

Een gerandomiseerde, dubbelblinde multicentrum, fase 3 studie met everolimus (RAD001) met maximaal ondersteunende therapie versus placebo met maximaal ondersteunende therapie bij de behandeling van patiënten met gevorderde NET uit GI of long origine

Gepubliceerd: 26-03-2012 Laatste bijgewerkt: 26-04-2024

Het vaststellen of de behandeling met everolimus 10 mg dagelijks met de best ondersteunende therapie de PFS verlengt ten opzichte van placebo met de best ondersteunende therapie in patiënten met gevorderde NET uit GI of long origine, zonder een...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON37366

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

RADIANT-4

Aandoening

- Endocriene neoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

neuroendocriene tumor

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Novartis Pharma

Overige ondersteuning: Novartis Pharma BV

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: gastro intestinaal, long, NET, RAD001

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

PFS volgens RECIST 1.0 (aangepaste versie) vastgesteld door een centrale radiologische beoordeling

PFS is gedefinieerd als de tijd vanaf randomisatie tot aan de datum van de eerst gedocumeneerde tumor progressie of dood ongeacht oorzaak.

PFS gebaseerd op local radiologische beoordeling wordt ondersteunend gebruikt voor het primaire eindpunt.

Secundaire uitkomstmaten

OS wordt gedefinieerd als de tijd vanaf de datum van randomiseren totaan de datum van overlijden door elke oorzaak.

De bepaling van veiligheid wordt gebaseerd op met name de frequency en soort van bijwerkingen en het aantal laboratorium parameters welke buiten vastgestelde grenzen vallen. Overige veiligheids data wordt gebruikt wanneer deze van belang zijn

Tijd tot definitieve verslechtering in FACT-G totaal score, waar verslechtering is gedefinieerd als een vermindering van ten minste 7 punten in vergelijking

met baseline.

ORR en DCR worden bepaald per aangepast RECIST 1.0 volgens centrale beoordeling

CgA and NSE waarden

Tijd tot definitieve verslechtering van WHO score, waar verslechtering is gedefinieerd als een toename van minimaal 1 category ten opzichte van baseline.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Neuroendocriene tumoren (NET) zijn een genetisch diverse groep van zeldzame maligne tumoren welke ontstaan zijn uit neuroendocrine cellen uit het gehele lichaam. Ze vormen een klinische uitdaging, niet enkel omdat door de diversiteit van hun biologische gedrag onderlinge NETs kunnen vertonen, maar mede door de variëteit van symptomen die ze veroorzaken.

Ongeveer 40-50% van NET zijn functionele tumoren. Niet functionele tumoren, welke klinische symptomen geven door de hypersecretie van hormonen en bioactieve amines, vertonen symptomen lijkend op gevorderde tumorgroei. IN patiënten met gemetastaseerde gastrointestinale NET, de uitscheiding van serotonine en andere vasoactieve substanties veroorzaken het carcinoid syndroom gekarakteriseerd door oa opvliegers, diarree, bronchospasmen, Telangiectasia en valvular hart defecten.

NET worden geklassificeerd door hun embryonale origine als foregut, midgut en hindgut NETs. Het WHO stadierings systeem deelt gastroenteropancreatisch-NET in volgens hun primary tumor locatie, grootte, mitotische activiteit, invasiviteit en functionele status. De ENETS heeft een TNM systeem opgezet. Hierbij worden de tumoren gegradeerd volgens de mitotische activiteit van de tumor gemeten door Ki-67 kleuring en mitose telling. Lage graad tumoren hebben Ki-67 in $\leq 2\%$ van de tumor cellen, gemiddelde graad tumoren (G2) in $>3-20\%$ en hoge graad tumoren door $>20\%$. Lage en gemiddelde graad NETs worden ook wel goed gedifferentieerde NETs genoemd en hoge graad slecht gedifferentieerde NETs

(Hochwald 2002, Klöppel 2009) . Bij tumoren met origine in de thorax bestaat de WHO tumor grading op basis van de mitotische verhouding en de aanwezigheid en uitgebreidheid van de necrosis

De prognose voor patiënten met NET hangt vooral af van de graad en tumor spreiding. Terwijl patiënten met G1 en G2 NET een goede prognose, hebben tumoren met G3 een slechte prognose en lage overleving. Gelijkerwijs hebben patiënten met lokale ziekte een betere prognose een betere uitkomst dan patiënten met een gemetastaseerde ziekte. Overleving hangt ook samen met de locatie van de primaire tumor. De mediane overleving varieert van 5 maanden in gemetastaseerde darm NET tot 57 maanden bij duodenum NET.

Doel van het onderzoek

Het vaststellen of de behandeling met everolimus 10 mg dagelijks met de best ondersteunende therapie de PFS verlengt ten opzichte van placebo met de best ondersteunende therapie in patiënten met gevorderde NET uit GI of long origine, zonder een geschiedenis van carcinoid symptomen.

Onderzoeksopzet

Na vaststelling van geschiktheid voor de studie, worden patiënten gerandomiseerd in 2:1 (RAD001: placebo) verhouding. Deze studie maakt gebruik van IVRS voor randomisatie en medicatie beheer.

Er wordt gestratificeerd door

1. wel of geen eerdere SSA behandeling
2. tumor origine
3. WHO status (0 vs. 1).

Deze studie zal ongeveer 279 patiënten insluiten. Patiënten nemen dagelijks 10 mg orale everolimus in of placebo as studie medicatie. In beide armen wordt dit gecombineerd met best ondersteunende zorg.

Tumor reponse en progressie wordt lokaal en centraal bepaald.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De dosis RAD001 is 10 mg oraal qd., continu toegediend. De dosis moet worden verlaagd in geval van klinisch relevante toxische effecten (naar 5 mg eenmaal daags), op voorwaarde dat niet aan de criteria voor terugtrekking uit het onderzoek wordt voldaan; deze criteria zijn in het protocol beschreven.

Inschatting van belasting en risico

studie onderzoeken worden gedaan tijdens screening, baseline, week 1, week 5,

week 9 etc tot aan beëindiging van de therapie alwaarna patienten terugkomen voor een End of Treatment visite.

Risicos:

Toxiciteit door het gebruik van RAD001 / placebo
reactie op het gebruik van (CT) contrastvloeistof
bijwerkingen door bloedafnames

Risks:

- * Toxicity due to the use of RAD001 / Placebo
- * Reaction to the use of contrast fluid (used for CT scans)
- * Side effects of bloodsampling

Contactpersonen

Publiek

Novartis Pharma

Raapopseweg 1
6824 DP
NL

Wetenschappelijk

Novartis Pharma

Raapopseweg 1
6824 DP
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. Pathologisch bevestigde, goed-gedifferentieerde (G1 of G2), gevorderde (niet operabel of gemetastaseerd) neuro endrocriene tumor uit long of gastro intestinale oorsprong
2. Geen geschiedenis van of aanwezigheid van symptomen van carcinoid syndroom
3. Behandeling naieve patienten, patienten reeds behandeld met SSA, interferon of maximaal 1 lijn chemotherapie, en/of PRRT zijn toegestaan. Patienten met een eerdere behandeling moeten progressief geworden zijn tijdens of na de laatste behandeling
4. Voorgaande behandelingen moeten gestopt zijn voor de dag van randomisatie als volgt:
 - a) SSA behandeling minimaal 4 weken geleden
 - b) Interferon behandeling minimaal 4 weken geleden
 - c) chemotherapie minimaal 4 weken geleden
 - d) PRRT behandeling minimaal 6 maanden geleden
5. Radiologische documentatie van progressieve ziekte binnen 3 maanden voor randomisatie
6. Meetbare tumorleasies volgens RECIST 1.0 uit CT scan of MRI, met uitsluiting van leasies die eerder zijn behandeld, (percutaan, operatief of radiotherapeutisch), tenzij deze leasies overduidelijk progressief zijn.
- 7 WHO score van 0 of 1
8. adequate beenmerg functie waarbij ANC $\geq 1.5 \times 10^9/L$, trombocyten $\geq 100 \times 10^9/L$, Hb > 9 g/dL;
9. Adequate lever functie vastgesteld door
 - a) totaal serum bilirubine ≤ 2.0 mg/dl
 - b) ALAT en ASAT $\leq 2.5 \times ULN$ ($\leq 5 \times ULN$ in patienten met lever metastasen)
 - c) INR ≤ 2 ;
- 10 adequate nierfunctie waarbij serum creatinine $\leq 1.5 \times ULN$
- 11 nuchter serum cholesterol ≤ 300 mg/dL of ≤ 7.75 mmol/L en triglyceriden $\leq 2.5 \times ULN$
- 12 mannen of vrouwen ≥ 18 jaar
- 13 getekend informed consent voor aanvang van screening procedures

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Patienten met een slecht gedifferentieerde neuro endocrien carcinoom, hoge graad neuroendocrien carcinoom, adenocarcinoid, pancreatisch eiland cel carcinoom, insulinoom, glucagonoom, gastrinoom, goblet cel carcinoid, grootcellig neuroendocrien carcinoom en kleincellig carcinoom
- 2 patienten met NET welke niet ontstaan zijn uit maag-darm of long
3. patienten met een geschiedenis van of huidige actieve symptomen van carcinoid syndrome

4. meer dan 1 lijn chemotherapie
5. eerdere behandeling met targeted therapie
6. hepatische intra-artieriele embolisatie in de voorgaande 6 maanden. Cryoablatie or RFA van hepatische metastasen binnen 2 maanden van randomisatie
7. eerdere therapie met mTOR remmers (zoals. sirolimus, temsirolimus, deforolimus)
8. Bekende intolerantie of overgevoeligheid voor everolimus of andere rapamycine analogen
9. bekende verminderde GI functie of GI stoornis waardoor de absorptie van orale everolimus significant verminderd wordt.
10. ongecontroleerde diabetes mellitus gedefinieerd als HbA1c >8% ondanks therapie
Patienten met een geschiedenis van gestoorde nuchter glucose of diabetes mellitus (DM) mogen deelnemen mits bloed glucose waarden en antidiabetische behandeling goed gecontroleerd worden gedurende de studie en waar nodig aangepast.
11. Patienten met ongecontroleerde medische condities als
 - a) angina pectoris, symptomatische congestief hartfalen, myocard infarct *6 maanden voor randomisatie, ongecontroleerde cardiac arrhythmia
 - b) actieve of ongecontroleerde forse infectie
 - c) lever ziekte als cirrose, chronische hepatitis,
 - d) bekende verminderde longfunctie
 - e) actieve, bloedende diathesis
12. chronische behandeling met corticosteroiden of andere immuunonderdrukkers
- 13 bekend HIV seropositief
14. patienten die 1 week voor start met studiemedicatie verzwakte vaccins hebben gekregen of krijgen tijdens de studie. Patienten moeten ook nauw contact vermijden met anderen die verzwakte vaccins hebben gekregen. Voorbeelden van verzwakte vaccins zijn intranasale influenza, mazelen, rubella, bof, oraal polio, BCG, gele koorts, varicella en TY21a typhoid vaccins
15. patienten met een geschiedenis van een andere primaire maligniteit met uitzondering van melanoom huidkanker, cervix, uteri of borst in situ carcinoom mits de patient *3 jaar vrij van ziekte is .
16. patienten met een geschiedens van niet -compliance met behandelingschema's of die potentieel onbetrouwbaar zijn of niet van plan zijn de gehele studie te doorlopen
- 17 patienten die op dit moment deelnemen of de afgelopen maand hebben deelgenomen aan een klinisch geneesmiddel onderzoek
- 18 zwanger of borstvoedende vrouwen
- 19 vruchtbare vrouwen, tenzij ze gebruikmaken van effectieve contraceptie. vruchtbare vrouwen, gedefinieerd als alle vrouwen die fysiologisch in staat zijn zwanger te worden, tenzij ze gebruikmaken van effectieve contraceptie, tijdens de behandeling gedurende de studie.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek: 3

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	30-03-2012
Aantal proefpersonen:	6
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	afinitor
Generieke naam:	everolimus
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-03-2012
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-05-2012
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-05-2012
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-07-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-02-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-02-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-04-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-05-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

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

EudraCT

ClinicalTrials.gov

CCMO

ID

EUCTR2011-002887-26-NL

NCT01524783

NL39346.031.12