

Gerandomiseerde fase II studie tussen sunitinib versus TAS-102 bij patiënten met gemetastaseerd colorectaalcarcinoom.

Gepubliceerd: 11-09-2019 Laatste bijgewerkt: 12-04-2024

- Verbetert sunitinib in dit vernieuwde schema de (progressie vrije en algehele) overleving, ten opzichte van de standaardbehandeling met TAS-102, bij patiënten met uitgezaaid CRC? Wij verwachten de ziekte met sunitinib langer te kunnen remmen, van...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON53126

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

SUNRISE-CRC

Aandoening

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

Synoniemen aandoening

gemetastaseerd colorectaal carcinoom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Radboud Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Oncode - ZonMW

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Gemetastaseerd colorectaalcarcinoom, Sunitinib, TAS-102, Tyrosine kinase inhibitor

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- Verbetert sunitinib in dit vernieuwde schema de progressie vrije overleving, ten opzichte van de standaardbehandeling met TAS-102, bij patiënten met uitgezaaid CRC? Wij verwachten de ziekte met sunitinib langer te kunnen remmen, van 2 maanden met TAS-102 naar 5 maanden met sunitinib.

Secundaire uitkomstmaten

- Verbetert sunitinib in dit vernieuwde schema de algehele vrije overleving, ten opzichte van de standaardbehandeling met TAS-102, bij patiënten met uitgezaaid CRC? Wij verwachten de ziekte met sunitinib langer te kunnen remmen, van 2 maanden met TAS-102 naar 5 maanden met sunitinib.

- Verbetert sunitinib in dit vernieuwde schema de kwaliteit van leven, ten opzichte van de huidige behandeling, bij patiënten met uitgezaaid CRC? Wij verwachten dat behandeling met sunitinib een betere kwaliteit van leven geeft. Wij verwachten dat het minder bijwerkingen geeft.

- Wij zullen tevens onderzoek doen naar nieuwe bio-markers (in het bloed en op tumor materiaal) naar tumor kenmerken voor het meten van respons op behandeling. Wij hopen hiermee in de toekomst patiëntengroepen te kunnen selecteren die het meest baat hebben van deze behandeling.

- Er zal een kosteneffectiviteit analyse worden ingezet.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Dikke darm en endeldarm kanker, tevens colorectaal carcinoom genoemd, (CRC) is een van de belangrijkste oorzaken van kanker-gerelateerd overlijden. Ondanks alle beschikbare therapieën hebben patiënten met uitgezaaid CRC nog steeds een beperkte overleving van ongeveer 30 maanden na het stellen van de diagnose. Patiënten met uitgezaaide darmkanker met groei van ziekte onder de volgende middelen (of ernstige bijwerkingen voor deze middelen); 5-FU, oxaliplatin, irinotecan, anti-VEGF therapie (en voor patiënten met wildtype RAS/BRAF en linkszijdige tumor anti-EGFR therapie), kunnen sinds kort behandeld worden met TAS-102 (chemotherapie). Hiermee wordt de ziekte gemiddeld voor slechts 2 maanden geremd. Dit gaat gepaard met de nodige bijwerkingen, gemeld bij 98% van de patiënten, waarvan misselijkheid (48%) en braken (28%) de meest voorkomende zijn. Het ontwikkelen van nieuwe, veilige, effectievere aanvullende behandelingen voor deze patiëntengroep blijft noodzakelijk, in de hoop de overleving voor deze patiënten te verbeteren, met een betere kwaliteit van leven. Met dit onderzoek willen wij de werking van, een geregistreerd medicijn voor andere vormen van kanker, genaamd sunitinib, onderzoeken (en vergelijken) bij patiënten met uitgezaaid CRC die in aanmerking komen voor behandeling met TAS-102. Sunitinib is een medicijn dat de aanmaak van nieuwe bloedvaten door tumoren remt, dit speelt een belangrijke rol bij het ontstaan en groeien van darmkanker. Sunitinib wordt bij andere vormen van kanker toegediend in een tablet van 37.5 of 50 mg per dag. In deze dosering is sunitinib eerder onderzocht bij patiënten met uitgezaaid CRC waar het minimaal effectief bleek. In ons onderzoek willen wij de werking van sunitinib bij mensen met uitgezaaid CRC in een ander doseringsschema onderzoeken. Wij willen dit medicijn minder vaak, in hogere dosering geven. Wij hebben sterke aanwijzingen dat dit nieuwe toedieningsschema het anti-kankereffect van sunitinib zal vergroten en hopen daardoor de groei van de tumor (langer) af te remmen. Wij denken dat dit medicijn in dit doseringsschema minder bijwerkingen geeft dan de huidige behandeling met chemotherapie (TAS-102) en dus de kwaliteit van leven van patiënten verbetert. In het VUmc is recent laboratoriumonderzoek en nadien een zogenaamd Fase 1 onderzoek verricht naar sunitinib in dit doseringsschema. Patiënten met verschillende type tumoren waarvoor geen standaardbehandeling beschikbaar was konden hieraan deelnemen. 45% van deze patiënten (n=31) had uitgezaaid CRC. Tijdens dit onderzoek bleek dat het 1 keer per 2 weken innemen van een hoge dosering sunitinib door patiënten goed werd verdragen en veilig was. De meest voorkomende bijwerkingen waren vermoeidheid, verminderde eetlust en misselijkheid. Ondanks dat een Fase 1 onderzoek niet is opgezet om het therapeutisch effect van een medicament, maar het gedrag en de bijwerkingen van een medicament, te onderzoeken bleek sunitinib (1x per 2 weken) in deze studie effectief bij 65% van de darmkankerpatiënten na 2 maanden behandelen. 25% van alle patiënten had zelfs een progressie vrije overleving van meer dan 5

maanden.

Doel van het onderzoek

- Verbetert sunitinib in dit vernieuwde schema de (progressie vrije en algehele) overleving, ten opzichte van de standaardbehandeling met TAS-102, bij patiënten met uitgezaaid CRC? Wij verwachten de ziekte met sunitinib langer te kunnen remmen, van 2 maanden met TAS-102 naar 5 maanden met sunitinib.
- Verbetert sunitinib in dit vernieuwde schema de kwaliteit van leven, ten opzichte van de huidige behandeling, bij patiënten met uitgezaaid CRC? Wij verwachten dat behandeling met sunitinib een betere kwaliteit van leven geeft. Wij verwachten dat het minder bijwerkingen geeft.
- Wij zullen tevens onderzoek doen naar nieuwe bio-markers (in het bloed) naar tumor kenmerken voor het meten van respons op behandeling. Wij hopen hiermee in de toekomst patiëntengroepen te kunnen selecteren die het meest baat hebben van deze behandeling.
- Er zal een kosteneffectiviteit analyse worden ingezet.

Onderzoeksopzet

Dit Fase II/III onderzoek wordt uitgevoerd in het Radboud UMC. Patiënten met uitgezaaid CRC, die in aanmerking komen voor behandeling met TAS-102 (reeds behandeld met/of intolerant voor 5-FU, oxaliplatin, irinotecan, anti-VEGF en indien wildtype RAS/BRAF en linkszijdige tumor anti-EGFR-therapie) kunnen meedoen. Patiënten worden via loting verdeeld over de twee behandelgroepen. Behandelgroep A krijgt de experimentele behandeling met sunitinib (tabletten, een keer per 2 weken), behandelgroep B krijgt de standaard behandeling met TAS-102 (tabletten, elke 4 weken) In totaal zijn er voor het onderzoek 60 patiënten nodig (30 per behandelgroep). Nadat de eerste 20 patiënten (33%) aan de studie hebben deelgenomen zal er een tussentijdse analyse van de studiedata worden verricht (interim analyse). Dit deel van het onderzoek heet Fase II. Bij een positief resultaat van deze analyse (als blijkt dat de patiënten die behandeld worden met sunitinib langer (of even lang) remming van hun ziekte hebben als TAS-102), zal de studie en behandeling doorgaan, conform het protocol van Fase II, in Fase III. In Fase III zijn 40 patiënten (20 per behandelgroep) nodig. Bij een negatief resultaat van de interim analyse zal het Fase III onderzoek niet door gaan. De verwachting is de interim analyse na 1,5 jaar te kunnen verrichten, na 3 jaar wordt verwacht alle 60 patiënten geïnccludeerd te hebben. Gedurende de behandeling zullen patiënten nauwkeurig worden onderzocht op bijwerkingen en zal gevraagd worden om *kwaliteit-van-leven* vragenlijsten in te vullen. De behandeling gaat door zolang als deze werkzaam is en goed verdragen wordt of totdat patiënten zelf besluiten te stoppen. Bij groei van ziekte zal de behandeling worden gestaakt.

Vanwege een opgemerkte fout in de randomisatie settings (stratificatie per

instituut was per abuis ingeschakeld), zijn per 1-11-2021 enkele wijzigingen aangebracht in overleg met de statisticus en de METC om dit zo goed mogelijk te corrigeren. Dit betreffen de volgende wijzigingen:

1. de sample size wordt vergroot met 10 (van $n = 60$ naar $n = 70$)
2. patiënten worden vanaf 1-11-2021 enkel gestratificeerd op basis van 1 stratificatiefactor (tijd tussen diagnose metastasen en inclusie)
3. de resterende patiënten worden 2:1 gerandomiseerd in het voordeel van sunitinib

Deze wijzigingen zijn gemaakt om zo goed mogelijk gebalanceerde groepen te creëren.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Met dit onderzoek willen wij de werking van, een geregistreerd medicijn voor andere vormen van kanker, genaamd sunitinib, onderzoeken (en vergelijken) bij patiënten met uitgezaaid CRC die in aanmerking komen voor behandeling met TAS-102 (de huidige standaard).

Patiënten met uitgezaaide darmkanker met groei van ziekte onder de volgende middelen (of ernstige bijwerkingen voor deze middelen); 5-FU, oxaliplatin, irinotecan, anti-VEGF therapie (en voor patiënten met wildtype RAS/BRAF en linkszijdige tumor anti-EGFR therapie), kunnen sinds kort behandeld worden met TAS-102 (chemotherapie).

Inschatting van belasting en risico

Matig risico, patiënten zullen gerandomiseerd worden tussen een reeds geregistreerd medicament (TAS-102) waar de bijwerkingen/risico's al uitgebreid van bekend zijn en een reeds geregistreerd medicament (sunitinib) dat in deze studie in een andere dosering dan gebruikelijk wordt toegediend (hoog gedoseerd 1 keer per 2 weken i.p.v. dagelijks). Wij hebben tijdens Fase 1 onderzoek reeds veel ervaring met deze dosering opgedaan. De beeldvorming in deze studie wordt middels CT-scan verricht (a 8 weken), dit is reeds standaard in de behandeling van patiënten met gemetastaseerd colorectaal carcinoom. Tevens zullen er enkele extra buizen bloed worden afgenomen, het risico hiervan is klein. Er wordt een tumorbiopsie afgenomen (voorafgaand aan de start medicatie en tijdens de behandeling (op dag 17) het risico hiervan wordt geschat als matig.

Contactpersonen

Publiek

Radboud Universitair Medisch Centrum

Geert Grooteplein Zuid 8
Nijmegen 6525GA

NL

Wetenschappelijk

Radboud Universitair Medisch Centrum

Geert Grooteplein Zuid 8
Nijmegen 6525GA
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: Getekend Informed Consent formulier.
- 2: Histologisch of cytologisch bewezen gemetastaseerd colorectaal carcinoom (geen curatieve opties)
- 3: Indicatie voor behandeling met TAS-102
- 4: Evalueerbare ziekte volgens RECIST 1.1
- 5: Leeftijd > 18 jaar
- 6: WHO 0-2
- 7: Normaal ECG (insignificante afwijkingen toegestaan)
- 8: Normale schildklier functie (medicatie toegestaan)
- 9: Normale beenmergfunctie
- 10: Normale leverfunctie
- 11: Albumine boven de 25 g/L
- 12: Normale nierfunctie > 50 ml/min/1.73m² (MDRD)
- 13: Geen zwangerschap en/of borstvoeding (negatieve zwangerschapstest en gebruik van anticonceptie)

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- 1: Eerdere behandeling met TAS-102
- 2: Evidente acute aandoening zoals een niet goed in te stellen cardiovasculaire ziekte, COPD etc.
- 3: Uitgebreide radiotherapie in het rectum, pelvis of > 3 vertebrae in de wervelkolom
- 4: Slecht gecontroleerde hypertensie
- 5: Instabiele insulten waarvoor anti-eplieptica nodig zijn
- 6: Grote operatie in de afgelopen 4 weken.
- 7: Actieve bloeding of bloedingsproblemen
- 8: Actieve bacteriële, virale, schimmel etc. infectie.
- 9: Allergie of intolerantie voor sunitinib of TAS-102
- 10: Aanwezigheid van psychiatrische aandoening waardoor patiënt niet goed te instrueren is.
- 11: Chemotherapie in de afgelopen 4 weken
- 12: Significante leverziekte
- 13: Onbehandelbare uitzaaiingen in het centraal zenuwstelsel
- 14: Diarree > 3 keer per dag (ongecontroleerde darm motiliteit)
- 15: Darm obstructie (niet te behandelen)
- 16: Aanwijzing voor aandoening waarbij het waarschijnlijk is dat patiënt niet aan de studie zou kunnen deelnemen zoals beschreven in het protocol of een hoog risico op complicaties.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland

Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	14-11-2019
Aantal proefpersonen:	70
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	sutent
Generieke naam:	sunitinib
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	TAS-102
Generieke naam:	trifluridine/□tipiracil
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-09-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-11-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-11-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-06-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-07-2020

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-02-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-02-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-10-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-10-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-11-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-11-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-12-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-01-2023
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	EUCTR2017-000364-15-NL
CCMO	NL60716.029.18