

Fase III multicenter, gerandomiseerde studie van Carboplatine in combinatie met Gepegyleerd Liposomaal Doxorubine (PLD) versus Trabectedine in combinatie met PLD bij patiënten met voortschrijdende eierstokkanker 6 tot 12 maanden na de laatste behandeling met platinum.

Gepubliceerd: 10-10-2011 Laatst bijgewerkt: 28-04-2024

Het voornaamste onderzoeksdoel is aan te tonen dat de combinatie van trabectedine en PLD de algehele overleving verlengt tegeonover het gebruik van carboplatine en PLD, bij patiënten met progressief ovariumcarcinoom 6 to 12 maanden na de laatste op...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON40022

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Inovatyon

Aandoening

- Voortplantingsorgaanneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd, vrouwelijk

Synoniemen aandoening

eierstokkanker, ovarium kanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: MaNGO (Mario Negri Gynecological Oncology Group) - Istituto di Ricerche Farmacologiche 'Mario Negri'

Overige ondersteuning: Pharma Mar, via de ManGO groep (Mario Negri Gynecological Oncology Group) die academische oncologiestudies opzet

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Gedeeltelijk platinum sensitief, Ovariumkanker, Progressie binnen 6-12 mnd

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

De belangrijkste doelstelling is om aan te tonen dat de combinatie van trabectedine en gepegyleerd liposomaal doxorubicine (PLD) totale overleving verlengt tegenover carboplatine en PLD bij patiënten met progressief ovariumcarcinoom 6-12 maanden na het einde van de laatste platinum gebaseerde chemotherapie.

OS wordt gemeten vanaf de datum van randomisatie tot aan de datum van overlijden ten gevolge van eender welke oorzaak of, voor het leven de patiënten, de datum van de laatste contact.

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire doelstellingen zijn:

- het evalueren van de tijd van randomisatie tot volgende chemotherapie en de totale overleving, gerekend vanaf de toediening van volgende chemotherapie
- evalueren van serologische reactie van de CA-125 in elke arm

- vergelijken van de kwaliteit van leven in elke arm met behulp van de Europese Organisatie voor Onderzoek en Behandeling van Kanker (EORTC) Quality of Life Questionnaire-30 (QLQ-30) en de Quality of Life Questionnaire-OV28 (QLQ-OV28)
- vergelijken van veiligheidsprofiel, progressievrije overleving (PVO), objectieve response rate (ORR) en het type en de lengte van remissie (respons en PVO) na volgende therapieën volgend op elk van de twee combinaties
- sub-onderzoek in geselecteerde centra van farmacokinetische (PK) analyses van zowel plasma als ascites in een subgroep van patiënten die trabectedine en PLD kregen. Deze deelstudie zal niet worden uitgevoerd in Nederland.

De secundaire uitkomstmaten zijn:

1) Werkzaamheid:

- PVO: wordt gemeten vanaf de datum van randomisatie tot de datum van de gedocumenteerde progressie van de ziekte (ZP) of dood (ongeacht de oorzaak van de dood). Voor alle patiënten moet de ZP gedocumenteerd worden vóór de toediening van de volgende therapie tegen kanker maar als een patiënt antitumor therapie krijgt voor ZP zal PVO worden gecensureerd op de datum van toediening van deze anti-tumor therapie

Voor de bepaling van de PVO, zal met de volgende gebeurtenissen rekening gehouden worden:

- overlijden als gevolg van welke oorzaak dan ook
- radiologische progressie van de tumor gemeten door RECIST v1.1
- objectieve klinische progressie (zoals progressieve peritoneale carcinomatosa met toenemende darmstoornis, verhoogde ascites die palliatieve drainage

vereist, nieuwe chirurgische ingreep te wijten aan darmobstructie)

- objectieve respons: de beste respons verkregen in een evaluatie volgens

RECIST v1.1

- CA-125 serologische reactie: het beste antwoord verkregen in elke arm

- duur van de respons: wordt berekend vanaf de datum van de eerste documentatie

van respons (complete respons (CR) of partiële respons (PR), afhankelijk van

wat zich het eerst voordoet), op de datum van gedocumenteerde ZP of overlijden

- de tijd van randomisatie tot volgende chemotherapie en de totale overleving,

gerekend vanaf de toediening van volgende chemotherapie, zullen worden

geëvalueerd als een verkennende analyse

- voor volgende behandelingen zal de beste verkregen respons (CR, PR stabiele

ziekte (SD) of DP) en PVO berekend worden vanaf de datum van de eerste dosis

tot progressie of overlijden, ongeacht de reden. De onderzoeksmedicatie, datum

van eerste gebruik, beste verkregen respons en datum van de aanvang van

volgende therapieën in beide armen zullen ook worden verzameld in het eCRF.

Het type en de lengte van remissie (respons en PVO) na volgende therapieën bij

elk van de twee combinaties zullen worden geëvalueerd met behulp van dezelfde

procedures

2) Veiligheid:

- Klinisch en laboratorium toxiciteit, SAE's en toxiciteit die leidt tot

uitstel van de dosis, wijzigingen van de dosering en stopzetting van de

behandeling

3) Andere:

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De 5 jar overleving for ovarium kanker in Nederland is tussen 40 en 45%. Op het moment dat patiënten zich aanbieden, is bij 70% van deze vrouwen de ziekte reeds gevorderd. De standaard behandeling, bestaande uit een chirurgische ingreep gevolgd door platinum gebaseerde chemotherapie, zorgt voor een complete respons bij een groot deel van de patiënten maar de meesten hervallen binnen twee jaar.

De keuze van behandeling na ehrval is gebaseerd op het platinum-vrij interval, dat gedefinieerd wordt als het interval tussen de laatste platinum dosis en het moment van progressie. Patiënten die hervallen binnen de 6 maanden na het beëindigen van de initiële platinum gebaseerde therapie worden beschoud als platinum resistent. Patiënten die hervallen vanaf 12 maanden na na het beëindigen van de initiële platinum gebaseerde therapie worden beschoud als platinum sensitief. Er is ook een subgroep van tussenliggende ofgedeeltelijk platinum sensitieve patiënten, namelijk de patiënten met een progressie-vrij interval van 6 tot 12 maanden.

Platinum sensitieve patiënten worden traditioneel behandeld met Carboplatine Paclitaxel nadat de ICON4 study aantoonde dat deze combinatie zorgde voor een 5 maanden langere overleving dan bij het gebruik van Carboplatine. De combinatie Carboplatine Paclitaxel is echter meer toxisch. Recenter werd aangetoond dat ook andere combinaties vergelijkbare resultaten geeft. De CALYPSO studie toonde aan dat progressie-vrije overleving bij het gebruik van Carboplatine en Gepegyleerd Liposomaal Doxorubicine (PLD) niet inferieur en minder toxisch is dan Carboplatine Paclitaxel (HR = 0.82, $p < 0.001$). The OVA-301 studie demonstreerde dat Trabectedine + PLD de progressie-vrije overleving significant verlengt tegenover PLD alleen. In the gedeeltelijk platinum sensitieve subgroep resulteerde het gebruik van Trabectedine + PLD in een 41% verlaging van het overlijdensrisico (HR = 0.59, $p = 0.0015$).

de INOVATYON studie zal de rol van een combinatie zonder platinum (Trabectedine + PLD) vergelijken met een minder toxische platinum combinatie (Carboplatine + PLD) voor de behandeling van ovarium kanker bij patiënten die hervielen 6 tot 12 maanden na hun laatste platinum gebaseerde chemotherapie, voor wie er nood is aan nieuwe behandelingsopties. Deze studie is er specifiek op gericht aan te tonen dat het verlengen van het progressie-vrije interval met een combinatie zonder platinum de algehele overleving bij hervallen patiënten met gedeeltelijk

platinum sensitieve ovarium kanker zal verlengen.

Doel van het onderzoek

Het voornaamste onderzoeksdoel is aan te tonen dat de combinatie van trabectedine en PLD de algehele overleving verlengt tegeonover het gebruik van carboplatine en PLD, bij patiënten met progressief ovariumcarcinoom 6 to 12 maanden na de laatste op platinum gebaseerde therapie.

Als secundaire doelen zullen de progressievrije overleving, de respons van elke behandelingsgroep aan de hand van de CA-125 niveaus, de levenskwaliteit in elke behandelingsgroep en de veiligheid meten.

Onderzoeksopzet

Deze studie is een multicenter, gerandomiseerd fase III onderzoek met twee behandelingsgroepen, waarvan één een controlebehandeling is.

De onderzoeksbehandeling is de combinatie van trabectedine + PLD, de controlebehandeling is de combinatie van carboplatine + PLD.

Onderzoeksproduct en/of interventie

In deze studie zijn er twee behandelingsgroepen, een groep die de studiebehandeling krijgt en een groep die een controlebehandeling krijgt. De patiënten in behandelingsgroep A krijgen 30mg/m² PLD toegediend als een één uur durende intraveneuze infusie, gevolgd door een 30 minuten durende intraveneuze infusie met carboplatine AUC 5 op de eerste behandelingsdag. Elke cyclus duurt 4 weken. De patiënten in behandelingsgroep B krijgen 30mg/m² PLD toegediend als een één uur durende intraveneuze infusie, gevolgd door een 3 uur durende intraveneuze infusie met trabectedine 1.1 mg/m² op de eerste behandelingsdag. Elke cyclus duurt 3 weken.

Inschatting van belasting en risico

De meest gerapporteerde neveneffecten bij het gebruik van trabectedine zijn verlagingen van het aantal bloedcellen, waaronder verminderd aantal rode bloedcellen, verlaagd aantal bloedplaatjes en verminderd aantal rode bloedcellen. Een laag aantal witte bloedcellen kan het risico op koorts of infectie vergroten. Een laag aantal bloedplaatjes kan ervoor zorgen dat de patiënt snel blauwe plekken of bloedingen krijgt en kan leiden tot nood aan een transfusie van bloedplaatjes. Een laag aantal rode bloedcellen (anemie) kan leiden tot kortademigheid, zwakheid en vermoeidheid en vereist soms een bloedtransfusie.

Andere vaak voorkomende bijwerkingen zijn abnormale leverwerking, vermoeidheid, misselijkheid, braken, constipatie, verlies van eetlust, kortademigheid, koorts, hoesten, diarree, pijn, spierpijn, ontsteking van de ader en buikpijn.

Er zijn ook zeldzame gevallen gerapporteerd van toxisch overlijden gerelateerd aan het gebruik van trabectedine, waaronder nierfalen, leverfalen en overlijden door lage bloedwaarden. Een zeldzame, ernstige en ongewone complicatie van trabectedine kan rhabdomyolyse zijn waarbij spiercellen afbreken met het lekken van de mogelijk toxische inhoud van de spieren in de circulatie tot gevolg.

Dexamethasone zal gegeven worden als pre-medicatie voor elke infusie met trabectedine om de patient te beschermen tegen leverschade.

De meest voorkomende bijwerkingen van dexamethasone zijn spierzwakte, hoofdpijn, vocht retentie, irritatie van de maag en verhoogde bloedsuikerspiegel.

PLD kan, net zoals trabectedine of andere kanker medicatie, naast de kankercellen ook de gezonde cellen aantasten. De meest gerapporteerde bijwerkingen bij het gebruik van PLD zijn verlaagde bloedwaarden, waaronder verlaagd aantal witte bloedcellen, verlaagd aantal bloedplaatjes en een verlaagd aantal rode bloedcellen.

Andere vaak voorkomende bijwerkingen bij gebruik van PLD zijn het vervellen van handen en voeten samengaan met huiduitslag, roodheid, blaarvorming en pijn, irritatie van de mond en andere slijmvliezen, zwakheid, misselijkheid of braken, haarverlies en uitslag. Bij het gebruik van medicatie zoals PLD en doxorubicine bestaat er ook een risico op hartproblemen zoals hartfalen of schade aan de hartspier. Het risico op vorming van hartproblemen stijgt met herhaaldelijk gebruik van de medicatie.

De meest gerapporteerde bijwerkingen bij het gebruik van carboplatine zijn misselijkheid, braken en verlaging van het aantal bloedcellen, met of zonder vorming van koorts.

Omdat trabectedine de aders irriteert, zullen patiënten een centrale veneuze catheter ingeplaatst krijgen, voor zover ze die nog niet hebben. mogelijke complicaties bij het gebruik van een catheter zijn infectie en de vorming van een bloedklonter in de catheter.

Het nemen van bloedstalen voor deze studie kan resulteren in pijn en het vormen van een blauwe plek op de plaats van de naaldprik. In zeldzame gevallen kan op deze plaats een infectie optreden.

Ook aan de procedures die gebruikt worden om de ziekte vast te stellen (X-rays, CT-scan of MRI) zijn een aantal risico's verbonden.

Voor de start van de studie zullen alle patiënten deze informatie ontvangen in de Patiëntinformatie en zal hen gevraagd worden een formulier te ondertekenen dat verklaart dat zij op de hoogte zijn van de mogelijke risico's. Tijdens de studie zullen de patiënten nauwgezet opgevolgd worden door de studieartsen om zeker te zijn dat de studie behandeling de patiënt geen kwaad berokkent. De

bloedwaarden en chemische bloedwaarden van de patiënten zullen nauwkeurig gecontroleerd worden. Indien er abnormale leverwaarden gemeten worden, kan de dosis trabectedine meteen gereduceerd worden. Reducties van de behandelingsdosis zijn, indien nodig, toegestaan en de behandeling zal erop toegespitst zijn dat er geen schade ontstaat aan de vitale organen van de patient.

Contactpersonen

Publiek

MaNGO (Mario Negri Gynecological Oncology Group) - Istituto di Ricerche Farmacologiche 'Mario Negri'

Via La Masa 19
Milano 20156
IT

Wetenschappelijk

MaNGO (Mario Negri Gynecological Oncology Group) - Istituto di Ricerche Farmacologiche 'Mario Negri'

Via La Masa 19
Milano 20156
IT

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)

- vrouwen ouder dan 18 jaar
- patiënten met eierstok-, eileider- of buikvlieskanker
- patiënten met 6 tot 12 maanden PFS (progressie vrije overleving) sinds de laatste platinum gebaseerde behandelingscyclus en radiologisch vastgestelde metastasering. Indien patiënten meer dan 2 op platinum gebaseerde behandelingen hebben gekregen, moet minstens één van deze behandelingen taxane bevat hebben.
- Meetbare of evolueerbare ziekte, radiologisch vastgesteld door tests zoals MRI, CT-scan of PET/CT (enkel CA-125 is niet voldoende) of histologisch bewijs van recidiverend ovariumcarcinoom, ook in het geval van afwezigheid van post-operatief meetbaar letsel
- ECOG kleinder of gelijk aan 2
- Levensverwachting groter of gelijk aan 12 weken
- Goed werkende beenmerg-, nier- en leverfuncties die volgens een aantal tests (zie protocol - inclusiecriteria) geëvalueerd werden
- Normale leverfunctiewaarden
- Patiënten die dexamethason of gelijkaardige stoffen mogen innemen

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- niet-epitheliale of gemengde eierstokkanker (epitheliaal/niet-epitheliaal)
- patiënten die niet op de laatste platinum gebaseerde behandeling reageerden of patiënten bij wie in minder dan 6 maanden of meer dan 12 maanden na de beëindiging van de laatste op platinum gebaseerde behandeling, progressie werd vastgesteld
- darmocclusie of subocclusie of symptomatische hersenmetastasen
- reeds bestaande sensorische/motorische zenuwstoring, NCI-CTCAE waarde groter dan 1
- patiënten die in minder dan 6 maanden voor de deelname een hartinfarct (NYHA groter dan of gelijk aan 2), angina pectoris, ernstige ventriculaire ritmestoornissen, een klinisch significante pericardiale ziekte of een acute, elektrocardiografisch vastgestelde, ischemische ziekte hebben gehad
- leverziektegeschiedenis
- ernstige niet kankergerelateerde comorbiditeiten die de volledige naleving van het protocol kunnen bemoeilijken, het leven van de patiënt in gevaar kunnen brengen of de levensverwachting kunnen verminderen
- zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven; vrouwen in de vruchtbare leeftijd dienen adequate anticonceptie te gebruiken
- patiënten die onlangs een behandeling met Trabectedine gekregen hebben
- resistentie tegen behandelingen met anthracycline of PLD, m.a.w. progressie in minder dan 6 maanden na het beëindigen van de behandeling met deze actieve stoffen
- patiënten met aangetoonde ernstige PLD gerelateerde toxiciteit
- voorafgaande blootstelling aan cumulatieve dosissen doxorubicine groter dan 400mg/m² of epirubicine groter dan 720mg/m²

- patiënten die in minder dan 30 dagen voor de deelname met één van de onderzoeksgeneesmiddelen behandeld werden

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
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:	17-10-2014
Aantal proefpersonen:	60
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Caelyx
Generieke naam:	Gepegelygeerd Liposomaal Doxorubicine
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Carboplatine
Generieke naam:	Carboplatine
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Yondelis
Generieke naam:	Trabectedine

Registratie:

Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 10-10-2011

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 12-01-2012

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 18-12-2013

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 21-08-2014

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 17-02-2016

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

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	EUCTR2010-022949-17-NL
CCMO	NL37529.091.11