

Een gerandomiseerde fase II studie van Nintedanib (BIBF1120) vergeleken met chemotherapie bij patiënten met recidief of uitgezaaide heldercellige eierstok- of baarmoederkanker

Gepubliceerd: 25-01-2017 Laatste bijgewerkt: 31-12-2024

De beoordeling van de effectiviteit, de veiligheid en de weerslag op de levenskwaliteit van Nintedanib, vergeleken met standard chemotherapie, bij vrouwen met recurrent heldercellig ovarium- of endometriumcarcinoom.

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

Samenvatting

ID

NL-OMON47688

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Nintedanib bij heldercellig ovarium/endometriumcarcinoom

Aandoening

- Voortplantingsorgaanneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd, vrouwelijk

Synoniemen aandoening

heldercellige baarmoederkanker, heldercellige eierstokkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: European Organisation for Research and Treatment of Cancer

Overige ondersteuning: Boehringer Ingelheim, Scottish Gynaecological Cancer Trials group (SGCTG); en KWF Kankerbestrijding

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: heldercellig endometriumcarcinoom, heldercellig ovariumcarcinoom, nintedanib

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Progressievrije overleving, zoals gedefinieerd volgens de RECIST 1.1 criteria

De studie is ontworpen om een winst in progressievrije overleving van 3 naar 5 maanden met Nintedanib te demonstreren.

Secundaire uitkomstmaten

- Progressievrije overleving (Progression Free Survival - PFS)
- Algemene overleving (Overall Survival - OS)
- Algemeen responscijfer (Overall Response Rate - ORR)
- Percentage ziektecontrole (Disease Control Rate - DCR (CR+PR+SD)) op 12 weken Toxiciteit
- Levenskwaliteit (Quality of Life - QoL)
- Voor de kwaliteit aangepaste tijd zonder ziektesymptomen of behandelingstoxiciteit (Quality Adjusted Time Without Symptoms of Disease or Toxicity of Treatment - Q-TWIST)
- Behandeling na progressie

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Heldercellige eierstok- en baarmoederkanker zijn niet erg gevoelig voor standaard chemotherapie, als het niet (meer) mogelijk is met operatie of bestraling te behandelen. Er zijn dan niet veel mogelijkheden om deze zeldzame tumoren te behandelen. Nintedanib is een nieuw middel in pilvorm dat de groei van tumoren kan remmen. De hoop is dat het juist bij heldercellige vormen van kanker effectief zal zijn.

Doel van het onderzoek

De beoordeling van de effectiviteit, de veiligheid en de weerslag op de levenskwaliteit van Nintedanib, vergeleken met standard chemotherapie, bij vrouwen met recurrent heldercellig ovarium- of endometriumcarcinoom.

Onderzoeksopzet

De studie is een multicenter gerandomiseerde open label fase II studie. Tot 120 in aanmerking komende patiënten (90 met heldercellig ovariumcarcinoom en tot 30 met heldercellig endometriumcarcinoom) zullen worden gerandomiseerd tussen chemotherapie en Nintedanib 200 mg tweemaal daags p.o., continu. De patiënten zullen in een periode van 4 jaar worden gerekruteerd, met ten minste 12 maanden verdere follow-up.

Tijdens de behandeling worden naast standaard onderzoeken ook regelmatig kwaliteit van leven vragenlijsten afgenomen, en indien patiënten daar apart toestemming voor geven, bloed voor translationeel onderzoek.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Behandeling: Nintedanib (BIBF1120) 200 mg tweemaal daags, p.o., continu Versus Chemotherapie naar keuze van de arts uit de volgende opties: • Patiënten met ovariumkanker: Paclitaxel (80 mg/m²) IV op dag 1, 8, 15, om de 28 dagen, Gepegileerde liposomale Doxorubicine (PLD) (40 mg/m²) IV om de 28 dagen, Topotecan (4 mg/m²) IV op dag 1, 8, 15, om de 28 dagen, • Patiënten met endometriumkanker: Carboplatin (AUC 5) en Paclitaxel (175 mg/m²) IV om de 21 dagen, Doxorubicine IV (60 mg/m²) om de 21 dagen, • Duur van de behandeling: Patiënten in de standaard arm zullen meestal 6 cycli chemotherapie ontvangen, maar bij goede respons en tolerantie kan de behandeling verder gezet worden tot progressie of onaanvaardbare toxiciteit. De maximale cumulatieve dosering doxorubicine of liposomaal doxorubicine is 450 mg/m². Patiënten in de experimentele arm zullen continu oraal Nintedanib ontvangen, op voorwaarde dat zij aan de deelnamecriteria blijven voldoen, tot progressie, onaanvaardbare toxiciteit, intrekking van de toestemming of de beslissing van de onderzoeker dat verdere deelname niet in het beste belang van de patiënt is.

Inschatting van belasting en risico

- Controle arm (chemotherapie): hetzelfde als bij chemotherapie buiten het onderzoek, en afhankelijk van het type chemotherapie.
- Experimentele arm (Nintedanib): Misselijkheid, braken, diarree, buikpijn, eetlustverlies, vermoeidheid, afwijkingen in bloedonderzoek (leverwaarden)

Omdat het middel nintedanib relatief kort op de markt is, kan het zijn dat er nog onbekende, mogelijk ernstige bijwerkingen optreden. Omdat het erg belangrijk is om dit te documenteren, moeten er vaker vragen naar de kwaliteit van leven worden ingevuld. Ook kan de behandeling, als het middel werkt, langer duren dan een standaard chemotherapie waarmee na 6 kuren gestopt wordt.

Contactpersonen

Publiek

European Organisation for Research and Treatment of Cancer

Avenue E. Mounier 83/11
Brussels 1200
BE

Wetenschappelijk

European Organisation for Research and Treatment of Cancer

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. Progressief of recurrent heldercellig ovariumcarcinoom of progressief of recurrent heldercellig endometriumcarcinoom.

De primaire diagnose moet histologisch bevestigd zijn en het centrale pathologische onderzoek van de aanwezige tumor of de biopsie van de recurrente ziekte moet ten minste 50 % heldercellig carcinoom zonder sereuze differentiatie vaststellen.

Progressieve ziekte zoals gedefinieerd door RECIST 1.1

2. Falen na ≥ 1 voorafgaand platina bevattend regime dat als adjuvante behandeling kan zijn toegediend. Bij patiënten met heldercellig ovariumcarcinoom moet progressie opgetreden zijn binnen 6 kalender maanden na de laatste dosis platina.

3. ECOG-prestatiestatus ≤ 2

4. Levensverwachting > 3 maanden

5. Adequate leverfunctie, stolling en nierfunctie:

a. Leverfunctie: totale bilirubine $< \text{ULN}$; ALT en AST $< 2,5 \times \text{ULN}$

b. Coagulatieparameters: INR $< 2 \times \text{ULN}$ en protrombinetijd en geactiveerde partiële tromboplastinetijd $< 1,5 \times \text{ULN}$ zonder therapeutische anticoagulatie

c. Absolute neutrofielentelling (ANC) $\geq 1,5 \times 10^9/\text{L}$

d. Platelets $> 100 \times 10^9/\text{L}$

e. Hemoglobine $\geq 9.0 \text{ g/dL}$

f. Proteïnurie $< \text{graad 2}$ (CTCAE versie 4)

g. Glomerulaire filtratiesnelheid $\geq 40 \text{ ml/min}$ (berekend volgens de formule van Wright Cockcroft en Gault of gemeten aan de EDTA-klaring)

6. Vrouwelijk en > 18 jaar oud

7. Ondertekend en gedateerd toestemmingsformulier voorafgaand aan de opname in de studie, volgens de richtlijnen van ICH-GCP en de plaatselijke wetgeving.

8. Bereidheid en vermogen om de geplande bezoeken, behandelingsschema's, laboratoriumtests en andere studieprocedures uit te voeren.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Patiënten zullen in de volgende gevallen worden uitgesloten van de studie:

1. Voorafgaande behandeling met Nintedanib of een andere angiogeneseremmende/VEGF-gerichte therapie, met uitzondering van voorafgaande behandeling met Bevacizumab, die toegelaten is.

2. Behandeling binnen 28 dagen voor de randomisering met een onderzoeksgeneesmiddel, radiotherapie, immunotherapie, chemotherapie, hormonale therapie of biologische therapie. Palliatieve radiotherapie kan toegelaten zijn voor de symptomatische controle van pijn van botmetastasen in de extremiteiten, op voorwaarde dat de radiotherapie de doellaesies niet beïnvloedt en de reden

van de radiotherapie geen progressieve ziekte weerspiegelt.

3. Voorafgaande behandeling met het chemotherapieregime dat de onderzoeker voor de controlearm heeft gekozen. (Voorafgaande therapie met Paclitaxel, in een driewekelijks regime, is toegelaten voor patiënten die wekelijks Paclitaxel ontvangen. Voorafgaand wekelijks paclitaxel is alleen toegestaan als onderdeel van eerstelijns behandeling, en moet minstens 6 maanden geleden zijn toegediend. Voorgaand wekelijks paclitaxel voor gemetastaseerde ziekte is niet toegestaan.

4. Een andere maligniteit binnen de 5 jaar voor het onderzoek, met uitzondering van:

- a. Niet-melanoma huidkanker (indien adequaat behandeld)
- b. Cervicaal carcinoom in situ (indien adequaat behandeld)
- c. Carcinoom in situ van de borst (indien adequaat behandeld)
- d. Bij patiënten met heldercellige ovariumkanker, voorafgaande of synchrone endometriumkanker (indien adequaat behandeld), op voorwaarde dat alle volgende criteria zijn voldaan:

- Ziektestadium FIGO Stadium 1a (tumor door minder dan de helft van het myometrium verspreid)
- Graad 1 of 2

5. Patiënten met om het even welke andere concurrente ziekte die het risico van de deelname aan de studie of de toediening van het studiegeneesmiddel kan vergroten en die naar het oordeel van de onderzoeker de patiënt ongeschikt zou maken voor de deelname aan de studie, met inbegrip van ernstige neurologische, psychiatrische, infectie-, nier- of gastro-intestinale ziekten of laboratoriumafwijkingen.

6. Symptomen of tekenen van gastro-intestinale obstructie die parenterale voeding of hydratatie vereist, of elke andere gastro-intestinale aandoening of afwijking, met inbegrip van moeilijk slikken, die de opname van het geneesmiddel zouden bemoeilijken.

7. Ernstige infecties, in het bijzonder indien ze systemische antibiotische (antimicrobiële, antifungale) of antivirale therapie vereisen, met inbegrip van gekende hepatitis B- en/of C-infectie en HIV-infectie.

8. Symptomatische CNS metastasen of leptomeningeale carcinomatose.

9. Bekende, niet-gecontroleerde overgevoeligheid voor de onderzoeksgeneesmiddelen of hun excipiënten.

10. Overgevoeligheid voor Nintedanib, pinda- of soya-allergie, of overgevoeligheid aan andere excipiënten van nintedanib.

11. Beduidende cardiovasculaire ziekten, met inbegrip van niet-gecontroleerde hypertensie, klinisch relevante hartritmestoornissen, onstabiel angina of myocardiaal infarct binnen de 6 maanden voor de randomisering, congestief hartfalen > NYHA III, ernstige perifere vasculaire ziekte of klinisch significante pericardiale effusie.

12. Geschiedenis van een beduidend trombo-embolisch event, gedefinieerd als:

- Longembolie (PE) binnen de zes maanden na de randomisering
- Recurrente longembolie (geschiedenis van ten minste 2 events)
- Geschiedenis van ten minste 2 niet-uitgelokte (= zonder transiënte omkeerbare risicofactor) events van proximale diepe adertrombose

- Geschiedenis van een uitgelokte (= met transiënte of omkeerbare risicofactor, zoals chirurgie) proximale diepe adertrombose of trombose van de viscerale vaten binnen de 6 maanden voor de randomisering,
- 13. Voorafgaande trombose of trombo-embolische events met een erfelijke coagulopathie (met inbegrip van tekort aan antitrombine, tekort aan proteïne C of proteïne S, Factor V Leiden-mutatie of protrombine G20210A-mutatie).
- 14. Erfelijke predispositie voor bloeding of trombose.
- 15. Geschiedenis van een cerebrovasculair accident, een transiënte ischemische beroerte of een subarachnoïdale bloeding in de voorafgaande 6 maanden.
- 16. Geschiedenis van klinisch significante bloeding in de voorafgaande 6 maanden.
- 17. Ernstige letsels of chirurgie binnen de 28 dagen voor het begin van de studiebehandeling en/of geplande chirurgie tijdens de studieperiode met behandeling.
- 18. Zwangerschap of borstvoeding. Patiënten in de vruchtbare leeftijd moeten een negatieve zwangerschapstest (β -HCG-test in urine of serum) hebben voor zij de studiebehandeling beginnen.
- 19. Patiënten met voortplantingscapaciteit die niet bereid zijn een medisch aanvaarde contraceptiemethode (zie sectie 5.7 van het protocol) te gebruiken tijdens de duur van de proef en de 3 daaropvolgende maanden.
- 20. Radiografisch bewijs van caviterende of necrotische tumoren met aantasting van aangrenzende grote bloedvaten.
- 21. Elke psychologische, familiale, sociologische of geografische omstandigheid die de naleving van het studieprotocol en het follow-upschema zou kunnen belemmeren; deze omstandigheden moeten voor de registratie in de proef met de patiënt worden besproken.
- 22. Patienten die reeds de maximale cumulatieve dosering van anthracyclines hebben, of die cardiale toxiciteit hebben ervaren van anthracyclines, komen niet in aanmerking voor doxorubicine (al dan niet liposomaal)

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: Beëindigd
(Verwachte) startdatum: 14-08-2017
Aantal proefpersonen: 10
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Caelyx
Generieke naam: gepegyleerd liposomaal doxorubicine
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: carboplatin
Generieke naam: carboplatin
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Hycamtin
Generieke naam: topotecan
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Taxol
Generieke naam: paclitaxel
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Vargatef
Generieke naam: nintedanib
Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 25-01-2017
Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-06-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-12-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-08-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-09-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-11-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-11-2019
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	EUCTR2013-002109-73-NL
ISRCTN	ISRCTN50772895
CCMO	NL58671.018.16

Resultaten

Einddatum onderzoek: 23-07-2020

Datum resultaten gemeld: 14-01-2022

Datum eerste publicatie onderzoek

16-09-2021