

Een fase II multicentrum studie ter vergelijking van de werkzaamheid van de orale angiogeneseremmer nintedanib met de intraveneuze cytotoxische verbinding ifosfamide voor de behandeling van patiënten met gevorderd metastatisch weke delen sarcoom na het falen van systemische, niet op oxazafosforinen gebaseerde eerstelijns chemotherapie voor inoperabele ziekte *ANITA*

Gepubliceerd: 25-04-2017 Laatste bijgewerkt: 04-01-2025

De primaire doelstelling van de studie is om te beoordelen of nintedanib toegediend als tweedelijns therapie bij gevorderd, inoperabel en/of metastatisch weke delen sarcoom (STS [soft tissue sarcoma]) de progressievrije overleving verlengt in...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON50681

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Fasell studie:vergelijking nintedanib met ifosfamide bij weke delen sarcoom

Aandoening

- Wekedelenneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

Kanker, weke delen kanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

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

Overige ondersteuning: EORTC

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Fase II, Ifosfamide, Nintedanib, sarcoom

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primair eindpunt: Progressievrije overleving (RECIST 1.1)

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten:

- Progressievrij percentage op 12 weken (binair)
- Totale overleving
- Objectief responspercentage
- Percentage patiënten met voordeel van de behandeling • Duur van respons
- Totale duur van de behandeling met nintedanib (waaronder behandeling na RECIST-progressie)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Weke delen sarcoom is een heterogeen onderdeel van zeldzame maligne tumoren. In het geval van lokale ziekte is operatieve behandeling de belangrijkste optie.

Patiënten met inoperabele tumoren, lokaal recidief of uitgezaaide ziekte worden gewoonlijk behandeld met systemische therapie, in eerste instantie gebaseerd op chemotherapie.

De anthracycline Doxorubicine is de meest toegepaste eerste lijns behandeling bij weke delen sarcoom. Bij progressive na een anthracycline de beperkte goedgekeurde chemotherapie opties zijn o.a. ifosfamide (voor alle subtypes van het weke delen sarcoom), dacarbazine (alle subtypes van het weke delen sarcoom, maar vooral actief bij leiomyosarcoom) en trabectedin (gelecteerde subtypes, alleen goedgekeurd na falen op beide anthracyclines an ifosfamide bij patiënten met leiomyosarcoma en liposarcoma).

De orale angiogenese remmer pazopanib, a multi-targeted tyrosine kinase remmer tegen vasculair endotheliaal groei factor receptor (VEGFR)-1,-2,-3, platelet-derived growth factor receptor [PDGFR] en KIT, is goedgekeurd na falen van anthracyclines en ifosfamide en kan progressive vrije overleving verlengen na meerdere lijnen van cytotoxische therapie.

Nintedanib is een tyrosine kinase remmer dat zich richt op VEGFR-1-3, platelet derived growth factor receptor (PDGFR), fibroblast growth factor receptor (FGFR) die allen potentieel relevant en gedeeltelijk klinisch gevalideerde targets zijn in weke delen sarcoom .

Het middel wordt over het algemeen goed verdragen en is door bevoege instanties goedgekeurd bij idioathische long fibrose en bij volwassen patiënten met lokaal gevorderde uitgezaaide of lokaal recidief niet klein-cellig longkanker na eerste lijns chemotherapie.

intedanib is nog niet onderzocht bij patiënten met weke delen sarcoom.

De orale angiogenese remmer pazopanib is al onderdeel geworden van de behandeling van weke delen sarcoom na falen van chemotherapie en er is een goede rationale om een gelijksoortig middel te testen in een vroeger stadium van de behandeling van sarcoom.

Deze studie vergelijkt de effectiviteit van de orale angiogenese remmer nintedanib met ifosfamide bij patiënten met gevorderde, inoperabele en/of uitgezaaide weke delen sarcoom in de tweede lijn.

Doel van het onderzoek

De primaire doelstelling van de studie is om te beoordelen of nintedanib toegediend als tweedelijns therapie bij gevorderd, inoperabel en/of metastatisch weke delen sarcoom (STS [soft tissue sarcoma]) de progressievrije overleving verlengt in vergelijking met ifosfamide.

De secundaire doelstellingen zijn om de werkzaamheid van nintedanib te evalueren in vergelijking met ifosfamide, in termen van het progressievrije percentage op 12 weken, de totale overleving, objectieve responspercentage, percentage patiënten met voordeel van de behandeling, duur van de respons, totale duur van de behandeling met nintedanib, veiligheid, gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven en gezondheidseconomie.

De verkennende doelstellingen omvatten de analyse van vermeende voorspellende biomarkers voor de antitumoreffecten van de behandeling.

Onderzoeksopzet

Dit is een prospectieve, multicentrische, gerandomiseerde, open-label fase II-studie om te onderzoeken of de orale angiogeneseremmer nintedanib, vergeleken met de intraveneuze cytotoxische verbinding ifosfamide, toegediend bij patiënten met gevorderd, inoperabel en/of metastatisch STS de progressievrije overleving verlengt nadat de eerstelijns chemotherapie heeft gefaald.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Experimentele arm (A): Nintedanib tweemaal daags 200mg oral. Nintedanib zal continu worden gegeven tot klinisch relevante progressie van de ziekte volgens de beoordeling van de onderzoeker of tot er aan andere criteria voor de stopzetting van de behandeling wordt voldaan zoals gespecificeerd in het protocol. Toediening na RECIST 1.1-progressie is toegestaan voor het orale middel als de patiënt nog steeds voordeel heeft van de behandeling. Standaard groep (B): Ifosfamide 3g/m² intravenous, eens per 21 dagen op dag 1, 2, en 3. ER worden maximaal 6 kuren gegeven.

Inschatting van belasting en risico

- mogelijke bijwerkingen als gevolg van de behandeling met nintedanib
- de patient wordt voor start van de behandeling en tijdens iedere kuur, en mogelijk tot een jaar na de behandeling gevraagd vragenlijsten in te vullen.

Contactpersonen

Publiek

European Organisation for Research in Treatment of Cancer (EORTC)

Avenue E. Mounier 83/11
Brussel 1200

BE

Wetenschappelijk

European Organisation for Research in Treatment of Cancer (EORTC)

Avenue E. Mounier 83/11
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)

SELECTIE CRITERIA, *schriftelijke geïnformeerde toestemming

* Histologisch bewezen gevorderd, inoperabel (medisch of chirurgisch) en/of metastatisch maligne STS van intermediaire of hoge graad, met uitzondering van de volgende tumortypes:

- Goed gedifferentieerde liposarcoom/atypische lipoom
- Embryonaal rhabdomyosarcoom
- Chondrosarcoom (extraskeletaal myxoïd chondrosarcoom komt in aanmerking)
- Osteosarcoom (extraskeletaal osteosarcoom komt in aanmerking)
- Ewing tumoren/primitieve neuro-ectodermale tumor
- Gastro-intestinale stroma tumor
- Dermatofibrosarcoma protuberans

* Voor STS waarvoor er geen vast indelingssysteem bestaat, of sarcoom subtypes die zeer indolent zijn of een onvoorspelbaar klinisch gedrag hebben, is de opname van de patiënt op een geval per geval basis onderworpen aan een schriftelijke toestemming door de studievoordinator van deze studie en het EORTC hoofdkwartier (Headquarters, HQ).

* Representatieve in formale gefixeerde, in paraffine ingebedde tumorblokken

of ongekleurde weefsel-objectglaasjes, hetzij van de primaire tumor of van een metastatische laesie, moeten beschikbaar zijn voor centrale histologische beoordeling.

*Eén (en niet minder of meer dan één) lijn van eerdere systemische chemotherapie voor gevorderd, inoperabel en/of metastatisch maligne STS.

Opmerking: Patiënten die in eerste lijn werden behandeld met doxorubicine/olaratumab of doxorubicine/placebo +/- olaratumab/placebo in onderhoudstherapie komen in aanmerking voor de studie en derlijke behandeling zal worden beschouwd als één lijn volgens protocol.

•Voorafgaande neoadjuvante, adjuvante en/of eerstelijns systemische onderhoudschemotherapie voor lokaal gevorderd of metastatisch STS is toegestaan en telt mee als nul lijnen behandeling, op voorwaarde dat de ziekte niet verder ontwikkelde tijdens de neoadjuvante en/of adjuvante therapie of binnen 12 weken na voltooiing van de peri-operatieve behandeling. In het geval dat de ziekte tijdens neoadjuvante, adjuvante en of eerstelijns systemische onderhoudschemotherapie vorderde of binnen 12 weken na voltooiing van de behandeling, wordt de behandeling geteld als één lijn en kan de patiënt theoretisch deelnemen aan de studie, op voorwaarde dat aan alle andere selectiecriteria wordt voldaan.

* Voorafgaand aan de registratie in de studie moeten alle patiënten een bevestigde RECIST 1.1 progressie van de ziekte hebben op basis van de beoordeling van de lokale onderzoeker.

* Aanwezigheid van meetbare ziekte volgens RECIST 1.1.

* Leeftijd 18 jaar of ouder.

* WHO-prestatiestatus (PS) 0-2.

* Een levensverwachting van ten minste 3 maanden.

* • Adequate beenmerg-, lever- en nierfunctie en stollingsparameters:

* neutrofielen $\geq 1,5 \times 10^9/l$;

* hemoglobine ≥ 9 g/dl (of $\geq 5,6$ mmol/l). Bloedtransfusies of het toedienen van hematopoëtische groeifactoren om deze basislijnwaarden te bereiken, zijn toegestaan;

* bloedplaatjes $\geq 100 \times 10^9/l$. Bloedplaatjestransfusies of het toedienen van hematopoëtische groeifactoren om deze uitgangswaarden te bereiken, zijn toegestaan;

* Totaal bilirubine $\leq$ ULN;

* Patiënten met het syndroom van Gilbert en/of bilirubine $< 2 \times$ ULN en normale AST/ALT zijn geschikt;

* SGPT/ALT en SGOT/AST $\leq 2,5 \times$ ULN voor patiënten met levermetastasen;

* SGPT/ALT en SGOT/AST $\leq 1,5 \times$ ULN voor patiënten zonder levermetastasen;

* Serumcreatinine of creatinineklaring/eGFR binnen de normale grenzen bij de basislijn, zoals beoordeeld met de lokale standaardmethode;

* Internationaal genormaliseerde ratio (international normalized ratio, INR) ≤ 2 ;

* Protrombinetijd (PT) en partiële tromboplastinetijd (PTT) $\leq 1,5 \times$ ULN

* Klinisch normale hartfunctie (linkerventrieklejectiefractie [(left ventricular ejection fraction, LVEF]

* Afwezigheid van actieve of ongecontroleerde infecties met name indien deze

systemische antibiotica of een antimicrobiële therapie vereisen.

- * Afwezigheid van ernstige ziekten of medische aandoeningen, waaronder een voorgeschiedenis van chronisch alcoholmisbruik, actieve en chronische hepatitis B of C, chronische infectie met hiv HIV of klinisch relevante levercirrose.
- * Afwezigheid van actieve maagdarmsstelselaandoeningen of afwijkingen die interfereren met de absorptie van het studiegeneesmiddel.
- * Vrouwen die zwanger kunnen worden (women of child bearing potential, WOCBP) moeten een negatieve serum zwangerschapstest hebben binnen 72 uur voorafgaand aan de randomisatie, * Geen voorgeschiedenis van metastasen in het centrale zenuwstelsel of leptomeningeale tumorverspreiding.
- * Geen actieve hersenmetastasen (bijv. stabiel gedurende < 4 weken, geen adequate eerdere behandeling met radiotherapie, symptomatisch, die behandeling met anti-convulsiva vereist; een dexamethason therapie zal worden toegestaan indien toegediend als stabiele dosis gedurende ten minste één maand voor randomisatie).
- * Geen eerdere blootstelling aan een oxazafosforine middel, waaronder maar niet beperkt tot ifosfamide, cyclofosfamide, trofosfamide of evofosfamide (TH-302).
- * Geen eerdere blootstelling aan orale of intraveneuze angiogeneseremmers, waaronder maar niet beperkt tot tyrosinekinaseremmers zoals pazopanib, sunitinib, sorafenib, axitinib of dergelijke, of monoklonale antilichamen gericht tegen angiogenese.
- * Geen andere anti-kankertherapie (systemische therapie, radiotherapie [met uitzondering van de hersenen en ledematen], chirurgie, ledemaatperfusie, immunotherapie) binnen 28 dagen voorafgaand aan randomisatie.
- * Geen behandeling met een ander experimenteel middel binnen 28 dagen voorafgaand aan randomisatie.
- * Geen behandeling met een ander experimenteel middel gelijktijdig met de studie.
- * Geen gekende overgevoeligheid of gekende specifieke contra-indicaties voor het gebruik van nintedanib en ifosfamide.
- * Geen ongecontroleerde arteriële hypertensie gedefinieerd als een bloeddruk van $\geq 150/100$ mmHg bij de basislijn, ondanks adequate medische therapie.
- * Geen gebruik van therapeutische antistollingsmiddelen (met uitzondering van lage dosis heparine en/of heparine flush zoals nodig is voor het onderhoud van een verblijfskatheter) of anti-bloedplaatjes therapie (met uitzondering van een lage-dosis therapie met acetylsalicylzuur < 325 mg per dag).
- * Geen bekende erfelijke aanleg voor bloeden of trombo-embolie.
- * Geen voorgeschiedenis van klinisch significante bloedingen en trombo-embolische voorvallen in de afgelopen 6 maanden.
- * Geen aanhoudende klinisch relevante behandelingsgerelateerde toxiciteit van eerdere chemotherapie en/of radiotherapie. Graad 1 of 2 bijwerkingen (adverse events, AE*s) zijn aanvaardbaar.
- * Geen voorgeschiedenis, in de afgelopen vijf jaar, van andere maligniteiten dan STS (behalve basaal of plaveiselcelcarcinoom van de huid, carcinoom in situ van de baarmoederhals, gereseceerde prostaatkanker stadium pT1-2 met een Gleason score ≤ 6 en postoperatieve PSA < 0,5 ng/ml). Patiënten met een voorgeschiedenis van andere maligniteiten die gedurende meer dan 5 jaar

ziektevrij zijn van deze aandoening, zijn geschikt.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Zie sectie D4b

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:	15-02-2018
Aantal proefpersonen:	22
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Ifosfamide
Generieke naam:	Ifosfamide
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Nintedanib
Generieke naam:	Nintedanib

Registratie:

Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 25-04-2017

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 11-10-2017

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 10-10-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 11-02-2020

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 09-12-2020

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 10-12-2020

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

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	EUCTR2016-002093-12-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02808247
CCMO	NL60208.031.17

Resultaten

Einddatum onderzoek: 01-01-2022

Datum resultaten gemeld: 06-05-2022

Datum eerste publicatie onderzoek

03-05-2022