

Een multicentrische, open-label, gerandomiseerde fase 2 studie ter vergelijking van de werkzaamheid en veiligheid van lenvatinib in combinatie met ifosfamide en etoposide ten opzichte van ifosfamide en etoposide bij kinderen, adolescenten en jongvolwassenen met recidief of refractair osteosarcoom (OLIE)

Gepubliceerd: 04-08-2020 Laatste bijgewerkt: 17-01-2025

Primaire doelstelling Beoordelen of lenvatinib in combinatie met ifosfamide en etoposide (groep A) superieur is ten opzichte van ifosfamide en etoposide (groep B) wat het verbeteren van het percentage progressievrije overleving (PVO [PFS, Progression...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Botstelselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON49371

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

OLIE

Aandoening

- Botstelselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

botkanker, recidief of refractair osteosarcoom

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Eisai

Overige ondersteuning: Eisai Ltd

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: lenvatinib, osteosarcoom, recidief, refractair

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Progressievrije overleving (PFS) via IIR is gedefinieerd als de tijd vanaf de datum van randomisatie tot de datum van de eerste documentatie van PD of overlijden (naargelang wat er eerst gebeurt), bepaald via IIR met RECIST 1.1.

Secundaire uitkomstmaten

- PFS-4m-percentage (percentage progressievrije overleving na 4 maanden) via IIR is gedefinieerd als het percentage proefpersonen dat in leven is en zonder PD na 4 maanden vanaf de datum van randomisatie, bepaald via IIR van radiologische beeldvorming met RECIST 1.1. Het PFS-4m-percentage wordt geschat aan de hand van de Kaplan-Meier (K-M) methode.

- PFS-1y-percentage (percentage progressievrije overleving na 1 jaar) via IIR is gedefinieerd als het percentage proefpersonen dat in leven is en zonder PD na 1 jaar vanaf de datum van randomisatie, bepaald via IIR van radiologische beeldvorming met RECIST 1.1. Het PFS-1j-percentage wordt geschat aan de hand van de K-M-methode.

-Totale overleving (OS) is gedefinieerd als de tijd tussen de datum van

randomisatie en de datum van overlijden door gelijk welke oorzaak.

Proefpersonen die onbereikbaar zijn voor opvolging en proefpersonen die nog in leven zijn op de datum van gegevensafsluiting voor de primaire analyse, worden gecensureerd op de laatst gekende datum waarop de proefpersoon in leven was of op de datum van gegevensafsluiting voor de primaire analyse, naargelang wat er eerst gebeurt. Het percentage totale overleving na 1 jaar (OS-1y) zal worden geschat aan de hand van de K-M methode.

-De objectieve respons via IIR na 4 maanden (ORR-4m) wordt gedefinieerd als het percentage proefpersonen die een beste totale respons van volledige respons (Complete Response; CR) of gedeeltelijke respons (Partial Response; PR) hebben, binnen de eerste 4 maanden bepaald via IIR met RECIST 1.1.

-De objectieve respons via IIR (ORR) wordt gedefinieerd als het percentage proefpersonen die een beste totale respons van volledige respons (Complete Response; CR) of gedeeltelijke respons (Partial Response; PR) hebben, bepaald via IIR met RECIST 1.1.

- Veiligheid zal worden beoordeeld met een samenvatting van de incidentie van tijdens de behandeling optredende bijwerkingen (Treatment-Emergent Adverse Events; TEAE's) en ernstige bijwerkingen, samen met alle andere veiligheidsparameters.

-Beoordeling van populatiegebaseerde FK-parameters van lenvatinib.

-Veranderingen in de score ten opzichte van de baseline in alle PedsQL-schalen met inbegrip van de generische kernschalen en de kankermodule. De scores worden berekend voor totale generische score, totale kankerscore, voor elke subschaal voor lichamelijke functie zoals lichamelijke gezondheid, psychosociale

gezondheid, emotioneel functioneren, sociale functie, school/werkfunctie in de generische kernschalen, en voor elke subschaal in de kankermodule.

-De smaak en aanvaardbaarheid van de suspensieformulering van lenvatinib bij proefpersonen die tijdens de studie de suspensieformulering krijgen, zullen beoordeeld worden aan de hand van de smaakvragenlijst.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Osteosarcoom is de meest gediagnosticeerde primaire maligniteit van het bot bij kinderen en jonge volwassenen, het omvat ongeveer 5% van de kindertumoren, met een geschatte jaarlijkse incidentie van 4,4 gevallen per 1 miljoen in mensen jonger dan 24 jaar. Osteosarcoom komt voornamelijk voor bij adolescenten en jonge volwassenen. De mediaan leeftijd bij diagnose is 20 jaar, met een incidentie piek op 15 tot 19 jaar oud.

De huidige behandelingsopties voor patiënten met osteosarcoom in of na de tweedelijsbehandeling zijn beperkt en de prognose is vaak slecht. Sinds de jaren tachtig is er geen substantiële vooruitgang geboekt bij de behandeling van osteosarcoom. De tweedelijsbehandeling voor recidiverende ziekte bestaat uit chemotherapie en/of chirurgische resectie. De rol van tweedelijs chemotherapie voor recidiverend osteosarcoom is veel minder goed gedefinieerd dan die van chirurgie, en er is geen algemeen geaccepteerd standaardregime. Volgens de richtlijnen van de European Society for Medical Oncology (ESMO) voor botsarcoom omvatten de behandelingsopties voor recidiverend osteosarcoom ifosfamide ± etoposide ± carboplatine, en andere actieve middelen. De voorkeursbehandeling volgens de National Comprehensive Cancer Network (NCCN) botsarcoom richtlijnen is ifosfamide (hoge dosering) met of zonder etoposide, regorafenib, sorafenib, en sorafenib plus everolimus. Bij een daaropvolgende terugval geven de NCCN en ESMO richtlijnen als aanbeveling deelname aan een klinische studie. Anders worden patiënten met ziekteprogressie of terugval na tweedelijs therapie behandeld met chirurgische resectie, palliatieve radiotherapie of beste ondersteunende zorg [zie introductie sectie protocol].

Lenvatinib is een middel tegen kanker om progressieve of gevorderde schildklierkanker bij volwassenen te behandelen. Lenvatinib behoort tot een type anti-kankerbehandelingen bekend als receptortyrosinekinase (RTK) -remmers, die betrokken zijn bij de groei van cellen en de ontwikkeling van nieuwe bloedvaten die hen voeden.

Eerdere studies hebben aangetoond dat Lenvatinib activiteit heeft bij solide tumoren, waaronder recidiverend of refractair osteosarcoom, en radioactief jodium-ongevoelig gedifferentieerd schildkliercarcinoom en is verdraagbaar bij kinderen, adolescenten en jonge volwassenen.

De verwachting is dat Lenvatinib in combinatie met Ifosfamide en etoposide een verbeterde werking heeft tegen recidief of refractair osteosarcoom dan wanneer alleen gebruikt.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling

Beoordelen of lenvatinib in combinatie met ifosfamide en etoposide (groep A) superieur is ten opzichte van ifosfamide en etoposide (groep B) wat het verbeteren van het percentage progressievrije overleving (PVO [PFS, Progression-Free Survival]) betreft via onafhankelijke radiologische beoordeling [independent imaging review, IIR] aan de hand van de criteria voor responseevaluatie bij vaste tumoren [Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST 1.1] bij kinderen, adolescenten en jongvolwassenen met gerecidiveerd of refractair osteosarcoom.

Secundaire doelstellingen

De secundaire doelstellingen van de studie zijn:

1. Vergelijken van de verschillen in PFS-percentage na 4 maanden (PFS-4m) tussen de 2 behandelingsgroepen
2. Vergelijken van de verschillen in PFS-percentage na 1 jaar (PFS-1j) tussen de 2 behandelingsgroepen
3. Vergelijken van het verschil in totale overleving (Overall Survival; OS) en het percentage OS na 1 jaar (OS-1j) tussen de 2 behandelingsgroepen
4. Vergelijken van het verschil in objectief responspercentage (Objective Response Rate) na 4 maanden (ORR-4m) tussen de 2 behandelingsgroepen volgens IIR
5. Vergelijken van het verschil in objectief responspercentage (ORR) tussen de 2 behandelingsgroepen volgens IIR
6. Vergelijken van het verschil in veiligheid en verdraagbaarheid tussen de 2 behandelingsgroepen
7. Het karakteriseren van de farmacokinetiek (FK) van lenvatinib, toegediend in combinatie met ifosfamide en etoposide
8. Vergelijken van het verschil in gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven (health-related quality of life, HRQoL), beoordeeld met de generische scoreschalen en kankermodule van de Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) tussen de 2 behandelingsgroepen
9. Beoordelen van de smaak en aanvaardbaarheid van de suspensieformulering van lenvatinib bij proefpersonen die de suspensieformulering krijgen in de studie

Verkennde doelstellingen

De verkennende doelstellingen van de studie zijn:

1. Het verkennen van het verschil in de duur van respons (Duration of Response; DOR), percentage ziektecontrole (Disease Control Rate; DCR) en percentage

klinisch voordeel (Clinical Benefit Rate; CBR) tussen de 2 behandelingsgroepen volgens IIR en beoordeling door de onderzoeker

2. Het verkennen van het verschil in PFS, PFS-4m, PFS-1y, ORR-4m, en ORR tussen de 2 behandelingsgroepen volgens de beoordeling van de onderzoeker

3. Het vergelijken, tussen de 2 behandelingsgroepen, van:

- het percentage proefpersonen dat volledige verdwijning van de baselinelaesie(s) behaalt

- het percentage proefpersonen met niet-reseceerbare baseline laesies dat is overgegaan naar reseceerbaar

4. Het onderzoeken van de relatie tussen tumorbiomarkers en de klinische respons en toxiciteit van lenvatinib in combinatie met ifosfamide en etoposide

Onderzoeksopzet

E7080-G000-230 is een multicentrische, gerandomiseerde, open-label, fase 2 studie met parallelle groepen ter vergelijking van de werkzaamheid en veiligheid van lenvatinib in combinatie met ifosfamide en etoposide ten opzichte van ifosfamide en etoposide bij kinderen, adolescenten en jongvolwassenen met recidief of refractair osteosarcoom.

Ongeveer 72 geschikte proefpersonen zullen in een verhouding van 1:1 binnen de strata gerandomiseerd worden naar 1 van de volgende 2 behandelingsgroepen:

Groep A: lenvatinib 14 mg/m² (oraal, eenmaal daags) plus ifosfamide 3000 mg/m²/dag (intraveneus [i.v.], dag 1 tot dag 3 van elke cyclus voor in totaal hoogstens 5 cycli) en etoposide 100 mg/m²/dag (i.v., dag 1 tot dag 3 van elke cyclus voor in totaal hoogstens 5 cycli)

Groep B: ifosfamide 3000 mg/m²/dag (i.v., dag 1 tot dag 3 van elke cyclus voor in totaal hoogstens 5 cycli) en etoposide 100 mg/m²/dag (i.v., dag 1 tot dag 3 van elke cyclus voor in totaal hoogstens 5 cycli)

De randomisatie zal een vooraf gedefinieerd randomisatieschema volgen op basis van de volgende stratificatiefactoren: tijd tot eerste recidief/refractaire ziekte (vroeg [<18 maanden] of laat [≥ 18 maanden]) en leeftijd (<18 jaar en ≥ 18 jaar oud).

De Sponsor zal nauwlettend toezicht houden op de registratie om te garanderen dat een minimum van 36 proefpersonen <17 jaar oud is ten tijde van het verkrijgen van de geïnformeerde toestemming.

De studie zal worden uitgevoerd in 3 fasen: een pre-randomisatiefase, een randomisatiefase en een uitbreidingsfase.

De uitbreidingsfase bestaat uit een behandelingsperiode en een follow up periode.

Er is een optionele Crossover studie, alleen voor proefpersonen in groep B.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Testgroep (groep A): lenvatinib + ifosfamide + etoposide Lenvatinib 14 mg/m², eenmaal daags oraal toegediend in iedere cyclus van 21 dagen. Lenvatinib wordt geleverd als harde capsules met 1 mg, 4 mg of 10 mg lenvatinib. Een onvoorbereide suspensie van lenvatinib-

capsules moet worden gebruikt voor proefpersonen die niet in staat zijn om de capsules in te slikken. Na aanpassing voor BSA mag de dagelijkse dosis niet meer bedragen dan 24 mg q.d.. Ifosfamide 3000 mg/m²/dag, i.v., voor 3 opeenvolgende dagen (dag 1 tot 3), om de 21 dagen, voor maximaal 5 cycli. Etoposide 100 mg/m²/dag, i.v., voor 3 opeenvolgende dagen (dag 1 tot 3), om de 21 dagen, voor een maximum van 5 cycli. Behandeling met lenvatinib zal verdergezet worden in cycli van 21 dagen nadat de chemotherapie werd stopgezet, tot ziekteprogressie, ontwikkeling van onaanvaardbare toxiciteit, op verzoek van de proefpersoon, intrekking van de toestemming, of stopzetting van de studie door de opdrachtgever. Als de studie wordt stopgezet door de opdrachtgever, zal de opdrachtgever het onderzoeksgeneesmiddel (buiten de studie) aanbieden voor proefpersonen die niet voldoen aan de criteria voor het stopzetten van de onderzoeksbehandeling. Controlegroep (groep B): ifosfamide + etoposide Ifosfamide 3000 mg/m²/dag, i.v., dagelijks voor 3 opeenvolgende dagen (dag 1 tot 3), om de 21 dagen, voor maximaal 5 cycli. Etoposide 100 mg/m²/dag, i.v., dagelijks voor 3 opeenvolgende dagen (dag 1 tot 3), om de 21 dagen, voor maximaal 5 cycli

Inschatting van belasting en risico

De proefpersoon dienen een aantal procedures te ondergaan: lichamelijk onderzoek, vragenlijsten (palatability, health-related quality of life), Tanner stage, zwangerschapstest (indien van toepassing), ECG, echocardiogram, urinetest, CT/MRI scans, rontgenfoto's, bloedafnames en toediening van studiemedicatie. Deze kunnen gepaard gaan met risico's en ongemak. Een toelichting wordt gegeven in het informed consent formulier.

Er zijn risico's verbonden aan het gebruik van Lenvatinib. Een volledig overzicht van bijwerkingen is opgenomen in het Informed Consent Formulier.

De meest voorkomende ernstige en mogelijk levensbedreigende bijwerkingen van Lenvatinib zijn:

- beroerte of hersenbloeding
- bloedprop in de benen of longen
- hartproblemen, hartkloppingen of hartaanval
- fistelvorming of darmperforatie
- interne bloedingen, met name in de darm
- uitdroging en nierfalen
- hartfalen.
- leverbeschadiging of leverfalen
- Hepatische encephalopathie

Tevens kunnen de onderzoeksbehandelingen, de studieprocedures en de combinatie hiervan gepaard gaan met risico's die nog onbekend zijn.

Proefpersonen worden intensief gecontroleerd op het ontstaan van bijwerkingen. De huidige behandelingsopties voor de patiënten die in aanmerking komen voor dit onderzoek zijn beperkt en de prognose is vaak slecht. Sinds de jaren tachtig is er geen substantiële vooruitgang geboekt bij de behandeling van

osteosarcoom. De tweedelijsbehandeling voor recidiverende ziekte bestaat uit chemotherapie en/of chirurgische resectie. De rol van tweedelijs chemotherapie voor recidiverend osteosarcoom is veel minder goed gedefinieerd dan die van chirurgie, en er is geen geaccepteerd standaardregime.

In het geval van een latere terugval bevelen de NCCN-richtlijnen en ESMO-richtlijnen deelname aan klinische studies sterk aan. Anders worden patiënten met ziekteprogressie of terugval na tweedelijsbehandeling behandeld met chirurgische resectie, palliatieve radiotherapie of de beste ondersteunende zorg.

Solide tumoren bij kinderen zijn sterk gevasculariseerd. Angiogenese en vasculogenese zijn de fundamentele processen waardoor nieuwe bloedvaten worden gevormd. Net als bij normaal weefsel heeft de groeiende tumor een uitgebreid netwerk van capillairen nodig om de nodige voedingsstoffen en zuurstof te leveren.

De nieuwe bloedvaten bieden de tumorcellen de mogelijkheid om in de bloedsomloop te komen en uit te zaaien naar verder gelegen organen, waardoor ze een onmisbare rol te spelen bij solide tumorgroei en metastase. Remming van angiogenese is daarom een belangrijk doelwit voor een behandeling tegen kanker. Bovendien maakt vasculaire normalisatie reoxygenatie mogelijk. Daarom kan de toevoeging van anti-VEGF aan chemotherapie leiden tot een verhoogde opname van geneesmiddelen in tumorweefsel.

E7080 (lenvatinib) is een krachtige meervoudige tyrosinekinase (RTK) -remmer (RTKI). Deze remt selectief VEGF-receptoren, VEGFR1 (FLT1), VEGFR2 (KDR) en VEGFR3 (FLT4), naast andere pro-angiogene en oncogene pathway -gerelateerde RTK's, waaronder fibroblastgroeifactor (FGF) -receptor (FGFR) 1-4, PDGF-receptor alfa (PDGFRa), KIT en RET. De werking van het lenvatinib berust op meerdere mechanismen die zijn betrokken bij de angiogenese en de tumor micro omgeving, evenals een direct remmende werking op de tumorcellen.

Recente studies hebben ook de immunomodulerende activiteit van lenvatinib in de micro-omgeving van de tumor aangetoond. Dit omvat afname van immunosuppressieve tumor-geassocieerde macrofagen, geactiveerde cytotoxische T-celstijgingen en activering van interferon-gamma-signalering. Deze dragen allemaal bij aan de antitumoractiviteit van lenvatinib bij immunocompetente muizen.

Data van een eerdere studie [Studie 207] laten zien dat patiënten met osteosarcoom baat zouden kunnen hebben bij een behandeling met lenvatinib. In een expansiecohort bij patiënten met refractair/recidief osteosarcoom (n=31; Cohort 2B), bereikten 9 van de 28 te beoordelen patiënten (32,1%) progressievrije overleving (PFS) na 4 maanden (PFS-4m), mediane PFS was 3,0 maanden (95% BI: 1,8, 5,5). Twee van de 29 proefpersonen (6,9%) met meetbare ziekte hadden een gedeeltelijke respons (PR).

In het algemeen werd behandeling met lenvatinib in combinatie met ifosfamide en etoposide bij deze patiëntenpopulatie geassocieerd met een beheersbaar veiligheidsprofiel en er werd geen onverwachte toxiciteit waargenomen.

Contactpersonen

Publiek

Eisai

Mosquito Way _
Hatfield AL10 9SN
GB

Wetenschappelijk

Eisai

Mosquito Way _
Hatfield AL10 9SN
GB

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)
Adolescenten (16-17 jaar)
Volwassenen (18-64 jaar)
Kinderen (2-11 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Histologisch of cytologisch bevestigde diagnose van osteosarcoom van hoge graad.
2. Refractair of recidief osteosarcoom na 1 tot 2 eerdere systemische behandelingslijnen.
3. Meetbare of evalueerbare ziekte volgens RECIST 1.1 die voldoet aan de

volgende criteria:

- meetbare ziekte wordt gedefinieerd als een laesie met een minimale grootte (volgens de lange as) van 10 mm aan de hand van computertomografie/beeldvorming met magnetische kernresonantie (CT/MRI) (lymfeklieren moeten nauwkeurig meetbaar zijn met een minimale grootte [volgens de korte as] van 15 mm).

- Laesies die bestralingsbehandeling met uitwendige bestraling (External Beam RadioTherapy, EBRT) of plaatselijke behandelingen zoals radiofrequentie (RF)-ablatie hebben ondergaan, moeten een daaropvolgende groei hebben die ontegensprekelijk wordt beschouwd als een doellaesie.

- andere niet-meetbare laesies worden beschouwd als evalueerbare ziekte

4. Leeftijd 2 jaar tot ≤ 25 jaar op de datum van de geïnformeerde toestemming.

5. Levensverwachting van 12 weken of langer.

6. Lansky speelscore $\geq 50\%$ of Karnofsky prestatie-score $\geq 50\%$. Gebruik Karnofsky voor proefpersonen ≥ 16 jaar en Lansky voor proefpersonen < 16 jaar.

Proefpersonen die niet kunnen lopen vanwege verlamming, maar die in staat zijn om Activiteiten van het Dagelijks leven (ADL) uit te voeren terwijl ze gebonden zijn aan een rolstoel, zullen worden beschouwd als ambulant voor het beoordelen van de prestatiescore.

7. Afdoende beenmergfunctie, bewezen a.d.h.v.:

a. absoluut aantal neutrofielen (ANC) $\geq 1,0 \times 10^9/l$.

(proefpersonen met betrokkenheid van het beenmerg moet een ANC $\geq 0,8 \times 10^9/l$ hebben, en een leukocyttelling $\geq 1 \times 10^9/l$).

b. hemoglobine $\geq 8,0$ g/dl (een hemoglobine waarde van $< 8,0$ g/dl is toegestaan als het gecorrigeerd wordt door een groeifactor of transfusie voorafgaand aan cyclus 1 dag 1).

c. bloedplaatjestelling $\geq 75 \times 10^9 /l$.

8. Afdoende bloedstollingsfunctie, gedefinieerd volgens de Internationaal genormaliseerde ratio (International Normalized Ratio) of protrombine tijd (INR/PT) en geactiveerde partiële tromboplastinetijd of partiële tromboplastinetijd (aPTT/PTT) $\leq 1,5$ tenzij de deelnemer wordt behandeld met anticoagulantia, zolang INR/PT en aPTT/PTT binnen het therapeutisch bereik valt van het bedoelde gebruik van anticoagulantia.

9. Afdoende leverfunctie, bewezen a.d.h.v.:

a. bilirubine $\leq 1,5$ x de bovengrens van normaal (ULN).

b. alanine-aminotransferase (ALT) en/of aspartaataminotransferase (AST) $\leq 3 \times$ ULN (of $\leq 5 \times$ ULN bij aanwezigheid van levermetastasen).

10. Afdoende nierfunctie, bewezen a.d.h.v.:

a. Serumcreatinine op basis van leeftijd/geslacht, zoals hieronder. Als het serumcreatinine groter is dan het maximaal serumcreatininegehalte voor hun leeftijd/geslacht zoals aangegeven in het protocol sectie Inclusiecriteria, dan moet de creatinineklaring (of radio-isotoop glomerulaire filtratiesnelheid [Glomerular Filtration Rate; GFR]) > 70 ml/min/1,73 m² bedragen.

b. Urine teststrip voor proteïnurie $< 2+$. Proefpersonen met $\geq 2+$ proteïnurie op dipstick urineonderzoek moeten een plaatselijke proteïne/creatinine (P/C) verhoudingstest ondergaan die van graad < 2 moet zijn, in overeenstemming met de vaak gebruikte terminologiecriteria voor bijwerkingen (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) v5.0 en indien mogelijk een 24-uurs

urine-opvang uitvoeren (kinderen en adolescenten ≤ 12 jaar moeten ≤ 500 mg proteïne/24 uur en proefpersonen >12 jaar moeten ≤ 1 g proteïne/24 uur hebben).

c. Geen klinisch bewijs van nefrotisch syndroom.

11. Afdoende hartfunctie zoals blijkt uit een linkerventriculaire ejectiefractie $\geq 50\%$ bij de baseline, zoals bepaald door middel van echocardiografie of door multigated acquisition (MUGA) scan.

12. Afdoende gereguleerde bloeddruk (BD) met of zonder antihypertensiva, gedefinieerd als:

a. BD < 95 ste percentiel voor geslacht, leeftijd en lengte bij de screening (volgens de richtlijnen van het National Heart Lung and Blood Institute) en geen wijziging in antihypertensiva binnen 1 week voorafgaand aan cyclus 1 dag 1.
1. Proefpersonen >18 jaar moeten een BD $\leq 150/90$ mm Hg hebben bij de screening en geen veranderingen in hun antihypertensieve behandeling binnen 1 week voorafgaand aan cyclus 1 dag 1.

13. Uitwasperiode voorafgaand aan cyclus 1 dag 1 van 3 weken in geval van eerdere chemotherapie, 6 weken indien de behandeling nitroso-ureum bevatte; 4 weken voor definitieve bestraling, 2 weken voor palliatieve bestraling en 3 maanden voor hoge dosis chemotherapie en stamcelredding. Voor alle andere anti-kanker behandelingen, uitwasperiode voorafgaand aan cyclus 1 dag 1 van tenminste 5 halveringstijden (of ten minste 28 dagen, als dat korter is). Proefpersonen moeten hersteld zijn (tot graad ≤ 1 , behalve voor alopecie, ototoxiciteit, en perifere neuropathie van graad ≤ 2 , volgens CTCAE v5.0) van de acute toxische effecten van alle eerdere kankerbehandelingen die ontvangen werden voorafgaand aan cyclus 1 dag 1.

14. Geen voorgeschiedenis hebben van behandeling met lenvatinib.

15. Schriftelijke en ondertekende geïnformeerde toestemming van de ouder(s) of wettelijke voogd en instemming van de minderjarige proefpersoon. Schriftelijke geïnformeerde toestemming van proefpersonen ≥ 18 jaar.

16. Bereid en in staat zijn om te voldoen aan het protocol, de geplande opvolging en het beheer van toxiciteit naar het oordeel van de onderzoeker.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Gelijk welke actieve infectie of besmettelijke ziekte, tenzij volledig hersteld voorafgaand aan cyclus 1 dag 1 (d.w.z. vereist niet langer systemische behandeling).

2. Proefpersonen met metastasen in het centrale zenuwstelsel zijn niet geschikt, behalve wanneer ze plaatselijke behandeling afgerond hebben (bv. radiotherapie, chirurgie of radiochirurgie van de volledige hersenen) en sinds ten minste 2 weken voorafgaand aan cyclus 1 dag 1 gestopt zijn met het gebruik van corticosteroïden voor deze indicatie.

3. Actieve tweede maligniteit binnen 2 jaar voorafgaand aan registratie ([in aanvulling op osteosarcoom] maar niet definitief behandeld oppervlakkig melanoom, in-situ carcinoom, basaal- of plaveiselcelcarcinoom van de huid).

4. Gelijk welke medische of andere aandoeningen die, naar de mening van de onderzoeker(s), deelname van de proefpersoon aan een klinische studie verhinderen.
5. Heeft binnen 3 weken voorafgaand aan cyclus 1 dag 1 een zware operatie ondergaan. Opmerking: Afdoende wondgenezing na een zware operatie moet klinisch worden beoordeeld voor geschiktheid, onafhankelijk van verstreken tijd.
6. Gekende overgevoeligheid voor een van de bestanddelen van de onderzoeksgeneesmiddelen (lenvatinib, ifosfamide en etoposide, of de ingrediënten ervan).
7. Krijgt momenteel een experimenteel geneesmiddel of hulpmiddel in een andere klinische studie of binnen 28 dagen voorafgaand aan cyclus 1 dag 1.
8. Een klinisch significante afwijking in het ecg, waaronder een uitgesproken verlengd QT of QTc-interval ten opzichte van de baseline (bv. een herhaalde meting van een QTc-interval >480 msec).
9. Heeft klinisch significante cardiovasculaire aandoeningen binnen 6 maanden vanaf de eerste dosis van de studie-interventie, waaronder congestief hartfalen klasse III of IV [New York Heart Association], instabiele angina, myocardinfarct, cerebraal vasculair accident of hartritmestoornissen geassocieerd met hemodynamische instabiliteit. Opmerking: medisch gecontroleerde aritmie is toegestaan.
10. Gastro-intestinale malabsorptie, gastro-intestinale anastomose of een andere aandoening die volgens de arts de absorptie van lenvatinib kan beïnvloeden.
11. Reeds bestaande gastro-intestinale of niet-gastro-intestinale fistel van graad ≥ 3 .
12. Gastro-intestinale bloeding of actieve hemoptyse (helderrood bloed, ten minste een halve theelepel) binnen 3 weken voorafgaand aan cyclus 1 dag 1.
13. Radiografisch bewijs van intratumorale cavitatie, inkapseling of invasie van een belangrijk bloedvat. Daarnaast moet de mate van nabijheid ten opzichte van belangrijke bloedvaten worden overwogen voor uitsluiting vanwege het mogelijke risico op ernstige bloeding dat gepaard gaat met het inkrimpen/necrose van de tumor na behandeling met lenvatinib.
14. Voorgeschiedenis van ifosfamide-gerelateerde nefrotoxiciteit of encefalopathie van graad ≥ 3 .
15. Bewijs van klinisch significante ziekte (bv. hart-, ademhalings-, gastro-intestinale of nierziekte) dat naar oordeel van de onderzoeker(s) invloed kan hebben op de veiligheid van de proefpersoon of tussenbeide kan komen bij de onderzoeksbeoordelingen.
16. Proefpersonen van wie gekend is dat ze positief zijn voor het humaan immunodeficiëntievirus (hiv). Opmerking: Een hiv-test is alleen vereist bij screening wanneer dit door de plaatselijke gezondheidsinstanties is opgedragen.
17. Bekende actieve virale hepatitis B (bv. HBsAg reactief) of Hepatitis C (bv. HCV RNA [kwalitatief] is gedetecteerd. Opmerking: Testen voor hepatitis B of hepatitis C zijn alleen vereist bij screening wanneer dit door de plaatselijke gezondheidsinstanties is opgedragen.
18. Vrouwen die borstvoeding geven of zwanger zijn bij de screening of de baseline (gedocumenteerd met een positieve test naar beta-humaan

choriongonadotrofine [β -hCG]) (test naar humaan choriongonadotrofine [hCG] met een minimale gevoeligheid van 25 IE/l of gelijkwaardige eenheden β -hCG/hCG). Een afzonderlijke baselinebeoordeling is vereist als meer dan 72 uur voorafgaand aan de eerste dosis onderzoeksgeneesmiddel bij screening een negatieve zwangerschapstest werd verkregen.

19. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd* die:

- niet akkoord gaan met gebruik van een zeer doeltreffende methode van anticonceptie in de loop van de gehele onderzoeksperiode en voor 28 dagen na stopzetting van lenvatinib of 12 maanden na stopzetting van etoposide en ifosfamide, d.w.z.:

* volledige onthouding (als dit hun voorkeur en gebruikelijke manier van leven is)

* een spiraaltje of hormoonspiraaltje

* een anticonceptie-implantaat

* orale anticonceptie ** (met additionele barrière methode)

OF

- geen gevasectomiseerde partner met bevestigde azoöspermie hebben.

* Alle post-puberale vrouwen worden als vruchtbaar beschouwd tenzij ze vroeg postmenopauzaal zijn (minstens 12 opeenvolgende maanden lang geen menstruatie hebben gehad, in de juiste leeftijdsgroep en zonder andere gekende of vermoede oorzaak) of operatief gesteriliseerd (d.w.z. afbinden van beide eileiders, totale hysterectomie of bilaterale oöforectomie, waarbij de ingreep ten minste 1 maand voorafgaand aan de dosering plaatsvond) of nog geen maandstonden gehad hebben (Tannerstadium 1-3).

**De proefpersoon moet voor minstens 4 weken voorafgaand aan dosering met onderzoeksgeneesmiddel en in de loop van de gehele studie een stabiele dosis van hetzelfde orale anticonceptiemiddel nemen

20. Mannen die geen geslaagde vasectomie (azoöspermie bevestigd) hebben ondergaan of als zij en hun vrouwelijke partners niet voldoen aan de bovengenoemde criteria (d.w.z. niet in de vruchtbare leeftijd of geen gebruik maken van zeer doeltreffende anticonceptie gedurende de gehele studieperiode en voor 28 dagen na stopzetting van lenvatinib of gedurende 6 maanden na stopzetting van etoposide en ifosfamide). Er is geen spermadonatie toegestaan in de studieperiode en voor 28 dagen na stopzetting van lenvatinib of voor 6 maanden na stopzetting van etoposide en ifosfamide.

21. Een contra-indicatie voor een van de onderzoeksgeneesmiddelen (lenvatinib, ifosfamide, en etoposide) volgens de lokale voorschriftinformatie

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:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	26-07-2021
Aantal proefpersonen:	4
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Etoposide
Generieke naam:	Etoposide
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Ifosfamide
Generieke naam:	Ifosfamide
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Lenvatinib
Generieke naam:	Lenvatinib
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 04-08-2020

Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-09-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-10-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-10-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-12-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-02-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-04-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-04-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-09-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-11-2021

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-07-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-08-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec

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	EUCTR2019-003696-19-NL
ClinicalTrials.gov	NCT04154189
CCMO	NL72605.041.20

Resultaten

Einddatum onderzoek:	21-03-2022
Datum resultaten gemeld:	14-03-2024

Datum eerste publicatie onderzoek
11-03-2024