

Een multicentrisch, gerandomiseerd, dubbelblind fase 3-onderzoek naar dostarlimab (TSR-042) plus carboplatine-paclitaxel versus placebo plus carboplatine-paclitaxel bij patiënten met terugkerende of primair gevorderde endometriumkanker (RUBY)

Gepubliceerd: 10-12-2019 Laatste bijgewerkt: 07-09-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-506551-23-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Het onderzoek heeft twee delen. Het doel van het eerste deel van het onderzoek is om te onderzoeken of het onderzoeksmiddel met...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Baarmoeder-, bekken- en ligamentum-latumaafwijkingen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON52421

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

RUBY / 4010-03-001 / ENGOT EN-6 / GOG-3031 / GSK 213361

Aandoening

- Baarmoeder-, bekken- en ligamentum-latumaafwijkingen

Synoniemen aandoening

endometriumkanker / baarmoederkanker

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: TESARO, Inc.
Overige ondersteuning: TESARO;Inc.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Carboplatin-paclitaxel, Dostarlimab, endometriumkanker, Fase III, Niraparib

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire eindpunten voor deel 1:

Het primaire werkzaamheidseindpunt van PFS is gebaseerd op de beoordeling door de onderzoeker, die wordt gedefinieerd als de tijd vanaf de datum van randomisatie tot de vroegste datum van radiografische beoordeling van PD of overlijden door welke oorzaak dan ook bij afwezigheid van PD, wat zich het eerst voordoet. De tumorrespons zal worden geëvalueerd met behulp van RECIST v.1.1.

Het primaire werkzaamheidseindpunt van totale overleving wordt gedefinieerd als de tijd vanaf randomisatie tot de datum van overlijden door welke oorzaak dan ook.

Primair eindpunt voor deel 2:

Het primaire werkzaamheidseindpunt van PFS is gebaseerd op de beoordeling door de onderzoeker, gedefinieerd als de periode vanaf de datum van randomisatie tot aan de eerste datum van radiografische beoordeling van PD of overlijden ongeacht de oorzaak bij afwezigheid van PD, wat zich het eerst voordoet.

Tumorrespons wordt geëvalueerd volgens RECIST v.1.1.

Totale overleving (OS) is een primair eindpunt voor deel 1 en wordt gedefinieerd als de periode vanaf de datum van randomisatie tot aan de datum van overlijden ongeacht de oorzaak.

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire uitkomstmaten voor doeltreffendheid zijn:

- OS, gedefinieerd als de periode vanaf de datum van randomisatie tot aan de datum van overlijden ongeacht de oorzaak
- PFS op basis van BICR, gedefinieerd als de periode vanaf de datum van randomisatie tot aan de eerste PD beoordelingsdatum volgens RECIST v.1.1 of overlijden ongeacht de oorzaak bij afwezigheid van PD volgens RECIST v.1.1, wat zich het eerst voordoet.
- ORR gebaseerd op BICR en beoordeling door de onderzoeker, gedefinieerd als het aandeel proefpersonen met de beste algehele respons (BOR) van volledige respons (CR) of gedeeltelijke respons (PR)
- DOR gebaseerd op BICR en beoordeling door de onderzoeker, gedefinieerd als de periode vanaf de datum van de eerste documentatie van CR of PR tot aan de eerste documentatie van daaropvolgende PD volgens RECIST v.1.1 of overlijden ongeacht de oorzaak bij afwezigheid van PD volgens RECIST v.1.1, wat zich het eerst voordoet.
- DCR gebaseerd op BICR en beoordeling door de onderzoeker, gedefinieerd als het aandeel van proefpersonen die een BOR van de CR, de PR of stabilisering van de ziekte hebben bereikt volgens RECIST v.1.1.
- PFS2, gedefinieerd als de periode vanaf de randomisatie naar een behandeling

tot aan de datum van beoordeling van progressie bij de eerstvolgende kankertherapie na de onderzoeksbehandeling, of overlijden ongeacht de oorzaak, wat zich het eerst voordoet

- PRO-beoordeling of behandeling met behulp van EQ-5D-5L, EORTC QLQ-C30 en EORTC QLQ EN24
- PK en immunogeniciteit van dostarlimab (deel 1 en deel 2) en PK van niraparib bij toediening in combinatie met dostarlimab (enkel deel 2)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Het gebruik van dostarlimab en niraparib in combinatie met carboplatine en paclitaxel in dit onderzoek is experimenteel of onderzoekend, wat betekent dat de vier geneesmiddelen nog nooit zijn goedgekeurd voor gezamenlijk gebruik voor dit doel.

Dostarlimab is een onderzoeksgeneesmiddel, wat betekent dat het niet is goedgekeurd door enige regelgevende instantie, waaronder de Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA) en het Europees Geneesmiddelenbureau (European Medicines Agency, EMA). Op dit moment kan dostarlimab niet voor deze ziekte worden voorgeschreven (buiten het onderzoek).

Dostarlimab behoort tot een geneesmiddelklasse genaamd PD-1-remmers, die het eigen immuunsysteem gebruiken om kanker te behandelen (immunotherapie). Het is ontworpen om kankergroei te stoppen door het immuunsysteem de kanker te helpen herkennen en te bestrijden.

Dostarlimab is ontworpen om het immuunsysteem te helpen door zich te binden aan een eiwit dat PD-1 heet en een van de signalen waardoor het immuunsysteem de kanker niet herkent, te stoppen. Zo kan het immuunsysteem de kankercellen aanvallen en vernietigen. Andere geneesmiddelen die op vergelijkbare wijze werken, zijn al in een aantal landen goedgekeurd en gebruikt voor de behandeling van andere kankers.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-506551-23-00 raadpleeg het CTIS

register voor de actuele gegevens.

Het onderzoek heeft twee delen.

Het doel van het eerste deel van het onderzoek is om te onderzoeken of het onderzoeksmiddel met de naam dostarlimab (ook bekend als TSR-042) in combinatie met standaard chemotherapie (carboplatine en paclitaxel), een verbetering geeft bij de behandeling van baarmoederkanker. Dit deel van het onderzoek is nu gesloten voor nieuwe deelnemers.

Het tweede deel is om uit te vinden of de toevoeging van een geneesmiddel genaamd niraparib aan dostarlimab in combinatie met chemotherapie (carboplatine en paclitaxel) kan helpen bij het vertragen van verergering van baarmoederkanker.

Onderzoeksopzet

Dit is een multicentrisch, gerandomiseerd, dubbelblind fase 3-onderzoek dat bestaat uit 2 delen. Deel 1 is voor de evaluatie van de doeltreffendheid en veiligheid van behandeling met dostarlimab plus carboplatine-paclitaxel gevolgd door dostarlimab versus behandeling met placebo plus carboplatine-paclitaxel gevolgd door placebo bij proefpersonen met terugkerende of primair gevorderde (stadium III of IV) endometriumkanker. Deel 2 is voor de evaluatie van de doeltreffendheid en veiligheid van behandeling met dostarlimab plus carboplatine paclitaxel gevolgd door dostarlimab plus niraparib versus behandeling met placebo plus carboplatine-paclitaxel gevolgd door placebo bij proefpersonen met terugkerende of primair gevorderde (stadium III of IV) endometriumkanker. In aanmerking komende proefpersonen worden ingeschreven in deel 1 tot de inschrijving voltooid is, waarna deel 2 wordt opengesteld voor inschrijvingen. Proefpersonen uit deel 1 mogen niet worden ingeschreven in deel 2. Deel 1 en deel 2 bestaan elk uit een experimentele arm en een controlearm, als volgt:

Deel 1: In aanmerking komende proefpersonen worden 1:1 gerandomiseerd naar:

- Arm 1: proefpersonen krijgen dostarlimab intraveneus (IV) plus carboplatine paclitaxel gevolgd door dostarlimab IV.
- Arm 2: proefpersonen krijgen placebo IV plus carboplatine-paclitaxel gevolgd door placebo IV.

Proefpersonen in arm 1 en arm 2 worden gestratificeerd op MMR/MSI-status als dMMR/MSI-H of MMRp/MSS, voorafgaande externe radiotherapie van het bekken (ja of nee) en status van de ziekte (terugkerend, primair stadium III of primair stadium IV). Voor lokale bepaling van de MMR/MSI-status worden IHC, next-generation sequencing (NGS) en polymerasekettingreactie (PCR) aanvaard. Ongeveer 470 proefpersonen zijn gepland voor inschrijving in deel 1.

Deel 2: In aanmerking komende proefpersonen worden 2:1 gerandomiseerd naar:

- Arm 3: proefpersonen krijgen dostarlimab IV plus carboplatine paclitaxel

gevolgd door dostarlimab IV plus niraparib oraal (PO).

- Arm 4: proefpersonen krijgen placebo IV plus carboplatine-paclitaxel gevolgd door placebo IV en placebo PO.

Proefpersonen in arm 3 en arm 4 worden gestratificeerd op MMR/MSI-status als dMMR/MSI-H of MMRp/MSS, voorafgaande externe radiotherapie van het bekken (ja of nee) en status van de ziekte (terugkerend, primair stadium III of primair stadium IV). Ongeveer 270 proefpersonen zijn gepland voor inschrijving in deel 2. De randomisatieschema's voor deel 1 en deel 2 zullen onafhankelijk zijn.

De onderzoeksopzet wordt hieronder schematisch weergegeven.

Dit onderzoek bestaat uit een screeningperiode (dag -28 tot dag -1), een behandelingsperiode, een bezoek aan het einde van de behandeling (EvB), een veiligheids-follow-up bezoek en een periode voor overlevingsbeoordeling.

Tijdens de behandelingsperiode vindt toediening van het onderzoeksgeneesmiddel plaats in cycli van drie weken gedurende de eerste zes cycli en in cycli van zes weken voor alle daaropvolgende cycli beginnende met cyclus 7.

Deel 1:

- Arm 1: Proefpersonen krijgen iedere drie weken (Q3W) gedurende 6 cycli dostarlimab IV in combinatie met carboplatine-paclitaxel, beginnende met cyclus 1 dag 1 (onderzoeksdag 1); gevolgd door dostarlimab IV iedere zes weken (Q6W) beginnende met cyclus 7 dag 1, gedurende maximaal drie jaar of tot optreden van ziekteprogressie (PD), onaanvaardbare toxiciteit, intrekking van toestemming, besluit van de onderzoeker of overlijden.
- Arm 2: Proefpersonen krijgen Q3W gedurende 6 cycli placebo IV in combinatie met carboplatine-paclitaxel, beginnende met cyclus 1 dag 1 (onderzoeksdag 1); gevolgd door placebo IV Q6W beginnende met cyclus 7 dag 1, gedurende maximaal drie jaar of tot PD, onaanvaardbare toxiciteit, intrekking van toestemming, besluit van de onderzoeker of overlijden.

Deel 2:

- Arm 3: Proefpersonen krijgen Q3W gedurende 6 cycli dostarlimab IV in combinatie met carboplatine-paclitaxel, beginnende met cyclus 1 dag 1 (onderzoeksdag 1); gevolgd door dostarlimab IV Q6W in combinatie met niraparib PO met dagelijkse toediening (QD) beginnende met cyclus 7 dag 1, gedurende maximaal drie jaar of tot PD, onaanvaardbare toxiciteit, intrekking van toestemming, besluit van de onderzoeker of overlijden.
- Arm 4: Proefpersonen krijgen Q3W gedurende 6 cycli placebo IV in combinatie met carboplatine-paclitaxel, beginnende met cyclus 1 dag 1 (onderzoeksdag 1); gevolgd door placebo IV Q6W en placebo PO QD beginnende met cyclus 7 dag 1, gedurende maximaal drie jaar of tot PD, onaanvaardbare toxiciteit, intrekking van toestemming, besluit van de onderzoeker of overlijden.

Tumorbeeldvorming wordt uitgevoerd Q6W (± 7 dagen) vanaf de randomisatiedatum

tot en met week 25 (cyclus 8), gevolgd door iedere 9 weken (± 7 dagen) tot en met week 52. Tumorbeeldvorming wordt vervolgens iedere 12 weken (± 7 dagen) uitgevoerd tot radiografische PD wordt gedocumenteerd door een onderzoekerbeoordeling volgens RECIST v1.1, gevolgd door een aanvullende beeldvormende beoordeling 4-6 weken later of een kankervervolgtherapie wordt gestart, wat zich het eerst voordoet. Daarna kunnen scans worden uitgevoerd volgens de standaardzorg. Als een proefpersoon de behandeling niet voortzet vanwege een reden anders dan PD, overlijden, intrekking van toestemming of verlies voor follow-up, dienen de radiografische scans te worden voortgezet met de vastgestelde intervallen.

Het is noodzakelijk dat er binnen minimaal 4 weken en maximaal 6 weken na de eerste PD-beoordeling een vervolgscaan wordt gemaakt volgens RECIST v1.1. Voorwaarde voor voortzetting van de onderzoeksbehandeling na het eerste bewijs van PD is dat de proefpersonen klinisch stabiel zijn (d.w.z. geen tekenen of symptomen van klinisch significante PD, waaronder verergering van laboratoriumwaarden, geen snelle PD, geen afname van ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)-prestatiestatus en geen progressieve tumor op kritieke anatomische plaatsen [bijv. ruggenmergcompressie en intracraniële tumorbloeding] waarvoor snel medisch ingrijpen is vereist). Het verdient aanbeveling om bij klinisch stabiele proefpersonen de onderzoeksbehandeling niet te stoppen voordat PD is bevestigd.

PRO-beoordelingen (EQ-5D-5L, EORTC QLQ-C30 en EORTC-QLQ-EN24) worden tijdens ieder klinisch bezoek verzameld en ook tijdens iedere overlevingsfollow-up beoordeling indien de vragenlijsten beschikbaar zijn in de eerste taal of voorkeurstaal van de proefpersoon.

Voor en na de toediening van de onderzoeksbehandeling worden bij alle proefpersonen bloedstalen voor de beoordeling van PK en immunogeniciteit verzameld.

PK en immunogeniciteit van dostarlimab worden alleen geanalyseerd bij proefpersonen die ten minste 1 dosis dostarlimab krijgen en PK van niraparib (bij toediening in combinatie met dostarlimab) wordt enkel geanalyseerd bij proefpersonen uit deel 2 die ten minste 1 dosis niraparib hebben gekregen. Bloedmonsters voor de analyse van verkennende biomarkers worden op bepaalde tijdstippen tijdens de behandeling en na het eind van de behandeling verzameld.

Verzameling en vastlegging van alle bijwerkingen (AE's) voor iedere proefpersoon beginnen op de dag van het tekenen van het toestemmingsformulier. Niet-ernstige AE's worden verzameld tot en met de dag van het bezoek aan het einde van de behandeling (EvB) (zie rubriek 7.1). Ernstige bijwerkingen (SAE's) dienen gedurende 90 dagen na de laatste dosis van de onderzoeksbehandeling te worden gemeld of totdat de proefpersoon begint met een andere kankertherapie, wat zich het eerst voordoet. Aan het onderzoeksgeneesmiddel gerelateerde SAE's zullen gedurende 90 dagen na de laatste dosis van de onderzoeksbehandeling worden verzameld. Eventuele zwangerschappen moeten worden gedetecteerd tijdens

de nabehandeling van 180 dagen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Deel 1: Patienten zullen gerandomiseerd worden in een 1:1 ratio en ontvangen of dostarlimab plus carboplatin-paclitaxel of placebo plus carboplatin-paclitaxel. Deel 2: Patienten zullen gerandomiseerd worden in een 2:1 ratio en ontvangen of dostarlimab plus carboplatin-paclitaxel gevolgd door dostarlimab IV plus niraparib oraal of placebo plus carboplatin-paclitaxel gevolgd door placebo IV en placebo oraal.

Inschatting van belasting en risico

Voor het onderzoeksgeneesmiddel: DOSTARLIMAB

Tot januari 2022 is dostarlimab in medisch-wetenschappelijke onderzoeken onderzocht bij ongeveer 1800 patiënten met gevorderde of terugkerende vaste tumoren. Hierbij kreeg 1160 van deze patiënten dostarlimab in combinatie met andere medicijnen. Sommige van de hieronder vermelde bijwerkingen kunnen levensbedreigend of dodelijk zijn.

Deze bijwerkingen worden als zeer vaak voorkomend beschouwd bij patiënten die dostarlimab namen (kunnen optreden bij meer dan 1 op de 10 mensen):

- Afname van het aantal rode bloedcellen, die zuurstof vervoeren. Een laag aantal rode bloedcellen kan zorgen dat u zich vermoeid of buiten adem voelt, en de symptomen kunnen een bloedtransfusie nodig maken (bloedarmoede)
- Onderactieve schildklier (hypothyreoïdie)
- Een gevoel van moeten braken (misselijkheid)
- Braken
- Veelvuldige waterige ontlasting (diarree)
- Jeukende huid
- Uitslag
- Koorts
- Toegenomen gehalten van door de lever geproduceerde stoffen in het bloed, wat een teken kan zijn van leverbeschadiging

Deze bijwerkingen worden als vaak voorkomend beschouwd bij patiënten die dostarlimab namen (kunnen optreden bij hooguit 1 op 10 mensen):

- Afgenomen productie van bijnierschors hormonen, wat kan leiden tot mogelijke zwakte en/of lage bloeddruk
- Overactieve schildklier
- Ontsteking van de longen, wat kan leiden tot kortademigheid en moeite met ademen
- Ontsteking van de alvleesklier die pijn in de bovenbuik veroorzaakt. Dit kan ernstig worden en misselijkheid en braken, koorts en een snelle hartslag veroorzaken. (pancreatitis)
- Ontsteking van de dikke darm, wat kan leiden tot maagpijn of diarree (Colitis)

- Spierpijn (myalgie)
- Koude rillingen

De onderstaande bijwerkingen vereisen onmiddellijke medische hulp of advies.

Bel de onderzoeker meteen als u een of meerdere van deze bijwerkingen krijgt.

- Ademhaling: kortademigheid, snelle ademhaling, nieuwe of erger wordende hoest
- Maag/darmen: diarree, zwarte of bloederige ontlasting, pijn in de maagstreek, misselijkheid of braken
- Nieren: donkere of bloederige urine, vaker dan normaal moeten plassen
- Bewegingsapparaat: pijn op de borst, spierpijn of zwakte
- Hart: snelle of ongewone hartslag
- Huid: uitslag, jeuk, blaren, bleke of gele huid
- Ogen: geel kleuren van de het wit van de ogen, wazig zien
- Hersenen: abnormaal denken, verwarring, veranderingen in de persoonlijkheid, hoofdpijn en stijve nek
- Algemeen: sneller bloeden of blauwe plekken krijgen dan normaal, het koud hebben, haaruitval, duizeligheid of flauwvallen, zich moe of zwak voelen, koorts of koude rillingen

Voor het onderzoeksgeneesmiddel: NIRAPARIB

Tot maart 2021 is niraparib in klinische onderzoeken van TESARO onderzocht bij meer dan 2244 patiënten. De niraparib-capsule is op de markt gebracht als ZEJULA® en is in de Verenigde Staten en Europa goedgekeurd voor de behandeling van volwassen patiënten met terugkerende epitheliale eierstokkanker, eileiderkanker of primaire peritoneale kanker. Niraparib wordt op dit moment onderzocht als een enkelvoudig middel en als combinatiebehandeling in verschillende klinische onderzoeken naar kanker.

Bijwerkingen die zijn waargenomen door patiënten die niraparib als enkelvoudig geneesmiddel nemen:

Sommige van de hieronder vermelde bijwerkingen kunnen levensbedreigend of dodelijk zijn.

Deze bijwerkingen worden als zeer vaak voorkomend beschouwd bij patiënten die niraparib namen (kunnen optreden bij meer dan 1 op de 10 mensen):

- Afname van een type bloedcel genaamd bloedplaatjes, die helpen bij het stoppen van bloeding; dit kan uw risico op bloeding verhogen (trombocytopenie)
- Afname van rode bloedcellen die zuurstof bevatten; u kunt zich moe of kortademig voelen (anemie)
- Afname van het aantal witte bloedcellen (leukopenie) die infectie bestrijden
- Afname van een type bloedcel genaamd neutrofielen, die infecties bestrijden; (neutropenie)
- Moeite met stoelgang, veelal vanwege verstopping (constipatie)
- Misselijkheid
- Braken
- Verminderde eetlust

- Buikpijn
- Frequente waterige ontlasting (diarree)
- Maaglast/maagzuur
- Slapeloosheid, slaapproblemen
- Pijn of branderig gevoel bij het plassen en vaak moeten plassen, wat kan wijzen op infectie (urineweginfectie)
- Zich zwak voelen (asthenie)
- Vermoeid gevoel, gebrek aan energie (vermoeidheid)
- Rugpijn
- Gewrichtspijn
- Ademnood of ademhalingsproblemen (dyspneu)
- Loopneus of verstopte neus (neus- of keelinfectie)
- Verhoogde bloeddruk
- Licht gevoel in het hoofd of gevoel van flauwvallen (duizeligheid)
- Hoesten
- Hoofdpijn
- Merkbaar snelle, sterke of onregelmatige hartslag (hartkloppingen)

Deze bijwerkingen worden als vaak voorkomend beschouwd bij patiënten die niraparib namen (kunnen optreden bij hooguit 1 op 10 mensen):

- Infectie door een laag aantal witte bloedcellen (neutropene infectie)
- Lage aantallen bloedcellen door een probleem in het beenmerg of bloedkanker vanuit het beenmerg (myelodysplastisch syndroom [MDS]/acute myeloïde leukemie [AML])
- Veranderd smaakgevoel; dit betekent dat eten anders kan smaken dan u gewend bent
- Verlaagde kaliumwaarde in het bloed
- Een abnormaal snelle hartslag
- Droge mond
- Ongerust gevoel (angst)
- Stemningswisseling in treurigheid/ontmoedigingsgevoel, lusteloosheid (depressie)
- Verstoord(e) concentratie, begrip, geheugen en denken (cognitieve beperkingen)
- Bloedneus
- Ontsteking van de wanden van de luchtwegen (bronchitis)
- Verhoogde gevoeligheid van de huid voor zonlicht (fotosensitiviteit)
- Uitslag
- Spierpijn
- Een ophoping van vocht die zwelling veroorzaakt in de extremiteiten, zoals de onderbenen, handen en voeten
- Verhoogde leverenzymwaarden in het bloed; dit kan wijzen op schade aan levercellen
- Verhoogde creatininewaarde in het bloed; dit kan wijzen op nierschade
- Gewichtsafname
- Infectie van het witte gedeelte van de ogen
- Pijnlijke, geïrriteerde, rode mond
- Zwelling of irritatie aan de wanden van de mond, keel, slokdarm, maag of

darmen

- Allergische reactie (overgevoeligheid, waaronder anafylaxie).

Naast de bovenstaande zijn de hieronder vermelde bijwerkingen gemeld door patiënten die niraparib door hun artsen kregen voorgeschreven:

- Allergische reactie (overgevoeligheid*, inclusief anafylaxie**).
- Levensbedreigende allergische reactie (zoals ademnood, uitslag, lokale zwelling van bijvoorbeeld tong, keel, of lippen) (anafylaxie*)
- Verwardheid (verwarde toestand*: symptoom waardoor het voelt alsof u niet helder kunt nadenken. U kunt zich gedesoriënteerd voelen en problemen hebben met focussen of beslissingen nemen)
- Dingen zien of horen die er niet zijn (hallucinatie**)
- Verstoord(e) concentratie, begrip, geheugen* en denken (cognitieve stoornis*)
- Ontsteking van de longen, die kortademigheid en ademnood kan veroorzaken (niet-infectieuze pneumonitis*)

*Waargenomen frequentie in klinische onderzoeken is soms (kunnen optreden bij hooguit 1 op 100 mensen).

**Geen gevallen waargenomen in klinische onderzoeken naar monotherapie

Mogelijkheid tot nieuwe bloedkanker, genaamd myelodysplastisch syndroom en/of acute myeloïde leukemie (MDS/AML), een nieuwe primaire kanker, embolische en/of trombotische voorvallen (bloedstolsels):

- Niraparib behoort tot een groep geneesmiddelen genaamd PARP-remmers. Van deze groep geneesmiddelen wordt vermoed dat het nieuwe bloedkankers veroorzaakt, bekend als myelodysplastisch syndroom (MDS) en acute myeloïde leuke

Contactpersonen

Publiek

TESARO, Inc.

Collegeville Rd 1250 S
Collegeville, PA 19426
US

Wetenschappelijk

TESARO, Inc.

Collegeville Rd 1250 S
Collegeville, PA 19426
US

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)

Deel 1 & deel 2:

1. Vrouwelijke proefpersoon van minimaal 18 jaar oud, in staat om de onderzoeksprocedures te begrijpen en haar deelname aan het onderzoek te bevestigen door schriftelijk haar geïnformeerde toestemming te geven.
2. Proefpersoon heeft histologisch of cytologisch bevestigde endometriumkanker met terugkerende of gevorderde ziekte.
3. Proefpersoon moet een adequaat tumorweefselmonster verstrekken tijdens de screening voor het testen van de MMR/MSI-status
4. Proefpersoon moet primaire ziektestadium III of IV hebben of eerste terugkerende endometriumkanker met een lage kans op genezing via stralingstherapie of chirurgie, of een combinatie hiervan, en voldoet minimaal aan 1 van de volgende criteria:
 - a. Proefpersoon heeft primaire ziektestadium IIIA tot IIIC1 met de aanwezigheid van een volgens RECIST v.1.1 evalueerbare of meetbare ziekte op basis van de beoordeling van de onderzoeker. Op laesies die niet eenduidig zijn of die mogelijk het gevolg zijn van een postoperatieve verandering, dient een biopsie te worden uitgevoerd en de aanwezigheid van een tumor te worden bevestigd.
 - b. Proefpersoon heeft primaire ziektestadium IIIC1 met carcinosarcoom, clear cell-, sereuze of gemengde histologie (met $\geq 10\%$ carcinosarcoom, clear cell- of sereuze histologie) ongeacht de aanwezigheid van evalueerbare of meetbare ziekte bij beeldvorming.
 - c. Proefpersoon heeft primaire ziektestadium IIIC2 of IV ongeacht de aanwezigheid van evalueerbare of meetbare ziekte.
 - d. Proefpersoon heeft eerste terugkerende ziekte en is naïef voor systemische kankertherapie.
 - e. Proefpersoon heeft vooraf neo-adjuvante/adjuvante systemische chemotherapie gekregen en had terugkerende ziekte of PD ≥ 6 maanden na voltooiing van de

behandeling (eerste ziekte terugkeren).

5. Proefpersoon heeft een ECOG-prestatie statusscore van 0 of 1.

6. Proefpersoon heeft adequate orgaanfunctie zoals hieronder gedefinieerd:

a. Absolute neutrofielentelling $\geq 1,500$ cellen/ μ l

b. Bloedplaatjes ≥ 100.000 cellen/ μ l

c. Hemoglobine ≥ 9 g/dl of $\geq 5,6$ mmol/l

d. Serum creatinine $\leq 1,5 \times$ bovengrens van de normaalwaarde (ULN) of berekende creatinineklaring ≥ 50 ml/min volgens de Cockcroft-Gault-vergelijking voor proefpersonen met concentraties aan creatinine $> 1,5 \times$ institutionele ULN

e. Totale bilirubine $\leq 1,5 \times$ ULN en directe bilirubine $\leq 1 \times$ ULN

f. AST en ALT $\leq 2,5 \times$ ULN tenzij levermetastasen aanwezig zijn. In dat geval moeten de waarden $\leq 5 \times$ ULN zijn

g. Internationale genormaliseerde ratio of protrombinetijd (PT) $\leq 1,5 \times$ ULN en geactiveerde partiële tromboplastinetijd $\leq 1,5 \times$ ULN. Proefpersonen die antistollingstherapie ontvangen moeten een PT of partiële tromboplastine hebben die binnen het therapeutische bereik valt van het beoogde gebruik van anticoagulantia.

7. Het gebruik van anticonceptie door de proefpersonen dient in overeenstemming te zijn met de lokale regelgeving inzake anticonceptiemethoden voor wie deelneemt aan klinisch onderzoek.

Een vrouwelijke deelnemer komt in aanmerking om mee te doen indien ze niet zwanger is en geen borstvoeding geeft en een van de volgende omstandigheden van toepassing is:

De deelnemer is een vrouw die niet in de vruchtbare leeftijd is OF De deelnemer is een vrouw in de vruchtbare leeftijd en gebruikt een anticonceptiemethode met een hoge doeltreffendheid (met een faalpercentage van $< 1\%$ per jaar en, bij voorkeur, lage afhankelijkheid voor de gebruiker) tijdens de behandelingsperiode en tot ten minste 180 dagen na de laatste dosis onderzoeksbehandeling en gaat ermee akkoord in deze periode geen eicellen (oöcyten) te doneren voor voortplanting.

Een vrouw in de vruchtbare leeftijd moet binnen de 72 uur vóór de eerste dosis van de onderzoeksbehandeling een negatieve zwangerschapstest met hoge sensitiviteit voorleggen (urine of serum, naargelang lokale voorschriften).

Indien niet kan worden bevestigd dat een urinetest negatief is (bijv. een ambigu resultaat), moet er een zwangerschapstest met serum worden gedaan. In dergelijke gevallen moet de deelnemster van deelname worden uitgesloten indien het resultaat van de zwangerschapstest met serum positief is.

Enkel deel 2:

8. Proefpersoon moet een normale BD hebben, of hypertensie die voldoende wordt behandeld en onder controle is (systolische BD ≤ 140 mmHg en diastolische BD ≤ 90 mmHg).

9. Proefpersoon moet in staat zijn medicatie PO in te nemen.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Deel 1 & deel 2:

1. Proefpersoon heeft neo-adjuvante/adjuvante systemische kankertherapie ondergaan voor primaire ziektestadium III of IV en:
 - a. heeft geen ziekterugkering of PD gehad voorafgaande aan de eerste dosis in het onderzoek OF
 - b. had ziekterugkering of PD binnen 6 maanden na voltooiing van kankertherapie voorafgaande aan de eerste dosis in het onderzoek
2. Proefpersoon heeft > 1 recidief van endometriumkanker.
3. Proefpersoon heeft eerder therapie ondergaan met een middel tegen anti-PD-1, anti-PD-L1 of geprogrammeerde celdood-ligand 2.
4. Proefpersoon heeft eerder kankertherapie ondergaan (chemotherapie, doelgerichte therapieën, hormonale therapie, radiotherapie of immunotherapie) binnen 21 dagen of binnen < 5 keer de halfwaardetijd van de meest recente therapie voorafgaande aan onderzoeksdag 1, afhankelijk van welke periode het kortst is.
5. Proefpersoon heeft een concomitante maligniteit, of proefpersoon heeft een eerdere, niet endometriale invasieve maligniteit gehad en was ziektevrij gedurende < 3 jaar of is in de afgelopen 3 jaar actief behandeld voor die maligniteit. Niet-melanome huidkanker is toegestaan.
6. Proefpersoon heeft een bekende, ongecontroleerde metastase in het centrale zenuwstelsel, carcinomatosis meningitis of beide. Opmerking: proefpersonen met eerder behandelde hersenmetastasen kunnen deelnemen op voorwaarde dat zij stabiel zijn (zonder bewijs van PD bij beeldvorming [gebruikmakend van dezelfde vorm van beeldvorming voor iedere beoordeling, hetzij MRI- of CT-scan] gedurende ten minste 4 weken voorafgaande aan de eerste dosis van de onderzoeksbehandeling en eventuele neurologische symptomen zijn teruggekeerd naar baseline), er geen bewijs is voor nieuwe of vergrote hersenmetastasen en dat zij gedurende ten minste 7 dagen voorafgaande aan de eerste dosis van de onderzoeksbehandeling geen steroïden hebben gebruikt. Proefpersonen met carcinomateuze meningitis zijn van deelname aan het onderzoek uitgesloten, ongeacht hun klinische stabiliteit.
7. Proefpersoon heeft een bekende historie van humaan immunodeficiëntievirus HIV (HIV 1/2 antilichamen).
8. Proefpersoon heeft bekende actieve hepatitis B (bijv. hepatitis-B-oppervlakteantigen reactief) of hepatitis C (bijv. hepatitis C-virus ribonucleïnezuur [kwalitatief] is gedetecteerd).
9. Proefpersoon heeft een actieve auto-immuunziekte waarvoor in de afgelopen 2 jaar systemische behandeling was vereist. Vervangingstherapie wordt niet beschouwd als een vorm van systemische behandeling (bijv. schildklierhormoon of insuline)
10. Proefpersoon heeft een diagnose van immunodeficiëntie of krijgt binnen 7 dagen voorafgaand aan de eerste dosis onderzoeksbehandeling systemische steroïdentherapie of enige andere vorm van systemische immuunsuppressietherapie.

11. Proefpersoon is niet hersteld (d.w.z. naar graad ≤ 1 of naar baseline) van door cytotoxische therapie geïnduceerde AE's of heeft een transfusie met bloedproducten (zoals trombocyten of rode bloedcellen) gekregen of kreeg koloniestimulerende factoren toegediend (zoals G-CSF [granulocyt koloniestimulerende factor], GM-CSF [granulocyt macrofaag koloniestimulerende factor], of recombinante erythropoëetine) in de 21 dagen voorafgaand aan de eerste dosis onderzoeksgeneesmiddel. Opmerking: proefpersonen met graad ≤ 2 neuropathie, graad ≤ 2 alopecia of graad ≤ 2 vermoeidheid vormen een uitzondering op dit criterium en kunnen in aanmerking komen voor het onderzoek.
12. Proefpersoon is niet voldoende hersteld van AE's of complicaties van ingrijpende chirurgie om de behandeling te beginnen.
13. Proefpersoon heeft een bekende overgevoeligheid voor bestanddelen of hulpstoffen van carboplatine, paclitaxel of dostarlimab.
14. Proefpersoon neemt momenteel deel aan het onderzoek en krijgt een onderzoeksbehandeling of heeft deelgenomen aan een onderzoek en onderzoeksbehandeling gekregen of heeft binnen 4 weken na de eerste dosis onderzoeksbehandeling een onderzoekshulpmiddel gebruikt.
15. Proefpersoon wordt als risicovol beschouwd vanwege een ernstige, ongecontroleerde medische aandoening, niet-kwaadaardige systemische ziekte of actieve infectie waarvoor systemische therapie is vereist. Specifieke voorbeelden zijn onder meer, maar niet beperkt tot, niet-infectieuze pneumonitis, ongecontroleerde ventriculaire aritmie, recent (binnen 90 dagen) myocardinfarct, ongecontroleerde ernstige convulsieve aandoening, instabiele ruggenmerg compressie, vena cava superior syndroom of psychiatrische aandoeningen of aandoeningen als gevolg van middelenmisbruik die naleving van de onderzoeksvereisten zouden verstoren (waaronder het verkrijgen van geïnformeerde toestemming).
16. Proefpersoon is zwanger of geeft borstvoeding of verwacht zwanger te worden binnen de geplande duur van het onderzoek vanaf het screeningsbezoek tot en met 180 dagen na de laatste dosis van de onderzoeksbehandeling.
17. Proefpersoon heeft een levend vaccin gekregen of zal dat krijgen in de 30 dagen vóór de eerste dosis onderzoeksbehandeling, tijdens de onderzoeksbehandeling en tot 180 dagen na het krijgen van de laatste dosis onderzoeksbehandeling.

Enkel deel 2:

18. Proefpersoon heeft eerder therapie met een PARP-remmer ondergaan.
19. Proefpersoon heeft klinisch significante cardiovasculaire ziekte (bijv. significante hartgeleidingsstoornissen, hypertensie die niet onder controle is, myocardinfarct, hartritmestoornis die niet onder controle is of instabiele angina < 6 maanden vóór inschrijving, New York Heart Association-graad ≥ 2 congestief hartfalen, ernstige hartritmestoornis die medicatie vereist, graad ≥ 2 perifeer vaatlijden, voorgeschiedenis van cerebrovasculair accident in de voorbije 6 maanden).
20. Proefpersoon heeft een bekende voorgeschiedenis of huidige diagnose van myelodysplastisch syndroom of acute myeloïde leukemie.
21. Proefpersoon heeft een verhoogd bloedingsrisico vanwege concomitante

aandoeningen (bijv. ernstige letsels of grote operatie in de voorbije 28 dagen vóór de start van de onderzoeksbehandeling, voorgeschiedenis van hemorragische beroerte, transiënte ischemische aanval, subarachnoïdale bloeding of klinisch significante bloeding in de voorbije 3 maanden).

22. Proefpersoon heeft een bekende overgevoeligheid voor bestanddelen of hulpstoffen van niraparib.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	10-07-2020
Aantal proefpersonen:	25
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Jemperli (Dostarlimab)
Generieke naam:	TSR-042 / GSK4057190A
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Zejula (Niraparib)
Generieke naam:	Niraparib / GSK3985771
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 10-12-2019

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 03-03-2020

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 25-06-2020

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 21-08-2020

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 06-03-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 10-11-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 15-02-2022

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum:	01-05-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-09-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-10-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-05-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-09-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-01-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-01-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-05-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

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
CTIS	CTIS2023-506551-23-00
EudraCT	EUCTR2019-001576-11-NL
ClinicalTrials.gov	NCT03981796
CCMO	NL70807.078.19