

# Een gerandomiseerd fase II-onderzoek naar imatinib afwisselend met regorafenib in vergelijking met imatinib alleen, voor de eerstelijnsbehandeling van gevorderde gastro-intestinale stromale tumor.

Gepubliceerd: 11-01-2016 Laatst bijgewerkt: 20-04-2024

Algemeen doel Bepalen of een alternerend regime van imatinib en regorafenib voldoende veiligheid en activiteit heeft om verdere evaluatie als eerstelijnsbehandeling voor gemetastaseerde GIST te rechtvaardigen. Primaire doelstelling (eindpunt) \*...

<b>Ethische beoordeling</b>	Goedgekeurd WMO
<b>Status</b>	Werving gestart
<b>Type aandoening</b>	Wekedellenneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd
<b>Onderzoekstype</b>	Interventie onderzoek

## Samenvatting

### ID

NL-OMON56311

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

ALT GIST

### Aandoening

- Wekedellenneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

### Synoniemen aandoening

gastrointestinale stroma tumor, GIST

### Betreft onderzoek met

Mensen

## Ondersteuning

**Primaire sponsor:** European Organisation for Research in Treatment of Cancer (EORTC)

**Overige ondersteuning:** Bayer, EORTC; AGITC; Bayer

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** alternerend, GIST, imatinib, regorafenib

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

Objectieve tumorrespons (compleet of partieel) als vastgesteld met RECIST v1.1

op of voor 9 maanden, berekend vanaf het tijdstip van ofwel (i) randomisatie

(indien patiënten de behandeling nog niet begonnen zijn) of (ii) begin van

therapie (indien patiënten gerandomiseerd zijn tijdens de eerste cyclus van

imatinib) tot aan de datum van progressie, zoals bepaald door RECIST V1.1.

### Secundaire uitkomstmaten

Secundaire doelstellingen (eindpunten) \*

Ziektevrije overleving

\* Klinisch voordeel (stabiele ziekte + partiële respons + volledige respons) na

3 behandelcycli (24 weken)

\* Volledige respons

\* Tijd tot behandelingsfalen

\* Veiligheid/toxiciteit/verdraagbaarheid

\* Totale overleving

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

## Achtergrond

Ondanks uiterst actieve huidige behandeling voor gemetastaseerde gastro-intestinale stromale tumor (GIST) met gebruik van imatinib, zullen de meeste mensen uiteindelijk terugvallen en overlijden vanwege multifocale gemetastaseerde ziekte. Toepassen van een alternerend regime van imatinib en regorafenib met korte geneesmiddelvrije intervallen kan tumorstemcellen toelaten om opnieuw de celcyclus binnen te dringen en opnieuw vatbaar te worden voor behandeling met geneesmiddel. Regorafenib, een tyrosinekinaseremmer (tyrosine kinase inhibitor, TKI) die zich richt tegen meerdere doelen en met activiteit tegen angiogene, stromale en oncogene receptortyrosinekinases, heeft activiteit vertoond bij de behandeling van GIST en is door de FDA goedgekeurd voor derdelijnsbehandeling voor gevorderde GIST.

## Doel van het onderzoek

### Algemeen doel

Bepalen of een alternerend regime van imatinib en regorafenib voldoende veiligheid en activiteit heeft om verdere evaluatie als eerstelijnsbehandeling voor gemetastaseerde GIST te rechtvaardigen.

### Primaire doelstelling (eindpunt) \*

Objectieve tumorrespons (compleet of partieel) als vastgesteld met RECIST v1.1 op of voor 9 maanden, berekend vanaf het tijdstip van ofwel (i) randomisatie (indien patiënten de behandeling nog niet begonnen zijn) of (ii) begin van therapie (indien patiënten gerandomiseerd zijn tijdens de eerste cyclus van imatinib) tot aan de datum van progressie, zoals bepaald door RECIST V1.1.

### Secundaire doelstellingen (eindpunten) \*

#### Ziektevrije overleving

- \* Klinisch voordeel (stabiele ziekte + partiële respons + volledige respons) na 3 behandelcycli (24 weken)
- \* Volledige respons
- \* Tijd tot behandelingsfalen
- \* Veiligheid/toxiciteit/verdraagbaarheid
- \* Totale overleving

### Verkennde doelstellingen (eindpunten)

Het verkennen van de relatie tussen onderzoekseindpunten en biomarkers die het volgende kunnen bevatten:

- \* wijziging in PET-beeldvorming tijdens de uitwasperiode van regorafenib en imatinib (in subset van deelnemers in geselecteerde centra)
- \* plasmaniveaus van imatinib 3 en 11 weken na begin van behandeling in beide subgroepen, en in subgroep B plasmaniveaus van regorafenib
- \* circulerende biomarkers als prognostische en/of voorspellende markers, inclusief, maar niet beperkt tot:
  - o niveaus van circulerende groeifactor en cytokine in serum/plasma (multiplex-bepaling)

- o KIT/PDGFR-mutaties in circulerend bloed-DNA (\*vloeibare biopsie\*)
- o DNA-lading
- \* biomarkers in tumorweefsel waaronder, maar niet beperkt tot, proteïnen in verband met KIT en PDGFR-signaling en angiogenese
- \* aantal patiënten met macroscopisch volledige chirurgische resectie van alle residuele ziekte

## Onderzoeksopzet

Prospectief, gerandomiseerd open-label fase II-onderzoek, gestratificeerd op deelnemend centrum, eerdere adjuvante therapie (eerder tegenover geen), en eerder imatinib voor gemetastaseerde ziekte voor minder dan 21 dagen.

## Onderzoeksproduct en/of interventie

Fase II studie met randomisatie tussen alternerend regime van imatinib en regorafenib met korte geneesmiddelvrije intervallen en standard imatinib therapie.

## Inschatting van belasting en risico

Behoudens mogelijk iets vakere controle van bloedwaarden en veiligheid tijdens poliklinische bezoeken vanwege de regorafenib behandeling is deelname geen frote belasting of risico.

## Contactpersonen

### Publiek

European Organisation for Research in Treatment of Cancer (EORTC)

Avenue E. Mounier 83/11  
Brussels 1200  
BE

### Wetenschappelijk

European Organisation for Research in Treatment of Cancer (EORTC)

Avenue E. Mounier 83/11  
Brussels 1200  
BE

## 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. volwassenen met histologisch bevestigd GIST. In patiënten met CD-117 negatieve tumor met DOG-1 positief zijn of moet een KIT/PDGFRA mutatie aangetoond zijn
2. niet resectabele, gemetastaseerde ziekte
3. Niet eerdere behandeld met TKI voor gemetastaseerde ziekte, met uitzondering voor patiënten die momenteel dagelijks 400mg imatinib nemen en dat voor een periode van maximaal 21 dagen van ononderbroken behandeling .
4. Patiënten die meer dan 3 maanden geleden gestopt zijn met behandeling met imatinib als adjuvante behandeling mogen deelnemen. Patiënten welke onder adjuvante therapie progressief zijn komen niet in aanmerking voor de studie
5. ECOG performance status 0-2
6. Meetbare ziekte volgens RECIST versie 1.1
7. voldoende beenmerg functie
8. voldoende lever functie
9. adequate nierfunctie
- 10 beschikbaar tumorweefsel voor central beoordeling
11. Wens en mogelijkheid alle studiehandelingen te ondergaan.
12. mogelijkheid studie behandeling binnen 14 dagen na randomisatie te starten
13. getekende toestemmingsverklaring

### Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1 Eerdere Gastro intestinale ziekte waarbij absorptie van imatinib of regorafenib gestoord is, met de kanttekening dat gastrectomie of darmresectie geen exclusiecriteria is.

2. Medicatie in studieverband binnen 4 weken voor inclusie, 3. Bekend met overgevoeligheid voor een van de studiemedicatie, of bestandsdelen daarvan
- 4 Deelnemers welke therapeutische dosering warfarine gebruiken
5. Bekend met hersenmetastasen
6. Bekend met PDGFR D842V mutatie of andere mutaties welke bekend zijn voor resistentie van imatinib
- 7 Problemen met het innemen van tabletten
8. proefpersonen bekend met arteriele trombose of ischemische aandoeningen, zoals CVA, pulmonale trombose binnen 6 maanden voor randomisatie; of grote veneuze trombotische aandoeningen waarvoor behnadeling met anticoagulantia zoals warfarine binnen 6 maanden voor randomisatie
- 9; Ongecontroleerde hypertensie (systole 140mmHg of diastole 90mmHg ondanks medicatie)
10. Grote chirurgische ingrepen, open biopsie, grote trauma's, open wonden, zweren of fractures binnen 28 dagen voor randomisatie
- 11 congestief hartfalen (NYA >graad 2), instabiel a.p klachten of nieuw ontstaan a.p. klachten binnen 3 maanden, of AMI binnen 6 maanden. Cardiale arrhythmie die welke chronische behandeling dmv betablokkers of digoxine vereisen zijn toegestaan.
12. stollingsstoornissen of bloedingen > graad 3 (CTCAE v 4.0 binnen 4 weken voor randomisatie
13. actieve of ongecontroleerde infectie, graad 2, CTCAE v 4.0
14. actieve hepatitis B/C of HIV, chronische hepatitis B, C waarbij behandeling nodig is, Screening is niet verplicht alleen indien klinisch geïndiceerd
15. Longaandoeningen met klachten
16. Aanhoudende proteinurie >graad 3 (3,5g/24uur) CTCAE v 4.0
17. Andere significante medische of psychische aandoeningen welke volgens de onderzoeker invloed kunnen hebben op het onderzoek

## Onderzoeksofzet

### 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: 24-11-2016  
Aantal proefpersonen: 18  
Type: Werkelijke startdatum

## In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel  
Merknaam: imatinib  
Generieke naam: stivarga  
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering  
Soort: Geneesmiddel  
Merknaam: regorafenib  
Generieke naam: regorafenib  
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

## Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO  
Datum: 11-01-2016  
Soort: Eerste indiening  
Toetsingscommissie: METC NedMec  
Goedgekeurd WMO  
Datum: 06-04-2016  
Soort: Eerste indiening  
Toetsingscommissie: METC NedMec  
Goedgekeurd WMO  
Datum: 26-04-2018  
Soort: Amendement  
Toetsingscommissie: METC NedMec  
Goedgekeurd WMO  
Datum: 01-08-2018  
Soort: Amendement

Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-10-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-11-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec

## 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	EUCTR2015-001298-42-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02365441
CCMO	NL55529.031.15