

Een fase I/II onderzoek naar de verdraagzaamheid en effectiviteit van de medicijn combinatie Regorafenib en Paclitaxel bij de tweedelijsbehandeling van het gemetastaseerd oesophagus-maagcarcinoom; de REPEAT studie.

Gepubliceerd: 13-03-2015 Laatste bijgewerkt: 15-04-2024

Primaire doelBeoordelen van de veiligheid en verdraagzaamheid van regorafenib in combinatie met paclitaxelSecundaire doelenHet effect van regorafenib op de opname van paclitaxel en metastasen van slokdarm/maag kanker evaluerenHet effect van...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON47541

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

REPEAT

Aandoening

- Maagdarmsstelselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

maag kanker, slokdarm kanker

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W, Bayer

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: paclitaxel, regorafenib, slokdarm/maagkanker

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Toxiciteit

Secundaire uitkomstmaten

Paclitaxel concentratie in tumor biopt

Paclitaxel farmacokinetica

Expressie van regorafenib targets in tumor biopten

Progressie vrije overleving

Totale overleving

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Achtergrond

Oesophagusmaag kanker is een ziekte met zeer hoge mortaliteit. In 2008, zijn er 989.600 nieuwe gevallen en 738.000 sterfgevallen wereldwijd gerapporteerd, dit is 10% van alle doden door kanker. Oesophagusmaag kanker is de derde meest voorkomende oorzaak van kanker-gerelateerd overlijden in mannen en de vijfde in vrouwen. De 5-jaarsoverleving is ongeveer 26% aangezien de meeste patiënten al gemetastaseerde ziekte hebben ten tijde van diagnose. Deze groep heeft een zeer slechte prognose met een mediane overleving van minder dan een jaar ondanks uitgebreide behandelingen met chemo en radiotherapie. Voor deze patiënten is gebleken dat palliatieve chemotherapie een toegevoegde waarde heeft t.o.v. van

ondersteunende zorg alleen, bij beiden overleving en kwaliteit van leven
Hoewel oesophagus en maag kanker twee verschillende entiteiten zijn met verschillende etiologie (Barretts oesophagus door refluxziekte bij slokdarmkanker en chronische inflammatie door H.Pylori infectie bij maagkanker) worden patiënten met gemetastaseerd adenocarcinoom van de oesophagus, de gastroesophageale junctie en maag toch vaak als een groep onderzocht omdat de dysregulatie van oncogene pathways en behandeling overlappen.

Chemotherapie voor uitgezaaide oesophagusmaag kanker

De fluoropyrimidines zijn de ruggengraat van de behandeling van oesophagusmaag kanker met palliatieve chemotherapie en deze wordt vaak gebruikt in combinatie met 2 of 3 andere middelen. Over het algemeen heeft eerste lijn therapie met een combinatie van 3 middelen geleid tot een bescheiden toegenomen respons en overleving, maar ten koste van toegenomen toxiciteit. Het lijkt zelf zo dat opeenvolgend gebruik van 2 gecombineerde middelen en betere therapeutische index heeft dan 3 middelen gecombineerd.

Tweedelijsbehandeling in oesophagusmaagkanker

Meer dan de helft van de patiënten met oesophagusmaag kanker die eerstelijns behandeling kregen hebben geen respons en ook in diegene die wel een respons hebben duurt deze maar enkele maanden. De laatste jaren is het voordeel van derde lijn palliatieve chemotherapie versus ondersteunende zorg bewezen in verschillende onderzoeken.

In een Koreaanse studie met 202 patiënten met uitgezaaide maagkanker die al waren behandeld met fluoropyrimidines zijn deze gerandomiseerd in een groep die ondersteunende zorg kreeg en een groep die behandeld werd met chemotherapie. Patiënten die dit regime kregen (docetaxel 60mg/m² iedere 2 weken of irinotecan 150mg/m² elke 2 weken) als tweedelijns therapie hadden een significant betere overleving dan de controle groep (5.3 vs 3.8 maanden HR 0.657, 95% CI 0.485-0.891)

De COUGAR-02 trial randomiseerde patiënten die eerder behandeld waren met een fluoropyrimidine en platinum component tussen docetaxel 75mg/m² of ondersteunende zorg alleen. De mediane overleving verbeterde significant in de groep die docetaxel kreeg (5.2 vs. 3.2 maanden HR 0.67 95%CI 0.49-0.92 P=0.01)

Deze studies hebben het wetenschappelijk bewijs geleverd voor de toegevoegde waarde van tweede lijn chemotherapie versus ondersteunende zorg. Daarbij heeft de COUGAR-02 Trial aangetoond dat de globale kwaliteit van leven gelijk was in beiden groepen en ziekte gerelateerde kwaliteit van leven beter in de groep die behandeld werd met chemotherapie met betrekking tot dysfagie en buikpijn. Echter, gezien de totale overleving van minder dan 6 maanden is verbetering van de uitkomst nog steeds urgent.

Anti VEGF therapie in uitgezaaide oesophagus maag kanker

Angiogenese speelt een cruciale rol in tumor groei en progressie.

Anti-angiogene behandeling is gebaseerd op de theorie dat tumor groei gestopt of geremd kan worden als de vorming van bloedvaten is geblokkeerd. De klinische toepasbaarheid van het anti-angiogene concept is gebleken in succesvolle fase II klinische trials die hebben geleid tot goedkeuring door de FDA

Effectiviteit van monotherapie met angiogenese remming in tweede lijn behandeling van gemetastaseerd oesophagusmaag kanker is bewezen, net als de combinatie van deze behandeling met paclitaxel, die de angiogenese in dit tumortype een relevant aangrijpingspunt voor therapie maakt. Om de effectiviteit van de behandeling te vergroten zijn deze angiogenese remmers gecombineerd met andere cytotoxische of targeted geneesmiddelen.

Gebaseerd op de data van de zogenoemde RAINBOW studie, zou tweedelijns behandeling van patiënten met gemetastaseerd oesophagusmaag kanker kunnen bestaan uit een combinatie van de vascular epithelial growth factor receptor 2 (VEGFR2) inhibitor ramucirumab gecombineerd met paclitaxel.

Deze combinatie leidde tot een verbetering van de totale overleving van mediaan 7.4 tot 9.6 maanden in vergelijking met paclitaxel monotherapie. Verschillende biologische rationales voor deze combinatie van angiogenese remming en andere systemische therapie zijn voorgesteld in de verschillende studies. Een hiervan is de zogenoemde vasculaire normalisatie hypothese. Gedacht wordt dat angiogenese remmende middelen die aangrijpen op VEGF, de tumor vascularisatie normaliseren en dat dit leidt tot een toegenomen bloed doorstroming en geneesmiddelen concentratie in de tumor.

Echter, er is ook steeds meer bewijs dat ondanks de inductie van vasculaire normalisatie er geen toegenomen opname van geneesmiddelen in de tumor is tijdens de behandeling met angiogenese remmers. Het is misschien zelf zo dat de afgifte van geneesmiddelen in de tumor misschien wordt. Er wordt voorgesteld om met slimme doseerschema's van de verschillende middelen dit probleem te omzeilen. Echter, er is nog geen ondersteunend wetenschappelijk bewijs voor deze strategie.

Hoewel de resultaten van de RAINBOW studie veelbelovend zijn, moet men zich wel realiseren dat de totale overleving met slechts 2.2 maanden toenam, dit zou ook zo kunnen zijn door onvoldoende opname van de middelen in de tumor. Er wordt gesteld dat het tumorstroma als aangrijpingspunt voor therapie nemen de bloeddorstrooming van de tumor en daarmee de opname van chemotherapeutikum in de tumor zou kunnen verbeteren. Dus een combinatie van medicatie die tumorstroma en angiogenese als aangrijpingspunt heeft zou van toegevoegde waarde kunnen zijn.

Hypothese

Regorafenib is een nieuwe orale Multi kinase inhibitor met aangrijpingspunten

op stroma, angiogenese en oncogene receptor tyrosine kinases. regorafenib heeft een bewezen effect op de totale overleving bij patiënten met gemetastaseerd coloncarcinoom en is goedgekeurd door de U.S Food and Drug Administration (FDA) evenals door de European Medicine Agency (EMA). Uit een recente fase 1b studie is gebleken dat de combinatie van regorafenib met FOLFAX of FOLFIRI verdraagbaar is als eerstelijns of tweedelijns behandelingschema bij coloncarcinoom. Helaas zijn er geen data bekend over het effect van regorafenib op de opname van chemotherapie in de metastasen.

Wij stellen daarom een fase 1b studie voor naar de verdraagzaamheid van de combinatie regorafenib paclitaxel en het effect van regorafenib op de opname van paclitaxel in metastasen.

Doel van het onderzoek

Primaire doel

Beoordelen van de veiligheid en verdraagzaamheid van regorafenib in combinatie met paclitaxel

Secundaire doelen

Het effect van regorafenib op de opname van paclitaxel en metastasen van slokdarm/maag kanker evalueren

Het effect van regorafenib op regorafenib targets in metastasen en bloed monsters van patiënten met slokdarm/maagkanker evalueren

Het effect van regorafenib op de farmacokinetiek van paclitaxel evalueren

Het verkrijgen van explorerende data over de effectiviteit van de combinatie regorafenib en paclitaxel

Onderzoeksopzet

Dit is een fase 1b dosis bepalende studie (fase 1) waarbij we het cohort met de geschikt bevonden dosis uitbreiden voor evaluatie van de opname van paclitaxel in metastasen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

In fase 1 van de studie wordt de dosis van regorafenib verhoogd met vaste stappen volgens een doseerschema. Patients zullen dagelijks regorafenib krijgen van dag 1-21 van de 28-daagse cyclus. Waarbij de eerste cyclus gestart wordt op dag 2 ivm farmacokinetisch/dynamische evaluatie, vanaf de tweede cyclus zal regorafenib van dag 1-21 worden gegeven. Vier verschillende doseringen worden geevalueerd volgens het volgende schema: Dosis Paclitaxel dosis Regorafenib dose Minimum number of patients
Dag 1 and 8 and 15
Dag 1-21 -1 80mg/m³ i.v 40 mg p.o. qd - 1 (starting) 80mg/m³ i.v 80 mg p.o. qd 3
2 80mg/m³ i.v 120 mg p.o. qd 3
3 80mg/m³ i.v 160 mg p.o. qd 3
Paclitaxel zal in een vaste dosis van 80 mg/m² I.V. Patienten krijgen dit via infuus op dag 1, 8 en 15 van een 4 weekse cyclus, zoals eerder beschreven en ook gebruikt in de recent gepubliceerde RAINBOW studie (NCT01170663) De maximaal tolerabele dosis wordt bepaald aan de hand van dosis

limiterende toxiciteit (DLT) Nadat de maximaal tolerabele dosis (MTD) is gedefinieerd (zie hoofdstuk 4 voor definitie) zal het bijbehorende patiënten cohort worden vergroot naar 33 patiënten (zie hoofdstuk 9 van het protocol voor statistische overwegingen). In dat cohort zal het effect van regorafenib op de opname van paclitaxel in metastasen worden geëvalueerd met bipten op dag 1 en 15 van de eerste cyclus (fase 2)

Inschatting van belasting en risico

Paclitaxel wordt toegediend via een infuus op dag 1,8 en 15 van een vierweekse cyclus. Daarnaast zal patient regorafenib tabletten nemen van dag 1-21 van de vierweekse cyclus. Voorafgaand aan de behandeling en tijdens de behandeling wordt extra bloed afgenomen.

Regorafenib heeft als belangrijke bijwerkingen beenmergsuppressie, hand-voet-huid syndroom en toxiciteit van de lever. daarnaast kunnen optreden: haaruitval, bloedarmoede, verminderde eetlust, diarree, veranderd stemgeluid, moeheid, koorts, pijnlijke mond, hoge bloeddruk, hoofdpijn en bloedingen. ook ontsekingen van het slijmvlies en infecties kunnen voorkomen.

Paclitaxel heeft als belangrijke bijwerking neuropathie. Daarnaast kunnen optreden: misselijkheid/braken en diarree, pijnlijke mond, verlies van eetlust, spierpijn, gewrichtspijn, haaruitval, huiduitslag, acute overgevoeligheidsreacties tijdens het inlopen van de medicatie via het infuus, beenmergsuppressie.

Bij deelname aan dit onderzoek in het expansie cohort worden bij alle patienten twee extra bipten genomen.
Voor het afnemen van extra bipten moet de patient naar het ziekenhuis komen.
Voordat het bipt wordt afgenomen, wordt de huid verdoofd. Het afnemen van bipten is vervolgens vrijwel pijnloos en veilig. Wel bestaat er een iets verhoogd risico op het optreden van een bloeding.

Contactpersonen

Publiek

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
amsterdam 1105 AZ
NL

Wetenschappelijk

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
amsterdam 1105 AZ
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)

- * Patiënt moet wilsbekwaam zijn, de studie begrijpen en vrijwillig een geschreven informed consent formulier tekenen voorafgaand aan welke studie specifieke procedure dan ook.
- * Mannen en Vrouwen en * 18 jaar oud
- * Gemetastaseerd of niet-resectabel adeno- of plaveiselcel carcinoom van de maag of oesophagus, die falen op eerstelijns cytotoxische therapie met een fluoropyrimidine en een platinum houdend middel.
- * Tumor bereikbaar voor herhaalde bipten (alleen in het expansiecohort)
- * Meetbare ziekte
- * Levensverwachting van ten minste 12 weken
- * Eastern Cooperative Oncology Group performance status van 0 tot 1 (14 dagen voorafgaand aan het begin van de studiebehandeling)
- * Adequate beenmerg-, lever- en nierfunctie

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- * Eerdere behandeling met regorafenib of een andere VEGFR targeting kinase inhibitor.
- * Contra-indicaties voor herhaalde bipten
- * Dementie of veranderde mentale toestand die begrip van en toestemming geven van informed consent beïnvloed
- * Persisterende toxiciteit hoger dan graad 1 volgens de National Cancer Institute-Common Terminology for Adverse Events version 4.0 (NCI-CTCAE v 4.0) veroorzaakt door eerdere therapieën/procedures, alopecia uitgezonderd.
- * Ondergaan hebben van grote operaties, open bipten, significante traumata in de 28 dagen voorafgaand aan start van de studiebehandeling
- * Vermoedde op hersenmetastasen

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:	03-07-2015
Aantal proefpersonen:	48
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Stivarga
Generieke naam:	Regorafenib
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-03-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-04-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-11-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-03-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-09-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-09-2016
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	EUCTR2014-005433-31-NL
CCMO	NL51666.018.15