

Een gerandomiseerde blinde multicenter studie van versneld gefractioneerde chemo-radiotherapie met of zonder de hypoxische stralingssensibilisator nimorazol (Nimoral), met gebruik van een 15 gen-profiel voor hypoxie voor de behandeling van plaveiselcelcarcinoom van het hoofd-halsgebied.

Gepubliceerd: 12-05-2014 Laatste bijgewerkt: 20-04-2024

Er zijn twee primaire doelstellingen in deze studie: De eerste is om in een gerandomiseerde blinde studie te beoordelen of de hypoxische stralingssensibilisator nimorazol het effect kan verbeteren van curatieve versneld gefractioneerde chemo-...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Diverse en niet plaatsgespecif. neoplasmata, maligne en niet-gespecif.
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON45227

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

EORTC 1219 HH nimorazole studie

Aandoening

- Diverse en niet plaatsgespecif. neoplasmata, maligne en niet-gespecif.

Synoniemen aandoening

plaveiselcelcarcinoom van hoofd-hals gebied; hoofd-hals kanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

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

Overige ondersteuning: European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: genetisch profiel, hoofd hals kanker, hypoxische stralingssensibilisator Nimoral, versneld gefractioneerde chemo-radiotherapie

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

Primair eindpunt is:

- * Locoregionale controle

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten zijn:

- * Lokale controle
- * Regionale controle
- * Tijd tot afstandsmetastasen
- * Totale overleving
- * Ziektevrije overleving
- * Ziektespecifieke overleving
- * Acute en late toxiciteit

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Het geneesmiddel nimorazol behoort tot de klasse geneesmiddelen die als 5-nitroimidazolen bekend staan. Geneesmiddelen uit deze klasse worden gebruikt tegen infecties. Daarnaast maakt nimorazol ook tumorcellen meer gevoelig voor bestraling, met name tumorcellen die slecht van zuurstof zijn voorzien (hypoxie). Hypoxie komt veel voor in tumoren van het hoofd-halsgebied en daarom wordt deze studie bij dit tumortype uitgevoerd. Het doel is om te onderzoeken of de toevoeging van nimorazol aan de standaardbehandeling die bestaat uit radiotherapie gecombineerd met chemotherapie (cisplatinum) effectief en veilig is voor de behandeling van kanker van het hoofd-halsgebied.

De artsen willen ook onderzoeken of nimorazol mogelijk beter werkt bij patiënten met specifieke veranderingen in het genenpatroon van de tumor, het zogenaamde '15-gen profiel voor hypoxie'. Om dit te doen, hebben ze tumorweefsel nodig om te zien of deze veranderingen in het genenpatroon van de tumor aanwezig zijn. Dit geeft ze de mogelijkheid om na te gaan of de test kan voorspellen welke patiënten baat zullen hebben bij een behandeling met nimorazol.

Om zeker te weten dat eventueel waargenomen effectiviteit van nimorazol niet op toeval berust moeten gegevens worden verkregen, niet alleen van de patiënten die met nimorazol zijn behandeld maar ook van patiënten die de standaardbehandeling hebben gekregen, dus zonder nimorazol. De patiënten die aan de studie deelnemen zullen daarom worden verdeeld in twee groepen, één die de behandeling met nimorazol krijgt en één die de standaardbehandeling krijgt. Deze verdeling gebeurt op basis van kans waarvoor een computerprogramma gebruikt wordt. Het werkt als het opgooien van een muntstuk ("kop of munt") en heet "randomisatie". Dit zorgt ervoor dat de groepen vergelijkbaar zijn. Voor verdere informatie zie sectie 1.1 van het studieprotocol.

Doel van het onderzoek

Er zijn twee primaire doelstellingen in deze studie: De eerste is om in een gerandomiseerde blinde studie te beoordelen of de hypoxische stralingssensibilisator nimorazol het effect kan verbeteren van curatieve versneld gefractioneerde chemo-radiotherapie met gelijktijdig cisplatinum, gegeven aan patiënten met lokaal gevorderde plaveiselcelcarcinoom van het hoofd-halsgebied (HNSCC), larynx, hypofarynx en HPV/p16 negatief orofarynx. De tweede is om te onderzoeken of de patiënten en tumoren die dit voordeel hebben, kunnen worden voorspeld door het gebruik van een hypoxisch genprofiel, met andere woorden: of het behandelingsvoordeel groter en in essentie beperkt is tot de subgroep van patiënten met een hypoxisch genprofiel.

De secundaire doelstellingen dienen om de haalbaarheid en de morbiditeit van deze behandeling te beoordelen.

Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde, multicenter, fase III studie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Standaardbehandeling is radiotherapie gecombineerd met chemotherapie. Radiotherapie wordt dagelijks gegeven (maandag tm vrijdag) over een periode van 6 weken waarbij 6 fracties per week worden gegeven tot een totaal van 35. De bestralingsdosis op de macroscopische tumor bedraagt 70 Gy; op de niet aangedane lymfklieren van de hals wordt een "electieve" dosis van 54 Gy gegeven. Cisplatin wordt ofwel wekelijks gegeven: 40 mg/m² (op dag 1, 8, 15, 22, 29) ofwel 100 mg/m² op dag 1 en dag 22. Welk schema wordt gebruikt is naar keuze van het deelnemend centrum. Experimentele deel van de behandeling: Patiënten zullen nimorazole of placebo (1,2 g/m²) krijgen 90 min. (+/- 30 min) vóór elke bestralingsfractie maar niet meer dan 5 maal per week. De dag waarop 2 bestralingsfracties worden gegeven wordt alleen vooraf aan de 1e fractie nimorazole/placebo gegeven.

Inschatting van belasting en risico

Geen extra belasting in tijdbesteding, geen extra invasieve onderzoeken.
Tijdens elke dagopname voor cisplatin toediening wordt extra een lichamelijk onderzoek door de neuroloog uitgevoerd.
Bijwerkingen van nimorazole kunnen zijn:

- * Misselijkheid
- * Braken
- * Diarree
- * Allergische reacties waaronder huiduitslag en jeuk
- * Overdosering kan epileptische aanvallen en andere neurologische verschijnselen veroorzaken

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)

- * Schriftelijke toestemmingsverklaring volgens de ICH/GCP en nationale/lokale reglementen.
- * Nieuw gediagnosticeerde tumoren geclassificeerd als stadium III-IV van de larynx, orofarynx of hypofarynx.
- * HPV/p16 negatief (*70% positief gekleurde cellen), lokaal beoordeeld voor orofarynx tumoren.
- * Larynx en hypofarynx tumoren onafhankelijk van de HPV status.
- * Histopathologische diagnose van invasief plaveiselcelcarcinoom in de primaire tumor.
- * Geen metastasen op afstand (M0)
- * Leeftijd * 18 jaar
- * WHO-performance status 0-2
- * Tumormateriaal beschikbaar voor centraal onderzoek van het hypoxische genprofiel
- * Alle hematologische en biochemische onderzoeken dienen binnen 4 weken vóór randomisering te gebeuren (maximaal 6 weken vóór de behandeling begint).
- * Normaal functionerend beenmerg gebaseerd op routine bloedbepaling, namelijk neutrofielen * $1,0 \times 10^9/l$, bloedplaatjes * $75 \times 10^9/l$, hemoglobine * 10,0 g/dl of 6,2 mmol/l
- * Normale nierfunctie, creatinineklaring * 60 ml/min, en elektrolytenbalans: calcium * 11,5 mg/dl of 2,9 mmol/l, magnesium * 1,2 mg/dl of 0,5 mmol/l
- * Normale leverfunctie beoordeeld door routinematige laboratoriumonderzoeken, d.w.z. bilirubine < 1,5 x bovengrens normaal, ALT < 3 x bovengrens normaal, alkalische fosfatasen

< 3 x bovengrens normaal

- * Geen eerdere of huidige behandeling tegen kanker in het hoofd-hals gebied (bijvoorbeeld radicale of tumorreducerende chirurgie, neo-adjuvante chemotherapie, EGFR-remmers of radiotherapie).
- * Patiënten moeten kandidaat zijn voor curatief bedoelde uitwendige chemo-radiotherapie en er wordt verwacht dat ze de behandeling voltooien.
- * Alle patiënten moeten een mond- en tandheelkundig onderzoek ondergaan, bij voorkeur inclusief een radiologisch onderzoek. Wanneer aangewezen, dient extractie van gebitselementen te worden uitgevoerd ten minste 10 dagen voor aanvang van de behandeling.
- * Radiotherapie gepland om te starten binnen aanvaardbare termijn (bij voorkeur binnen 2 weken en maximaal 4 weken vanaf de randomisatie); voor 1-2 (max 2) monoradricula enkele tand extracties (indien niet aansluitend een max van 4) zonder bot resectie 5 dagen (minimaal) zijn toegestaan.
- * Radiotherapie gepland te starten binnen 8 weken vanaf tumorbeoordeling middels baseline beeldvorming.
- * Patiënten mogen geen symptomen hebben van perifere neuropathie, beoordeeld op basis van anamnestiche gegevens.
- * Afwezigheid van elke psychologische, familiale, sociale of geografische omstandigheid die de naleving van het studieprotocol en het follow-up schema zou kunnen belemmeren; deze omstandigheden dienen voor randomisatie met de patiënt te worden besproken.
- * Alle proefpersonen moeten:
Akkoord gaan om zich te onthouden van het doneren van bloed tijdens behandeling en gedurende de vier weken na het stopzetten van de behandeling.
Akkoord gaan om geen studiegeneesmiddelen te delen met een andere persoon en alle ongebruikte studiegeneesmiddelen terug te geven aan de onderzoeker.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- * Patiënten die binnen 4 weken voor randomisatie zijn behandeld met enig experimenteel geneesmiddel of substantie.
- * Huidige deelname aan een andere klinische interventie studie.
- * Zwangere of borstvoeding gevende vrouwelijke patiënt. Zwangerschapstest moet zijn gedaan binnen 72 uur voor start van de behandeling.
- * Fertiele vrouwen die niet bereid zijn om adequate anticonceptie te gebruiken tijdens de studie en tot 6 maanden na de laatste dosis van het studie geneesmiddel.
- * Mannen die niet bereid zijn condooms te gebruiken tijdens en tot 6 maanden na beëindigen van de behandeling indien de partner fertiel is en geen anticonceptie gebruikt.
- * Bekende of vermoedde HIV infectie.
- * Andere maligniteit binnen 3 jaar voorafgaand aan studie participatie behalve curatief chirurgisch behandeld carcinoma in situ van de cervix, in situ mamma carcinoom, incidentele diagnose van stadium T1a of T1b prostaat carcinoom, en basaal/plaveiselcel carcinoom van de huid.
- * Niet gecontroleerde of chronische bacteriele, schimmel of virale infectie.

* Bekende of vermoedde overgevoeligheid voor componenten van het experimentele product of contraindicatie voor cisplatinum.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	15-12-2014
Aantal proefpersonen:	170
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Cisplatine
Generieke naam:	cisplatine
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Nimoral
Generieke naam:	nimorazole

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum:	12-05-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-07-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-05-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-06-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-01-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-01-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-03-2018
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	EUCTR2013-002441-12-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01880359
CCMO	NL46919.091.14