

Een fase 1-2 studie van everolimus en lage dosis orale cyclofosfamide bij patiënten met uitgezaaide niercelkanker.

Gepubliceerd: 28-01-2011 Laatste bijgewerkt: 27-04-2024

Primair:Fase I 1) Het vaststellen een aanbevolen veilige dosering en behandelingschema voor metronomische cyclofosfamide indien toegediend in combinatie met een vaste dosis (10 mg) orale everolimus bij patiënten met uitgezaaide niercelkanker met...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON43872

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Everolimus-LDcyclo

Aandoening

- Nier- en urinewegneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

nierkanker, Uitgezaaide niercelkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Vrije Universiteit Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Novartis, Novartis Oncology Nederland

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Cyclofosfamide, Everolimus, Gemetastaseerde niercelkanker

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire onderzoeksvariabelen Fase I:

- 1) Het vaststellen een aanbevolen veilige dosering en behandel-schema voor cyclofosfamide indien toegediend in combinatie met een vaste dosis (10 mg) orale everolimus bij patienten met uitgezaaide niercelkanker met betrekking tot de selectieve inductie van CD4+CD25+ regulatoire T cel depletie.
- 2) Het evalueren van de veiligheid en verdraagzaamheid van de combinatie van cyclofosfamide en een vaste dosis orale everolimus bij patienten met uitgezaaide niercelkanker.

Primaire onderzoeksvariabelen Fase II:

- 1) Onderzoeken welk gedeelte van de patienten met uitgezaaide niercelkanker in leven en progressievrij is na 4 maanden, na behandeling met everolimus en cyclofosfamide.
- 2) Het evalueren van de veiligheid en verdraagzaamheid van de combinatie van cyclofosfamide en een vaste dosis orale everolimus bij patienten met uitgezaaide niercelkanker.

Secundaire uitkomstmaten

- 1) Het vaststellen van de klinische respons, tijd-tot-progressie en overall overleving van de combinatie cyclofosfamide en een vaste dosis orale everolimus bij patienten met uitgezaaide niercelkanker.

- 2) Het vaststellen van de immunologische effecten van de combinatie cyclofosfamide met everolimus.
- 3) Het vaststellen van het effect van de combinatie cyclofosfamide en everolimus op geselecteerde angiogenese parameters.
- 4) Nagaan of veranderingen in thrombocyte aantallen binnen een patient correleren met klinische respons en/of tijd-tot-progressie (TTP) bij patiënten die worden behandeld met cyclofosfamide en een vaste dosis orale everolimus.
- 5) Het vaststellen van het effect van de combinatie cyclofosfamide en everolimus op tumor-infiltrerende leukocyten, incl. CD4+CD25+FOXP3+ regulatoire T cellen.
- 6) Het vaststellen van het effect van cyclofosfamide toediening op de everolimus drug levels.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

In deze fase 1-2 studie willen we nagaan of depletie van Treg cellen door het gebruik van cyclofosfamide het antitumor effect van everolimus kan vergroten bij patienten met uitgezaaide niercelkanker die niet in aanmerking komen voor of progressief zijn na behandeling met een VEGF-receptor tyrosine kinase remmer.

In het fase 1 deel van de studie willen we de optimale (mbt selectieve depletie van CD4+CD25+ regulatoire T cellen) dosering en schema van orale cyclofosfamide vaststellen wanneer gegeven in combinatie met een vaste dosis (10 mg dagelijks) everolimus. In het fase 2 deel van de studie willen we vervolgens evalueren of het percentage patienten dat progressievrij is na 4 maanden kan worden verhoogd van 50% naar 70% door cyclofosfamide (dosis en schema zoals bepaald in het fase 1 deel) toe te voegen aan everolimus. Naast de effectiviteit zullen we de toxiciteit van de behandeling evalueren om te kijken of deze combinatiebehandeling veilig en werkzaam is.

Doel van het onderzoek

Primair:

Fase I

- 1) Het vaststellen een aanbevolen veilige dosering en behandelingschema voor metronomische cyclofosfamide indien toegediend in combinatie met een vaste dosis (10 mg) orale everolimus bij patiënten met uitgezaaide niercelkanker met betrekking tot de selectieve inductie van CD4+CD25+ regulatoire T cel depletie.
- 2) Het evalueren van de veiligheid en verdraagzaamheid van de combinatie van cyclofosfamide en een vaste dosis orale everolimus bij patiënten met uitgezaaide niercelkanker.

Fase II:

- 1) Onderzoeken welk gedeelte van de patiënten met uitgezaaide niercelkanker progressievrij is na 4 maanden, na behandeling met everolimus en cyclofosfamide.
- 2) Het evalueren van de veiligheid en verdraagzaamheid van de combinatie van cyclofosfamide en een vaste dosis orale everolimus bij patiënten met uitgezaaide niercelkanker.

Secundair (fase I en II):

- 1) Het vaststellen van de klinische respons, tijd-tot-progressie en overall overleving van de combinatie cyclofosfamide en een vaste dosis orale everolimus bij patiënten met uitgezaaide niercelkanker.
- 2) Het vaststellen van de immunologische effecten van de combinatie cyclofosfamide met everolimus.
- 3) Het vaststellen van het effect van de combinatie cyclofosfamide en everolimus op geselecteerde angiogenese parameters.
- 4) Nagaan of veranderingen in trombocyten aantallen binnen een patiënt correleren met klinische respons en/of tijd-tot-progressie (TTP) bij patiënten die worden behandeld met cyclofosfamide en een vaste dosis orale everolimus.
- 5) Het vaststellen van het effect van de combinatie cyclofosfamide en everolimus op tumor-infiltrerende leukocyten, incl. CD4+CD25+FOXP3+ regulatoire T cellen.
- 6) Het vaststellen van het effect van cyclofosfamide toediening op de everolimus drug levels.

Onderzoeksopzet

Dit is een fase 1-2, nationale multicenter studie van verschillende doseringen en behandelingschema's van lage dosis orale cyclofosfamide in combinatie met een vaste dosis everolimus bij patiënten met uitgezaaide niercelkanker die niet in aanmerking komen voor of progressief zijn na behandeling met een VEGF-receptor tyrosine kinase remmer.

Fase I deel:

Patienten worden geïncludeerd in cohorten van 5 patienten per dosisniveau. De eerste 5 patienten worden toegewezen aan dosisniveau 0 om de immunologische en angiogenese effecten veroorzaakt door everolimus monotherapie te bepalen. De volgende 5 patienten zullen worden toegewezen aan dosisniveau 1. Indien er ≤ 1 dosis-beperkende toxiciteiten optreden (DLT's) bij de eerste 5 patienten in een cohort gedurende de eerste 28 dagen behandeling, zullen de volgende patienten worden geïncludeerd op het eerstvolgende dosisniveau. Patient in het expansie cohort zullen niet starten zolang de laatste patient in de escalatie fase nog geen 28 dagen behandeld is. Op het uiteindelijke dosisniveau aanbevolen voor het fase II gedeelte, zullen ten minste 10 patienten worden behandeld.

Fase II deel:

In het fase 2 deel van de studie zullen tot maximaal 56 patienten worden behandeld op het dosisniveau dat geselecteerd is op basis van de meest selectieve depletie van immuunsuppressieve regulerende T cellen in het fase 1 deel van de studie. Gebaseerd op data van patienten met niercelkanker die behandeld zijn met everolimus monotherapie na behandeling met sunitinib $\pm$ sorafenib, hebben we tot doel het gedeelte patienten dat in leven en progressie-vrij is na 4 maanden te vergroten van 50% naar 70% door de toevoeging van cyclofosfamide. We beschouwen dit als een belangrijke toename zolang de combinatie behandeling niet resulteert een toename van $\geq$ graad 3 bijwerkingen bij $\geq 30\%$ van de patienten.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Fase I: Cohorten van 5-10 patienten zullen behandeld worden met verschillende doseringen en schema's van lage dosis orale cyclofosfamide in combinatie met een vaste dosis everolimus om een aanbevolen en veilige dosering vast te stellen voor de combinatie van cyclofosfamide met everolimus bij patienten met uitgezaaide niercelkanker. Fase II: Tot maximaal 56 patienten zullen worden behandeld op het dosisniveau geselecteerd in het fase I gedeelte van de studie.

Inschatting van belasting en risico

De meest voorkomende bijwerkingen van everolimus zijn: huiduitslag, verhoogde bloedvetwaarden, ontsteking van het mondslijmvlies, vermoeidheid, hoofdpijn, afname van de eetlust, longweefsel-ontsteking, misselijkheid, braken, diarree, en een daling van het aantal witte bloedlichaampjes en bloedplaatjes wat een patient vatbaarder kan maken voor infecties en waardoor een patient makkelijker bloedt.

De meest voorkomende bijwerkingen van lage dosis cyclofosfamide zijn: misselijkheid, braken, afname van de eetlust, diarree, verstopping, ontsteking van het mondslijmvlies, longaandoeningen, haaruitval, kleurveranderingen van huid/nagels (donker), verlaging van het natriumgehalte in het bloed (een zout

in het bloed), allergie, duizeligheid, en een daling van het aantal witte bloedlichaampjes en bloedplaatjes.

Contactpersonen

Publiek

Vrije Universiteit Medisch Centrum

De Boelelaan 1117
Amsterdam 1081 HV
NL

Wetenschappelijk

Vrije Universiteit Medisch Centrum

De Boelelaan 1117
Amsterdam 1081 HV
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)

1. Patienten met histologisch of cytologisch aangetoonde (clearcell/heldercellig), uitgezaaide niercelkanker die niet in aanmerking komen voor of progressief zijn na behandeling met een VEGF-receptor tyrosine kinase remmer (sunitinib) (of pazopanib) ± sorafenib).

2. Voorgaande behandeling met cytokines (bv. IL-2, interferon) en/of VEGF-ligand remmers (bv. bevacizumab) is toegestaan.
3. Patienten met hersenmetastasen komen in aanmerking als ze stabiel zijn gedurende ten minste 2 maanden na radiotherapie of een operatie.
4. Leeftijd 18 jaar of ouder.
5. Geen andere maligniteit op dit moment, behalve basaalcel carcinoom van de huid.
6. WHO status van 0-2.
7. Levensverwachting van ten minste 12 weken.
8. Adequate hematologische functie: ANC $\geq 1.5 \times 10^9/L$, platelets $\geq 100 \times 10^9/L$, Hb ≥ 6.0 mmol/L.
9. Adequate lever functie: serum bilirubine $\leq 1.5 \times$ bovengrens van normaal, ALT and AST $\leq 2.5 \times$ bovengrens van normaal (of $\leq 5 \times$ indien lever metastasen aanwezig zijn).
10. Adequate nierfunctie: berekende kreatinine klaring ≥ 50 ml/min.
11. Meetbare of evalueerbare ziekte zoals gedefinieerd door RECIST 1.1 criteria.
12. Patienten in de vruchtbare periode van hun leven moeten adequate anticonceptie gebruiken. Vrouwelijke patienten in de vruchtbare leeftijd moeten een negatieve zwangerschapstest hebben.
13. Ondertekende toestemmingsverklaring.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Patienten die momenteel chemotherapie, immunotherapie of radiotherapie ondergaan of hebben ondergaan ≤ 4 weken voorafgaand aan visite 1. Radiotherapie op een non-target laesie is toegestaan ≥ 2 weken voorafgaand aan visite 1. De wash-out periode van sunitinib of sorafenib is ten minste 2 weken voor de eerste dosis studiemedicatie.
2. Bekende HIV-positieve status of andere belangrijke immuun insufficiëntie.
3. Immuunonderdrukkende middelen binnen 3 weken voorafgaand aan studie start, met uitzondering van lage dosis corticosteroïden met een maximum dagdosering van 10mg prednison of equivalent. Lokale of inhalatie corticosteroïden zijn toegestaan.
4. Patienten met een actieve bloedingsneiging of die orale anti-vitamine K medicatie gebruiken.
5. Patienten met onbehandelde metastasen van het centrale zenuwstelsel met klinische symptomen of die behandeld zijn voor metastasen van het centrale zenuwstelsel binnen 2 maanden voor studie start. Patienten behandeld voor metastasen van het centrale zenuwstelsel die neurologisch stabiel zijn en geen corticosteroiden gebruiken sinds 2 maanden voorafgaand aan studie start, zijn geschikt voor deelname aan de studie.
7. Aanwezigheid van instabiele angina, een recent myocardiinfarct (in de afgelopen 6 maanden), of het gebruik van onderhoudstherapie voor levensbedreigende ventriculaire arrhythmia.
8. Macroscopische hematurie.
9. Voorgaande behandeling met mTOR remmers.
10. Bekende overgevoeligheid voor everolimus of andere rapamycinen (sirolimus/temsirolimus) of een bestanddeel daarvan.
11. Zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven, of vrouwen in de vruchtbare

periode van hun leven die geen adequate anticonceptie gebruiken. Een vrouw in de vruchtbare periode van haar leven is gedefinieerd als een vrouw die biologisch gezien zwanger zou kunnen worden.

Mannen met partners in de vruchtbare periode van hun leven die geen adequate anticonceptie gebruiken. (Gebruik van adequate anticonceptie continueren tot 3 maanden na de laatste dosis van everolimus).

12. Aanwezigheid van stoornissen in het centraal zenuwstelsel of psychiatrische stoornissen die mogelijk van invloed zijn op de naleving van het protocol door de patient.

13. Ongecontroleerde diabetes gedefinieerd als serum-glucose waarde tijdens vasten > 2 bovengrens van normaal, ernstig verstoorde longfunctie.

14. Cirrose/chronisch actieve hepatitis/chronisch persistente hepatitis, voorgeschiedenis van HCV infectie (voor hepatitis screening richtlijnen zie sectie 3.3).

15. Drugs- of alcoholmisbruik.

16. Elke ernstige ziekte waarom de patient volgens de onderzoeker niet zou moeten deelnemen aan de studie.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	27-01-2012
Aantal proefpersonen:	96
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:	Endoxan
Generieke naam:	Cyclofosfamide
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-01-2011
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-03-2011
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-12-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-02-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-08-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-08-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-09-2012
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-07-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-11-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-11-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-05-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-01-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-10-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-03-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-03-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-11-2016
Soort:	Amendement

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	EUCTR2010-024515-13-NL
CCMO	NL35150.029.11