomiseerde fase II studie naar de haalbaarheid en effectiviteit van alternerende behandeling met Pazopanib en Everolimus vergeleken met sequentiële behandeling met Pazopanib gevolgd door Everolimus bij patiënten met gevorderd of gemetastaseerd heldercellig niercelkanker.

Doel van de studie is het bepalen van het progressievrije overleving en de haalbaarheid en toxiciteit van de experimentele arm vergeleken met de huidige standaardtherapie.

In de experimentele arm (arm A) zal de afwisselende behandeling bestaan uit perioden van 16 weken bestaand uit 8 weken Pazopanib 800 mg eenmaal daags gevolgd door 8 weken Everolimus 10 mg eenmaal daags. Bij progressie zal gestart worden met Pazopanib monotherapie indien progressie werd vastgesteld na 8 weken

Everolimus of Everolimus indien progressie werd vastgesteld na 8 weken Pazopanib. De vergelijkende arm (arm B) zal bestaan uit het standaard regime van Pazopanib (800 mg eenmaal daags continu) tot progressie, gevolgd door Everolimus (10 mg eenmaal daags continu) tot progressie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

In de experimentele arm (arm A) zal de afwisselende behandeling bestaan uit perioden van 16 weken bestaand uit 8 weken Pazopanib 800 mg eenmaal daags gevolgd door 8 weken Everolimus 10 mg eenmaal daags. Bij progressie zal gestart worden met Pazopanib monotherapie indien progressie werd vastgesteld na 8 weken Everolimus of Everolimus indien progressie werd vastgesteld na 8 weken Pazopanib. De vergelijkende arm (arm B) zal bestaan uit het standaard regime van Pazopanib (800 mg eenmaal daags continu) tot progressie, gevolgd door Everolimus (10 mg eenmaal daags continu) tot progressie.

Inschatting van belasting en risico

De bijwerkingsprofielen van Pazopanib en Everolimus afzonderlijk zijn wel omschreven. Buiten deelname aan de studie zullen patienten soortgelijke middelen aangeboden krijgen. Het additief risico zit, voor de helft van de deelnemende patiënten, in het altemnerende toedieningschema. Het bijwerkingsprofiel van altemnerende toediening van Pazopanib en Everolimus is nog onbekend. De huidige richtlijn adviseert te starten met een TKI in de eerstelijns gevolgd door een mTOR-remmer bij progressieve ziekte. Deze omschakeling wordt doorgaans goed verdragen.

Mocht de patient instemmen met tumorbiopsieen bij aanvang van de studie en bij progressieve ziekte dan is het beschreven complicatierisico per punctie tussen 0 - 1,6% (Protocol Hoofdstuk 12.6). Meest voorkomende complicaties zijn bloeditstortingen, bloedingen waardoor transfusiebehoefte en pneumothorax. Dit onderdeel is facultatief. Het betreft een invasieve procedure waarbij de belasting voor patient sterk zal afhangen van de beleving en tumorlocalisatie.

Contactpersonen

Publiek

Werkgroep Immunotherapie Nederland voor Oncologie

Plesmanlaan 121
Amsterdam 1066 CX
NL

Wetenschappelijk

Werkgroep Immunotherapie Nederland voor Oncologie

Plesmanlaan 121
Amsterdam 1066 CX
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)

- Ondertekening informed consent voorafgaand aan de uitvoering van studie-specifieke procedures en onderzoeken en bereidheid de studieafspraken na te komen.;- Leeftijd ≥ 18 jaar.;- Histologisch bevestigde diagnose van progressief gemetastaseerd heldercellig niercelcarcinoom gedefinieerd als $> 10\%$ van de tumorcellen van het clear cell fenotype.;- Lokaal gevorderd (gedefinieerd als geen curatieve chirurgische en/of radiotherapeutische opties) of gemetastaseerd niercelcarcinoom (gelijk aan stadium IV volgens de RCC AJCC stadiering).;- Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status van 0-2.;- Meetbaar ziekte.;- Geen eerdere systemische anti-kanker behandeling tegen heldercellig niercelcarcinoom.;- Adequaate functionerende orgaansystemen.;- Een vrouw kan deelnemen aan deze studie als zij niet zwanger kan worden. (fysiologisch of met behulp van adequate anticonceptie)

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Maligniteit binnen de voorliggende 5 jaren. ; - Voorgeschiedenis van of klinische aanwijzingen voor (leptomeningeale) metastasen in het centrale zenuwstelsel (CZS) . ; -

Klinisch significante gastro-intestinale afwijkingen die de kans op gastro-intestinale bloedingen kunnen verhogen inclusief, maar niet beperkt tot:

- 1) Actieve maagzweer.
- 2) Bekende intraluminaire metastasen met een bloedingsrisico.
- 3) Inflammatoire darmziekten (bijv. Colitis Ulcerosa, M. Crohn), of andere gastro-intestinale aandoeningen met een verhoogd risico op perforatie.
- 4) Abdominale fistels, gastro-intestinale perforatie of intra-abdominaal abces binnen 28 dagen voorafgaand aan het begin van de studie. ; - Klinisch significante gastro-intestinale afwijkingen die de absorptie van het onderzoeksproduct kunnen beïnvloeden inclusief, maar niet beperkt tot:

- 1) malabsorptie syndroom.
- 2) grote resectie van de maag of dunne darm. ; - Aanwezigheid van onbehandelde infectie. ; - Bekende of actuele besmetting met het hepatitis B virus (HBV), Hepatitis C virus (HCV) of Human Immunodeficiency Virus (HIV). ; - Gecorrigeerd QT-interval (QTc) > 480 msec berekend met behulp van de Bazett's formule. ; - Geschiedenis van een of meer van de volgende cardiovasculaire aandoeningen in de voorliggende 6 maanden:
 - 1) Dotter of stentplaatsing.
 - 2) Myocard infarct.
 - 3) Stabiele of instabiele angina pectoris.
 - 4) Coronaire bypass operatie.
 - 5) Symptomatisch perifeer vaatlijden.
 - 6) Klasse III of IV congestief hartfalen, zoals gedefinieerd door de New York Heart Association (NYHA). ; - Slecht gecontroleerde hypertensie [gedefinieerd als systolische bloeddruk (SBP) $\geq$ 160 mmHg of diastolische bloeddruk (DBP) $\geq$ 90 mm Hg].

- Geschiedenis van cerebrovasculair accident met inbegrip van transient ischaemic attack (TIA), longembolie of onbehandelde diepe veneuze trombose (DVT) in de voorliggende 6 maanden. ; - Grote operatie of trauma binnen 28 dagen voorafgaand aan de eerste dosis van studiemedicatie en / of de aanwezigheid van een helende wond, breuk of een ulcus (procedures, zoals plaatsing van de katheter worden niet beschouwd als grote operatie). ; - Bewijs of aanwijzingen voor actieve bloeding of verhoogde bloedingsneiging. ; - Bekende endobronchiale lesies en/of letsels infiltrerend in de grote longvaten. ; - Hemoptysis van meer dan 2,5 ml (of een halve theelepel) binnen 8 weken van de eerste dosis van studiemedicatie. ; - Ernstige en / of instabiele reeds bestaande medische, psychiatrische of andere aandoeningen die kunnen interfereren met de veiligheid, de verstrekking van informed consent, of naleving van procedures door patient. ; - Onmogelijkheid, of weigering van patient, het gebruik van verboden medicatie, zoals vermeld in paragraaf 6.8.1. en 6.8.2 van het protocol, stop te zetten of de dosering van de interacterende medicatie te wijzigen. ; - Zwangere of borstvoedende vrouwen. ; - Behandeling met een van de volgende anti-kanker therapieën: radiotherapie, operatie of tumor embolisatie binnen 14 dagen voorafgaand aan de eerste dosis Pazopanib OF chemotherapie, immunotherapie, biologische therapie, onderzoek therapie of hormonale therapie.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	19-09-2012
Aantal proefpersonen:	100
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:	Votrient
Generieke naam:	Pazopanib
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-09-2011
Soort:	Eerste indiening

Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-11-2011
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-08-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-08-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-02-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-03-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-05-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-02-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-02-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-04-2014
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-08-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-10-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-04-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-04-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-07-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-08-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-08-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

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	EUCTR2011-000127-32-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01408004
CCMO	NL35303.041.11