

Gerandomiseerde, dubbelblinde Fase II onderzoek ter evaluatie van onderhoudsbehandeling met cabozantinib bij uterien sarcoom met hoge maligniteitsgraad (HGUtS) na stabilisatie of respons op doxorubicine +/- ifosfamide na chirurgie of in metastatische eerstelijnsbehandeling

Gepubliceerd: 22-04-2015 Laatste bijgewerkt: 15-04-2024

Primaire doelstelling Het hoofddoel van de studie is het beoordelen van de effectiviteit (PFS op 4 maanden), bij High Grade Undifferentiated Uterine Sarcoma (HGUS), High Grade Endometrial Stromal Sarcoma (HGESS), High Grade Leiomyosarcomas (HGLMS)...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON53073

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Cabozantinib onderhoudsbehandeling in HGUtS

Aandoening

- Voortplantingsorgaanneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd, vrouwelijk

Synoniemen aandoening

hooggradig endometriumcarcinoom (HGUtS), wekedelen sarcoom van de baarmoeder

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

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

Overige ondersteuning: EORTC

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: cabozantinib, HGUtS, onderhoudsbehandeling

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

Progressievrije overleving na 4 maanden na randomisatie naar cabozantinib of een placebo.

Secundaire uitkomstmaten

- * Progressievrije overleving (RECIST 1.1)
- * Algemene overleving
- * Responsgraad en responsduur op cabozantinib (RECIST 1.1)
- * Respons op op doxorubicine gebaseerde chemotherapie na registratie in de studie voor patiënten met meetbare ziekte
- * Gezondheidsgerelateerde levenskwaliteit (QLQ-C30 + QLQ-EN24)
- * Veiligheid van Cabozantinib in HGUtS volgens de "Common Terminology Criteria for Adverse Events" versie 4.0 (CTCAE 4.0)

Toelichting onderzoek**Achtergrond van het onderzoek**

Hooggradig uterien sarcoom (HGUtS) is een zeldzame en agressieve vorm van baarmoederkanker. De respons op chemotherapie is meestal niet goed, en de prognose is slecht. Er zijn nauwelijks onderzoeken gedaan in deze patiëntengroep. Een belangrijke voorspellende factor voor de overleving is vaatingroei (angio-invasie) in de primaire tumor. Cabozantinib is een orale angiogenese- en invasieve groeiremmers, met activiteit tegen de receptor tyrosine kinases VEGFR2, MET, en RET.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling

Het hoofddoel van de studie is het beoordelen van de effectiviteit (PFS op 4 maanden), bij High Grade Undifferentiated Uterine Sarcoma (HGUS), High Grade Endometrial Stromal Sarcoma (HGESS), High Grade Leiomyosarcomas (HGLMS) and High Grade (HG) adenosarcoma hooggradig endometriumsarcomen (HGUS, HG-ESS, HG-LMS en HG adenosarcoom), van onderhoudstherapie met cabozantinib vergeleken met placebo na clinical benefit (CR, PR en SD) na standaardchemotherapie (doxorubicin +/- ifosfamide) (gegeven als adjuvante behandeling na curatieve chirurgie, of voor lokaal gevorderde of metastatische ziekte).

Secundaire doelstellingen

- * Het evalueren van de effectiviteit van onderhoudstherapie met cabozantinib vergeleken met placebo, op progressievrije overleving (progression-free survival, PFS) en algemene overleving (overall survival, OS), en bij patiënten met meetbare ziekte het effect op response rate (response rate, RR) en responsduur.
 - * Het beschrijven van het veiligheidsprofiel van cabozantinib bij patiënten met uterien sarcoom met hoge maligniteitsgraad (HGUtS)
 - * Het onderzoeken van de response rate op chemotherapie bij eerstelijnsbehandeling van patiënten met meetbare ziekte
- Verkennde doelstellingen
- * Het evalueren van HRQoL voor elke arm

Onderzoekopzet

Dit is een gerandomiseerde, dubbelblinde Fase II studie ter evaluatie van onderhoudstherapie met cabozantinib bij uterien sarcoom met hoge maligniteitsgraad (HGUtS) na stabilisatie of respons op chemotherapie na chirurgie of in metastatische eerstelijnsbehandeling.

In dit onderzoek zullen 54 patiënten 1:1 gerandomiseerd worden tussen monotherapie met cabozantinib (experimentele arm) of placebo (controlearm). De werkzaamheid van de onderhoudstherapie met cabozantinib zal worden beoordeeld aan de hand van een formele vergelijking van de progressievrije

overleving na 4 maanden met die van de controlearm (placebo).

Onderzoeksproduct en/of interventie

Niet-progressieve patiënten (CR, PR, SD) aan het einde van de eerstelijns behandeling met chemotherapie zullen worden gerandomiseerd tussen monotherapie cabozantinib 60 mg 1 DD PO of placebo 1 DD PO. De studiebehandeling wordt voortgezet tot ze beëindigd is (2 jaar) of tot progressie, intolerantie of intrekken van toestemming. De in de controlearm gerandomiseerde patiënten kunnen cabozantinib krijgen ten tijde van progressie, na het opheffen van de blindering.

Inschatting van belasting en risico

Na standaardbehandeling met chemotherapie krijgen proefpersonen een onderhoudsbehandeling met placebo dan wel cabozantinib gedurende twee jaar. Hiervoor moeten patiënten regelmatig voor controle komen, met bloedonderzoek elke 2-4 weken (afhankelijk van duur van deelname), en beeldvorming. Buiten studie is er geen standaard beeldvormingprotocol, hoewel in de praktijk de slechte prognose er toch toe leidt dat bij veel patiënten binnen 3 maanden na beëindiging van chemotherapie op grond van klachten gescand wordt. De niet-placebo arm proefpersonen kunnen bijwerkingen van cabozantinib krijgen.

Contactpersonen

Publiek

European Organisation for Research in Treatment of Cancer (EORTC)

Av. E. Mounier 83/11
Brussels 1200
BE

Wetenschappelijk

European Organisation for Research in Treatment of Cancer (EORTC)

Av. 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) Bij registratie

- Patiënten die in aanmerking komen voor behandeling met doxorubicine +/- ifosfamide en binnen een van de volgende patiëntenpopulaties vallen:

* HGUS, HGEES, HGLMS en HG adenosarcoma:

* FIGO stadium II en stadium III: als adjuvante chemotherapie wordt voorgesteld

* FIGO stadium IV: als eerstelijns chemotherapie wordt voorgesteld, - patiënten kunnen geregistreerd worden maximaal 4 weken voor het begin van eerste lijns chemotherapie, en niet later dan 4 weken na de laatste kuur eerstelijns chemotherapie., - 1 paraffine blokje van het tumorweefsel (indien niet

beschikbaar, ten minste 1 H/E (haematoxyline/eosine) en 15 ongekleurde preparaten) wordt verstuurd na inclusie. Centrale herbeoordeling van het

weefsel is verplicht om de histologie en graad te bevestigen. , - Leeftijd $\geq$ 18

jaar, - Voor de registratie van de patiënt moet schriftelijke geïnformeerde toestemming voor de centrale verzameling van PA-materiaal en andere

studiespecifieke procedures van de patiënt worden verkregen, volgens de

IHC/GCP- en de nationale/lokale reglementeringen, om de verzameling, bewaring en analyse van de weefsels en screeningprocedures mogelijk te maken., 2) Bij de

randomisatie

- Patiënten kunnen binnen 12 weken na de laatste toediening van eerstelijns behandeling worden gerandomiseerd, voor start protocolaire behandeling., -

Centraal pathologisch bevestigd uterien sarcoom met hoge maligniteitsgraad

(HGUS), - Niet-progressieve patiënten (CR, PR, SD) aan het einde van de

eerstelijns standaardchemotherapie (4 tot 6 cycli van doxorubicine, alleen

toegediend of in combinatie met ifosfamide)., - De patiënten zijn in staat om

orale tabletten in te slikken en binnen te houden, - WHO/ECOG prestatiestatus

0-2 , - Herstel naar baseline of $\leq$ graad 1 CTCAE v.4.0 van toxiciteiten in

verband met eerdere behandelingen, tenzij de bijwerking(en) klinisch niet

significant is/zijn en/of stabiel met ondersteunende behandeling., - De

proefpersoon heeft de volgende orgaan- en beenmergfuncties en

laboratoriumwaarden voor randomisatie:

* Absolute neutrofielen (ANC) $\geq$ 1500/mm³ zonder koloniestimulerende

factorondersteuning gedurende 7 dagen

* Thrombocyten $\geq 100.000/\text{mm}^3$

* Hemoglobine $> 5.6 \text{ mmol/L}$

* Bilirubine $\leq 1,5 \times$ de bovengrens van de normale waarde (ULN). Voor proefpersonen met het syndroom van Gilbert, bilirubine $\leq 50 \text{ mmol/L}$

* Serumalbumine $\geq 2,8 \text{ g/dl}$

* Serumcreatinine $\leq 1,5 \times$ ULN of creatinine klaring (CrCl) $\geq 50 \text{ mL/min.}$ Voor een raming van de creatinine klaring moet de formule van Cockcroft en Gault worden gebruikt:

$\text{CrCl (mL/min.)} = (140 - \text{leeftijd}) \times \text{wt (kg)} / (\text{serumcreatinine} \times 72) \times 0,85$

* Alanine aminotransferase (ALT) en aspartaat aminotransferase (AST) $\leq 3,0 \times$ ULN of $< 5.0 \times$ ULN indien levermetastasen

* Lipase $< 2,0 \times$ bovengrens van normaal en geen radiologisch of klinisch bewijs van pancreatitis

* Urinedipstick: Als urinedipstick $\geq 2+$, bepaal de urineproteïne/creatinineverhouding (Urine Protein to Creatinine Ratio, UPCR) door een kwantitatieve analyse; als UPCR ≥ 1 , moet een 24-uurs urineproteïne worden beoordeeld. Patiënten met proteïne $> 150 \text{ mg}$ gedurende 24 uur zijn niet geschikt.

* Fosfor, calcium, magnesium en kalium in het serum $\geq$ LLN

* Prothrombinetijd (PT) of internationaal genormaliseerde ratio (INR) $\geq 1,2$ maal bovengrens van normaal (ULN), - Klinisch normale hartfunctie op basis van de institutionele ondergrens van normaal (LVEF beoordeeld door MUGA of ECHO), normaal 12-afleidingen ECG (geen verlenging van gecorrigeerde QT interval (QTc) $> 500/480 \text{ msec.}$ overeenkomstig Fridericia's formule) en geen voorgeschiedenis met een of meer van de volgende cardiovasculaire aandoeningen in de afgelopen 6 maanden: , * PTCA of stenting

* Klinisch significante hartaritmieënritmestoornissen

* Myocardinfarct

* Instabiele angina

* Coronaire bypass graft (CABG)

* Symptomatische perifere vasculaire aandoeningen

* Klasse III of IV congestief hartfalen zoals gedefinieerd door de New York Heart Association (NYHA)

* Geen voorgeschiedenis van congenitaal verlengd QT-syndroom

- Kleine chirurgie (waaronder ongecompliceerde tandextracties) binnen 28 dagen vóór de eerste dosis van de onderzoeksbehandeling met volledige genezing van de wond ten minste 10 dagen vóór de eerste dosis van de onderzoeksbehandeling is toegestaan. , - Vrouwen in de vruchtbare leeftijd (WOCBP) moeten een negatieve serum- of urinezwangerschapstest hebben binnen 72 uur voor de eerste dosis van het studiegeneesmiddel. Vrouwen die zwanger kunnen worden, worden gedefinieerd als premenopauzale vrouwen die zwanger kunnen worden (d.w.z. vrouwen die in de afgelopen 12 maanden tekenen hadden van menstruatie, met uitzondering van degenen die eerder een hysterectomie hebben ondergaan). Vrouwen met amenorroe gedurende 12 maanden of meer worden echter nog steeds geacht zwanger te kunnen worden als de amenorroe mogelijk het gevolg is van voorafgaande chemotherapie,

anti-oestrogenen, laag lichaamsgewicht, ovariële suppressie of andere redenen., - Patiënten in de vruchtbare leeftijd moeten passende contraceptie gebruiken om zwangerschap te voorkomen, zoals door de onderzoeker bepaald, gedurende de behandelingsperiode van de studie en ten minste 4 maanden na de laatste studiebehandeling., - Vrouwelijke Proefpersonen die borstvoeding geven, moeten de borstvoeding stopzetten voor de eerste dosis van de studiebehandeling en tot 8 weken na de laatste studiebehandeling., - Afwezigheid van psychologische, familiale, sociologische of geografische omstandigheden die de naleving van het studieprotocol en het follow-upschema zouden kunnen belemmeren; deze omstandigheden moeten voor de registratie in de studie met de patiënt worden besproken.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- De volgende tumortypes komen NIET in aanmerking: laaggradig ESS, leiomyosarcoom (laaggradig of intermediair), carcinosarcoom, laaggradig adenosarcoom, rhabdomyosarcoom (alveolair of embryonaal) en PNET in de wekedelen van cervix of uterus., - Geen contra-indicaties voor cabozantinib (geen bekende overgevoeligheidsreactie of idiosyncrasie op geneesmiddelen die chemisch verwant zijn aan cabozantinib), - Geen gepland gebruik van chemotherapie, radiotherapie, radionuclide behandeling, TKI of hormonale therapie of enig ander onderzoeksmiddel tijdens de behandelperiode., - Geen voorafgaande behandeling met cabozantinib, - Geen gelijktijdige ernstige, klinisch relevante hypothyreoïdieGeen concurrente niet-gecompenseerde hypothyreoïdie of thyroïde disfunctie binnen 7 dagen voor de eerste dosis van de studiebehandeling, - Geen slecht gecontroleerde hypertensie bij de patiënt, gedefinieerd als een aanhoudende systolische bloeddruk (BD) van >150 mmHg of diastolische BD van >100 mmHg ondanks optimale antihypertensieve behandeling binnen 7 dagen van de eerste dosis van de onderzoeksbehandeling;, - Geen gelijktijdige anticoagulatie met therapeutische doses van orale anticoagulantia (zoals warfarine, directe remmers van thrombine en factor Xa) of bloedplaatjesremmers (zoals clopidogrel);, - Geen patiënten die in het verleden een cerebrovasculair accident hadden, patiënten die in de laatste 6 maanden een transiënte ischemische aanval (TIA)hadden, patiënten die in de voorbije 6 maanden diepe adertrombose veneuze trombose (DVT) of longembolisme hadden, - Geen maagdarmsziekten met name ziekten die een hoog risico van perforatie of fistelvorming met zich mee brengen, zoals:,* intra-abdominale tumor/metastasen die het maagdarmslijmvlies aantasten
* Actief ulcus
* inflammatoire darmziekte (waaronder colitis ulcerosa en ziekte van Crohn), diverticulitis, cholecystitis, symptomatische cholangitis of appendicitis, acute pancreatitis of acute verstopping van het alvleesklierkanaal of de galwegen, of obstructie van de maaguitgang.
* Malabsorptiesyndroom

- * Aanhoudende viscerale complicaties van de voorafgaande therapie
- * Voorafgaande gastro-intestinale chirurgie (in het bijzonder wanneer geassocieerd met vertraagde of onvolledige genezing)
- * Een van de volgende stoornissen binnen 6 dagen voor de eerste dosis van de studiebehandeling:
 - * abdominale of vaginale fistel
 - * gastrointestinale perforatie
 - * darmobstructie of duodenumstenose
 - * intra-abdominaal abces. Opmerking: De complete resolutie van het intra-abdominale abces moet bevestigd worden voor de behandeling met Cabozantinib wordt ingesteld, zelfs als het abces 6 maanden voor de eerste dosis van de studiebehandeling is ontstaan., - Geen patiënten met radiografisch bewijs van caviterende longlaesie(s)., - Geen patiënten met een tumor die in contact komt met grote bloedvaten ze omsluit of inkapselt., - Geen patiënten met bewijs van een tumor die het maagdarmkanaal aantast (slokdarm, maag, dunne of dikke darm, endeldarm of anus), of enig bewijs van endotracheale of endobronchiale tumor binnen 28 dagen voor de eerste dosis van de studiebehandeling., - Geen aanwijzingen van actieve bloeding of hemorrhagische diathese. , - Geen hemoptoe van $\geq 2, 5$ ml rood bloed of andere tekenen van longbloeding binnen 3 maanden voor de eerste dosis van de studiebehandeling.

- Geen klinisch significante gastro-intestinale bloeding binnen 6 maanden voor de eerste dosis van de studiebehandeling, - Geen zware operaties of trauma's binnen 12 weken vóór de eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel en/of aanwezigheid van een niet genezende wond, breuk of zweer. Een wond van een zware operatie moet één maand voor de eerste dosis van de onderzoeksbehandeling volledig zijn genezen., - Patiënten met klinisch significante actuele complicaties door eerdere chirurgie zijn niet geschikt., - Geen slechte mondhygiëne of invasieve tandheelkunde of orofaciale procedures binnen 28 dagen vóór de eerste dosis van de onderzoeksbehandeling., - Voorafgaande radiotherapie:

- * Geen radiotherapie voor botmetastases binnen 2 weken, of andere externe radiotherapie binnen 2 weken vóór de eerste dosis van de onderzoeksbehandeling. De patiënt moet volledig zijn genezen en er zijn geen bestaande letsels van de vorige radiotherapie vóór de eerste dosis onderzoeksbehandeling.

- * Geen systemische behandeling met radionucliden binnen 6 weken vóór de eerste dosis van de onderzoeksbehandeling., - Patiënten met klinisch significante lopende complicaties door eerdere radiotherapie zijn niet geschikt., - Geen gelijktijdige of geplande behandeling met sterke cytochroom P450 3A4/5 remmers of induceerders (voor patiënten die dergelijke behandelingen al volgen, is een wachtperiode van een week vereist) , - Geen andere maligniteiten binnen de 5 jaar voorafgaand aan de randomisatie, met uitzondering van die met een verwaarloosbaar risico op metastase of overlijden, behandeld met verwacht curatief resultaat (bijvoorbeeld adequaat behandeld carcinoom in situ van de baarmoederhals, basale en plaveiselcel huidkanker, ductaal carcinoom in situ operatief behandeld met curatieve opzet, en niet-spier-invasieve urotheelcel

carcinoom).

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	06-10-2015
Aantal proefpersonen:	6
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	cometriq
Generieke naam:	cabozantinib
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-04-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	

Datum:	24-07-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-08-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-11-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-01-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-03-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-06-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-12-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC Academisch Medisch Centrum (Amsterdam)
	Kamer G4-214
	Postbus 22660
	1100 DD Amsterdam
	020 566 7389
	mecamc@amsterdamumc.nl

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	EUCTR2013-000762-11-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01979393
CCMO	NL51944.018.15