

BAY 73-4506/15982 - Een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, multicenter fase III-studie naar regorafenib bij patiënten met hepatocellulair carcinoom (HCC) na sorafenib

Gepubliceerd: 24-05-2013 Laatste bijgewerkt: 24-04-2024

Het doel van deze studie is de evaluatie van de werkzaamheid en veiligheid van regorafenib bij patiënten met HCC die progressie hebben vertoond na een behandeling met sorafenib.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Lever- en galwegaandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON40509

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Regorafenib fase III bij HCC, tweedelijns na sorafenib

Aandoening

- Lever- en galwegaandoeningen

Synoniemen aandoening

hepatocellulair carcinoom (HCC)

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Bayer

Overige ondersteuning: Bayer HealthCare AG ;D-51368;Leverkusen;Duitsland

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: HCC, Regorafenib, sorafenib, tweedelij

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire werkzaamheidseindpunt van deze studie is:

De primaire variabele in deze studie is de algemene overleving (OS).

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire werkzaamheidseindpunten van deze studie zijn:

- Tijd tot progressie (TTP)
- Progressievrije overleving (PFS)
- Percentage objectieve tumorrespons (ORR)
- Percentage ziektecontrole (DCR = CR + PR + SD)

De tertiaire werkzaamheidseindpunten van deze studie zijn:

- Responsduur
- Duur stabiele ziekte
- Gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven en nuttigheidswaarden
- Farmacokinetiek (PK) van regorafenib
- Biomarkerevaluatie

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, multicenter fase III-studie naar regorafenib bij patiënten met hepatocellulair carcinoom (HCC) na sorafenib. Het doel van deze studie is de evaluatie van de werkzaamheid en veiligheid van regorafenib bij patiënten met HCC die progressie hebben vertoond na een behandeling met sorafenib.

Doel van het onderzoek

Het doel van deze studie is de evaluatie van de werkzaamheid en veiligheid van regorafenib bij patiënten met HCC die progressie hebben vertoond na een behandeling met sorafenib.

Onderzoeksopzet

Patiënten die progressie hebben vertoond tijdens de behandeling met sorafenib (gedocumenteerde radiologische progressie volgens het radiologisch handvest) en alle screeningsonderzoeken met succes hebben afgerond, worden met regorafenib of placebo behandeld volgens een 2:1 randomisatieschema.

Patiënten die zijn gerandomiseerd naar regorafenib krijgen eenmaal daags (qd) 160 mg per os (po) gedurende 3 weken uit iedere cyclus van 4 weken (28 dagen) (d.w.z. 3 weken achter elkaar /1 week niet). Iedere dosis van 160 mg bestaat uit vier tabletten van 40 mg.

Patiënten die zijn gerandomiseerd naar de placebogroep worden met 4 corresponderende placebotabletten behandeld gedurende 3 weken uit iedere cyclus van 4 weken (d.w.z. 3 weken achter elkaar /1 week niet).

Naast de behandeling met regorafenib of placebo krijgen de patiënten best ondersteunende zorg.

De dosis van het studiegeneesmiddel kan in het geval van klinisch significante hematologische of andere toxiciteiten worden uitgesteld of verlaagd als deze mogelijk, waarschijnlijk of definitief gerelateerd zijn aan de protocolbehandeling. Toxiciteiten worden gegradeerd conform NCI-CTCAE versie 4.0.

De tumor moet iedere 6 weken $\pm$ 7 dagen na baseline radiologisch (CT / MRI) worden geëvalueerd met gebruikmaking van RECIST versie 1.1 en de gemodificeerde RECIST-criteria voor HCC. Alle volgende scans moeten met precies dezelfde techniek worden gemaakt (d.w.z. coupedikte, gezichtsveld) als de scans bij baseline. De scan die tijdens de vorige behandeling met sorafenib radiologische progressie vertoonde, kan worden gebruikt als baselinescan tenzij deze ten tijde van de randomisatie ouder is dan 4 weken of andere technieken nodig zijn voor de vervolgscaans.

De veiligheid van het geneesmiddel wordt tijdens de studie voortdurend bewaakt en geëvalueerd, inclusief een veiligheidsopvolgperiode van 30 (+ 4 dagen) dagen na discontinuering van de behandeling. Tijdens cyclus 1 en 2 wordt de veiligheid op dag 1 en 15 (+/- 3 dagen) geëvalueerd. Bovendien worden AST, ALT en bilirubine (direct en indirect) wekelijks gecontroleerd tijdens de eerste twee behandelingscycli. Na 6 studiebehandelingscycli wordt naar het oordeel van

de onderzoeker de evaluatie op dag 15 wordt uitgevoerd.
Na discontinuering van de studiebehandeling (regorafenib of placebo) begint voor alle patiënten de overlevingsopvolgperiode. Alle patiënten worden ongeacht de reden voor discontinuering opgevolgd voor overleving tot gedocumenteerd overlijden, met uitzondering van de patiënten die hun toestemming voor opvolging uitdrukkelijk hebben ingetrokken. De overlevingsstatus wordt maandelijks geëvalueerd. Tijdens de evaluatie van de overlevingsstatus is er geen veiligheidsopvolging.

Onderzoeksproduct en/of interventie

NVT

Inschatting van belasting en risico

zie protocol en ICF

Contactpersonen

Publiek

Bayer

Kaiser-Wilhelm-Allee 50
Leverkusen 51368
DE

Wetenschappelijk

Bayer

Kaiser-Wilhelm-Allee 50
Leverkusen 51368
DE

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)

Ten tijde van de screening moet aan alle inclusiecriteria worden voldaan:

- Ondertekende geïnformeerde toestemming (IC) verkregen voordat specifieke studieprocedures worden uitgevoerd. Patiënten moeten het schriftelijke geïnformeerde toestemmingsformulier kunnen begrijpen en bereid zijn het te ondertekenen.
- Mannen of vrouwen ≥ 18 jaar.
- Histologische of cytologische bevestiging van HCC of niet-invasieve diagnose van HCC volgens de criteria van de American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) (zie paragraaf 14.7) bij patiënten met een bevestigde diagnose van cirrose.
- Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC-) stadium B of C die geen baat hebben van behandelingen met vastgestelde werkzaamheid en hogere prioriteit zoals resectie, levertransplantatie, lokale ablatie, chemo-embolisatie of systemische sorafenib.
- Mislukte eerdere behandeling met sorafenib (gedefinieerd als gedocumenteerde radiologische progressie volgens het radiologisch handvest). Randomisatie dient binnen 8 weken na de laatste behandeling met sorafenib plaats te vinden.
- Verdraagbaarheid van eerdere behandeling met sorafenib gedefinieerd als een dagelijkse dosis gedurende niet minder dan 20 dagen van ten minste 400 mg QD binnen 28 dagen vóór terugtrekking.
- Leverfunctiestatus Child-Pugh klasse A. De Child Pugh-status moet worden berekend op basis van klinische bevindingen en resultaten van laboratoriumonderzoek tijdens de screeningperiode.
- Lokale of locoregionale therapie van intrahepatische tumorlaesies (bijv. chirurgie, radiotherapie, emboliatie in de leverslagader, chemo-embolisatie, radiofrequente ablatie, percutane ethanolinjectie of cryoablatie) moet ≥ 4 weken vóór de eerste dosis studiemedicatie worden afgerond. NB. Patiënten die enige intrahepatische intra arteriaal chemotherapie ontvangen, zonder lipiodol of emboliserende stoffen komen niet in aanmerking.
- Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG-) performancestatus van 0 of 1.
- Voldoende beenmerg-, lever- en nierfunctie zoals geëvalueerd door de volgende laboratoriumonderzoeken die binnen 7 dagen vóór randomisatie worden uitgevoerd:
 - o Hemoglobine $> 8,5$ g/dl
 - o Absoluut aantal neutrofielen (ANC) $\geq 1500/\text{mm}^3$
 - o Aantal trombocyten $\geq 60.000/\text{mm}^3$
 - o Totaal bilirubine ≤ 2 mg/dl. Licht verhoogd totaal bilirubine (<6 mg/dl) is toegestaan als bewijs bestaat van het syndroom van Gilbert.
 - o Alanine-aminotransferase (ALT) en aspartaataminotransferase (AST) ≤ 5 x bovenlimiet

van normaal (ULN)

o Protrombinetijd-internationale genormaliseerde ratio (PT-INR) $< 2,3 \times$ (ULN) en PTT $< 1,5 \times$ (ULN). Patiënten die worden behandeld met anticoagulantia, zoals warfarine of heparine, mogen deelnemen mits er geen voorgaand bewijs is van een onderliggende afwijking in deze parameter. De INR wordt ten minste eenmaal per week nauwgezet gecontroleerd tot de INR/PTT stabiel is ten opzichte van een vóór de dosis gemeten waarde, zoals gedefinieerd door de plaatselijke zorgstandaard.

o Serumcreatinine $\leq 1,5 \times$ (ULN)

o Amylase en lipase $\leq 2 \times$ (ULN).

- Glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) ≥ 30 ml/min/1,73 m² volgens de verkorte MDRD-formule (modification of diet in renal disease) studie vergelijking. Zie paragraaf 14.11.

- Ten minste één naïeve (niet eerder behandeld met locoregionale therapie zoals chirurgie, bestraling, behandeling van de leverslagader, chemo-embolisatie, radiofrequente ablatie, percutane ethanolinjectie of cryoablatie) unidimensionale meetbare laesie met behulp van een computertomografische (CT) scan of magnetische resonantiebeeldvorming (MRI) volgens RECIST (RECIST v 1.1) en de gemodificeerde RECIST voor HCC.

- Levensverwachting van ten minste 3 maanden.

- Vrouwen in de vruchtbare leeftijd en mannen moeten instemmen met het gebruik van adequate anticonceptie vanaf het moment waarop het geïnformeerde toestemmingsformulier (ICF) wordt ondertekend tot ten minste 3 maanden voor mannen en 12 maanden voor vrouwen na de laatste toediening van het onderzoeksgeneesmiddel. De onderzoeker of een aangewezen medewerker wordt verzocht de patiënt in te lichten over hoe adequate anticonceptie wordt bereikt. Adequate anticonceptie is gedefinieerd in het onderzoek als een medisch aanbevolen methode (of combinatie van methoden) volgens de zorgstandaard.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Patiënten die ten tijde van de screening aan de volgende criteria voldoen, worden van deelname uitgesloten.

- Eerdere levertransplantatie of kandidaat voor een levertransplantatie

- Eerdere behandeling met regorafenib. Patiënten die permanent zijn teruggetrokken uit de studie, mogen hun deelname niet hervatten.

- Eerdere en/of concomitante deelname aan een andere klinische studie dan met sorafenib tijdens of binnen 4 weken vóór randomisatie.

- Behandeling met sorafenib binnen 2 weken vóór randomisatie.

- Patiënten met grote oesofageale varices met risico van bloeding, die niet worden behandeld met conventionele medische middelen: bètablokkers of endoscopische behandeling. De oesofageale varices moeten binnen 6 maanden vóór aanvang van de studie endoscopisch worden geëvalueerd en binnen 12 maanden voor patiënten bij wie de oesofageale varices al met conventionele middelen worden behandeld.

- Eerdere systemische behandeling voor HCC, met uitzondering van sorafenib.

- Permanente stopzetting van eerdere behandeling met sorafenib vanwege aan sorafenib gerelateerde toxiciteit.

- Permanente stopzetting van eerdere behandeling met sorafenib vanwege welke oorzaak

dan ook meer dan 8 weken vóór randomisatie.

- Vroegere of gelijktijdige geschiedenis van andere neoplasmen dan HCC, met uitzondering van in situ cervixcarcinoom en/of basocellulair epitheloom. Kanker die curatief is behandeld > 3 jaar vóór inschrijving bij de studie, is toegestaan.
- Bekende geschiedenis van symptomatische metastatische hersen- of meningeale tumor (CT- of MRI-scan van het hoofd bij de screening ter bevestiging van de afwezigheid van een aandoening van het centrale zenuwstelsel [CNS] als de patiënt symptomen heeft die wijzen op, of consistent zijn met, een CNS-aandoening).
- Grote chirurgische ingreep of significant traumatisch letsel binnen 28 dagen vóór randomisatie.
- Congestief hartfalen $\geq$ klasse 2 volgens de New York Heart Association (NYHA)
- Instabiele angina (anginasymptomen in rusttoestand, onlangs begonnen angina d.w.z. in de afgelopen 3 maanden) of myocardinfarct (MI) in de afgelopen 6 maanden vóór randomisatie.
- Hartritmestoornissen die met antiarrhythmica moeten behandeld worden (bètablockers of digoxine zijn toegestaan).
- Ongecontroleerde hypertensie (systole bloeddruk [BP] > 150 mmHg of diastole druk > 90 mmHg ondanks optimale medische behandeling).
- Patiënten met feochromocytoom.
- Ongecontroleerde ascites (gedefinieerd als niet gemakkelijk gecontroleerd met diuretica of paracentese).
- Pleurale effusie of ascites die respiratoire distress veroorzaakt (dyspneu van graad $\geq$ 2 volgens National Cancer Institute [NCI] - Common Technology Criteria for Adverse Events [CTCAE] versie 4.0).
- Persisterende proteïnurie van graad 3 of hoger volgens NCI-CTCAE versie 4.0. Urineteststripresultaat van 3+ is toegestaan als de eiwituitscheiding (geschat middels de eiwit/creatinineratio in willekeurig urinemonster) is <3,5 g/24 uur
- Huidige infectie > graad 2 volgens NCI-CTCAE versie 4.0. Hepatitis B en C zijn toegestaan als geen actieve replicatie gaande is.
- Klinisch significante bloeding van graad 3 of hoger volgens NCI-CTCAE versie 4.0 binnen 30 dagen vóór randomisatie.
- Arterieel of veneus trombotisch of embolisch voorval zoals een cerebrovasculair accident (inclusief transiënte ischemische attacks), diepveneuze trombose of longembolie binnen 6 maanden vóór aanvang van de studiemedicatie.
- Onopgeloste toxiciteit hoger dan graad 1 volgens NCI-CTCAE versie 4.0 (met uitzondering van alopecia en anemie) die wordt toegeschreven aan een eerdere therapie/procedure.
- Een ziekte of medische aandoening die instabiel is of de veiligheid van de patiënt en zijn of haar therapietrouw tijdens de studie in gevaar kan brengen.
- Bekende geschiedenis van infectie met het humaan immunodeficiëntievirus (HIV).
- Epileptische aandoening die met medicatie moet worden behandeld.
- Geschiedenis van orgaantransplantaat.
- Niet-genezende wond, zweer of botbreuk.
- Nierfalen waarvoor hemo- of peritoneale dialyse nodig is.
- Drugs- of alcoholmisbruik, medische, psychologische of sociale aandoeningen die de deelname van de patiënt aan de studie of de evaluatie van de studieresultaten kunnen hinderen.
- Bekende overgevoeligheid voor een van de studiegeneesmiddelen, studiegeneesmiddelklassen of hulpstoffen in de formulering.

- Patiënten die geen orale medicatie kunnen doorslikken.
- Interstitiële longziekte met aan de gang zijnde tekenen en symptomen bij de screening.
- Malabsorptiestoornis
- Borstvoeding gevend
- Zwangerschap
- Nauwe betrokkenheid bij onderzoekscentrum, d.w.z. een naast familielid van de onderzoeker, persoon ten laste (bijv. medewerker of student bij het onderzoekscentrum die toegang hebben tot studierecords en eCRF-gegevens).

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	10-11-2014
Aantal proefpersonen:	10
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	BAY 73-4506
Generieke naam:	regorafenib
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 24-05-2013

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 26-03-2014

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 30-04-2014

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 23-07-2014

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 31-07-2014

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 13-01-2015

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 16-01-2015

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 15-01-2016

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 28-04-2016

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	EUCTR2012-003649-14-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01774344
CCMO	NL43940.018.13