

Onderzoek met het geneesmiddel BAY 43-9006 (sorafenib) naar de werkzaamheid en de veiligheid bij patiënten met kanker van het ovariumepitheel of primaire peritoneumkanker, die een volledige klinische respons hebben bereikt na een standaard chemotherapie met platinum/taxaan.

Gepubliceerd: 01-12-2008 Laatste bijgewerkt: 06-05-2024

Het doel van dit onderzoek is het evalueren van het effect en de veiligheid van sorafenib bij patiënten met kanker van het ovariumepitheel of primaire peritoneumkanker die een volledige klinische remissie vertoonden na chirurgische verwijdering van...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Ovarium- en eileideraandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON33786

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

IMP 12007

Aandoening

- Ovarium- en eileideraandoeningen

Synoniemen aandoening

Eileiderkanker en buikvlieskanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Bayer

Overige ondersteuning: Bayer B.V.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Epitheel Ovarium kanker (eileiderkanker), Primaire peritoneum kanker (buikvlieskanker), Sorafenib, veiligheid en werkzaamheid

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

De primaire doelstelling van het onderzoek is het aantonen van een significant voordeel in progressievrije overleving van sorafenib ten opzichte van placebo

Secundaire uitkomstmaten

De totale overleving en de veiligheid van sorafenib bij de te onderzoeken indicaties.

Toelichting onderzoek**Achtergrond van het onderzoek**

Primaire peritoneumkanker is een zeldzame vorm van kanker die in het peritoneum begint. Het peritoneum is een epitheelweefsel, dat de binnenkant van de buikholtte en de buitenkant van de daarin gelegen organen bekleedt. Door een smerende vloeistof te produceren, helpt het peritoneum de organen om zich soepel binnen de buik te bewegen. De oppervlakte van het ovarium bestaat net als peritoneum uit epitheelcellen. Primaire peritoneumkanker gedraagt zich vaak dan ook als het meest voorkomende type van ovariumkanker, epitheel ovariumkanker. Bovendien verspreiden ovariumcarcinoma zich meestal van het ovarium naar peritoneum. Daarom kan primaire peritoneumkanker bij vrouwen slechts worden gediagnosticeerd als ovariumkanker uitgesloten is. De primaire

peritoneumkanker en epitheel ovariumkanker vertonen soortgelijke symptomen en worden op dezelfde wijze behandeld. Patiënten met deze ziekten vertonen, echter, een hoog risico op terugval na een volledige klinische respons. Er bestaat momenteel geen standaardbehandeling in dit verband en daarom is er behoefte aan nieuwe geneesmiddelen.

Sorafenib is een oraal werkzame multi-kinaseremmer gericht op serine-/threoninekinasen en verschillende receptortyrosinekinasen (RTKs). Sorafenib remt zowel elementen in de intracellulaire signaaltransductie van tumorcellen als RTK*s die van groot belang zijn voor de angiogenese. Dankzij dit *brede* werkingsmechanisme kan Sorafenib op meerdere fronten tegelijk antitumoractiviteit ontplooiën:

- remming van de tumorcelproliferatie door remming van de RASRAF-MEK-ERK pathway
- remming van de tumorvascularisatie door remming van de RTK*s van belangrijke pro-angiogene factoren zoals VEGF en PDGF

Sorafenib is uitgebreid onderzocht in een reeks diermodellen met xenograften van borst-, colon- en longtumoren met RAS- en RAF-mutaties. In alle onderzochte modellen gaf sorafenib een dosisafhankelijke remming van de tumorgroei, waarbij de tumorgroei in de meeste gevallen bij de hoogste dosering sorafenib volledig onderdrukt werd. In een aparte serie experimenten in een van de colon tumor xenograften is aangetoond dat sorafenib angiogeneseremmende eigenschappen heeft.

Sorafenib is en wordt in een uitgebreid klinisch onderzoeksprogramma getest bij patiënten met uiteenlopende vormen van kanker. Sorafenib (Nexavar®) is in de Europese Unie en Verenigde Staten van Amerika geregistreerd voor de behandeling van patiënten met gevorderd niercelcarcinoom, bij wie eerdere behandeling met IL-2 (interleukine-2) of IFN- α (interferon-alfa) faalde, of voor patiënten die niet in aanmerking komen voor deze behandelingen. Het is tevens in de EU en in de USA geregistreerd voor de behandeling van patiënten met leverkanker.

Doel van het onderzoek

Het doel van dit onderzoek is het evalueren van het effect en de veiligheid van sorafenib bij patiënten met kanker van het ovariumepitheel of primaire peritoneumkanker die een volledige klinische remissie vertoonden na chirurgische verwijdering van de tumor en een standaard chemotherapie met platinum of taxaan. Voor het evalueren van zijn doeltreffendheid en verdraagbaarheid zal sorafenib vergeleken worden met placebo, evenals het vermogen om de terugkeer van tumorweefsel te voorkomen of om te voorkomen dat het tumorweefsel groter wordt.

Onderzoeksopzet

Het is een dubbelblind, gerandomiseerd, placebo-gecontroleerd, multicenter

onderzoek, waarin de werkzaamheid en veiligheid van sorafenib bij patiënten met epitheel ovariumkanker of primaire peritoneumkanker die een volledige klinische respons hebben bereikt na een standaard chemotherapie met platinum/taxaan wordt onderzocht.

Patienten worden gerandomiseerd in twee groepen: een groep krijgt tweemaal daags 400 mg sorafenib (oraal) en de andere groep krijgt placebo als onderhoudstherapie na chemotherapie.

De patiënten worden gestratificeerd naar de hoeveelheid residueel kankerweefsel na de initiële diagnose en de chirurgische debulking en wel of niet behandeld met intraperitoneale chemotherapie voor enrollment. Tijdens de behandelingsfase zullen de patienten voor veiligheid om de 28 dagen en voor werkzaamheid om de 56 dagen worden beoordeeld. Patienten zullen worden behandeld tot de progressie van het ziekte of onacceptabele toxiciteit optreedt.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Zie protocol pagina 57 en 58 voor studiefLOWchart, waarin te zien is wanneer welke interventies plaatsvinden. Omdat er van te voren niet duidelijk is hoelang elke patient in de studie zit, is de tijd per individuele patient in totaal niet te bepalen. Het aantal bloedafnames is afhankelijk van hoe lang de patient in de studie zit, maar in elk geval bij screening, om de 4-weken (28 dagen) tijdens de behandelingsfase en bij einde van de behandeling. Per keer wordt 10-15 ml bloed afgenomen voor de veiligheidstesten en CA125 bepaling. CT/MRI scans worden om de 8 weken (56 dagen) gedaan. De lengte van follow-up is ook verschillend en patient afhankelijk: om de drie maanden totdat patient is overleden.

Inschatting van belasting en risico

Naast de studiemedicatie kan het onderzoek ook andere risico's en ongemakken met zich meebrengen:

Bloedafname:

Het risico van een bloedafname omvat ongemak op de prikplaats met een bloeding, pijn, infectie en, zeldzamer, een ontsteking rond de prikplaats.

CT (Computerized Tomography) scan:

Blootstelling aan straling. De CT-scans zouden wanneer de patient niet zou deelnemen aan dit onderzoek ook gedaan worden om te bepalen of de ziekte zich uitbreidt. Afhankelijk van de respons van de tumor op de studiemedicatie, kunnen er echter extra CT-scan worden gedaan. De risico's van intraveneuze contraststof tijdens de scan zijn het optreden van allergische reacties (van lichte tot levensbedreigende reacties bij gevoelige personen, in het bijzonder bij personen met een bekende allergie voor jodium).

Contactpersonen

Publiek

Bayer

Energieweg 1
3641 RT Mijdrecht
NL

Wetenschappelijk

Bayer

Energieweg 1
3641 RT Mijdrecht
NL

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)

- Patiënten moeten in staat zijn en bereidwillig zijn om het informed consent (toestemmingsformulier) te ondertekenen. Dit informed consent moet verkregen zijn voordat er studiespecifieke handelingen uitgevoerd worden.
- Patiënten moeten 18 jaar of ouder zijn.
- Aanwezigheid van ovariumkanker of primaire peritoneumkanker met een histologisch bevestigd FIGO stadium III of IV. Patiënten moeten een volledige klinische remissie (d.w.z. er is geen klinisch of radiologisch bewijs van de tumor meer) hebben na slechts 1 kuur (4-8 cycli) van platina- of taxaanbevattende chemotherapie na het operatief verwijderen van de

tumor. Details voor chemotherapie en het operatief verwijderen van de tumor zijn:

- Standaard operatie voor verwijderen van de tumor: Operatie gevolgd door 1 kuur (4-8 cycli) platina- of taxaanbevattende chemotherapie na het operatief verwijderen van de tumor.
- Interval operatie voor verwijderen van de tumor: Interval operatie is gedefinieerd als een operatie voor verwijderen van de tumor die is uitgevoerd na minimaal 2 cycli van platina/taxaanbevattende chemotherapie, of na een maximum van 6 cycli chemotherapie. Alle patiënten die een interval operatie ondergaan moeten tenminste 2 cycli van chemotherapie ondergaan na de operatie, en alles samen moeten de vereiste 4-8 cycli of chemotherapie zijn ondergaan.
- Er mag maar 1 operatie zijn gedaan per patient.
- De taxaan en platina stoffen die gebruikt zijn voor de intraveneuze of intraperitoneale behandeling mogen vervangen worden door een andere taxaan of platinum stof. Dosering en tijd van de behandel cycli (bv. 3 of 4 wekelijks) mag variëren volgens het beleid van de onderzoeker.
- Intraperitoneale chemotherapie is niet toegestaan voor patiënten die een interval operatie hebben ondergaan. Voor patiënten met een optimale restwaarde van de ziekte na de standaard operatie (grootste tumor knobbeltje ≤ 1.0 cm), mag intraperitoneale chemotherapie worden gedaan.
- Niet meer dan 6 intraperitoneale behandel cycli zijn toegestaan.
- Cross-over van intraperitoneale chemotherapie naar standaard intraveneuze taxaan/platina chemotherapie is ten alle tijden toegestaan. Echter, het totale aantal behandel cycli, ongeacht in welke modaliteit, mag niet meer dan 8 zijn.
- Volledig klinische remissie moet gedocumenteerd worden via een scan na de vereiste chemotherapie. Buiten bovengenoemde chemokuur mag de patiënt geen andere chemokuren ontvangen hebben.
- Serum CA125 concentratie moet *normaal* zijn gedurende 14 dagen voor de eerste dosis studiemedicatie.
- ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) score van 0 of 1.
- Alle scans die nodig zijn om de complete klinische remissie aan te tonen moeten binnen 42 dagen voor randomizatie gedaan zijn.
- De scan waarmee de volledige klinische remissie is aangetoond, moet gedaan zijn binnen 60 dagen na de dag van de laatste chemotherapie dosering.
- Patiënten moeten in staat zijn om medicatie door te slikken en binnen te houden.
- Patiënten moeten een levensverwachting van minstens 12 weken hebben.
- Beenmerg-, lever- en nierfuncties moeten voldoen aan de volgende eisen, deze testen moeten binnen 14 dagen voor de randomizatie uitgevoerd zijn:
 - hemoglobine ≥ 8.5 g/dl
 - absoluut aantal neutrofielen $\geq 1,500$ / μ l
 - trombocyten $\geq 75,000$ / μ l
 - totale bilirubine $\leq 1.5 \times$ ULN (upper limit of normal)
 - alanine aminotransaminase (ALT) en aspartaat aminotransferase (AST) $\leq 2.5 \times$ ULN
 - alkaline fosfatase $\leq 4 \times$ ULN
 - prothrombine tijd (PT) / international normalized ratio (INR) en partiële tromboplastine tijd (PTT) $< 1.5 \times$ ULN
 - kreatinine $\leq 1.5 \times$ ULN
- Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten een negatieve zwangerschapstest hebben die uitgevoerd moet zijn binnen 14 dagen na de start van de behandeling. Post-menopausale

vrouwen (gedefinieerd als tenminste 1 jaar geen menstruatie) en vrouwen die operatief gesteriliseerd zijn, zijn niet vereist om een zwangerschapstest te ondergaan. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd, moeten er mee akkoord gaan om adequate anticonceptie (voorbehoedsmiddelen) te gebruiken voordat ze aan de studie beginnen en gedurende de gehele duur van deelname aan de studie.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Patiënten met detecteerbare (via CT of MRI scans) overgebleven kankerweefsel na voltooiing van chemotherapie.
- Eerdere lokale radiotherapie, chemotherapie of hormonale of elke andere systemische behandeling anders dan gespecificeerd in het protocol voor enige huidige of vroegere diagnose van ovarium- of primaire peritoneumkanker. Alleen wekelijks paclitaxel wordt niet beschouwd als standaard voor het doel van deze studie, en is daarom geexcludeerd.
- Mannen
- Patienten met meer dan 1 operatie voor ovarium of peritoneale kanker. Dit refereert niet naar biopsies voor diagnose, maar excludeert wel tweede-kijk operaties.
- Vormen van ovariumkanker anders dan epitheel ovariumkanker (zoals bv. sarcomen, lymfomen, kiemcellen).
- Grote operaties, open biopsieën, of significante andere traumatische verwondingen binnen 30 dagen voor randomizatie.
- Niet-helende wonden, zweren of botbreuken.
- Geschiedenis van of aanwijzingen voor hemorragische diathese of stollingsziekten.
- Klinisch significante hartaandoeningen, inclusief congestief hartfalen > class II New York Heart Association (NYHA), onstabiele angina, nieuw gediagnosticeerde angina (begonnen binnen 3 maanden voor randomizatie), of myocardiaal infarct binnen 6 maanden voor randomizatie.
- Cardiale ventriculaire aritmieën waarvoor therapie benodigd is, of ongecontroleerde hypertensie (systolische bloeddruk > 150 mmHg of diastolische bloeddruk > 90 mmHg), ondanks optimale medische behandeling.
- Thrombotische of embolische veneuze of arteriële events, zoals cerebrovasculaire aandoeningen, inclusief TIA en pulmonaire embolismen, binnen 6 maanden voor randomizatie.
- Bloedingen > 3e graad volgens NCI-Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), binnen 30 dagen voor randomizatie.
- Infecties > 2e graad volgens NCI-CTCAE.
- Bekende infectie met human immunodeficiency virus (HIV), hepatitis B of C.
- Voorgaande of bijkomende vormen van kanker, afwijkend in primaire plaats of histologie van ovarium- of primaire peritoneumkanker binnen 5 jaar voor randomizatie, BEHALVE baarmoederhalskanker in situ, behandelde basale celcarcinoma en oppervlakkige blaas tumoren [Ta (niet-invasieve tumor), Tis (carcinoma in situ), en T1 (tumor dringt lamina propria binnen)].
- Bekende of verdachte allergie of overgevoeligheid voor sorafenib of voor andere stoffen toegediend in deze studie.

- Patiënten met aanvallen die medicatie vereisen (zoals steroïden of anti-epileptica).
 - Patiënten met nierdialyse.
 - Verslavingen, medische, psychologische of sociale aandoeningen die deelneming aan de studie of evaluatie van de studieresultaten beïnvloeden.
 - Niet-opgeloste chemotherapie-geïnduceerde toxiciteiten (bv. neurotoxiciteiten) > 2e graad volgens NCI-CTCAE, behalve haaruitval.
 - Patiënten die niet in staat zijn orale medicatie te gebruiken.
 - Enige vorm van malabsorptie.
 - Enige andere conditie die onstabiel is of die de veiligheid van de patiënt en het wel of niet kunnen opvolgen van studie-gerelateerde handelingen in gevaar brengen.
 - Bekende hersenmetastasen. Patiënten met onverklaarde neurologische symptomen zullen een CT scan of MRI moeten ondergaan om hersenmetastasen uit te sluiten.
 - Zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten een negatieve zwangerschapstest hebben binnen 14 dagen voor de start van de behandeling, en moeten adequate anticonceptie (voorbehoedsmiddelen) gebruiken gedurende de duur van de studie. De definitie van effectieve anticonceptie zal gebaseerd zijn op het oordeel van de hoofdonderzoeker of een aangewezen medewerker.
- Uitgesloten therapieën en medicaties, voorafgaand aan en tijdens de studie
- Antikanker chemotherapie, radiotherapie of immuuntherapie (voor ovarium- peritoneum- of andere vormen van kanker) tijdens of voorafgaand aan de studie, behalve voor de ene voorgaande platina/taxaan bevattende chemokuur volgend op de operatie om ovarium- of peritoneumkanker te bestrijden. Mitomycine C of nitrosureas mogen niet gegeven worden binnen 45 dagen voor randomizatie. Antikanker therapie is gedefinieerd als elke medicatie of combinatie van medicaties met klinisch bewezen antikanker activiteit, gegeven via elke vorm van toediening, met als doel de kanker te beïnvloeden, direct of indirect, inclusief palliatieve en therapeutische eindpunten.
 - Gebruik van St. Janskruid of rifampine binnen 7 dagen voor randomizatie.
 - Gebruik van cytochroom P450 enzym-inducerende middelen.
 - Gebruik van bevacizumab of andere medicatie gericht op VEGF of VEGFR, zowel met licentie als experimentele medicatie, voorafgaand aan en tijdens de studie.
 - Autologe beenmergtransplantatie, of stamcelredding binnen 4 maanden voor randomizatie.
 - Gebruik van modulators van de biologische respons, zoals granulocyte colony stimulating factor (G-CSF), binnen 21 dagen voor randomizatie zijn niet toegestaan. G-CSF en andere hematopoietische groeifactoren mogen wel gebruikt worden tijdens de studie om acute toxiciteit zoals febriële neutropenia, te behandelen, in geval van klinische significantie en wanneer de onderzoeksarts het nodig acht. Behandeling met G-CSF mag niet automatisch leiden tot een dosisreductie van sorafenib. Patiënten die chronisch erythropoietine gebruiken zijn toelaatbaar, mits er geen dosisverandering vlak voor of tijdens de studie plaats vindt.
 - Experimentele medicatie buiten deze studie om en binnen 30 dagen voor randomizatie.
 - Voorafgaand gebruik van sorafenib.
 - Therapeutische antistollingsfactoren met vitamine K antagonisten zoals warfarine of met heparine of heparinoïden.
- Lage doseringen warfarine (1 mg po qd) met INR < 1.5 zijn wel toegestaan.
 - Lage doseringen aspirine (< 100 mg per dag) zijn wel toegestaan.
 - Profylactische doseringen heparine zijn wel toegestaan.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	12-06-2009
Aantal proefpersonen:	20
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Nexavar
Generieke naam:	Sorafenib
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-12-2008
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-04-2009
Soort:	Eerste indiening

Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-05-2009
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-06-2009
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-08-2009
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-08-2009
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-10-2009
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-10-2009
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-04-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	12-04-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-05-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-05-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-07-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-07-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

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	EUCTR2008-004429-41-NL
CCMO	NL25894.003.08