

Fase 1b/II klinisch onderzoek naar de toevoeging van metformine aan carboplatinum en paclitaxel chemotherapie in de behandeling van patiënten met gevorderd eierstokkanker

Gepubliceerd: 19-03-2014 Laatste bijgewerkt: 20-04-2024

Het primaire doel van het fase 1 deel van deze studie is om de dosering van metformine, gegeven in combinatie met carboplatin/paclitaxel chemotherapie, voor fase 2 onderzoek vast te stellen. De secundaire doelen zijn om het veiligheidsprofiel van...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON40143

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

OVMET

Aandoening

- Voortplantingsorgaanneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd, vrouwelijk

Synoniemen aandoening

eierstokkanker, ovariumcarcinoom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Groningen

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: carboplatin, metformine, ovarium carcinoom, paclitaxel

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt van het fase 1 onderzoek is de te gebruiken dosering voor fase 2 gebaseerd op dosis limiterende toxiciteit en maximale verdragen dosering van metformine in combinatie met carboplatin en paclitaxel

Het primaire eindpunt van de fase 2 studie is objectieve response in patienten met meetbare ziekte en ca-125 response in patienten met niet meetbare ziekte

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire eindpunten van het fase 1 deel:

- ernstigste gradering van bijwerkingen en afwijkingen in het laboratorium onderzoek volgens CTCAEv4
- plasma levels carboplatin, paclitaxel, metformine

De secundaire eindpunten van het fase 2 deel:

- ernstigste gradering van bijwerkingen en afwijkingen in het laboratorium onderzoek volgens CTCAEv4
- percentage patienten bij wie complete debulking bereikt wordt
- percentage patienten met een complete pathologische respons

- objectieve tumor respons volgens RESIST versie 1.1 in patienten met meetbare ziekte
- objectieve tumor respons volgens Ca-125 in patienten zonder meetbare ziekte
- progressievrij overleving en overleving
- exploratieve analyse van gepaarde pre-en postbehandeling tumor samples middels immunohistochemie
- exploratieve analyse van gepaarde pre-enpostbehandeling serum biomarker levels
- exploratieve analyse van metformine concentraties in tumor weefsel

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Gerichte anti-tumor therapie waarbij de mTOR pathway geïnhibeed wordt en/of p53 onafhankelijke celdood wordt geïnduceerd zijn aantrekkelijk in de behandeling van ovariumcarcinoom. Metformine is een biguanide dat uitgebreid wordt toegepast in de behandeling van diabetes mellitus. In preklinische studies is een anti-kanker effect van metformine aangetoond in modellen voor ovariumcarcinoom. Het belangrijkste mechanisme van metformine in kanker cellen lijkt remming van de mTORpathway te zijn en daarnaast kan het onafhankelijk van p53 celdood veroorzaken. Hierdoor is metformine potentieel een veel belovende nieuwe therapie voor patienten met ovariumcarcinoom.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van het fase 1 deel van deze studie is om de dosering van metformine, gegeven in combinatie met carboplatin/paclitaxel chemotherapie, voor fase 2 onderzoek vast te stellen. De secundaire doelen zijn om het veiligheidsprofiel van metformine in combinatie met carboplatin/paclitaxel te bepalen en om de invloed van metformine op de farmacokinetiek van carboplatin en paclitaxel

Het primaire doel van het fase 2 deel van het onderzoek is om te bepalen of toevoegen van metformine aan carboplatin/paclitaxel chemotherapie de effectiviteit vergroot van neoadjuvante chemotherapie in patienten met gevorderd ovariumcarcinoom. De secundaire doelen zijn bepalen van:

- bijwerkingenprofiel en veiligheid

- invloed metformine op kans op complete tumordebulking
- invloed metformine op kans op complete pathologische respons
- invloed metformine op reponse in patienten met meetbare en niet-meetbare ziekte
- invloed metformine op (progressievrije) overleving
- invloed metformine op tumor expressie van immunohistochemische biomarkers
- invloed van metformine op serum biomarkers
- te bereiken concentraties metformine in tumor cellen

Onderzoeksopzet

Een fase 1b, dosisescalatieonderzoek in patienten met gevorderd ovariumcarcinoom waarbij escalatie met vastgestelde doseringen (*3 + 3* regel). De dosering voor fase 2 onderzoek wordt gedefinieerd als je maximale vooraf bepaalde dosering waarbij 0/6 of $\leq 1/6$ patienten een dosis limiterende toxiciteit meemaakt tijdens de eerste 2 behandelcycli. Er zullen 10-20 patienten deelnemen aan dit deel van het onderzoek.

Een ongeblindeerd, gerandomiseerd, gecontroleerd fase 2 onderzoek bij patienten met gevorderd ovariumcarcinoom die in aanmerking komen voor neoadjuvante chemotherapie gevolgd door chirurgische debulking en adjuvante chemotherapie. De controle arm ontvangt drie cycli driewekelijks carboplatin en paclitaxel gevolgd door cytoreductieve chirurgie en drie adjuvante chemotherapie cycli. De behandelarm ontvang daarnaast ook dagelijks metformine in de dosering zoals bepaald in het fase 1 deel van het onderzoek. Er zullen initieel 44 patienten worden geïncludeerd en indien er voldoende responsen zijn worden een additionele 60 patienten geïncludeerd.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Fase I: Carboplatin/paclitaxel chemotherapie in combination met oplopende doseringen metformine
 Fase II: Carboplatin/paclitaxel chemotherapie met of zonder metformine in de dosering zoals vastgesteld in het fase 1 onderzoek

Inschatting van belasting en risico

Metformin wordt veel voorgeschreven bij patienten met diabetes mellitus. In deze patientenpopulatie heeft dit middel een relatief mild bijwerkingsprofiel en kan veilig gegeven worden. Er is preklinisch evidentie voor een anti-kanker effect. In combinatie met carboplatin/paclitaxel chemotherapie zou het responskansen kunnen vergroten en overleving verbeteren zonder dat dit gepaard gaat met significante additionele bijwerkingen. De tijdsinvestering voor patienten is minimaal omdat studie bezoeken gecombineerd zullen worden met standaard poliklinische bezoeken die ook tijdens de standaard behandeling plaats zouden vinden. Naast extra bloedonderzoek zijn er geen additionele

diagnostische procedures.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
Groningen 9700 RB
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
Groningen 9700 RB
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 met gevorderd epitheliaal ovariumcarcinoom (FIGO III-IV), histologisch bevestigd
- Patiënten die in aanmerking komen voor neoadjuvante chemotherapie met carboplatin/paclitaxel, gevolgd door chirurgische debulking (fase I of II) OF patiënten met recidief ovariumcarcinoom na initiele behandeling die in aanmerking komen voor palliatieve

chemotherapie (alleen fase 1)

- Meetbare tumor volgens RECISTv1.1 of GCIg CA125 criteria (alleen fase 2)
- Eastern Cooperative Oncology Group-performance status (ECOG-PS) 0-2
- Leeftijd ≥ 18 years
- Adequaar bloedbeeld, lever en nierfunctie
- Schriftelijke toestemmingsverklaring

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Eerdere chemotherapie, immunotherapie, targeted agents of radiotherapie op abdomen of bekken (alleen fase 2)
- Behandeling met een ander onderzoeksmiddel binnen 30 dagen voor start studiebehandeling
- Metformine in 4 weken voor inclusie.
- Adere maligniteit in de afgelopen 5 jaar, behalve adequaat behandeld carcinoma in situ van de cervix of plaveiselcelcarcinoom van de huid, of adequaat gecontroleerde basaalcelcarcinoom van de huid (alleen fase II)
- Symptomatische metastasen centraal zenuwstelsel
- Pre-existente perifere neuropathie $\geq$ CTC graad 2.
- Zwangerschap of borstvoeding, patienten in fertiele leeftijd zonder adequate anticonceptie
- Bekende overgevoeligheid voor (componeneten) studiemedicatie
- Ernstige infectie waarvoor intraveneuze antibiotica geïndiceerd zijn
- Instabiele medische aandoeningen

Onderzoeksofzet

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: Werving gestart
(Verwachte) startdatum: 05-10-2015
Aantal proefpersonen: 124
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Carboplatinum
Generieke naam: Carboplatinum
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Metformine
Generieke naam: Metformine
Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: paclitaxel
Generieke naam: paclitaxel
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 19-03-2014
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO
Datum: 01-12-2014
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

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	EUCTR2012-005050-35-NL
CCMO	NL47539.042.14