

Een gerandomiseerde, dubbelblinde fase-3-studie naar tivantinib (ARQ 197) bij patiënten met diagnostisch-hoog MET inoperabel hepatocellulair carcinoom (HCC) die behandeld zijn met één eerdere systemische therapie.

Gepubliceerd: 30-01-2013 Laatste bijgewerkt: 24-04-2024

Het belangrijkste doel van dit wetenschappelijk onderzoek is het vaststellen of het gebruik van tivantinib veilig en werkzaam is bij patiënten met leverkanker waarbij het MET-eiwit in hoge concentratie aanwezig is.

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

Samenvatting

ID

NL-OMON41234

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Evaluatie van tivantinib op veiligheid en werkzaamheid bij leverkanker

Aandoening

- Lever- en galwegneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd
- Lever- en galwegneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

Hepatocellulair carcinoma, Leverkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Daiichi Pharmaceutical

Overige ondersteuning: Daiichi Sankyo;UK

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: hepatocellulair carcinoom, leverkanker, MET-hoog

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Evalueren van totale overleving (OS) bij alle patiënten in de intent-to-treat (ITT)-populatie vergeleken met placebo.

Secundaire uitkomstmaten

Secundair:

* Evalueren van progressievrije overleving (PFS) door centrale, onafhankelijke radiologische controle van alle patiënten in de intent-to-treat (ITT)-populatie vergeleken met placebo.

* Evalueren van de veiligheid van tivantinib bij de behandelde HCC-patiënten.

Verkenkend:

* Evalueren van objectieve-responspercentage (ORR), percentage ziekte onder controle (DCR), tijd tot progressie (TTP) en type progressie door centrale, onafhankelijke radiologische controle van alle patiënten in de intent-to-treat (ITT)-populatie vergeleken met placebo.

* Evalueren van de farmacokinetiek van tivantinib en metabolieten hiervan bij HCC-patiënten en onderzoeken van de factoren, waaronder CYP2C19-genotype, en belangrijke krachtige CYP3A4/CYP2C19-remmers die de farmacokinetiek(PK) van

tivantinib bij HCC-patiënten kunnen beïnvloeden.

- * Onderzoeken van de blootstelling-responsrelatie tussen tivantinib en biomarkers en tussen tivantinib en veiligheids- en werkzaamheidseindpunten.
- * Evalueren van de op Functional Assessment of Cancer Therapy-Hepatobiliary (FACT-Hep) gebaseerde FHSI-3-pijnscore (pijn, rugpijn, pijn/ongemak in de maag); de FACT-Hepatobiliary Symptom Index (FHSI-8)-score, score voor emotioneel welbevinden (Emotional Well Being, EWB) en de totale FACT-Hep-score.
- * Evalueren van tijd tot ziekenhuisopname (alle oorzaken) en tijd tot ziekenhuisopname (HCC-gerelateerd).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Tivantinib is een MET-remmer. MET is een eiwit dat voorkomt op verschillende typen cellen, waaronder normale levercellen en leverkankercellen. De hoge concentraties MET bij levertumoren worden geassocieerd met tumorgroei en -progressie. Een geneesmiddel dat de activiteit van MET remt, kan nuttig zijn voor de behandeling van leverkanker. In een recent klinisch onderzoek waren MET-High-patiënten degenen die het meeste baat hadden bij het gebruik van tivantinib.

Doel van het onderzoek

Het belangrijkste doel van dit wetenschappelijk onderzoek is het vaststellen of het gebruik van tivantinib veilig en werkzaam is bij patiënten met leverkanker waarbij het MET-eiwit in hoge concentratie aanwezig is.

Onderzoeksopzet

Wereldwijde, multicenter, gerandomiseerde, placebogecontroleerde, dubbelblinde fase-3-studie opgezet om de behandeling met tivantinib te vergelijken met placebo bij patiënten met diagnostisch-hoog MET (MET-High) ($\geq 50\%$ van tumorcellen met een kleuringsintensiteit van $\geq 2+$ voor MET als bepaald door immunohistochemie in een centraal laboratorium) inoperabel HCC (waar operatie niet geïndiceerd is wegens uitbreiding van ziekte, comorbiditeiten of andere

technische redenen). Patiënten moeten radiografische ziekteprogressie hebben gehad na één sorafenib bevattende systemische eerstelijns therapie of verdroegen geen sorafenib.

Patiënten worden gerandomiseerd tussen tivantinib en placebo in een verhouding van 2:1 en worden gestratificeerd op basis van (al dan niet aanwezige) vasculaire invasie, extrahepatische uitzaaiing inclusief vergelegen uitzaaiingen en/of betrokken (al dan niet aanwezige) regionale of vergelegen lymfeklieren, en alfa-fetoproteïne (AFP) (minder dan/gelijk aan of meer dan 200 ng/ml).

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten moeten de therapie met het onderzoeksgeneesmiddel voortzetten tot overlijden of radiografisch progressieve ziekte (PD) bevestigd door herhaalde CT-/MRI-scan 4 weken na eerste vermoeden van radiografische progressie, of tot aan een van de andere gespecificeerde criteria voor het stopzetten van de therapie, is voldaan.

Inschatting van belasting en risico

Gemiddelde geschatte duur van deelname van patiënten (screening/inschrijving tot en met follow-up): 1-7 maanden.

Gemiddelde geschatte duur van behandeling van patiënten (van eerste tot laatste dosis onderzoeksgeneesmiddel): 1-5 maanden (sommige patiënten kunnen de behandeling ook korter of langer krijgen).

Contactpersonen

Publiek

Daiichi Pharmaceutical

Chiltern Place Chalfont Park
Gerrards Cross, Buckinghamshire SL9 0BG
GB

Wetenschappelijk

Daiichi Pharmaceutical

Chiltern Place Chalfont Park
Gerrards Cross, Buckinghamshire SL9 0BG
GB

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. Schriftelijke toestemming verleend vóór het begin van studiespecifieke screeningsprocedures
2. 18 jaar of ouder
3. Histologisch bevestigd, inoperabel HCC (waar een operatie niet geïndiceerd is wegens uitbreiding van de ziekte, comorbiditeiten of andere technische redenen) en dat niet in aanmerking komt voor lokale therapie
4. 'MET Diagnostic-High' weefsel gemeld door het centrale goedgekeurde laboratorium dat gearhiveerde of recente biopsietumormonsters gebruikt (zie laboratoriumhandleiding en paragraaf 6.1 van het protocol voor meer informatie over het prepareren van het weefsel).
5. Onderging minstens gedurende 4 weken een eerdere sorafenib bevattende systemische therapie waarna gedocumenteerde radiografische ziekteprogressie werd ondervonden; of niet in staat om eerder gedurende minstens een minimale periode gekregen therapie te verdragen. Voor deze studie wordt intolerantie voor sorafenib als volgt vastgesteld:
 - * De patiënt moet gedurende een periode van minstens 28 dagen (ook met tussenpozen) hebben geprobeerd om sorafenib in te nemen
 - * De patiënt moet gedurende een periode van minstens 14 dagen (ook met tussenpozen) hebben geprobeerd om de dosis sorafenib te verlagen tot $\leq 50\%$ van de volledige dosis en nog steeds een gedocumenteerde toxiciteit $\geq$ graad 2 hebben
 - * Een periode van zelfs minder dan 14 dagen sorafenib is aanvaardbaar in geval van:
 - i. Ongecontroleerde arteriële hypertensie van graad 3 - 4
 - ii. Pancreatitis, hartstoornis, encefalopathie die verband houdt met sorafenib
 - iii. Hand-voetsyndroom $\geq$ graad 2 ook bij 50% van de dosis sorafenib
6. Is vóór randomisatie voor de studie gestopt met eerdere systemische behandeling of onderzoeksgeneesmiddel gedurende minstens 2 weken (14 dagen) of gedurende minstens 3 weken voor i.v. geneesmiddelen tegen kanker.
7. Functionele status (PS) volgens ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) ≤ 1 (bijlage 17.2)

8. Lokale of locoregionale therapie (d.w.z. operatie, bestraling, embolisatie leverslagader, chemo-embolisatie, radiofrequente ablatie, percutane ethanolinjectie of cryoablatie) moet ≥ 4 weken voor randomisatie zijn voltooid en is toegestaan.
9. Meetbare ziekte volgens RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) versie 1.1. Tumorlaesies die eerder met lokale therapie zijn behandeld, moeten bij radiografische beoordeling een duidelijke dimensionale toename vertonen om te worden geselecteerd als doellaesie(s) bij baseline. Baseline radiografische beoordeling moet binnen 21 dagen voorafgaand aan randomisatie plaatsvinden.
10. Adequate beenmerg-, lever en nierfunctie bij screeningbezoek, gedefinieerd als: plaatjestelling $\geq 60 \times 10^9/l$; hemoglobine $\geq 9,0$ g/dl; absolute neutrofielentelling (ANC) $\geq 1,5 \times 10^9/l$; totale bilirubine waarde ≤ 2 mg/dl; alaninetransaminase (ALT) en aspartaataminotransferase (AST) $\leq 5 \times$ bovengrens van normaal (ULN); serumcreatinine $\leq 1,5 \times$ ULN; albumine $\geq 2,8$ g/dl; International Normalized Ratio (INR) 0,8 tot ULN of ≤ 3 voor patiënten die anticoagulantia krijgen zoals coumadine of heparine. Patiënten die therapeutisch geanticoaguleerd zijn, mogen deelnemen op voorwaarde dat er vóór de antistollingstherapie geen aanwijzingen zijn voor een onderliggend stollingsdefect
11. Bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd moet binnen 14 dagen voorafgaand aan de randomisatie een negatieve serumzwangerschapstest zijn uitgevoerd (indien vereist door lokale voorschriften kan deze test vereist zijn binnen 72 uur voor randomisatie)
12. Mannelijke en vrouwelijke patiënten in de vruchtbare leeftijd moeten ermee instemmen om anticonceptie met dubbele barrière of orale anticonceptie te gebruiken, of tijdens de studie en gedurende 90 dagen na de laatste dosis onderzoeksgeneesmiddel geslachtsgemeenschap te vermijden
13. Levensverwachting van minimaal 12 weken.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. >1 eerdere systemische therapie (eerdere MET-remmers/-antilichamen zijn niet toegestaan; experimentele systemische therapie voor inoperabel HCC vóór of na sorafenib telt als een aparte therapie en is niet toegestaan)
2. Child-Pugh B-C-cirroosstatus gebaseerd op klinische bevindingen en laboratoriumresultaten tijdens screeningperiode (zie bijlage 17.4 voor Child-Pugh-classificatie en interpretatie van ascites bij lichamelijk onderzoek en protrombinetijd (PT) / International Normalized Ratio (INR))
3. Eerdere of gelijktijdige kanker die zich onderscheidt van HCC qua primaire locatie of histologie, MET UITZONDERING VAN in situ cervixcarcinoom, behandeld basaalcelcarcinoom en oppervlakkige blaastumoren (Ta, Tis en T1). Curatief behandelde kanker > 3 jaar vóór inclusie is toegestaan.
4. Voorgeschiedenis van congestief hartfalen volgens klasse II tot IV van de classificatie van de New York Heart Association (NYHA) (zie bijlage 17.5) binnen 6 maanden voorafgaand aan toelating tot de studie; actief coronair vaatlijden (CAD); klinisch significante bradycardie of andere ongecontroleerde hartritmestoornissen gedefinieerd als $\geq$ graad 3 volgens de Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), versie 4.03 van het National Cancer Institute (NCI) of ongecontroleerde hypertensie; myocardinfarct binnen 6 maanden

voor toelating tot de studie (myocardinfarct > 6 maanden voorafgaand aan toelating tot de studie is toegestaan)

5. Actieve klinisch ernstige infecties gedefinieerd als $\geq$ graad 3 volgens NCI CTCAE, versie 4.03

6. Medische, psychologische of sociale aandoeningen, met name indien onstabiel, waaronder drugsmisbruik, die volgens de onderzoeker de veiligheid of studiedeelname van de patiënt, de naleving van het protocol of de evaluatie van de studieresultaten kunnen beïnvloeden

7. Bekende infectie met humaan immunodeficiëntievirus (hiv)

8. Bloed- of albuminetransfusie binnen 5 dagen voorafgaand aan de bloedafname die wordt gebruikt om geschiktheid te bevestigen

9. Gelijktijdige interferontherapie of therapieën voor actieve infectie met het hepatitis-C-virus (HCV)

10. Zwangerschap of borstvoeding

11. Voorgeschiedenis van levertransplantatie

12. Niet in staat om orale medicatie te slikken

13. Klinisch significante maag-darmbloedingen $\leq$ 4 weken voorafgaand aan randomisatie

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:	14-11-2013
Aantal proefpersonen:	10
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
--------	--------------

Merknaam: Tivantinib
Generieke naam: Tivantinib

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-01-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-07-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-07-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-10-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-10-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-02-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-03-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-06-2015
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-11-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-12-2016
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	EUCTR2012-003308-10-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01755767
CCMO	NL43348.018.13