

Neo-adjuvant dovitinib bij patienten met hepatocellulair carcinoom voor lokale therapie: een fase II studie.

Gepubliceerd: 30-08-2011 Laatste bijgewerkt: 29-04-2024

Het verkrijgen van zowel initiele klinische als immunologische en (immuno-) histologische informatie over de activiteit van dovitinib tegen HCC. Tevens, nieuwe "targeted" therapie is tot nu toe vrijwel uitsluitend toegepast bij patienten...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON35941

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Neo-adjuvant dovitinib in HCC

Aandoening

- Lever- en galwegneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

hepatocellulair carcinoom, leverkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Leids Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: dovitinib, fase II, hepatocellulair carcinoom, neo-adjuvant

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

1. Toxiciteit en veiligheid van dovitinib (alle graden en graad 3 of 4 toxiciteit).
2. Tumor respons volgens RECIST criteria (versie 1.1) na 4 weken behandeling, zoals bepaald op basis van CT-opnames en veranderingen van intra-tumorale bloed flow, gemeten door CT perfusie imaging.
3. Histopathologie van HCC preparaten verkregen na 4 weken behandeling met dovitinib (vergelijking met biopsie voor behandeling. parameters: tumor necrose, percentage van vitale tumorcellen, vasculaire densiteit).

Secundaire uitkomstmaten

1. Progressie vrije overleving van lokale relapse.
2. Immunohistochemie: veranderingen van FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, bFGF, FGF19, HGF, PLGF, cleaved caspase-3, Ki-67, CD31, pERK, M30/M65, and correlation with clinical data.
3. Veranderingen van plasma concentraties VEGF, basic FGF, soluble VEGFR1, soluble VEGFR2, FGF2, FGF23, FGF19, HGF, cKit, en inhibitie van ERK (extracellular receptor kinase), phosphorylering in PBMC*s (voor behandeling, dag 15, dag 26 en 1 maand na lokale behandeling) en correlatie met klinische data.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Hepatocellulair carcinoom (HCC) is de vijfde meest voorkomende kanker bij mannen en de achtste meest voorkomende vorm van kanker bij vrouwen over de hele wereld. Naar schatting 748.000 nieuwe gevallen worden jaarlijks gediagnosticeerd (2008). HCC komt het meest voor in Afrika bezuiden de Sahara, Zuidoost-Azië en de Amazonegebied en meer dan de helft van het aantal patiënten wereldwijd worden uit China gerapporteerd. In westerse landen komt HCC veel minder frequent voor, terwijl in Nederland HCC voor 0,5% van alle vormen van kanker verantwoordelijk is. In 2005 werden 330 nieuwe gevallen van leverkanker in Nederland gediagnosticeerd, 220 mannen en 110 vrouwen. Bekende risicofactoren voor hepatocellulair carcinoom zijn hepatitis B en C infecties, alcoholische levercirrose, hemochromatose, patiënten met acute en chronische porfyrie, tyrosinemie type I, alfa-1-antitrypsine-deficiëntie en chronische inname van voedingsmiddelen die besmet zijn met *Aspergillus flavus*, aflatoxine en de algen toxine microcystine.

Wereldwijd bedraagt de geschatte 5-jaars overleving **ongeveer 7% en 698.000 sterfgevallen per jaar zijn toegeschreven aan HCC (2008). De meerderheid van de HCC patiënten (> 80%) presenteert zich met gevorderde of inoperabele ziekte. Op het moment van de diagnose zijn in 75% van de patiënten zijn de levertumoren multifokaal. Genezing en lange-termijnoverleving van patiënten met HCC wordt alleen bereikt bij patiënten bij wie radicale lokale therapie kan worden bereikt. Chirurgische resectie is mogelijk in slechts 5% van de patiënten en bij deze patiënten varieert de 5-jaarsoverleving van 40% tot 90%. In het algemeen hebben patiënten met een solitaire HCC van minder dan 5 cm of multifocale laesies beperkt tot één leversegment of de linker leverkwab, zonder vasculaire invasie, in aanwezigheid van goede leverfunctie, de beste resultaten. Orthotopie levertransplantatie kan worden overwogen bij patiënten met een tumor kleiner dan 5 cm of maximaal 3 tumoren, allen met een diameter kleiner dan 3 cm. Deze HCC patiënten hebben overlevingskansen vergelijkbaar met die patiënten die een levertransplantatie ondergaan voor eindstadium leverziekte in de afwezigheid van HCC, met 5-jaarsoverleving van 75%.

In de afgelopen jaren zijn minimaal invasieve lokale ablatieve modaliteiten met radiofrequente thermische energie (RF), (chemo-) embolisatie, ethanol, azijnzuur, cytostatica, laser of straling (stereotactische radiochirurgie) ingevoerd, ook leidend tot een 5-jaars overleving van meer dan 40%. Dergelijke lokale therapeutische modaliteiten worden steeds meer toegepast in de pretransplantatie setting met als doel het tijdsinterval tot transplantatie te overbruggen, bij een wachttijd totdat er een geschikte lever beschikbaar komt oplopend tot maximaal 2 jaar ("bridge to transplantation").

Neo-adjuvante systemische therapie is op grote schaal gebruikt om het slagingspercentage van lokale therapieën van primaire tumoren te vergroten door down-staging van de primaire tumor en de uitroeiing van occulte metastasen op afstand. In tegenstelling tot de adjuvante setting, kunnen de effecten van de behandeling worden gemeten en onnodige behandeling kan worden vermeden in het geval van ongevoeligheid van de tumor voor de gegeven medicatie. Er is uitgebreid bewijs voor de werkzaamheid in veel vormen van kanker (bijvoorbeeld borstkanker, eierstokkanker, diverse gastro-intestinale tumoren), zich vertalend in toepassing van een dergelijke behandeling in de huidige gangbare praktijk bij veel typen tumoren. Echter, tot nu toe is geen duidelijk bewijs gevonden voor het nut van neo-adjuvante systemische therapie bij HCC. Dit is gerelateerd aan de ongevoeligheid van HCC voor de traditioneel gebruikte chemotherapie en hormonale therapie. Bij patiënten met gevorderde ziekte zijn een groot aantal studies uitgevoerd met de meeste klassen van cytostatica. Geen enkele cytostaticum of een combinatie van cytostatica heeft zich effectief bewezen bij de behandeling van HCC. Responspercentages zijn over het algemeen laag en de duur van de respons is kort. De meest gebruikte monotherapie bij gevorderd HCC is doxorubicine met een responspercentage van ongeveer 5 - 15% en een mediane overleving van 3-4 maanden. Andere veelgebruikte cytostatica zijn cisplatin, 5-fluorouracil, capecitabine en gemcitabine. Combinatie-chemotherapie schema's hebben over het algemeen een iets hogere respons dan monotherapie schema's maar bieden geen overlevingsvoordeel terwijl de toxiciteit groter is. Ook grote gecontroleerde studies in de 90's en 00's hebben geen langere overlevingstijden bij patiënten behandeld met tamoxifen, octreotide of interferon aangetoond.

In de afgelopen jaren zijn meerdere geneesmiddelen ontwikkeld die veelbelovende activiteit hebben tegen de rijk gevasculariseerde hepatocellulaire carcinoom, aangrijpend op belangrijke cellulaire signaleringsroutes die betrokken zijn bij groei en proliferatie van HCC. Doelen van deze geneesmiddelen omvatten de receptoren van de vasculaire endotheliale groeifactor (VEGF), bloedplaatjes afgeleide groeifactor (PDGF), epidermale groeifactor (EGF), hepatocyt groeifactor (c-Met), en de Insulin-achtige groeifactor (IGF), en signaaltransductiewegen die verantwoordelijk zijn voor de proliferatie, invasie, metastasering of overleving van tumorcellen, zoals de Raf / MEK / ERK, P13K/Akt/mTOR route en JAK / STAT signaalweg. Sorafenib, een multikinase tyrosine kinase remmer van de RAF serine / threonine kinases en de VEGFR1-3, PDGFR-beta, c-Kit (stamcellen factor receptor), en p38 tyrosine kinases, is tot nu toe het enige geneesmiddel dat in staat is gebleken de overleving van patiënten met uitgebreid HCC te verlengen. Veel klinische studies zijn gestart met diverse andere TKI's en andere nieuwe biologicals die interacties hebben met belangrijke signaleringsroutes betrokken bij de groei en proliferatie van HCC, zoals de mTOR-remmer everolimus (RAD001), de VEGFR-remmer bevacizumab, en de multikinase remmers sunitinib en brivanib.

De multikinase remmer Dovitinib heeft interactie met VEGFR1-3, PDGFR-beta,

FGFR1-3, FLT-3 (FMS-like tyrosine kinase-3), cKIT, Ret (gliacellijn afgeleide neurotrofe factor receptor), TrkA (zenuw groeifactor receptor), en CSF-1 (macrofaag-kolonie stimulerende factor receptor) RTK's. Meeste van deze doelstellingen een belangrijke rol spelen bij de groei en proliferatie van HCC. Daarom Dovitinib is een veelbelovend middel in de behandeling van HCC.

Doel van het onderzoek

Het verkrijgen van zowel initiele klinische als immunologische en (immuno-) histologische informatie over de activiteit van dovitinib tegen HCC. Tevens, nieuwe "targeted" therapie is tot nu toe vrijwel uitsluitend toegepast bij patiënten met een gevorderd HCC die over het algemeen in een slechtere klinische conditie verkeren dan patiënten die geschikt zijn voor lokale therapie en die tumoren kunnen hebben met andere biologische karakteristieken dan in een vroegere fase van hun ziekte. Daarom zou deze studie specifieke informatie kunnen opleveren over de effectiviteit en verdraagzaamheid van "targeted" therapie met dovitinib in een nieuwe patiënten subset.

Onderzoeksopzet

Een open-label fase II onderzoek om de klinische activiteit en veiligheid van dovitinib te onderzoeken bij patiënten met HCC voor lokale therapie.

Patiënten zullen worden behandeld met Dovitinib 500 mg/dag per os gedurende 5 dagen per week gedurende een periode van 4 weken waarna lokale therapie zal worden uitgevoerd.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Behandeling met Dovitinib 500 mg/dag per os gedurende 5 dagen per week gedurende een periode van 4 weken voorafgaand aan de lokale behandeling.

Inschatting van belasting en risico

Onderzoekingsbeoordelingen worden verricht op de volgende tijdstippen: screening, week (W) 2 dag (D) 1 (optioneel), W3D1, W4D1 (optioneel), W4D5, 1 maand na lokale behandeling. Patiënten krijgen dovitinib 5 dagen/week gedurende 4 weken of tot onaanvaardbare toxiciteit, overlijden of staking van deelname aan het onderzoek om een andere reden.

Risico's:

- toxiciteit als gevolg van gebruik van dovitinib (met name misselijkheid, vermoeidheid, diarree en braken);
- Reactie op het gebruik van contrastvloeistof (gebruikt bij CT-/MUGA-scans).

- Bijwerkingen van bloedafnames.

Contactpersonen

Publiek

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2
2333 za Leiden
NL

Wetenschappelijk

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2
2333 za Leiden
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 bevestigde HCC of HCC gediagnosticeerd op basis van de zogenaamde Barcelona criteria.
2. HCC stadium A or B volgens de Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) staging classification.
3. Patienten die in aanmerking komen voor lokale therapie: RF-ablatie, chemo-embolizatie of

chirurgische resectie

4. ECOG (WHO) performance status 0, 1, or 2

5. Leeftijd ≥ 18 jaar

6. Tenminste 1 meetbare laesie.

7. Patienten moeten adequate beenmerg reserve hebben, evenals lever- en nierfuncties, zoals gemeten op basis van de volgende laboratoriumvoorwaarden:

- Absolute neutrophil count (ANC) $\geq 1.5 \times 10^9/L$
 - Thrombocyten $\geq 75 \times 10^9/L$
 - Hemoglobine (Hgb) $\geq 6.0 \text{ mmol/L}$
 - Serum totaal bilirubine: $\leq 1.5 \times \text{ULN}$
 - Child-Pugh score ten hoogste 6 punten, dus Child-Pugh klasse A, zonder encephalopathie.
 - ALT and AST $\leq 3.0 \times \text{ULN}$
 - Serum kreatinine $\leq 1.5 \times \text{ULN}$ of serum kreatinine $>1.5 - 3 \times \text{ULN}$ als de berekende kreatinineklaring $\geq 30 \text{ mL/min}$ is, gebruikmakende van de Cockcroft-Gault formule:
$$\text{CrCl} = [140 - \text{age (years)}] \times \text{weight (kg)} / [72 \times \text{serum Cr (mg/dL)}].$$
8. Levensverwachting ten minste 3 maanden.
9. Patienten moeten een geschreven informed consent geven.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Patients with brain metastases or who have signs/symptoms attributable to brain metastases and have not been assessed with radiologic imaging to rule out the presence of brain metastases
2. Patients with another primary malignancy within 3 years prior to starting study drug, with the exception of adequately treated in-situ carcinoma of the uterine cervix, skin cancer (such as basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma, or non-melanomatous skin cancer), or superficial bladder tumors (Ta, Tis, and T1)
3. Patients who have received the last administration of an anticancer therapy including chemotherapy, immunotherapy, hormonal therapy and monoclonal antibodies (but excluding nitrosurea, mitomycin-C, targeted therapy and radiation) ≤ 4 weeks prior to starting study drug, or who have not recovered from the side effects of such therapy
4. Patients who have received the last administration of nitrosurea or mitomycin-C ≤ 6 weeks prior to starting study drug, or who have not recovered from the side effects of such therapy
5. Patients who have received targeted therapy (e.g. sunitinib, sorafenib, pazopanib) ≤ 2 weeks prior to starting study drug, or who have not recovered from the side effects of such therapy
6. Patients who have had radiotherapy ≤ 4 weeks prior to starting study drug, or ≤ 2 weeks prior to starting study drug in the case of localized radiotherapy (e.g. for analgesic purpose or for lytic lesions at risk of fracture), or who have not recovered from radiotherapy toxicities
7. Patients who have undergone major surgery (e.g. intra-thoracic, intra-abdominal or intra-pelvic), open biopsy or significant traumatic injury ≤ 4 weeks prior to starting study drug, or patients who have had minor procedures, percutaneous biopsies or placement of vascular

access device $\leq$ 1 week prior to starting study drug, or who have not recovered from side effects of such procedure or injury

8. Patients with any of the following concurrent severe and/or uncontrolled medical conditions which could compromise participation in the study:

- Impaired cardiac function or clinically significant cardiac diseases, including any of the following:
 - a. History or presence of serious uncontrolled ventricular arrhythmias
 - b. Clinically significant resting bradycardia
 - c. LVEF assessed by 2-D echocardiogram (ECHO) $< 50\%$ or lower limit of normal (which ever is higher) or multiple gated acquisition scan (MUGA) $< 45\%$ or lower limit of normal (which ever is higher)
 - d. Any of the following within 6 months prior to starting study drug: myocardial infarction (MI), severe/unstable angina, Coronary Artery Bypass Graft (CABG), Congestive Heart Failure (CHF), Cerebrovascular Accident (CVA), Transient Ischemic Attack (TIA), Pulmonary Embolism (PE)
 - e. Uncontrolled hypertension defined by a SBP ≥ 160 mm Hg and/or DBP ≥ 100 mm Hg, with or without anti-hypertensive medication(s)
 - Impairment of gastrointestinal (GI) function or GI disease that may significantly alter the absorption of dovitinib (e.g. ulcerative diseases, uncontrolled nausea, vomiting, diarrhea, malabsorption syndrome, or small bowel resection)
 - Known diagnosis of human immunodeficiency virus (HIV) infection (HIV testing is not mandatory)
 - Patients who are currently receiving anticoagulation treatment with therapeutic doses of warfarin
 - Other concurrent severe and/or uncontrolled concomitant medical conditions (e.g. active or uncontrolled infection, uncontrolled diabetes) that could cause unacceptable safety risks or compromise compliance with the protocol

9. Pregnant or breast-feeding women

10. Women of child-bearing potential, who are biologically able to conceive, not employing two forms of highly effective contraception. Highly effective contraception (e.g. male condom with spermicidal jelly, foam suppository or film, diaphragm with spermicide) must be used by both sexes during the study and must be continued for 8 weeks after the end of study treatment. Oral, implantable, or injectable contraceptives may be affected by cytochrome P450 interactions, and are therefore not considered effective for this study. Women of child-bearing potential, defined as sexually mature women who have not undergone a hysterectomy or who have not been naturally postmenopausal for at least 12 consecutive months (i.e., who has had menses any time in the preceding 12 consecutive months), must have a negative serum pregnancy test ≤ 14 days prior to starting study treatment and must use two forms of highly effective contraception (also applicable to their partners who are biologically able to conceive).

11. Fertile males not willing to use contraception, as stated above

12. Patients unwilling or unable to comply with the protocol

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:	01-05-2012
Aantal proefpersonen:	20
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	TKI258
Generieke naam:	onbekend

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-08-2011
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-10-2011
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)

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	EUCTR2011-002445-36-NL
CCMO	NL36964.058.11