

Fase III onderzoek naar de combinatie van bevacizumab en lomustine in patiënten met een eerste recidief van een glioblastoom

Gepubliceerd: 07-06-2011 Laatste bijgewerkt: 29-04-2024

Vaststellen of de toevoeging van bevacizumab aan lomustine chemotherapie bij patiënten met een recidief glioblastoom het behandelingsresultaat verbetert.

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

Samenvatting

ID

NL-OMON39944

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

EORTC 26101

Aandoening

- Zenuwstelselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd NEG

Synoniemen aandoening

GBM, glioblastoom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

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

Overige ondersteuning: EORTC;ondersteuning door Roche,Hoffmann-La Roche

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: bevacizumab, glioblastoma, lomustine, recidief

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Totale Overleving

Secundaire uitkomstmaten

Mediane progressie vrije overleving, progressie vrije overleving op 6 en 12 maanden, mediane overleving, overleving op 9, 12 en 24 maanden, beste overall response, percentage met een objectieve en met een complete respons, en mediane duur van de complete respons; toxiciteit; kwaliteit van leven en neurocognitief functioneren, gebruik van steroiden; patroon van recidief

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De prognose van patiënten met een glioblastoom is ondanks de recente verbetering van de behandeling door de toevoeging van temozolomide aan de radiotherapie beperkt: na 2 jaar is gemiddeld 25% nog in leven. Op het moment dat de tumor na initiële behandeling recidiveert zijn er slechts beperkte behandelingsopties. Derhalve is er een dringende noodzaak betere behandelingen voor deze situatie te ontwikkelen. Uit Amerikaans onderzoek zijn relatief gunstige resultaten met bevacizumab al dan niet in combinatie met CPT11 beschreven. Bevacizumab is een gehumaniseerd antilichaam tegen circulerende Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), en remt de bloedvatnieuwvorming van tumoren. Bij glioblastomen is er een zeer uitgesproken toegenomen VEGF productie met versterkte bloedvatnieuwvorming. Met bevacizumab is bij recidief glioblastomen tot meer dan 40% 6 maanden progressie vrije overleving geobserveerd, alhoewel de interpretatie van de resultaten van deze studies nog steeds niet geheel uitgekristalliseerd zijn (het is m.n. onduidelijk of response en progressie vrije overleving een goed eindpunt zijn voor studies naar glioblastomen met deze klasse medicamenten). De combinatie van CPT11 en bevacizumab bij glioblastomen is echter onlogisch: CPT11 heeft als single agent geen activiteit bij glioblastomen, draagt bij aan de toxiciteit en wordt

versneld afgebroken bij gelijktijdig gebruik van veel anti-epileptica. Angiogenese remmers zijn bij andere tumoren doorgaans effectief in combinatie met andere middelen. Het is dus op dit moment niet duidelijk wat de bijdrage is van bevacizumab bij het recidief glioblastoom. Lomustine heeft single agent activiteit bij deze aandoening, en wordt beschouwd als standaard behandeling bij recidief glioblastomen. De effectiviteit van lomustine in deze situatie is echter beperkt.

De Nederlandse BELOB fase II studie was opgezet om vast te stellen of deze toevoeging van bevacizumab aan lomustine voldoende interessant lijkt om dit verder uit te zoeken in een fase III studie. Dat lijkt inderdaad het geval. Uit deze studie bij 148 patiënten met als primaire uitkomst totale overleving op 9 maanden komt inderdaad naar voren dat verder onderzoek van de combinatie bevacizumab met lomustine nodig zinnig is. De 9-maanden overleving was 59% in de met de combinatie lomustine/bevacizumab behandelde patiënten, tegenover 43% met alleen lomustine en 38% met bevacizumab. Bovendien bleek de toxiciteit in de combinatiearm vergelijkbaar met de lomustine single agent arm (waarin een hogere dosis lomustine werd gegeven); de behandeling werd goed verdragen. Een volledige fase III studie waarin de toevoeging van bevacizumab aan lomustine wordt onderzocht is daarom geïndiceerd.

Doel van het onderzoek

Vaststellen of de toevoeging van bevacizumab aan lomustine chemotherapie bij patiënten met een recidief glioblastoom het behandelingsresultaat verbetert.

Onderzoeksopzet

Gerandomiseerde fase III studie, met 2:1 randomisatie, onderzoeksarmen: a) de combinatie bevacizumab/lomustine; b) controle arm met alleen lomustine

Onderzoeksproduct en/of interventie

Arm a: elke 6 weken CCNU 90 mg/m² in combinatie met elke 14 dagen bevacizumab 10 mg/kg lichaamsgewicht tot progressie; Arm b: elke 6 weken CCNU 110 mg/m² tot progressie

Inschatting van belasting en risico

De belasting van deze studie is te vergelijken met de belasting die behandeling van een dergelijke patiëntengroep met zich mee brengt, met potentieel toxische medicijnen en regelmatige controles inclusief beeldvorming. De voornaamste extra belasting is de toediening van bevacizumab per infuus, met een inlooptijd die varieert van 30-90 minuten. Daarnaast is er de kans op het optreden van bijwerkingen van bevacizumab en CCNU. De Nederlandse BELOB studie heeft geen aanwijzingen laten zien voor een klinische significante toename van toxiciteit van de toevoeging van bevacizumab aan lomustine.

Contactpersonen

Publiek

European Organisation for Research in Treatment of Cancer (EORTC)

Av E Mounier 83/11
Brussel 1200
BE

Wetenschappelijk

European Organisation for Research in Treatment of Cancer (EORTC)

Av E Mounier 83/11
Brussel 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)

- Leeftijd 18 jaar of ouder
- WHO performance status 0-2
- beschikbaarheid van tumor weefsel voor nader onderzoek voor pathologie grevisie en van tumorweefsel en bloed voor translationeel onderzoek
- Histologisch bewezen glioblastoma multiforme
- Evident en eerste recidief na eerdere behandeling met chemo-radiotherapie met temozolomide

- Patiënten mogen zijn geopereerd voor het recidief. Als ze inderdaad geheropereerd zijn is een residual tumorrest niet vereist, wel moet de operatie de aanwezigheid van een recidief hebben bewezen. Operatie moet 4 weken voor de start van de behandeling zijn verricht, en patiënten moeten geheel hersteld zijn.
- Voor patiënten die niet geheropereerd zijn is de aanwezigheid van tenminste 1 meetbare laesie met tenminste een diameter van 1 cm of meer aanwezig zijn.
- Stabiele of afnemende dosis steroïden 7 dagen voorafgaand aan de baseline MRI scan.
- Geen eerdere behandeling met bevacizumab of andere VEGF signaal transductie remmers
- Geen radiotherapie in de drie maanden voorafgaand aan de vaststelling van het recidief
- Geen chemotherapie in de afgelopen vier weken (of 6 weken in het geval van nitrosourea*s).
- Geen non-tumor gerelateerde operatieve ingrepen of andere invasieve procedures in de vier weken voor randomisatie, of de verwachting dat dergelijke ingrepen zullen moeten plaats vinden.
- Geen biopsies of kleine chirurgische ingrepen binnen zeven dagen voor randomisatie, plaatsing van een centraal veneuze toegangspoort is toegestaan tot tenminste twee dagen voor de start van de studie behandeling.
- Geen radiotherapie met een dosis van meer dan 65 Gy, stereotactische radiochirurgie of brachytherapie tenzij het recidief histologisch is aangetoond
- Normale beenmerg reserve, Lever en nier functie
- Indien in de vruchtbare leeftijd: adequate anticonceptie zonder gebruik van hormonale middelen tot en met tenminste 6 maanden na afloop van de behandeling met bevacizumab, Voor premenopausale vrouwen: negatieve zwangerschapstest en geeft geen borstvoeding
- Geen andere aandoeningen die interfereren met de follow-up
- Geen geografische, psychologische of niet-medische factoren die met de follow-up interfereren
- Schriftelijke informed consent

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- aanwezigheid van erfelijke bloedingsneiging of stollingsstoornis
- arteriele of veneuze thrombose in de 6 maanden voorafgaand aan de registratie
- aanwijzingen voor een recente bloeding op de MRI hersenen. Echter, patiënten met asymptomatische aanwezigheid van hemosiderine, postoperatieve hematomen die aan het resorberen zijn en puntbloedingen zijn toegestaan
- myocard infarct in de afgelopen 6 maanden, onstabiele angina pectoris, NYHA graad II of ernstiger decompensatio cordis, ernstige cardiale ritmestoornissen die medicatie vereisen
- ongecontroleerde hypertensie, gedefinieerd als systolische bloeddruk van >150 mm Hg en/of diastolische bloeddruk >100 mm Hg, met of zonder anti-hypertensie behandeling. Patiënten met aanvankelijk verhoogde

bloeddruk zijn eligible als starten of aanpassen van antihypertensiva leidt tot een daling onder deze waarden.

- ernstige vasculaire afwijkingen (zoals aneurysma aorta waarvoor chirurgie nodig was) in de afgelopen 6 maanden

- hypertensieve crisis of hypertensieve encephalopathy in de voorgeschiedenis

- longbloedingen of hemoptoe graad NCI-CTAE graad 2 of meer in de nd voorafgaand aan de randomisatie

- gedurende de afgelopen tien dagen gebruik van aspirine (>325 mg/dag) of andere NSAID's met aggregatie

remmende eigenschappen, of behandeling met dipyridamol, ticlopidine, clopidogrel of cilostaz

- INR > 1.5 ULN and aPTT > 1.5 × the ULN. Het gebruik van anticoagulantia is toegestaan zolang de INR of de aPTT binnen therapeutische grenzen zijn (volgens de medische standard van het instituut) en de

patient tenminste twee weken voor randomisatie op een stabiele dosis anticoagulantia ingesteld is. Conform de ASCO guidelines zijn laag moleculaire heparine derivaten de voorkeursbehandeling in deze situatie.

- Door de arts als ernstige beschouwde slecht genezende wonden, actieve ulcera, of incompleet genezen

botfracturen

- Aanwezigheid van actieve gastroduodenale ulcera

- In de afgelopen 6 maanden abdominale fistels of non-gastro-intestinale fistels, gastrointestinale perforaties of intra-abdominale abcessen

- In de afgelopen 6 maanden voor randomisatie intracraniele abcessen

- gebruik van enzyme inducerende anti-epileptica, patiënten moeten moeten minstens twee weken voor de randomisatie omgezet zijn naar niet-inducerende middelen

- Aanwijzingen voor een actieve infectie die hospitalisatie vereist of antibiotica in de twee weken voorafgaand aan de start van de behandeling

- Behandeling in de afgelopen 4 weken met een ander experimenteel medicijn.

- Bekende overgevoeligheid tegen bevacizumab of een van zijn componenten.

- Overgevoeligheid tegen ovarium cel producten van chinese hamsters of andere recombinante menselijke of vermenselijkte antilichamen

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek: 3

Type: Interventie onderzoek

Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	11-11-2011
Aantal proefpersonen:	155
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	avastin
Generieke naam:	bevacizumab
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Belustine
Generieke naam:	lomustine
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-06-2011
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-08-2011
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-04-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-09-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-09-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-12-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-12-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-02-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-02-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-02-2015
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-07-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-07-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-11-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-04-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-04-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-05-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-03-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

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	EUCTR2010-023218-30-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01290939
CCMO	NL36562.078.11