

Fase IB-II, open-label, multicenter uitgevoerde haalbaarheidsstudie met pazopanib in combinatie met paclitaxel en carboplatin bij patiënten met een platinum-refractair en platinum-resistent ovarium-, tuba of primair peritoneaal carcinoom.

Gepubliceerd: 16-03-2015 Laatste bijgewerkt: 14-04-2024

Het primaire doel van het fase II-deel is om de progressievrije overleving (PFS) na 1 jaar conform RECIST 1.1 met de combinatie van pazopanib en wekelijks toegediend paclitaxel en carboplatin te bepalen bij patiënten met een platinum-resistent...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON45226

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Pazopanib met wekelijks paclitaxel/carboplatin bij ovariumcarcinoom

Aandoening

- Voortplantingsorgaanneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd, vrouwelijk

Synoniemen aandoening

eierstokkanker, ovariumcarcinoom

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

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

Overige ondersteuning: EORTC;Novartis,Novartis

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: ovariumcarcinoom, pazopanib, platinum-resistent, wekelijks paclitaxel carboplatin

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primair eindpunt: Progressievrije overleving gedefinieerd door RECIST 1.1 na 1 jaar.

Secundaire uitkomstmaten

Fase Ib deel: Secundaire eindpunten:

* Veiligheid en verdraagzaamheid van de combinatie pazopanib, paclitaxel en carboplatin, conform CTCAE 4.0

* Respons percentage (RR)

* Predictieve biomarkers

*Leeftijdsgerelateerde subanalyse m.b.t. toxiciteit en werkzaamheid (cut-off 65 jaar)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Titel: Fase IB-II, open-label, multicenter uitgevoerde haalbaarheidsstudie met pazopanib in combinatie met paclitaxel en carboplatin bij patiënten met een platinum-refractair en platinum-resistent ovarium-, tuba of primair peritoneaal

carcinoom.

Ovariumcarcinoom komt veelvuldig voor en is de 7e doodsoorzaak bij vrouwen wereldwijd, met 204000 ziektegevallen en 125000 sterftegevallen per jaar aan ovariumkanker. Ovariumcarcinoom reageert goed op chemotherapie, met een complete respons tot 45% bij patiënten na eerste lijn chemotherapie. Echter na een mediane progressievrijeoverleving (PFS) van 18 maanden, zullen de meeste patiënten een recidief krijgen en uiteindelijk overlijden aan de ziekte. Met name voor patiënten die een recidief krijgen binnen 6 maanden na de laatste platinum-bevattende chemotherapie (platinum-resistent ovariumcarcinoom) of binnen 4 weken na de laatste platinum toediening (platinum-refractair) is de prognose erg beperkt. Behandelingsmogelijkheden voor deze groep vrouwen is eveneens beperkt, patiënten worden meestal behandeld met pegylated liposomal doxorubicine, gemcitabine, of wekelijks paclitaxel en carboplatin combinatie-chemotherapie. Wekelijks paclitaxel (in plaats van 3-wekelijks) in combinatie met 3-wekelijks carboplatin was succesvol in een Japans onderzoek bij primaire behandeling van patiënten met een ovariumcarcinoom. Verder is aangetoond dat een dose-dense of wekelijks schema met paclitaxel/carboplatin chemotherapie effectief is bij patiënten met een recidief ovariumcarcinoom, zelfs bij patiënten met een platinum-resistent recidief ovariumcarcinoom (mediane PFS 6-8.5 mnd)

Pazopanib is een oraal multi-target tyrosine kinase inhibitor (TKI) met activiteit tegen VEGF receptoren, PDGF receptoren alpha en beta, en stem cell factor receptor (CD-117). VEGF expressie en tumorangiogenese is geassocieerd met ascites, maligne progressie en slechte prognose, oa bij het ovariumcarcinoom. In preklinische modellen leidde VEGF remming tot remming van de ascites, en vertraging van de tumorgroei en werkte dit synergistisch met chemotherapie.

Pazopanib is derhalve in ontwikkeling als behandeling van een aantal typen kanker in mensen, Pazopanib is in klinische studies al toegepast bij > 3000 patiënten met kanker en heeft oa activiteit aangetoond bij niercelcarcinoom, sarcoom, niet kleincellig longcarcinoom, cervixcarcinoom en ovariumcarcinoom. Inmiddels is pazopanib geregistreerd voor 2 indicaties: niercelcarcinoom en weke delen sarcoom.

Recenter zijn data van grotere fase II en III studies bij gynaecologische tumoren gepubliceerd. In de fase III studie (AGO-OVAR-16) bij 940 patiënten met primair ovariumcarcinoom, leidde onderhoudsbehandeling met pazopanib * na chemotherapie- tot een verbetering van de mediane PFS (17.9 versus 12.3 maanden, HR 0.77). In het protocol staat op pag 15 een tabel waarin resultaten van studies met pazopanib bij het ovariumcarcinoom zijn samengevat.

Bij de behandeling van het ovariumcarcinoom zijn paclitaxel en carboplatin de twee meest effectieve chemotherapeutica. In een fase Ib studie bij patiënten met borstkanker werd paclitaxel 70-90 mg/m² gecombineerd met carboplatin AUC 2 en pazopanib 400-800 mg per dag. Echter het wekelijkse schema paclitaxel carboplatin dient bij de behandeling van het ovariumcarcinoom te worden

aangepast, omdat de dosering carboplatin hoger dient te zijn en de dosering paclitaxel minder hoog hoeft te zijn dan bij de behandeling van borstkanker. Er zouden ook andere complicaties kunnen optreden (zoals darmperforatie bij patiënten met ovariumcarcinoom met de combinatie pazopanib met paclitaxel en carboplatin, zoals bij een klein percentage (4%) op kan treden bij behandeling met de angiogeneseremmer bevacizumab). Een fase II studie met wekelijks paclitaxel in combinatie met pazopanib bij patiënten met een platinum resistente ovariumcarcinoom liet reeds een verbetering van de mediane PFS zien. De combinatie van pazopanib 400 mg en standaard 3-wekelijks paclitaxel 175 mg/m² en carboplatin AUC 5-6 is niet mogelijk gebleken in 2 fase I studies vanwege toxiciteit, waaronder darmperforatie.

In het reeds afgesloten fase Ib cohort van deze EORTC 55092 studie hebben 28 patiënten deelgenomen, 23 waren evalueerbaar voor toxiciteit. De overgang naar het fase II deel van de studie is goedgekeurd door de Trial Steering Committee van de EORTC. De aanbevolen dosis voor het fase II deel is: Paclitaxel 30 mg/m² en Carboplatin 2.0 AUC per week gedurende 18 cycli in combinatie met Pazopanib 400 mg per dag. Nadien kan monotherapie pazopanib 800 mg worden gecontinueerd tot aan progressie, toxiciteit of wens patiënt. Er vindt een randomisatie plaats tegen de controle arm met 18 cycli wekelijks paclitaxel 60 mg/m² en carboplatin AUC 2.7.

Het doel van het fase II deel van de studie is het bepalen van de effectiviteit van deze combinatie aan de hand van de PFS op 1 jaar, en response, overleving, en veiligheid bij patiënten met een platinum-resistent ovariumcarcinoom.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van het fase II-deel is om de progressievrije overleving (PFS) na 1 jaar conform RECIST 1.1 met de combinatie van pazopanib en wekelijks toegediend paclitaxel en carboplatin te bepalen bij patiënten met een platinum-resistent ovarium-, tuba of primair peritoneaal carcinoom.

De andere doelen zijn: bepalen van de respons, overleving, en progressie vrije overleving, bepalen van veiligheid en toxiciteit. Doelen van het translationeel onderzoek zijn het determineren van predictieve biomarkers.

Onderzoeksopzet

Gerandomiseerde, open label, multicenter fase II studie

Een totaal van 60 patiënten (40 in experimentele arm en 20 in standaardarm) zal worden gerandomiseerd in het fase II-deel van de studie.

Translationeel onderzoek: Plasmabiomarkers tav respons op pazopanib, Tumor DNA-biomarkers tav respons op pazopanib, Kiembaan-DNA-biomarkers tav

Onderzoeksproduct en/of interventie

Experimentele arm: Paclitaxel 30mg/m² wekelijks; Carboplatin 2.0 AUC wekelijks gedurende 18 kuren plus Pazopanib 400 mg dagelijks. Patiënten gerandomiseerd voor de experimentele arm in het Fase II-deel gaan door met pazopanib (in de standaarddosering van 800 mg per dag) na de geplande 18 wekelijkse kuren paclitaxel-carboplatin tot gedocumenteerde ziekteprogressie, onaanvaardbare toxiciteit of weigering van de patiënt. Standaardarm: carboplatin AUC 2.7 wekelijks en paclitaxel 60mg/m² wekelijks, totaal maximaal 18 kuren, Of paclitaxel 80 mg/m² wekelijks totaal maximaal 18 kuren. Of paclitaxel 80 mg/m² wekelijks (maximaal 18 kuren) in combinatie met bevacizumab 15 mg/kg a 3 weken, gevolgd door maintenance therapie met bevacizumab.

Inschatting van belasting en risico

gedurende 18 weken, wekelijks behandeling met chemotherapie en pazopanib, hetgeen een intensief behandelingschema is.
mogelijke bijwerkingen van de chemotherapie en pazopanib

Contactpersonen

Publiek

European Organisation for Research in Treatment of Cancer (EORTC)

Avenue E. Mounier 83
Brussel 1200
BE

Wetenschappelijk

European Organisation for Research in Treatment of Cancer (EORTC)

Avenue E. Mounier 83
Brussel 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)

- Histologisch bevestigde diagnose ovarium-, eileider- of peritoneaal carcinoom met recidief ziekte
- Leeftijd ouder dan 18 jaar
- Patiënten met minstens een eerdere lijn platinum-bevattende chemotherapie en platinum-resistente ziekte (progressie tussen 28 dagen en 6 maanden na de laatste dosering platinum). Er is geen beperking m.b.t. het aantal lijnen eerdere behandelingen. Niet-platinum bevattende chemotherapie na aangetoonde platinum-resistente ziekte is toegestaan.
- Evalueerbare (meetbaar of niet meetbaar) ziekte conform RECIST versie 1.1: CT of MRI thorax, abdomen/bekken: binnen 3 weken voor randomisatie
- Patiënten moeten de infusies paclitaxel carboplatin kunnen krijgen en tabletten pazopanib kunnen slikken
- WHO Performance status * 2
- Indien klinisch geïndiceerd LVEF > 50% bij echoscopie of MUGA-scan adequate orgaan functie, zie tabel pag 20
- indien zwangerschap tot de mogelijkheden behoort, een negatieve zwangerschapstest en effectieve contraceptie gedurende de hele studie
- staken van borstvoeding voor de studie
- gecontra-indiceerde medicatie dient te worden gestaakt, minstens 14 dagen (28 dagen indien lange halfwaardetijd) voor de eerste dosis in de studie, en gedurende de hele studie
- schriftelijk informed consent volgens ICH/GCP en wetgeving voor registratie/randomisatie in de studie

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- eerdere behandeling met wekelijks paclitaxel (met of zonder wekelijks carboplatin) voor recidief eierstokkanker. Eerdere behandeling met bevacizumab is toegestaan
- bekende hersenmetastasen of leptomeningeale metastasen.
- andere maligniteit (primair of recidief) in de laatste 2 jaar voor inclusie in de studie, behalve

compleet verwijderde non-melanoma huidkanker of succesvol behandelde carcinoma in situ van de huid of cervix uteri.

-Behandeling met de volgende antikanker therapieën:

- radiotherapie, operatie of tumor-embolisatie binnen 14 dagen voor de eerste studiedosis
- eerdere radiotherapie op het bekken
- chemotherapie, immunotherapie, biologische therapie, andere onderzoeksmedicatie, of hormonale therapie binnen 14 dagen voor de eerste studiedosis (28 dagen bij langere halfwaardetijd).
- resttoxiciteit van eerdere therapie, meer dan graad 1 of die verder verergert, behalve alopecia en > graad 2 perifere neuropathie
- bekende allergien, en overgevoelighedsreacties, die niet goed te behandelen zijn, voor paclitaxel, carboplatin, bevacizumab en pazopanib. Milde reacties zijn toegestaan
- significante comorbiditeit, bijvoorbeeld infectie die niet goed onder controle is, waarvoor systemische behandeling nodig is
- grote operaties binnen 28 dagen voor de eerste studiedosis of de aanwezigheid van een niet helende wond, onbehandelde fractuur of ulcus
- In de afgelopen 6 maanden voor randomisatie een voorgeschiedenis met een van de volgende cardiovasculaire aandoeningen: cardiale angioplastie of stenting (PTCA), myocardinfarct, onstabiele angina pectoris, coronaire arteriele bypass graft chirurgie, symptomatisch perifeer vaatlijden, meer dan klasse II congestief hartfalen zoals gedefinieerd door de NYHA
- inadequaat gecontroleerde hypertensie (systolisch bloeddruk > 150 mmHg of diastolische bloeddruk 100 mmHg) ondanks behandeling. Behandeling van hypertensie is toegestaan voor de studie
- verlengd gecorrigeerd QT interval (QTc): > 480 ms (Bazett formule)
- cerebrovasculair accident, inclusief TIA, longembolie, of onbehandelde diep veneuze trombose, chirurgisch behandelde aneurysma aortae en recent perifere arteriele trombose in de laatste 6 maanden voor randomisatie. NB minstens 6 weken behandelde diep veneuze trombose is geen bezwaar.
- actieve bloeding of hemorragische diathese, of significante stollingsstoornis (zonder therapeutische antistolling). Huidig of recent (<10 days) gebruik van dipyridamole, ticlopidine, clopidrogel, cilostazol, prasugrel, ticagrelor, of full dose orale of parenterale anticoagulantia of thrombolytische middelen met therapeutische intentie. ECHTER prophylactisch antistolling van venous access devices is allowed, mits PT, INR and aPTT binnen normaalwaarden 1 week voor randomisatie. Profylactisch of therapeutisch gebruik van LMWH is toegestaan;- Duidelijke kenmerken van of risico's op een gastrointestinale fistel of perforatie zoals:
 - voorgeschiedenis van abdominale of tracheo-esophageale fistel of perforatie 6 mnd voor randomisatie
 - klinische symptomen van GI obstructie of benodigdheid van routine parenterale infusie of voeding of sondevoeding
 - voorgeschiedenis van darm obstructie (behoudens postoperatief < 4 weken) of andere gastrointestinale toestand met verhoogd risico op perforatie zoals duidelijke tumorinfiltratie van het rectosigmoid, colon of dunne darm.
 - klinisch significante gastrointestinale afwijkingen die het risico op een gastrointestinale bloeding of perforatie verhogen, waaronder: actief ulcuslijden, bekende intraluminale metastasen met risico op bloedingen, inflammatoire darmziekten (Crohn, colitis ulcerosa)

- Klinisch significante gastrointestinale afwijkingen die de absorptie van het studiemedicament kunnen beïnvloeden, bijvoorbeeld malabsorptiesyndroom, maagresectie of dunne darmverwijdering/ short bowel syndroom.
- Klinisch significant bewijs van tumor die doorgroeit door mucosa van het gastrointestinale kanaal (oesofagus, maag, dunne of dikke darm, rectum of anus)
- Bekende endobronchiale lesies of lesies die de grote longvaten ingroeien
- hemoptoe > 2.5 ml binnen 8 weken voor de eerste studiedosis
- slechte orale hygiëne of invasieve tandheelkundige procedures binnen 28 dagen voor randomisatie
- psychologische, familiale, sociale en geografische factoren die het volgen van het studieprotocol en follow up schema belemmeren. Deze factoren dienen vooraf met de patient te worden besproken

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 gestopt
(Verwachte) startdatum:	30-09-2015
Aantal proefpersonen:	20
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Votrient
Generieke naam:	Pazopanib
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 16-03-2015

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 06-08-2015

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 29-03-2017

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 03-07-2017

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 14-07-2017

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 21-07-2017

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 15-01-2018

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum:	23-01-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-12-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

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	EUCTR2010-024077-39-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01402271
CCMO	NL51891.078.15