

# Een fase 2 studie van cediranib als palliatieve behandeling van patienten met symptomatische maligne ascites of pleurale effusie

Gepubliceerd: 03-02-2010 Laatste bijgewerkt: 02-05-2024

In deze studie willen we onderzoeken wat de effecten van het gebruik van cediranib (een VEGF remmer en tyrosine kinase remmer) zijn als palliatieve behandeling voor maligne ascites of pleuravocht.

|                             |                                                                        |
|-----------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO                                                        |
| <b>Status</b>               | Werving gestart                                                        |
| <b>Type aandoening</b>      | Diverse en niet plaatsgespecif. neoplasmata, maligne en niet-gespecif. |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Interventie onderzoek                                                  |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON35120

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

cediranib als behandeling van maligne ascites of pleurale effusie

### Aandoening

- Diverse en niet plaatsgespecif. neoplasmata, maligne en niet-gespecif.

### Synoniemen aandoening

abnormale toename van vocht in de buikholte of borstholte

### Betreft onderzoek met

Mensen

### Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

**Overige ondersteuning:** Ministerie van OC&W

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** cediranib, maligne ascites, maligne pleurale effusie

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

wat is de punctie vrije overleving na start van behandeling met cediranib (de punctie vrije overleving is de tijd tot de eerste ascites punctie of pleurapunctie of de tijd tot overlijden, welk gebeurtenis als eerste optreedt)

Indien de punctie vrije overleving na start van de behandeling met cediranib meer dan 44 dagen is, dan is de behandeling van ascites of pleuravocht met cediranib effectief.

### Secundaire uitkomstmaten

- wat zijn de palliatieve effecten van cediranib op ascites en ascites gerelateerde symptomen of wat zijn de palliatieve effecten van cediranib op pleuravocht en pleuravocht gerelateerde symptomen
- wat is het effect van behandeling van ascites en/of pleuravocht met cediranib op de kwaliteit van leven
- wat is het toxiciteits profiel van cediranib (acute en late bijwerkingen) in deze groep van patiënten
- wat is de tumor respons
- wat is de overleving

# Toelichting onderzoek

## Achtergrond van het onderzoek

Maligne ascites is een moeilijk klinisch probleem. Toename van de intra-abdominale druk door toename van vocht kan anorexie, slaapproblemen, pijn, benauwdheid, een opgezet buik, moeheid, misselijkheid, braken en immobiliteit geven. De belangrijkste klachten bij pleura vocht is dyspnoe en hoesten. Paracentesis en pleurapuncties geven alleen kortdurend vermindering van de klachten. Studies hebben laten zien dat er hoge concentraties Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) aanwezig is in ascites en pleura vocht. Positieve resultaten van i.v. of intraperitoneale behandeling van ascites met VEGF antilichamen, zijn beschreven. Recent hebben we binnen een fase I studie twee patiënten met symptomatische ascites (colorectale tumor en ovarium kanker respect) behandeld met cediranib. Kort na start van de cediranib, binnen een paar dagen, verdween de ascites. Echter, na stop van de cediranib ivm progressieve ziekte op andere plekken, kwam de ascites weer terug binnen enkele dagen. Daarom werd een van de patiënten ook na progressie nog behandeld met cediranib tot twee dagen voor zijn dood, omdat de patiënt hier baat bij had.

## Doel van het onderzoek

In deze studie willen we onderzoeken wat de effecten van het gebruik van cediranib (een VEGF remmer en tyrosine kinase remmer) zijn als palliatieve behandeling voor maligne ascites of pleuravocht.

## Onderzoeksopzet

een fase II, gerandomiseerde open studie in één onderzoeks centrum. Er zal gerandomiseerd worden tussen direct starten met cediranib of 28 dagen beste palliatieve behandeling en na 28 dagen start met cediranib. . Indien in de 28 dagen wachttijd er een pleurapunctie of ascites punctie noodzakelijk is mag de patiënt direct na de punctie starten met cediranib.

## Onderzoeksproduct en/of interventie

De groep die direct start met cediranib krijgt 1 dd 1 tablet van 30 mg cediranib en beste palliatieve behandeling, de groep die na 28 dagen pas start krijgt in de eerste 28 dagen alleen beste palliatieve behandeling en start na 28 dagen met 1 dd Cediranib.

## Inschatting van belasting en risico

voor de precieze belasting van het onderzoek verwijs ik naar bladzijde 18 en 19 van het protocol (het overzichts schema) en voor de bijwerkingen van cediranib naar de patiënten informatie blz 9.

In eerdere studies werden doseringen van 30 mg cediranib per dag goed verdragen.

Patiënten met een uitbehandelde vorm van kanker met maligne ascites of pleuravocht hebben veel last van de ascites of het pleuravocht. Op dit moment is er geen bewezen effectieve behandeling voor deze aandoening. Een ontlastende punctie geeft vaak alleen kortdurend verlichting maar het vocht komt vaak snel terug en met de punctie verliest de patiënt ook vaak veel waardevolle stoffen zoals eiwitten waardoor de conditie van de patiënt verder achteruitgaat. Uit eerdere studies met cediranib is onze ervaring dat bij een aantal patiënten met ascites of pleuravocht die cediranib gebruikten, de ascites of het pleuravocht snel verminderde en puncties veel minder of niet meer nodig waren. Bovendien verminderde de klachten van de patiënt en verbeterde de conditie. Wij denken dat cediranib een effectieve middel kan zijn bij de palliatieve behandeling van maligne ascites of pleuravocht en dat het de kwaliteit van leven van deze patiënten groep kan verbeteren. We kiezen er in deze studie bewust voor om een lagere dosering cediranib te gebruiken dan in eerdere studies gebruikt is omdat we verwachten dat het effect ook in een lagere dosis al merkbaar is en daardoor de bijwerkingen beperkt kunnen worden gehouden.

## Contactpersonen

### Publiek

Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

P.O. Box 9101  
6500 HB Nijmegen  
NL

### Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

P.O. Box 9101  
6500 HB Nijmegen  
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)

- symptomatische maligne ascites en/of pleurale effusie (van een histologisch bewezen solide maligniteit die ongevoelig is voor de standaard anti-tumor theorie of voor welke geen standaard therapie bestaat.
- Karnofsky score  $\geq 50$  als de lage performance status het gevolg is van ascites en/of pleurale effusie, anders  $\geq 60$
- leeftijd  $\geq 18$  years
- schriftelijke toestemming

### Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Contra-indicaties voor behandeling met cediranib:

- Aanwezigheid van een pleurale or peritoneal drain
- Onbehandelde instabiele hersen of meningeale metastasen
- Eerdere behandeling met chemotherapeutische middelen of tyrosine kinase remmers binnen 14 dagen van de eerste dosis van cediranib, met cetuximab binnen 30 dagen voor de eerste dosis van cediranib of met bevacizumab binnen 60 dagen van de eerste dosis cediranib.
- Onvoldoende beenmergfunctie: ANC  $\leq 1.5 \times 10^9/L$  of trombocyten  $\leq 100 \times 10^9/L$
- ALT of AST  $\geq 2.5 \times ULN$
- Serum kreatinine  $> 1.5 \times ULN$  of een kreatinine klaring van  $\leq 50 mL/min$  berekend met de Cockcroft-Gault-formule
- > +1 proteinurie bij twee opeenvolgende dipsticks minder dan 1 week na elkaar afgenomen tenzij eiwit in de urine minder is dan 1.5g in 24 hr.
- PT and APTT  $> 2 \times ULN$
- Significante gastro-intestinale stoornis, beoordeeld door de onderzoeker, die de absorptie van cediranib ernstig zou beïnvloeden, inclusief het vermogen om een tablet te slikken. Patiënten met een ileostoma.
- Slecht gecontroleerde hoge bloeddruk met een RR in rust  $> 150/100$  met of zonder een stabiel regime van anti-hypertensie medicatie. Patiënten die momenteel de maximale dosis

- van een calcium antagonist krijgen of meer dan 1 anti-hypertensiemiddel voor de behandeling van hypertensie, zijn niet eligibel.
- Aanwezigheid van ernstige of ongecontroleerde ziekten bv onstabiele ademhalings-, hart, lever of nieraandoeningen.
  - Onopgelosten toxiciteiten > CTC graad 1 van eerder anti-kankerbehandelingen (incl. radiotherapie) exclusief alopecia of polyneuropathie.
  - Mean QTC met Bazett correctie > 470 msec bij de screenings ECG of een geschiedenis van familiale lang QT syndroom.
  - Significante bloeding (>30 ml in de afgelopen 3 maanden) of haemoptysis (>5mL vers bloed in de afgelopen 4 weken)
  - Recente (<14 dagen) grote chirurgie voor start van de studie, of een grote chirurgische incisie die niet volledig genezen is.
  - Zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven, of vrouwen in de vruchtbare leeftijd met een positieve zwangenschapstest voor de eerste gift studiemedicatie
  - Risico (bekend) dat de patient HIV, hepatitis B of C via geïnfecteerd bloed overdraagt
  - Behandeling met een onderzoeksmiddel (niet-geregistreerd) binnen 30 dagen voor de eerste dosis cediranib.
  - Andere gelijktijdige anti-kankerbehandeling (incl. LHRH agonisten) excl. steroïden
  - Gelijktijdig gebruik van andere medicatie die invloed heeft op de hepatische cytochrome P450 metabolische activiteit dmv enzym inductie (bv phenytoïne) of inhibitie (bv ketonazol, ritonavir, erytromycine) binnen 2 weken van de eerste dosis cediranib en gedurende de gehele studieperiode.
  - Patienten die behandeld worden met anti-coagulantia (behoudens laag-moleculair gewicht heparine)
  - patienten die eerder behandeld werden met antracyclines (totaal >550mg/m<sup>2</sup> doxorubicine) en een ejectiefractie bij de MUGA scan hebben van minder dan 40%.

## Onderzoeksopzet

### Opzet

|                  |                         |
|------------------|-------------------------|
| Fase onderzoek:  | 2                       |
| Type:            | Interventie onderzoek   |
| Onderzoeksmodel: | Cross-over              |
| Toewijzing:      | Gerandomiseerd          |
| Blinding:        | Open / niet geblindeerd |
| Controle:        | Actieve controle groep  |
| Doel:            | Behandeling / therapie  |

## Deelname

|                         |                       |
|-------------------------|-----------------------|
| Nederland               |                       |
| Status:                 | Werving gestart       |
| (Verwachte) startdatum: | 28-04-2010            |
| Aantal proefpersonen:   | 32                    |
| Type:                   | Werkelijke startdatum |

## In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

|                 |              |
|-----------------|--------------|
| Soort:          | Geneesmiddel |
| Merknaam:       | cediranib    |
| Generieke naam: | recentin     |

## Ethische beoordeling

|                     |                                      |
|---------------------|--------------------------------------|
| Goedgekeurd WMO     |                                      |
| Datum:              | 03-02-2010                           |
| Soort:              | Eerste indiening                     |
| Toetsingscommissie: | CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen) |
| Goedgekeurd WMO     |                                      |
| Datum:              | 24-03-2010                           |
| Soort:              | Eerste indiening                     |
| Toetsingscommissie: | CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen) |

## 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  | EUCTR2010-018275-20-NL |
| CCMO     | NL31254.091.10         |