

Een dubbelblinde, gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde fase III studie met nintedanib plus de beste ondersteunende zorg (BSC) versus placebo plus BSC in patiënten met dikkedarmkanker ongevoelig voor de standaardtherapie.

Gepubliceerd: 28-08-2014 Laatste bijgewerkt: 21-04-2024

Het doel van deze fase -III studie is de werkzaamheid en veiligheid van nintedanib bij patiënten met gemetastaseerde dikkedarmkanker te evalueren na falen van eerdere behandelingen met standaard chemotherapie en biologicals.

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

Samenvatting

ID

NL-OMON42006

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

LUME-Colon 1

Aandoening

- Maagdarmselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd NEG
- Maagdarmselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

colorectaal carcinoom, dikkedarmkanker

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Boehringer Ingelheim

Overige ondersteuning: Industrie: Boehringer Ingelheim bv.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: angiogenese, beste ondersteunende zorg, BIBF1120 (nintedanib),
dikkedarmkanker

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Co-primaire eindpunten: Progressie-vrije overleving (PFS) door middel van
centrale beoordeling en totale overleving (OS).

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten:

- * - Objectieve tumorrespons (CR + PR) d.m.v. centrale beoordeling
- * - Ziektebestrijding (CR + PR + SD) d.m.v. centrale beoordeling

Overige eindpunten:

- * - Tijd tot objectieve tumor-respons d.m.v. centrale beoordeling
- * - Duur van objectieve tumor-respons d.m.v. centrale beoordeling
- * - Duur van de bestrijding van de ziekte d.m.v. de centrale beoordeling
- * - Tumor afname d.m.v. centrale beoordeling
- * - Tijd tot falen van de behandeling
- * - Objectieve tumorrespons (CR + PR) d.m.v. beoordeling door de onderzoeker
- * - Ziektebestrijding (CR + PR + SD) d.m.v. beoordeling door de onderzoeker

- * - PFS d.m.v. beoordeling door de onderzoeker
- * - Tijd tot objectieve tumor-respons d.m.v. beoordeling door de onderzoeker
- * - Duur van objectieve tumor-respons d.m.v. beoordeling door de onderzoeker
- * - Duur van de ziektebestrijding d.m.v. beoordeling door de onderzoeker
- * - Tumor afname d.m.v. beoordeling door de onderzoeker
- * - De verandering in scores van begin tot 16 weken voor het fysiek

functioneren schaal en globale gezondheidstoestand / KVL schaal gemeten

d.m.v. de EORTC QLQ-C-30 vragenlijst

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Dikkedarmkanker (CRC) heeft een hoge incidentie (ongeveer 2,6 miljoen nieuwe gevallen per jaar wereldwijd) en het is de tweede belangrijkste oorzaak van kanker-gerelateerde sterfgevallen in westerse landen. Hoewel de meeste van de nieuw gediagnosticeerde patiënten in eerste instantie een operatie ondergaan met curatieve intentie en adjuvante systemische therapie krijgen, ontwikkelt ongeveer de helft van de patiënten uiteindelijk gemetastaseerde ziekte. 5-fluorouracil (5-FU) is de belangrijkste behandeling geweest voor uitgezaaide CRC gedurende meerdere decennia. Modulatie van 5-FU met folinezuur, modificatie van 5-FU schema's, toevoeging van nieuwe chemotherapeutica zoals oxaliplatin en irinotecan hebben allemaal bijgedragen tot een aanzienlijke verbetering van de algehele overleving van patiënten met uitgezaaide CRC. Door de toevoeging van "targeted" behandelingen (bevacizumab, cetuximab, panitumumab, aflibercept) aan chemotherapie en de recente introductie van regorafenib is de overleving van patiënten verder toegenomen.

Zoals gezien bij klinische studies en met bevacizumab en aflibercept, is angiogenese zeer relevant voor CRC groei van kanker en de ontwikkeling van metastasen. Vasculaire endotheliale groeifactor (VEGF) en de hoge affiniteit receptor VEGFR-2 zijn cruciaal voor de vorming van nieuwe tumorvaten. Daarnaast zijn er preklinische aanwijzingen dat fibroblast groeifactor (FGF) en van "platelet derived" groeifactor (PDGF) en de bijbehorende receptor tyrosinekinases een aanzienlijke bijdrage leveren aan tumorangiogenese. Naast het feit dat de VEGF - VEGFR-2 combinatie angiogenese bevordert, zou deze ook betrokken kunnen zijn bij het stimuleren van groei van tumorcellen via een

autocrien groeifactor mechanisme. Daarom is het onderdrukken van (neo)angiogenese via remming van het VEGFR-2 en andere wegen een veelbelovende strategie voor de behandeling van CRC.

Een groot aantal klinische onderzoeken met verschillende remmers van VEGF of VEGFRs die recent zijn uitgevoerd in CRC hebben aangetoond dat deze benadering klinisch voordeel kan geven, met name in combinatie met standaard chemotherapeutische middelen. Bovendien laten recente resultaten in een regorafenib fase III-studie zien dat remming van angiogenese met kleine tyrosine-kinase remmers ook effectief kan zijn voor CRC ongevoelig voor conventionele chemotherapie evenals biologische agentia, waaronder bevacizumab. Nintedanib is een potente, oraal beschikbaar triple kinase remmer gericht op VEGFRs, PDGFRs en FGFR's. De specifieke en gelijktijdige blokkering van deze routes resulteert in effectieve remming van groei in zowel endotheelcellen als perivasculaire cellen en via PDGF en FGF-receptoren, wat mogelijk efficiënter is dan remming van endotheliale celgroei van VEGF alleen. Bovendien is signaaltransductie door FGF-receptoren geïdentificeerd als een mogelijk ontsnapingsmechanisme voor tumorangiogenese wanneer VEGF route wordt verstoord. Deze studie zal de werkzaamheid en veiligheid van nintedanib onderzoeken bij patiënten met refractaire CRC na falen van standaard chemotherapie geneesmiddelen en biologicals die momenteel gegeven worden voor CRC.

Doel van het onderzoek

Het doel van deze fase -III studie is de werkzaamheid en veiligheid van nintedanib bij patiënten met gemetastaseerde dikkedarmkanker te evalueren na falen van eerdere behandelingen met standaard chemotherapie en biologicals.

Onderzoeksopzet

Dits is een fase III, dubbelblinde, gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde fase III studie met nintedanib plus de beste ondersteunende zorg (BSC) versus placebo plus BSC in patiënten met dikkedarmkanker ongevoelig voor de standaardtherapie. De studie wordt uitgevoerd door onderzoekers gespecialiseerd in de behandeling van patiënten met dikkedarmkanker. Patiënten die in aanmerking komen voor deze studie krijgen de beste palliatieve zorg (BSC) als enige overgebleven beschikbare therapie voor refractaire CRC zoals gespecificeerd in de inclusiecriteria. Na afronding van de screening onderzoeken, zullen de patiënten willekeurig een behandelarm toegewezen krijgen. Dit gebeurt op basis van een randomisatie verhouding van 1 op 1: Ofwel nintedanib + beste ondersteunende zorg (BSC) (groep A) of placebo + BSC (Arm B). De gerandomiseerde patiënten worden behandeld tot progressie of ernstige toxiciteit(en); geen andere behandeling tegen de kanker is toegestaan tot studie medicatie wordt gestaakt (zie paragraaf 3.3.3). Het einde van de behandeling, ongeacht de reden van het einde van de behandeling, zal worden gevolgd door een Residueel Effect Periode (REP), die begint vanaf laatste keer

dat de medicatie is ingenomen en eindigt 28 dagen later.

Patiënten die stoppen met de studiemedicatie, maar geen progressie van de ziekte laten zien tijdens de behandeling zal een periode gevolgd worden. Deze periode loopt tot progressie, start van een nieuwe anti-kanker behandeling, tot de patient overleden is, er geen contact meer is of als het vereiste aantal totale overlevings(OS)- events voor de OS analyse is bereikt.

Bijwerkingen zullen continu worden opgevolgd gedurende de studie. Evaluatie van de tumor respons wordt beoordeeld door scans volgens RECIST (versie 1.1) om de 6 weken. Of de behandeling zal worden voortgezet zal worden gebaseerd op de beoordeling van de tumor respons en progressie door de onderzoeker. Onafhankelijke geblindeerde beoordeling van de scans zal ook worden uitgevoerd door een "centrale imaging unit", maar zal niet worden gebruikt voor klinische besluitvorming door onderzoeker.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Toevoeging van BIBF 1120 (nintedanib) of placebo aan de standaard therapie; beste ondersteunende zorg (palliatief).

Inschatting van belasting en risico

Deze studie onderzoekt de toevoeging van BIBF 1120 of placebo aan de beste ondersteunende zorg (palliatief). De patiënten hebben gemetastaseerde dikkedarmkanker ongevoelig voor de standaardbehandeling(en). Een ziekte die moeilijk te behandelen is en geen andere mogelijkheden voor therapieën heeft. BIBF 1120 heeft een gunstig toxiciteitsprofiel en kan potentieel de overleving van deze patiënten verlengen.

De patiënt zou al een aantal procedures (bloedafname, vitale functies, CT-scans) ondergaan, ongeacht deelname aan dit onderzoek. Als hij / zij zou willen deelnemen en dus aanvullende therapie krijgt, zullen er extra handelingen en onderzoeken (e.g. visites, bloedafnames, vitale functies en CT-scans) gedaan worden voor deze studie.

In deze studie bloed wordt afgenomen voor farmacokinetische en farmacogenetische analyse. Deelname aan het pharmacogenetische deel van de studie is vrijwillig en dus niet verplicht. De patient kan dan nog steeds deelnemen aan het hoofdonderzoek.

Contactpersonen

Publiek

Boehringer Ingelheim

Comeniusstraat 6
Alkmaar 1817 MS
NL

Wetenschappelijk

Boehringer Ingelheim

Comeniusstraat 6
Alkmaar 1817 MS
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)

- 18 jaar of ouder
- Getekend toestemmingsformulier
- Histologisch of cytologisch bevestigd colorectaal adenocarcinoom
- Gemetastaseerde of lokaal gevorderde ziekte die niet vatbaar is voor curatieve chirurgie en/of radiotherapie
- ECOG performance status * 1
- Ten minste één meetbare laesie volgens RECIST 1.1
- Progressie op standaard therapieën of de standaard behandeling is onderbroken door een onaanvaardbare toxiciteit . Eerdere standaard behandelingen moeten zijn:
* * flouoropyrimidine

- * * oxaliplatine : Patiënten die behandeld worden met oxaliplatin in de adjuvante setting moeten progressie van ziekte hebben binnen 6 maanden na voltooiing van de adjuvante therapie of ze moeten zijn behandeld met oxaliplatin voor gemetastaseerde ziekte
- * * irinotecan
- * * bevacizumab of aflibercept
- * * cetuximab of panitumumab bij patiënten met K- Ras wt of Ras wt tumoren

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Eerdere behandeling met nintedanib
- Bekende overgevoeligheid voor de studiemedicatie of zijn hulpstoffen
- Toxiciteit toegeschreven aan eerdere therapie tegen kanker die niet afgenomen zijn tot CTCAE graad * 1 met uitzondering van Hb , haaruitval , pigmentatie en oxaliplatin gerelateerde neurotoxiciteit
- Geschiedenis van ernstige bloedingen of een trombo-embolische gebeurtenis in de afgelopen 12 maanden (met uitzondering van centrale veneuze catheter trombose en perifere diepe veneuze trombose). Bekende erfelijke aanleg voor bloedingen of trombose.
- Bloedingen of trombotische aandoeningen met antistollingsbehandeling zoals warfarine of vergelijkbare middelen die therapeutische INR controle (behandeling met laag moleculair gewicht heparine en/of heparine spoelingen als nodig voor het onderhoud van een geïmplanterd intraveneus apparaat is toegestaan)
- Inflammatoire darmziekte en andere ernstige medische aandoeningen waardoor het risico van perforatie of bloeding volgens het oordeel van de onderzoeker toeneemt.
- Gastro-intestinale stoornissen of afwijkingen die kunnen interfereren met de absorptie van de studiemedicatie.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland
Status: Werving gestopt
(Verwachte) startdatum: 24-11-2014
Aantal proefpersonen: 25
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: nog niet bekend
Generieke naam: nintedanib

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 28-08-2014
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 19-11-2014
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 24-11-2014
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 05-12-2014
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 09-04-2015
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 11-06-2015
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

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	EUCTR2012-000095-42-NL
CCMO	NL49492.018.14