

# **TOLERANCE: een gerandomiseerd onderzoek met 3 groepen naar de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven van oudere patiënten met gevorderd wekedelensarcoom die elke drie weken doxorubicine krijgen of wekelijks doxorubicine of dagelijks cyclofosfamide plus predniso(lo)n**

Gepubliceerd: 11-07-2022 Laatste bijgewerkt: 06-04-2024

**Hoofddoel** Het primaire doel van deze studie is om te beoordelen of een hogere HRQoL, in termen van impact van de ziekte en de behandeling ervan op fysiek en rolfunctioneren, wordt bereikt met metronomische schema's van doxorubicine of...

|                             |                                                      |
|-----------------------------|------------------------------------------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO                                      |
| <b>Status</b>               | Werving gestopt                                      |
| <b>Type aandoening</b>      | Wekedellenneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Interventie onderzoek                                |

## **Samenvatting**

### **ID**

NL-OMON51478

### **Bron**

ToetsingOnline

### **Verkorte titel**

TOLERANCE

### **Aandoening**

- Wekedellenneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

### **Synoniemen aandoening**

Wekendelentumor; kanker

**Betreft onderzoek met**  
Mensen

## Ondersteuning

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

**Overige ondersteuning:** EORTC; Rising Tide Foundation and Fonds Cancer (FOCA)

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** Doxorubicine, Gerandomiseerd, Gevorderd wekedelensarcoom, Kwaliteit van leven

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

Primair eindpunt:

- Verschil in fysiek en rolfunctioneren na 12 weken.

Fysiek functioneren (PF) is een van de functionele schaalscores van de EORTC

QLQ-C30-vragenlijst. De schaalscore is gebaseerd op de gemiddelde score van 5 items die het zelfgerapporteerde vermogen van patiënten om fysieke activiteiten uit te voeren, meten. De schaalscore kan variëren van 0-100, waarbij hogere scores op beter functioneren duiden.

Rolfunctioneren (RF) is een van de andere functionele schaalscores van de EORTC

QLQ-C30-vragenlijst. De schaalscore is gebaseerd op de gemiddelde score van 2 items die het zelfgerapporteerde vermogen van patiënten meten om dagelijkse taken met betrekking tot huishouden, werk of recreatie uit te voeren. De schaalscore kan variëren van 0-100, waarbij hogere scores op beter functioneren duiden.

### Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten:

2 - TOLERANCE: een gerandomiseerd onderzoek met 3 groepen naar de gezondheidsgerelat ... 1-05-2025

- Verschil in alle andere EORTC QLQ-C30 schalen na 12 weken
- Gevoeligheid: verschil in fysiek en rolfunctioneren na 24 weken
- Verschil in progressievrije overleving (PFS) na 12 weken volgens de RECIST 1.1
- Werkzaamheid: PFS, totale overleving (OS), tumorrespons (RECIST 1.1)
- Veiligheid: bijwerkingen (AE's) volgens CTCAE v5.0
- Verdraagbaarheid: stopzetting, uitstel en/of verlaging van de behandeling.

Verkennde eindpunten:

- Verschil in ELD14-schalen
- Verschil in ADL-schalen

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

Oudere patiënten van 65 jaar of ouder met gevorderde STS zijn grotendeels ondervertegenwoordigd in klinische onderzoeken naar eerstelijns chemotherapie. Oudere patiënten die deelnemen aan klinische onderzoeken hebben vaak een uitstekende prestatiestatus, wat niet representatief is voor een niet-geselecteerde "echte" oudere STS-populatie. Daarom worden behandelbeslissingen in de dagelijkse klinische praktijk belemmerd door het beperkte wetenschappelijke bewijs over de werkzaamheid en toxiciteit van doxorubicine en andere chemotherapieregimes bij oudere patiënten met gevorderde STS. Deze bevindingen vormen een reden voor de ontwikkeling van nieuwe onderzoeken voor oudere patiënten, waarbij rekening wordt gehouden met door de patiënt gerapporteerd dagelijks functioneren en GA wordt gebruikt als een maatstaf voor fysiologische leeftijd.

### Doel van het onderzoek

#### Hoofddoel

Het primaire doel van deze studie is om te beoordelen of een hogere HRQoL, in termen van impact van de ziekte en de behandeling ervan op fysiek en rolfunctioneren, wordt bereikt met metronomische schema's van doxorubicine of cyclofosfamide plus predniso(lo)ne versus de standaard doxorubicinebehandeling.

Secundaire doelstellingen:

- Om te beoordelen of er een verbetering is in kwaliteit van leven, in termen van impact van de ziekte en de behandeling ervan op sociaal, emotioneel en cognitief functioneren, evenals zelfgerapporteerde symptomen en algehele kwaliteit van leven/gezondheidsperceptie, bij patiënten behandeld met metronoom doxorubicine, patiënten behandeld met metronomisch cyclofosfamide plus predniso(lo)ne en patiënten behandeld met standaard doxorubicine.
- Om te beoordelen of er een verschil is in de progressievrije overleving, totale overleving en tumorrespons tussen patiënten behandeld met metronoom doxorubicine, patiënten behandeld met metronoom cyclofosfamide plus predniso(lo)ne en patiënten behandeld met standaard doxorubicine.
- Om het toxiciteitsprofiel van de drie behandelingsarmen te beoordelen
- Om de verdraagbaarheid van de drie behandelarmen te beoordelen

Verkennde doelstellingen:

- Om te beoordelen of er een verschil is in kwaliteit van leven, in termen van EORTC QLQ-ELD14-schalen, tussen patiënten behandeld met metronomische doxorubicine, patiënten behandeld met metronomische cyclofosfamide plus predniso(lo)ne en patiënten behandeld met standaard doxorubicine.
- Om te beoordelen of er een verschil is in het onderhouden van fundamentele vaardigheden die nodig zijn om voor zichzelf te zorgen, zoals gemeten met de ADL-tool (Activities of Daily Living), tussen patiënten die worden behandeld met metronomische doxorubicine, patiënten die worden behandeld met metronoom cyclofosfamide plus predniso(lo)ne en patiënten behandeld met het standaard doxorubicineregime.

## Onderzoeksopzet

Dit is een multicenter, open label, gerandomiseerde fase 3-studie (1:2:2 randomisatie). Na bevestiging van de geschiktheidscriteria zullen 185 patiënten 1:2:2 worden gerandomiseerd naar ofwel de controle-arm (doxorubicine 60-75 mg/m<sup>2</sup> IV elke 3 weken) of experimentele arm 1 (doxorubicine 12 mg/m<sup>2</sup> IV elke week) of experimentele arm 2 [cyclofosfamide tabletten 100 mg tweemaal daags (ochtend en avond) plus prednisolon/prednison tabletten 10 of 20 mg eenmaal daags ('s morgens), op dag 1 tot dag 7 van elke 14-daagse cyclus]. GKvL-beoordeling zal elke 3 weken worden uitgevoerd gedurende de eerste 12 weken en daarna elke 12 weken tot 1 jaar na aanvang van de behandeling. Ziekte-evaluatie zal elke 12 weken worden uitgevoerd tot progressie.

## Onderzoeksproduct en/of interventie

Experimentele arm 1 Patiënten gerandomiseerd naar de experimentele arm 1 zullen worden behandeld met doxorubicine 12 mg/m<sup>2</sup> wekelijks intraveneus toegediend (bolus of korte infusie volgens lokale standaardpraktijk) voor een maximum van 450 mg/m<sup>2</sup> tot ziekteprogressie, onaanvaardbare toxiciteit, weigering van de patiënt of optreden van gelijktijdige ziekte die interventie vereist die interfereert met de onderzoeksbehandeling, afhankelijk van wat zich het eerst voordoet. Adequate anti-emetische behandeling,

ondersteunende maatregelen en hematopoëtische groeifactoren moeten worden toegediend in overeenstemming met de lokale behandelingsnormen. Experimentele arm 2 Patiënten gerandomiseerd naar de experimentele arm 2 zullen worden behandeld met oraal cyclofosfamide 100 mg BD (om ongeveer 8:00 en 19:00 uur) plus prednisolon/prednison 10 of 20 mg per dag ('s ochtends) op dag 1 tot dag 7 van elke 14 -dagcyclus tot ziekteprogressie, onaanvaardbare toxiciteit, weigering van de patiënt of optreden van gelijktijdige ziekte die interventie vereist die de onderzoeksbehandeling verstoort, afhankelijk van wat zich het eerst voordoet. Het gebruik van hematopoësestimulerende middelen (koloniestimulerende factoren en erytropoësestimulerende middelen) kan worden overwogen om het risico op myelosuppressieve complicaties te verminderen en/of om de toediening van de beoogde dosering te vergemakkelijken. Er moet dagelijks voldoende vocht (1,5 l - 2 l) worden ingenomen (of via een infuus) om diurese te forceren om het risico op urinewegtoxiciteit te verminderen.

### **Inschatting van belasting en risico**

- Mogelijke bijwerkingen van chemotherapiebehandeling.
- Regelmatige bezoeken aan het ziekenhuis inclusief lichamelijk onderzoek, bloedafname, kwaliteit van leven vragenlijsten, biopsieën (indien gearriveerd materiaal niet beschikbaar is) en CT-scans.

## **Contactpersonen**

### **Publiek**

European Organisation for Research in Treatment of Cancer (EORTC)

Avenue E. Mounierlaan 83/11  
Brussel 1200  
BE

### **Wetenschappelijk**

European Organisation for Research in Treatment of Cancer (EORTC)

Avenue E. Mounierlaan 83/11  
Brussel 1200  
BE

## **Locaties**

## Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

### Deelname eisen

#### Leeftijd

65 jaar en ouder

#### Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- Histologisch bewezen gevorderd inoperabel of gemetastaseerd wekedelensarcoom (STS)
- Representatieve in formaline gefixeerde, in paraffine ingebedde tumorblokken of objectglaasjes, hetzij van de primaire tumor of een gemetastaseerde laesie, moeten beschikbaar zijn voor centrale beoordeling.
- Leeftijd  $\geq 65$  jaar (patiënten tussen 65 en 69 jaar komen in aanmerking als G8-score  $\leq 14$ ; patiënten  $\geq 70$  jaar komen in aanmerking, onafhankelijk van G8-score)
- WHO-prestatiestatus 0 - 2
- Levensverwachting op basis van andere significante morbiditeit van  $\geq 6$  maanden
- Aanwezigheid van meetbare ziekte (volgens RECIST 1.1), zoals bevestigd door beeldvorming in de 28 dagen voorafgaand aan randomisatie. CT met IV-contrast is de beeldvormingsmodaliteit die de voorkeur heeft. Bij eventuele contra-indicaties (medische of reglementaire) is het toegestaan \*\*om een \*\* niet-contrast CT + MRI uit te voeren.
- Progressieve ziekte bij binnenkomst op basis van RECIST 1.1
- Patiënten die geschikt zijn om doxorubicine te krijgen volgens de beoordeling van de onderzoeker
- Adequate hematologische en orgaanfunctie beoordeeld voorafgaand aan randomisatie (protocol versie 2.0; pagina's 22-23; sectie 4.1)
- Voltooing van EORTC QLQ-C30 en EORTC QLQ-ELD14.
- Beoordeling van G8 geriatrische screening tool
- Voor mannen: akkoord om zich te onthouden (afzien van heteroseksuele geslachtsgemeenschap) of voorbehoedsmiddelen te gebruiken, en akkoord om af te zien van het doneren van sperma, zoals gedefinieerd in protocol versie 2.0; pagina's 22-23; sectie 4.1).
- Voordat de patiënt wordt geregistreerd/gerandomiseerd, moet schriftelijke geïnformeerde toestemming worden gegeven in overeenstemming met ICH/GCP en nationale/lokale regelgeving, inclusief de verplichting om vragenlijsten in de loop van het onderzoek in te vullen.

## Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Gastro-intestinale stromale tumoren (GIST's)
- Symptomatische of bekende hersenmetastase
- Elke eerdere behandeling met antracyclines
- Elke eerdere systemische behandeling voor gemetastaseerde STS
- Enige eerdere, huidige of geplande behandeling met stralingstherapie van hoofd en hals, thorax of lever
- Onvermogen om orale tabletten door te slikken en/of vast te houden
- Zeldzame erfelijke galactose-intolerantie, Lapp-lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie
- Overgevoeligheid voor doxorubicine, cyclofosfamide, prednisolon, prednison of voor één van hun metabolieten of voor één van hun hulpstoffen
- Ongecontroleerde ernstige ziekte, inclusief maar niet beperkt tot:
  - Congestief hartfalen
  - Angina pectoris
  - Acute inflammatoire hartziekte
  - Myocardinfarct binnen 1 jaar voor randomisatie
  - Arteriële hypertensie gedefinieerd als bloeddruk  $\geq 150/100$  mm Hg ondanks optimale medische therapie
  - Ongecontroleerde hartritmestoornissen
  - Verhoogde bloedingsneiging
  - Ernstige osteoporose
  - Maagzweer
  - Ongecontroleerde diabetes
  - Beenmergaplasie
  - Psychose
  - Actieve of ongecontroleerde infecties, waaronder infecties die systemische antibiotica of antimicrobiële therapie vereisen.
  - Ontsteking van de urineblaas (interstitiële cystitis) en/of obstructie van de urinestroom.
- Vaccinatie met levende vaccins binnen 30 dagen voorafgaand aan deelname aan het onderzoek
- Patiënten met een eerdere of gelijktijdige maligniteit bij wie het natuurlijke beloop of de behandeling de beoordeling van de veiligheid of werkzaamheid kan verstoren.
- Bekende contra-indicatie voor MRI
- Elke psychologische, familiale, sociologische of geografische aandoening die de naleving van het onderzoeksprotocol en de actieve vereisten (inclusief het invullen van vragenlijsten) en het follow-upschema in de weg kan staan; die voorwaarden moeten vóór randomisatie in de studie met de patiënt worden besproken

# Onderzoeksopzet

## Opzet

|                  |                         |
|------------------|-------------------------|
| Fase onderzoek:  | 3                       |
| Type:            | Interventie onderzoek   |
| Onderzoeksmodel: | Parallel                |
| Toewijzing:      | Gerandomiseerd          |
| Blinding:        | Open / niet geblindeerd |
| Controle:        | Geneesmiddel            |
| Doel:            | Behandeling / therapie  |

## Deelname

|                         |                       |
|-------------------------|-----------------------|
| Nederland               |                       |
| Status:                 | Werving gestopt       |
| (Verwachte) startdatum: | 12-12-2022            |
| Aantal proefpersonen:   | 38                    |
| Type:                   | Werkelijke startdatum |

## In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

|                 |                                                        |
|-----------------|--------------------------------------------------------|
| Soort:          | Geneesmiddel                                           |
| Merknaam:       | Cyclofosfamide                                         |
| Generieke naam: | Cyclofosfamide                                         |
| Registratie:    | Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering |
| Soort:          | Geneesmiddel                                           |
| Merknaam:       | Doxorubicine                                           |
| Generieke naam: | Doxorubicine                                           |
| Registratie:    | Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering |
| Soort:          | Geneesmiddel                                           |
| Merknaam:       | Prednisolon                                            |
| Generieke naam: | Prednisolon                                            |
| Registratie:    | Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering |
| Soort:          | Geneesmiddel                                           |
| Merknaam:       | Prednison                                              |



Generieke naam: Prednison  
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

## Ethische beoordeling

|                     |                  |
|---------------------|------------------|
| Goedgekeurd WMO     |                  |
| Datum:              | 11-07-2022       |
| Soort:              | Eerste indiening |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec      |
| Goedgekeurd WMO     |                  |
| Datum:              | 22-09-2022       |
| Soort:              | Eerste indiening |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec      |
| Goedgekeurd WMO     |                  |
| Datum:              | 09-12-2022       |
| Soort:              | Amendement       |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec      |
| Goedgekeurd WMO     |                  |
| Datum:              | 28-12-2022       |
| Soort:              | Amendement       |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec      |

## 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**

EudraCT

ClinicalTrials.gov

CCMO

**ID**

EUCTR2021-000125-27-NL

NCT04780464

NL81448.041.22