

DGOG symposium

23 januari 2019

Trials

Remi Nout, Radiotherapeut-oncoloog
Anneke Westermann, internist-oncoloog

Doel

- Overzicht lopende en nieuwe studies
- Nieuws van gesloten studies

DGOG website

- <https://www.nvog.nl/organisatie/pijler-oncologie/dgog/studies/>
- Aanmelden studies bij relevante kamer en bij bestuur
- PI levert samenvatting en eventuele veranderingen aan dgog@iknl.nl.
- IKNL-DGOG liaison houdt website up to date

Vulvacarcinoom

GROINSS V-III

- Aim: investigate the effectiveness and safety of chemoradiation in patients with a macrometastasis (>2mm) in the SN
- Observational study with stopping rules
- Inclusion criteria:
 - Same criteria for SN procedure as in GROINSS-V-II
 - Only patients with positive SN will be included
 - Macrometastasis SN -> Chemoradiation cisplatin
- Protocol ready for approval medical ethical ctte
- Stand van zaken: nog niet begonnen

Advanced vulvar cancer: a phase II study of chemoradiation

Studie opzet & behandeling: Radiochemotherapy (RT and Capecitabine) +/- surgery for patients with locally advanced vulvar carcinoma

Primair eindpunt: locoregionale controle (afwezigheid van tumor vulva/liezen/kleine bekken 12 weken na einde behandeling).

Status: gesloten

Looptijd: 2006 - 2017

Aantal geïncludeerde patienten: 55

Geplande publicaties: onbekend

Geplande substudies: onbekend

Onderzoeker: Baukelien van Triest, NKI

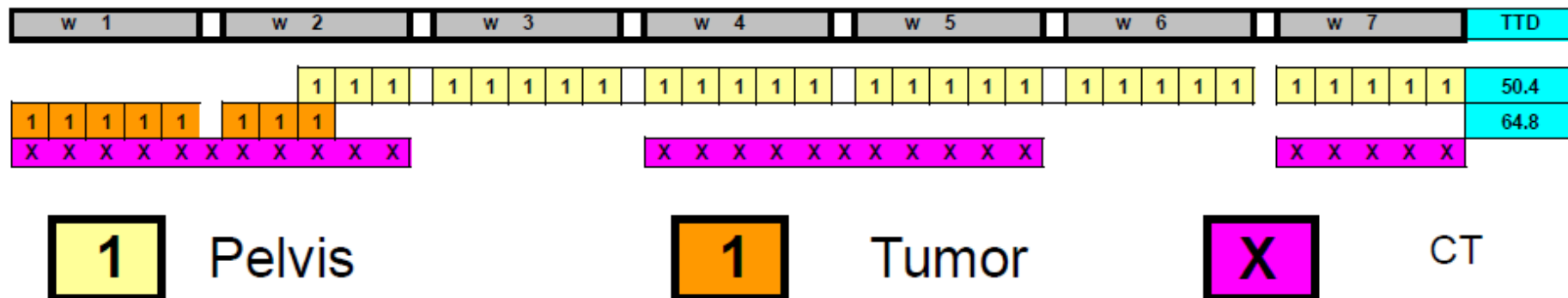
Deelnemende centra: AMC, VUMC, AvL, Radboud, UMC Groningen, UMC Utrecht, UMC Leiden, Catharina Ziekenhuis Eindhoven, Tweesteden Ziekenhuis Tilburg en Medisch Spectrum Twente

Treatment schedule RT and CT

Primary tumor 64.8 Gy, Groins 50.4 Gy
IMRT, GTV/CTV/PTV criteria
Organs at risk criteria
No planned split

Capecitabine 825 mg/m²
Day 1-14, day 22-35, day 43-49

Evaluation at 12 weeks
Residual tumor vulvar, groins



Phase II dutch def CTRT study

Inclusion started 03-15-2007, Med FT 22 months, 1-82 mts, n=55

Exclusion N=5, co-morbidity, stop before 12w evalu, data not complete; **n=50**

Primary tumor n=47, Recurrence n=3

Tumor diameter 2-15 cm

Med age 66 yr (25-88 yr)

Prim N=47	N0	N1	N2
T1	1	3	
T2	22	3	5
T3	6	3	1
T4	1		2

Titel Studie: CRAVAT (ChemotheRApy Vulvacarcinoma Advanced sTage)

Studie opzet & behandeling:

Patiënten met vulvacarcinoom waarbij primair een exenteratieve ingreep nodig is of gemetastaseerde ziekte verder dan iliacaal includeren waarna start met 3-wekelijks 6 kuren Carboplatin/ Paclitaxel met evaluatie na 3 kuren.

Primair eindpunt: resectabiliteit zonder exenteratie.

Aantal benodigde patiënten: observationele studie, nu eerst pilot.

Deelnemende centra: volgt.

Contact persoon/website: H. Zijlmans, h.zijlmans@nki.nl

Geen website tot nu.

Stand van zaken

AvL/AMC:

- Contact gyn/oncologie/radiotherapie
- Protocol under construction
- Patienten informatie folders
- Nog niet ingediend bij METC
- In te dienen bij DORP
(patientenaantallen, eindpunten) voor
meedenken over protocol en
samenwerking met meerdere centra

Cervixcarcinoom

Titel Studie: Neo-Adjuvant Chemotherapy and Conservative Surgery in Cervical Cancer to Preserve Fertility NEOCON

Studie opzet & behandeling:

FIGO 2018 stadium IB2 cervixca 2-4 cm

LNN dissectie>NACT>conisatie of simpele portio amputatie

Primair eindpunt:

- primary objective is to determine the efficacy of neo-adjuvant chemotherapy to reduce tumour size below 2 cm in diameter and thus enabling less radical surgery (LRS).
- same time safety, defined as number of women who get recurrence within two years, after LRS will be monitored continuously.

Aantal benodigde patiënten: 119

Deelnemende centra: CGOA/LUMC/UMCU/Radboud

Contact persoon / website: N v Trommel/F Amant/J vd Velden

Stand van zaken

- DGOG approved
- KWF rejected (concern for accrual)
- Vergeevorderde samenwerking met CONTESSA (Marie Plante (zie latere presentatie))

Status per centrum

Centrum	Goedkeuring
AvL	ja
AMC	in process

Titel Studie: SHAPE studie

Studie opzet & Behandeling:

RCT cervixcarcinoom, FIGO Ia2 en Ib1 (<20 mm, < 10 mm invasive).
RUE en LAD vs UE en LAD

Primair eindpunt: pelvic recurrence free survival

Benodigd aantal patiënten: 750

Aantal geïnccludeerde patiënten per datum:

1/12/18 internationaal: 512

21/1/19 Nederland: 92

PI: Cor de Kroon

Deelnemende centra:

- Sinds KWF subsidie 'op' is: AvL, Catharina en LUMC
- Eerder ook ErasmusMC, UMCG, RadboudUMC

Nieuwe informatie

‘gelukkig’ veel IB1

Patient Characteristics			
	Radical Hyst (N=255)	Simple Hyst (N=257)	Total (N=512)
Age (median)	44	42	43
Intended SLN mapping			
yes	88 (35%)	86 (33%)	174 (34%)
no	167 (65%)	171 (67%)	338 (66%)
FIGO Stage			
IA2	21 (8%)	23 (9%)	44 (9%)
IB1 (low risk)	234 (92%)	234 (91%)	468 (91%)
Histology			
Squamous	151 (59%)	160 (62%)	311 (61%)
Adenocarcinoma	104 (41%)	97 (38%)	201 (39%)
Required adjuvant therapy: 51 (10.0%)* (Rad Hyst = 25; Simple Hyst = 26) Total # of deaths reported to date: 5 (1%) Total # of pelvic recurrences to date: 3 (0.6%)			

Nieuwe informatie

‘gelukkig’ weinig adj radiotherapie en RUE = UE

Patients who received Adjuvant Treatment			
	Radical Hyst N=255	Simple Hyst N=257	Total N=512
Adjuvant Treatment	25 (9.8%)	26 (10.1%)	51 (10.0%)
Reason for Adjuvant Therapy	Radical Hyst N=25	Simple Hyst N=26	Total N=51
Lesion is > 2cm	6 (24.0%)	5 (19.2%)	11 (21.6%)
Positive margins	4 (16.0%)	4 (15.4%)	8 (15.7%)
Sentinel lymph node metastasis	2 (8.0%)	2 (7.7%)	4 (7.8%)
Sentinel lymph node metastasis by IHC only	0	0	0
Non-sentinel lymph node metastasis	1 (4.0%)	5 (19.2%)	6 (11.8%)
Extrauterine/Parametrial spread	1 (4.0%)	0	1 (2.0%)
Extra pelvic spread	0	0	0
LVSI	6 (24.0%)	6 (23.0%)	12 (23.5%)
Other	3 (12.0%)	3 (11.5%)	6 (11.7%)
Unknown	2 (8.0%)	1 (3.8%)	3 (5.9%)

Voortgang Inclusie

- Brazilië / Argentinië gaan meedoen
- NL inclusie blijft gelukkig 'op stoom'
- NL > 10% inclusie dus 2e auteur (AvL)

Titel Studie: Embrace II

Studie opzet & Behandeling:

- Fase 2 studie naar MRI guided external beam radiotherapy and brachytherapy for advanced cervical cancer
- **Primair eindpunt:** Primary endpoints are local control, nodal control, systemic control, overall survival and morbidity and quality of life.
- **Benodigd aantal patiënten:** 1000

Status: open voor accrual

Aantal geïnccludeerde patiënten per januari 2019: 280

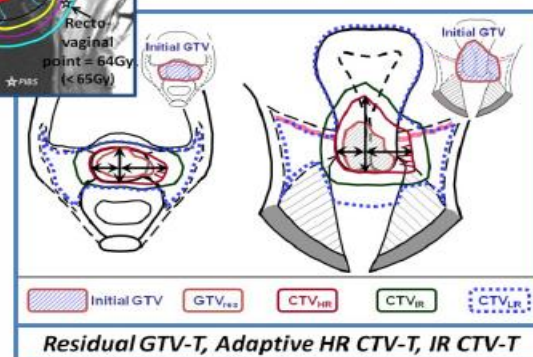
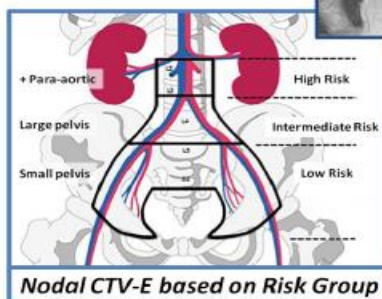
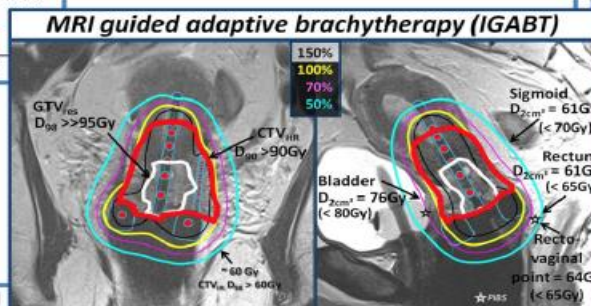
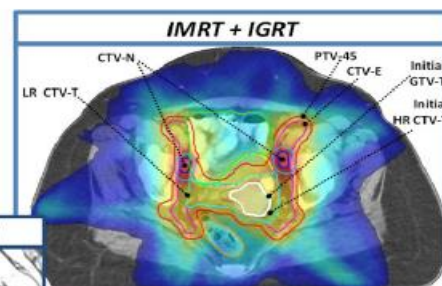
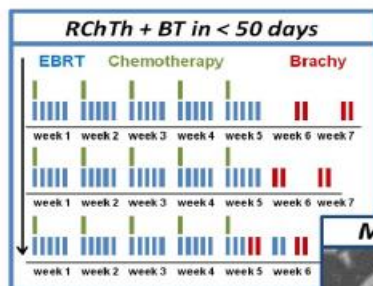
Deelnemende centra: multicenter international

Dutch centers: Utrecht, Arnhem, Amsterdam (AVL/AMC), Leiden, Nijmegen, Eindhoven, Rotterdam

PI: Ina Schulz

Image guided intensity modulated External beam radiochemotherapy and MRI based adaptive BRachytherapy in locally advanced CErvical cancer

EMBRACE-II



CERVISA vaccinatie + chemotherapie

- A multicenter, open label Phase I/II study to determine the safety and immune modulating effects of the therapeutic Human Papilloma Virus Type 16 (HPV16) E6/E7 Synthetic Long Peptides Vaccine (ISA101/ISA101b) immunotherapy in combination with standard of care therapy (carboplatin and paclitaxel with or without bevacizumab) in women with HPV16 positive advanced or recurrent cervical cancer who have no curative treatment options.
- **Status:** gesloten

Titel Studie: ENGOT-cx8_GCT1015 Tisotumab Vedotin met bevacizumab, carboplatin of pembrolizumab fase Ib-II

Studie opzet & behandeling: drie dosisescalatie-armen (niet gerandomiseerd) gevolgd door drie dosisexpansie-armen (gerandomiseerd) in zowel 1^{ste} als 2^{de} lijn bij cervixcarcinoom.

Primair eindpunt: toxiciteit 1^{ste} deel, response rate 2^{de} deel.

Aantal benodigde patiënten: ca 140

Deelnemende centra: AMC, ErasmusMC, UMCU, UMCN, UMCG

Contact persoon / website: Anneke Westermann

- Firma: GENMAB
- CRO: IQVIA
- Sponsor: ENGOT/BGOG

Stand van zaken

- METC indiening in AMC december 2018; sponsor is bezig met antwoorden op vragen.
- De studie is volgens mij nog nergens open.
- Planning maart-april open in Nederland.

Empower cervical1

- An open label, randomized, phase 3 clinical trial of REGN2810 (checkpoint-remmer) vs investigator's choice chemotherapy in recurrent or metastatic platinum refractory cervical carcinoma.
- PI Nederland: Els Witteveen
- Vele centra geïnteresseerd
- Status: loopt nog nergens

Studie buiten DGOG: C145-04

- **Studie opzet en behandeling:** A Phase 2, Multicenter, open label Study, to Evaluate the Efficacy and Safety Using Autologous Tumor Infiltrating Lymphocytes (LN-145) in Patients with Recurrent, Metastatic, or Persistent Cervical Carcinoma
- **Primary Objective:** To evaluate the efficacy of LN-145 in patients with recurrent, metastatic, or persistent cervical carcinoma using the objective response rate (ORR)
- **Aantal centra:** ca 35 wereldwijd, in Nederland alleen AMC
- **Benodigd aantal patienten:** Approximately forty-seven (47) patients who complete treatment.
- **Status januari 2019:** 33 infused, 11 in pre-screening
- **PI Nederland:** Jacqueline Tromp, AMC.

Overzicht behandeling in C145-04

- Harvest tumor for TIL-extraction and culture
- Nonmyeloablative (NMA) regimen:
 - cyclophosphamide IV (60 mg/kg x 2 doses) with mesna
 - fludarabine IV (25 mg/m² x 5 doses, as tolerated)
- Followed by the infusion of
 - autologous TIL (LN-145)
 - administration of IL-2 (**600,000 IU/kg**) for up to a maximum of 6 doses as tolerated

Titel Studie: Mechanisms of psychological Distress In CErvical cancer patients and partners (DICE): a population-based prospective study

Studie opzet & behandeling: prospectieve vragenlijst studie onder patiënten en partners. Subsample van patiënten in 3 ziekenhuizen aanvullende objectieve metingen (oa bloed, haar, bewegingsmonitor).

Primair eindpunt: psychologische distress (angst; depressie; ervaren stress)

Aantal benodigde patiënten: 520 totaal patiënten; 116 voor objectieve maten

Deelnemende/geïnteresseerde centra: Catherina hospital, MUMC, Radboud UMC, UMCG, Amsterdam UMC, LUMC, UMCU

Contact persoon / website: dr. Nicole Ezendam/ dr. Belle de Rooij

Stand van zaken

METC goedkeuring is binnen

In overleg met ziekenhuizen over de studie

Samenwerking biobank Maastricht

Titel Studie: Mechanisms of psychological Distress In CErvical cancer patients and partners (DICE): a population-based prospective study

Studie opzet & behandeling: prospectieve vragenlijst studie onder patiënten en partners. Subsample van patiënten in 3 ziekenhuizen aanvullende objectieve metingen (oa bloed, haar, bewegingsmonitor).

Primair eindpunt: psychologische distress (angst; depressie; ervaren stress)

Aantal benodigde patiënten: 520 totaal patiënten; 116 voor objectieve maten

Deelnemende/geïnteresseerde centra: Catherina hospital, MUMC, Radboud UMC, UMCG, Amsterdam UMC, LUMC, UMCU

Contact persoon / website: dr. Nicole Ezendam/ dr. Belle de Rooij

Stand van zaken

METC goedkeuring is binnen

In overleg met ziekenhuizen over de studie

Samenwerking biobank Maastricht

Status per centrum

Centrum	Goedkeuring
UMCG	Onderzoeksverklaring gereed;
Andere centra	Nog in overleg

Titel Studie: FOLlow-up among Cervical cancer sURvivorS, perspectives from survivors, informal caregivers and health care providers (FOCUS): a cross-sectional population-based study

Studie opzet & behandeling:

- Cross-sectionele vragenlijst studie onder lange-termijn survivors van cervix kanker en hun naasten. Deze vrouwen zijn 2 tot 8 jaar na diagnose.
- Vragenlijsten over nazorg onder zorgverleners

Primair eindpunt:

- variatie in nazorg na het veranderen van de richtlijn nazorg
- voorspellende factoren in deze variatie

Aantal benodigde patiënten: 900

Deelnemende centra: Catherina hospital, MUMC, Radboud UMC, UMCG, AvL, Amsterdam UMC, (LUMC, UMCU)

Contact persoon / website: dr. Nicole Ezendam; dr. Belle de Rooij

Stand van zaken

METC goedkeuring is binnen

We zijn nu ziekenhuizen aan het openen

Goedkeuring van IKNL is rond voor data
uit de NKR

Status per centrum

Centrum	Goedkeuring
Catherina hospital, MUMC, Radboud UMC, UMCG, Amsterdam UMC, (LUMC)	Onderzoeksverklaring gereed; lokale uitvoerbaarheid loopt
AvL	Onderzoeksverklaring is opgevraagd

Endometrium

Titel Studie: Portec-4a

Studie opzet & Behandeling: Gerandomiseerde multicenter studie naar de waarde van een geïntegreerd moleculair profiel om adjuvante therapie te bepalen voor patiënten met hoog-intermediair risico endometriumcarcinoom

Primair eindpunt: Vaginaal recidief

Benodigd aantal patiënten: 450 (plus 50 patiënten uit vorige trial opzet)

Aantal geïnccludeerde patiënten per 22 januari 2019: 175

Deelnemende centra:

AMC

Catharina Ziekenhuis

Erasmus MC

Haaglanden MC

Isala

LUMC

Maastrou

NKI

Radboud

Radiotherapiegroep

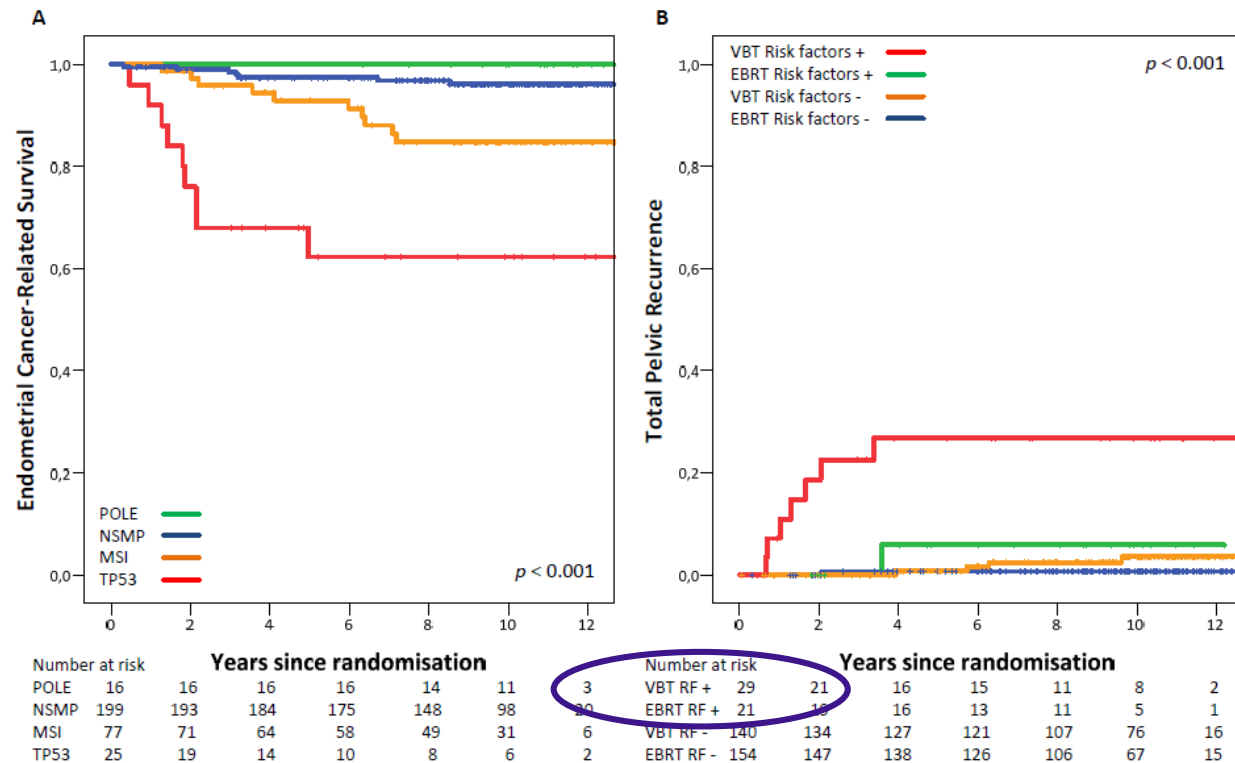
RIF

UMCG

UMCU

Verbeeten

PORTEC-2 trial – 10-year results



- EBRT provides better pelvic control only for the small group of patients with molecular risk factors or substantial LVSI
- These findings support treatment based on molecular integrated risk profiles

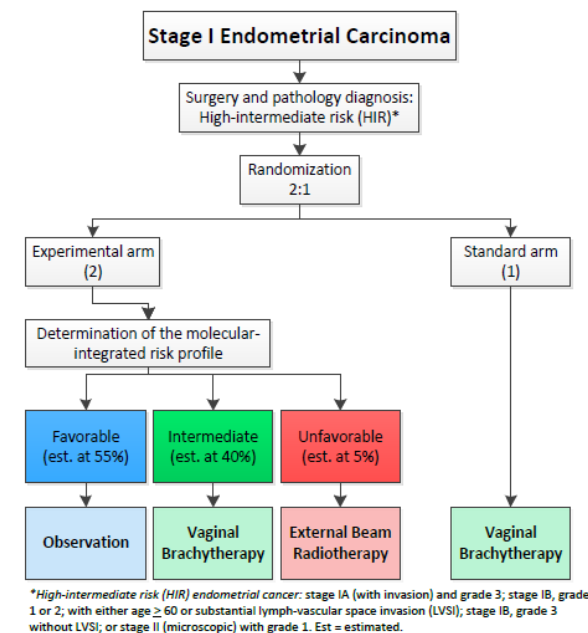


Figure 1A. Study design of the PORTEC-4a trial

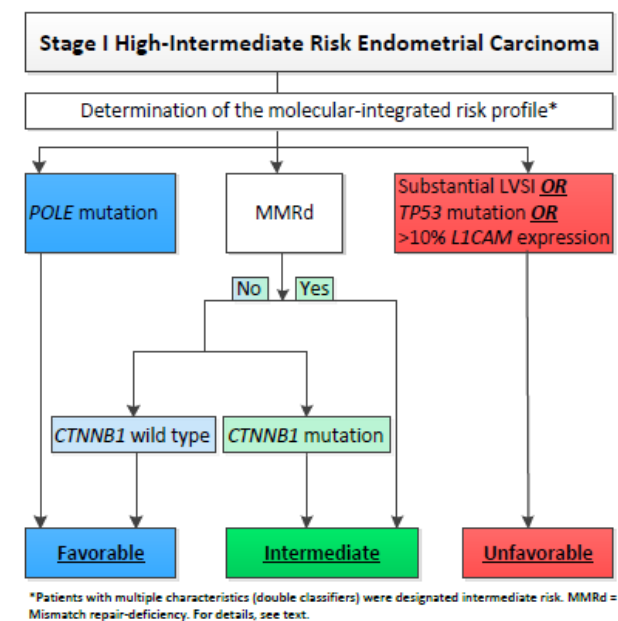


Figure 1B. Decision tree of the molecular-integrated risk profile.



Molecular-integrated risk profile to determine adjuvant radiotherapy in endometrial cancer: Evaluation of the pilot phase of the PORTEC-4a trial[☆]

B.G. Wortman^{a,*}, T. Bosse^b, R.A. Nout^a, L.C.H.W. Lutgens^c, E.M. van der Steen-Banasik^d, H. Westerveld^e, H. van den Berg^f, A. Slot^g, K.A.J. De Winter^h, K.W. Verhoeven-Ademaⁱ, V.T.H.B.M. Smit^b, C.L. Creutzberg^a, for the PORTEC Study Group

^a Department of Radiation Oncology, Leiden University Medical Center, Leiden, the Netherlands

^b Department of Pathology, Leiden University Medical Center, Leiden, the Netherlands

^c Maastricht Radiation Oncology Clinic, Maastricht, the Netherlands

^d Radiotherapy Group, Arnhem, the Netherlands

^e Department of Radiation Oncology, Academic Medical Center, Amsterdam, the Netherlands

^f Department of Radiotherapy, Catharina Hospital Eindhoven, the Netherlands

^g Radiotherapy Institute Friesland, Leeuwarden, the Netherlands

^h Department of Radiation Oncology, Institute Verbeeten, Tilburg, the Netherlands

ⁱ Comprehensive Cancer Center The Netherlands, Utrecht, the Netherlands

HIGHLIGHTS

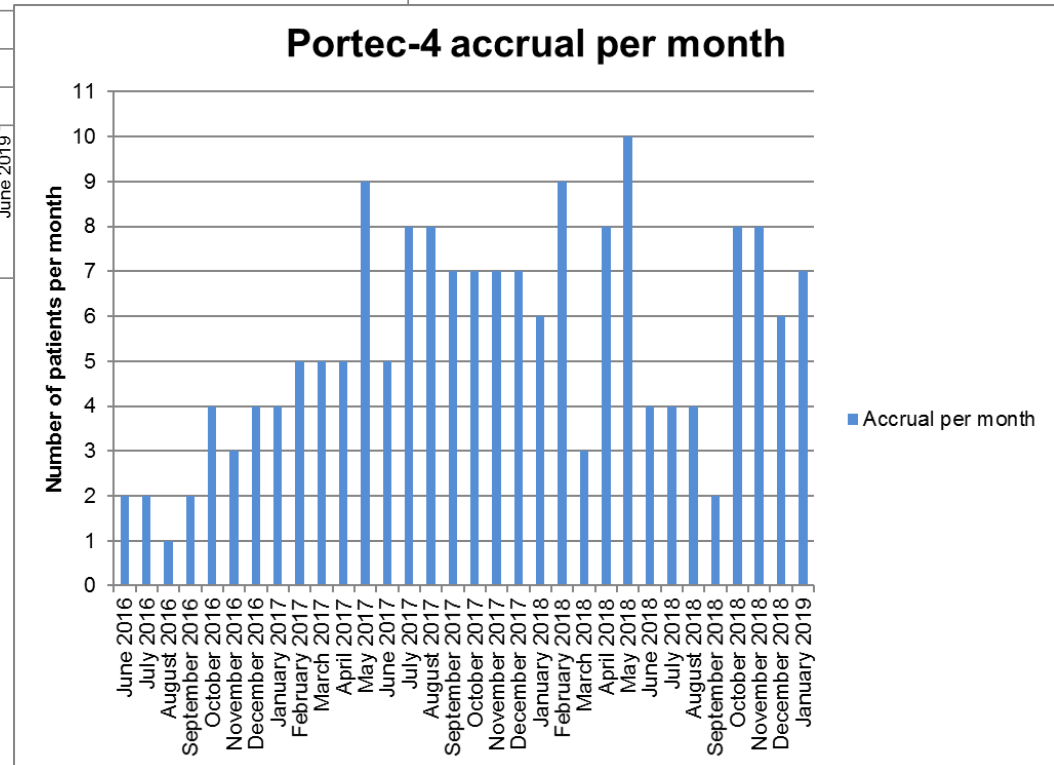
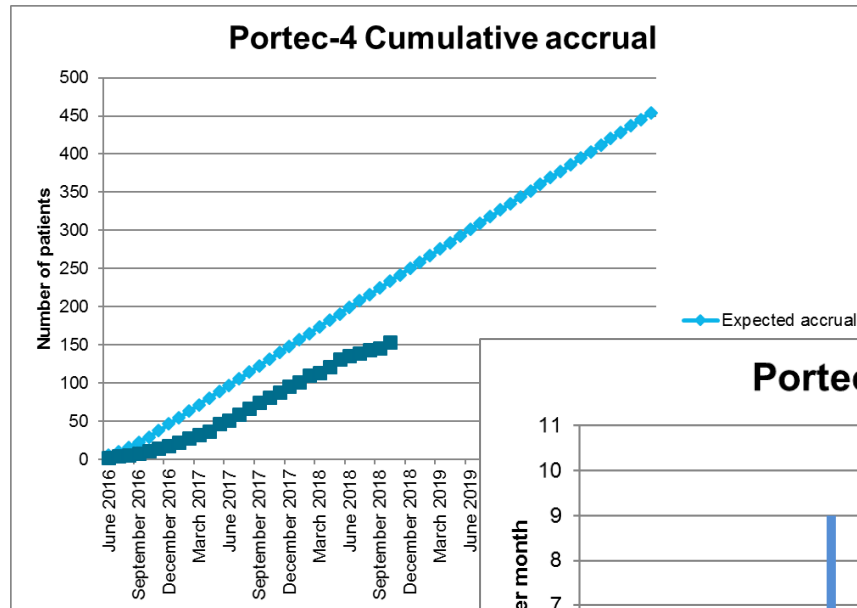
- Molecular-integrated risk profiling holds promise to improve individualization of treatment in endometrial cancer (EC).
- PORTEC-4a is the first randomized clinical trial investigating molecular profile-based adjuvant treatment in EC.
- The trial design was proven feasible with a good patient acceptance rate and logistical feasibility; accrual is ongoing.

Nieuwe informatie

Interesse uit het buitenland:

- Universitair Ziekenhuis Gent
Procedures afgerond, activation visit in februari
- Cancer Trials Ireland
Bezig met validatie / activatie procedure
- University Hospital Tübingen
Bezig met validatie / activatie procedure
- CEEGOG / University Hospital Prague
Bezig met validatie / activatie procedure
- ANZGOG (Australia/New Zealand)
Wacht op uitslag grant aanvraag

Voortgang inclusie



Titel Studie: STATEC

Selective Targeting of Adjuvant Therapy for Endometrial Cancer

Studie opzet & Behandeling:

Gerandomiseerde (1:1), internationale multicentre non-inferiority trial (UK, Australië, Nieuw Zeeland, Nederland)

Primair eindpunt: Overall survival bij aangepaste adjuvante behandeling op basis van de uitslagen van de lymfadenectomie in vrouwen met hoog risico a priori laag stadium endometriumcarcinoom

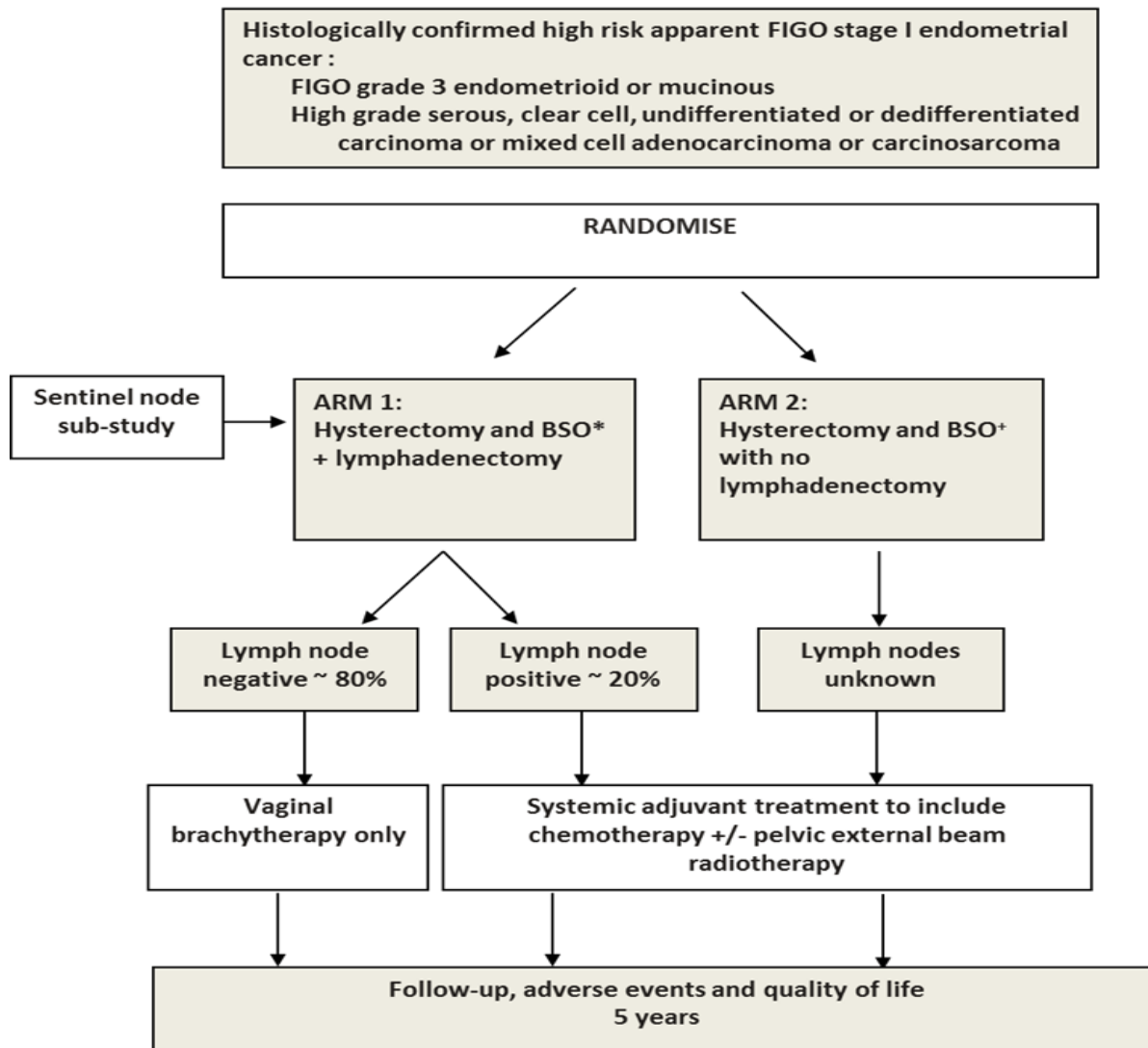
Totaal benodigd aantal patiënten: 1720

Aantal patiënten in Nederland te includeren: circa 50/jaar (200 in totaal)

Aantal geïnccludeerde patiënten per datum 23-01-2019 in NL: nog geen lopende centra

Titel Studie: STATEC

Selective Targeting of Adjuvant Therapy for Endometrial Cancer



Deelnemende centra

Hospital	Principal Investigator
Catharina Ziekenhuis	Dr. R.L.M. Bekkers
Elisabeth-Tweesteden Ziekenhuis	Dr. M.C. Vos
Haaglanden Medisch Centrum	Dr. L.C.F. Haans
HAGA Ziekenhuis	Dr. T. Huisman
Isalaklinieken	Dr. A.J. Kruse
Leiden University Medical Center	Dr. C.D. de Kroon
Maastricht University Medical Center	Dr. S. Lambrechts
Medisch Spectrum Twente	Dr. N. Reesink-Peters
Nederlands Kanker Instituut- Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis	Dr. J.W. Trum
Reinier de Graaf Gasthuis	Dr. A. Baalbergen
University Medical Center Groningen	Prof. Dr. H.W. Nijman
University Medical Center Utrecht	Dr. R.P. Zweemer
Zuyderland Ziekenhuis	Drs. M.J.A. Engelen

Nieuwe informatie

Januari 2019: Advies document 'Adjuvante behandeling in de STATEC-trial in Nederland' opgesteld door prof. Creutzberg (Radiotherapie LUMC) en prof. Reyners (Interne Oncologie UMCG)

Afsluiten onderzoeks contracten en aanvragen lokale uitvoerbaarheid loopt in alle centra.

Haaglanden MC heeft alle documenten in orde, worden op dit moment nog getoetst door UCL

STATEC: keuze adjuvante behandeling in Nederland

Arm 1 – Lymfadenectomie

- Negatieve lymfklieren en stadium 1-2, onafhankelijk van overige factoren: vaginale brachytherapie
- Positieve lymfklieren (IIIC) of postoperatief stadium IIIA of IIIB: gecombineerde radiotherapie en chemotherapie volgens PORTEC-3 schema: EBRT met 2 cycli concurrent cisplatin, gevolgd door 4 cycli carboplatin-paclitaxel

Arm 2 – Geen lymfadenectomie

Postoperatief stadium	Graad**	LVSI *	Adjuvante behandeling	Referentie
1A	3 / NEEC	Nee	Vaginale brachytherapie	PORTEC-2
1A	3 / NEEC	Ja	EBRT	GOG-249/PORTEC-3
1B	3 / NEEC	onafh	EBRT	GOG-249/PORTEC-3
II	3 / NEEC	onafh	EBRT	GOG-249/PORTEC-3
III	3 / NEEC	onafh	EBRT & chemotherapie [#]	PORTEC-3/GOG-258

Arm 2 – Geen lymfadenectomie - andere graad

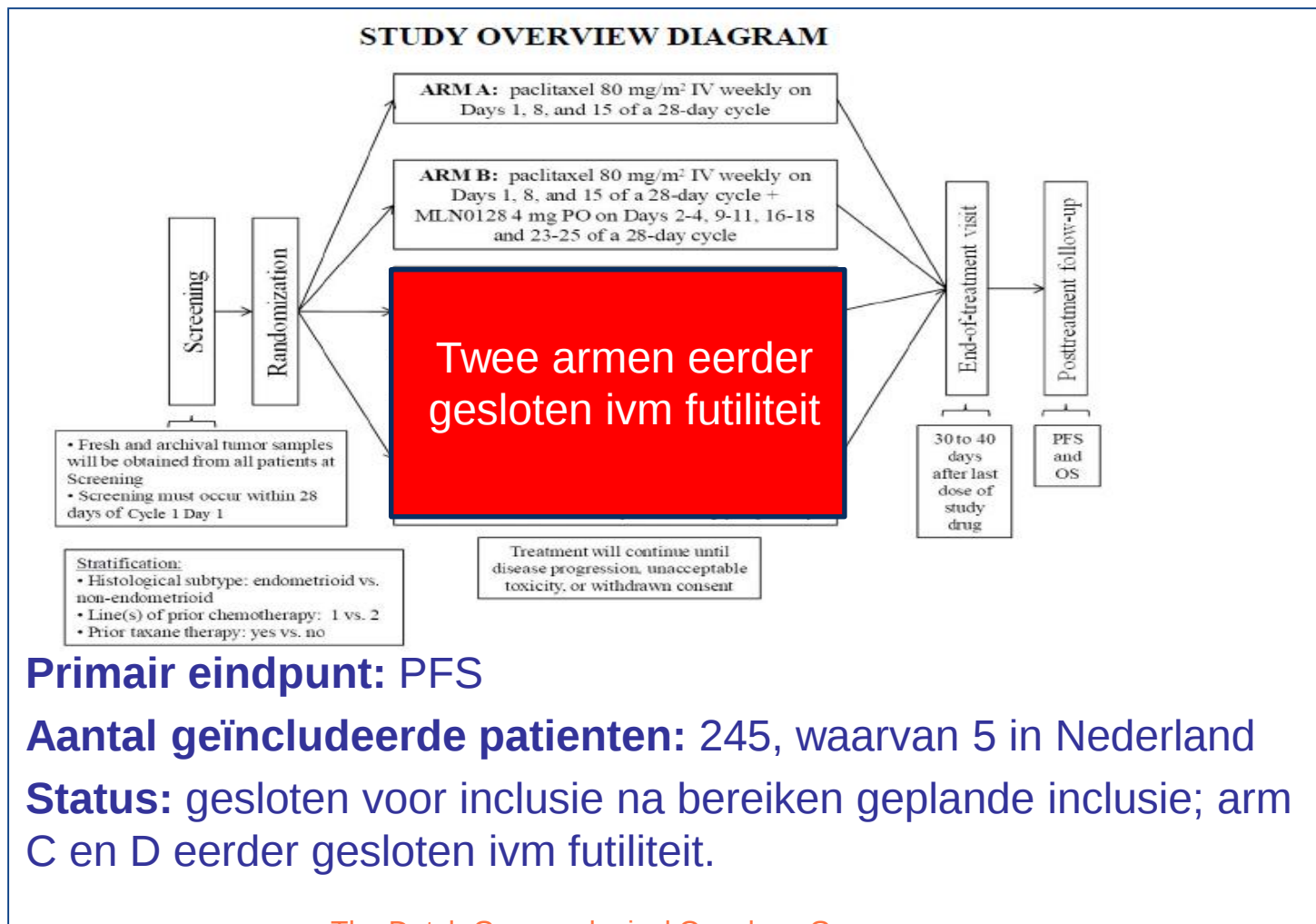
Wanneer de pathologie uitslag een andere graad of stadium aangeeft dan de pre-operatieve biopsie:

Postoperatief stadium	Graad	LVSI *	Adjuvante behandeling	Referentie
1A	1-2	onafh	Geen	ASTEC, PORTEC-1
1B	1-2	Nee	Vaginale brachytherapie	PORTEC-2, ASTEC
1B	1-2	Ja	EBRT	GOG-249 , PORTEC-2 [#]
II	1-2	onafh	EBRT	GOG-249/ PORTEC-3

1^{ste} lijn systemische therapie

- Veel concurrerende internationale studies met chemotherapie +/- immunotherapie (alleen in Europa al 5).
- Zowel bij MSI-H & MSS
- In Nederland wordt nog gekeken bij welke studie het best aangehaakt kan worden.

Titel Studie: A Phase 2, Randomized Study of MLN0128, MLN0128 + MLN1117, Weekly Paclitaxel, or the Combination of Weekly Paclitaxel and MLN0128 in Women With Advanced, Recurrent, or Persistent Endometrial Cancer



Primair eindpunt: PFS

Aantal geïncludeerde patienten: 245, waarvan 5 in Nederland

Status: gesloten voor inclusie na bereiken geplande inclusie; arm C en D eerder gesloten ivm futiliteit.

DOMEC – phase II Durvalumab & Olaparib in Metastatic Endometrial Cancer -

Studie opzet: Prospectieve, Nederlandse, multicenter, single arm fase II studie in pts met refractair of recidief hooggradig uterus carcinoom (inclusief carcinosarcoom)

Behandeling: olaparib tablets 300 mg bid. plus durvalumab 1,500 mg every 4 weeks. Therapy will be continued until disease progression

Primair eindpunt: PFS

Benodigd aantal patiënten: 55

Aantal geïnccludeerde patiënten per datum 22 jan19: open q3

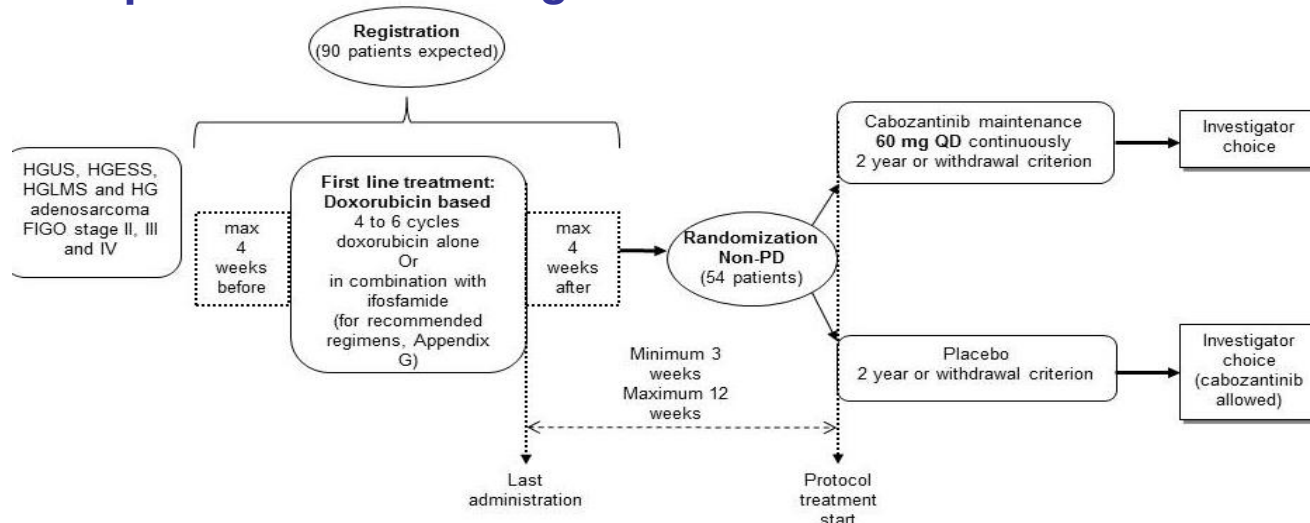
Klaar om in te dienen, kwf aanvraag loopt

Deelnemende centra: AMC, EMC, NKI/AvL, LUMC, MUMC, UMCG, UMCN, UMCU

PI: Judith Kroep en Anneke Westermann

EORTC 62113-55115 STBSG-GCG A randomized double-blind phase II study evaluating the role of maintenance therapy with cabozantinib in High Grade Uterine Sarcoma after stabilization or response to doxorubicin +/- ifosfamide following surgery or in metastatic first line treatment

Studie opzet & Behandeling:



Primair eindpunt: PFS 4 maanden

Benodigd aantal patiënten: 90 geregistreerd, 54 gerandomiseerd.

Aantal gerandomiseerde patiënten per datum 21-1-2019: 21/54

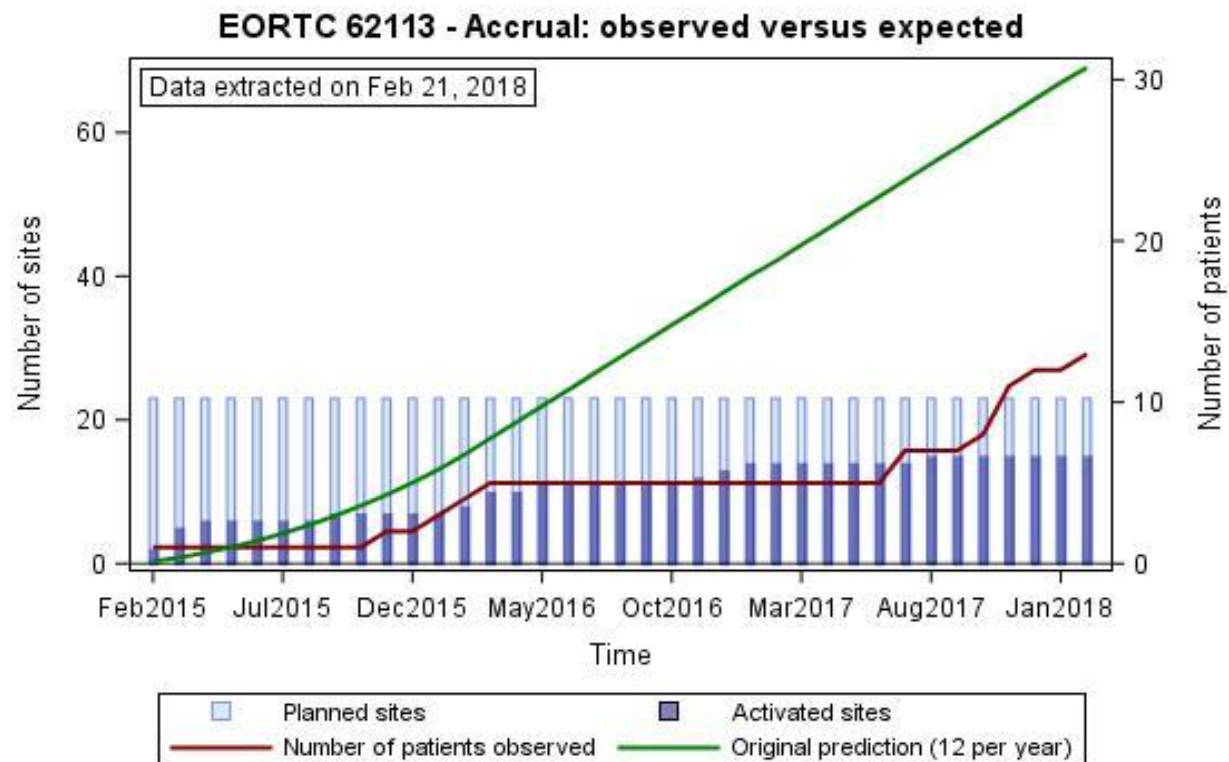
Deelnemende centra: AMC, UMCN

PI: Judith Kroep en Anneke Westermann

Nieuwe informatie EORTC 62113-55115

- EORTC en KWF hebben besloten deze studie te steunen tot eind 2020.
- Sinds enkele maanden zijn ook hooggradige leiomyosarcomen toegestaan
- Sinds 18 januari 2019 is olaratumab niet meer onderdeel van 1^{ste} lijns chemotherapie bij wekedelensarcomen
→ toename inclusie te verwachten

Voortgang inclusie EORTC 62113-55115



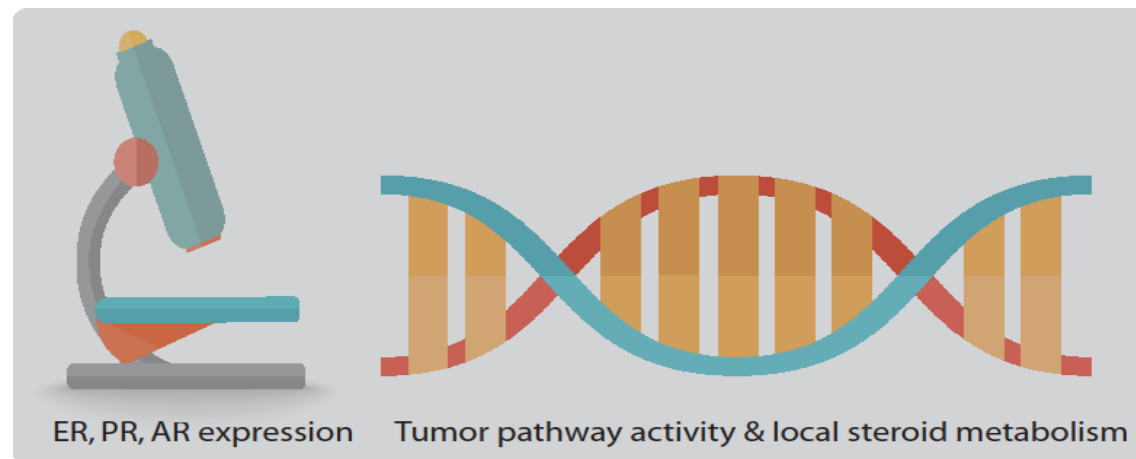
PROMOTE: 'Prediction of response of hormonal therapy in advanced stage and recurrent endometrial cancer'

Studie opzet & behandeling

- Retrospectief en prospectief onderzoek
- Respons op hormoontherapie relateren aan tumorfactoren

Primair eindpunt: respons op hormoontherapie na 3-6 maanden.
Aantal benodigde patiënten: 200

Weefselanalyses



Stand van zaken

Deelnemende centra:

- 11 Nederlandse centra
- 9 andere centra binnen ENITEC netwerk

Retrospectieve studie:

- Toestemming in meeste centra verkregen
- Patiëntidentificatie en weefselverzameling bijna afgerond
- April 2019 eerste resultaten beschikbaar (n=100)

Prospectieve studie:

- Voorbereidingsfase
- Definitief onderzoeksprotocol vaststellen
- Aanvraag KWF subsidie juni 2019
- Beoogde start inclusie: 1 januari 2020

Status en contact

Voor retrospectieve studie:

- Goedkeuring verkregen in:
 - AMC/UVA, Catharina, CWZ, MUMC+, Radboudumc, UMCG
- Nog goedkeuring te verkrijgen in:
 - ErasmusMC, LUMC, NKI, Rijnstate, UMCU

Contact persoon:

Willem Jan van Weelden

Arts onderzoeker & Gynaecoloog in opleiding

Willemjan.vanweelden@radboudumc.nl

Deelnemende centra

OLVG	Catharina Ziekenhuis
MC Leeuwarden	Haga Ziekenhuis
MUMC	Groene Hart Ziekenhuis
Waterland Ziekenhuis	Tergooi ziekenhuis
Zuyderland	Meander Medisch Centrum
AMC	Franciscus Gasthuis en Vlietland
Zaans Medisch Centrum	Langeland ziekenhuis
NKI-AVL	Haaglanden MC
Zuwe Hofpoort	Martini ziekenhuis
Gelre Ziekenhuis	Medisch Spectrum Twente
UMC Groningen	Bravis Bergen op Zoom en Roosendaal
Elisabeth-TweeSteden	Jeroen Bosch Ziekenhuis
Amstelland Ziekenhuis	LUMC
Bernhoven	Tjongerschans
Reinier de Graaf Ziekenhuis	Refaja - Treant zorggroep
VieCuri MC	St Antonius, locatie Nieuwegein
Deventer Ziekenhuis	Streekziekenhuis Koningin Beatrix
Westfriesgasthuis	Albert Schweitzer Ziekenhuis
Maxima Medisch Centrum	Röpcke-Zweers Ziekenhuis
Alrijne Ziekenhuis	Noordwest Ziekenhuisgroep
Amphia Ziekenhuis	
Isala kliniek	

Titel Studie: ENdometrial cancer SURvivors' follow-up carE (ENSURE): Less is more? Randomized controlled trial to evaluate patient satisfaction and cost-effectiveness of a reduced follow-up schedule

Studie opzet & Behandeling: multicenter RCT; vergelijkt een minder intensief follow-up schema (4 bezoeken in 3 jaar) met standaard follow-up (10-13 bezoeken in 5 jaar)

Primair eindpunt: tevredenheid met zorg en kosteneffectiviteit

Benodigd aantal patiënten: 282

Aantal geïnccludeerde patiënten per datum mrt 2018: 299

Status: gesloten voor inclusie na behalen gelande inclusie maart 2018.

PI: Nicole Ezendam IKNL

Voortgang inclusie

Inclusie is gereed sinds maart 2018

Nieuwe informatie

1 jaars follow-up data worden dit voorjaar geanalyseerd.

Primaire uitkomstmaat is tevredenheid met zorg na 3 jaar follow-up (2021).

Ovariumcarcinoom

Titel Studie: OVHIPEC-2

Studie opzet & behandeling: OVHIPEC-2: Primair cytoreductieve chirurgie met of zonder HIPEC voor patiënten met een stadium III ovarium carcinoom

Primair eindpunt: overall survival

Aantal benodigde patiënten: 538

Deelnemende centra: UMCG, UMCU, Medisch spectrum Twente, Radboud UMC, MUMC, Catharina ziekenhuis, Erasmus MC, LUMC, AMC, Avl

Contact persoon / website: Willemien van Driel/Simone Koole
NKI/AvL

Stand van zaken

- GCIG/ENGOT studie (OV52)
- Internationale steering group geformeerd (studie groepen van Ierland, Engeland, NSGO, Australie, Italie)
Interesse vanuit Oekraïne, Griekenland, Frankrijk
- 23 januari: terugkoppeling naar nederlandse centra
- METC indiening gedaan, 2^e respons voor 6-2-2019
- KWF financiering is toegekend
- Voorwaardelijke toelating: voorlopig positief advies;
definitieve uitslag volgt in maart-juni 2019
- Streven naar start in juni-augustus 2019
- Investigator meeting vandaag na symposium

Status per centrum

Centrum	Goedkeuring
AvL	Verwacht in maart 2019
Overige centra in NL	Lokale toetsing moet rond zijn voor dat studie kan starten; planning om dit tussen maart – augustus rond te hebben zodat convenant getekend kan worden

Titel Studie: FIRST

Studie opzet & behandeling: FIRST

A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PHASE 3 COMPARISON OF PLATINUM-BASED THERAPY WITH TSR-042 AND NIRAPARIB VERSUS STANDARD OF CARE PLATINUM-BASED THERAPY AS FIRST-LINE TREATMENT OF STAGE III OR IV NONMUCINOUS EPITHELIAL OVARIAN CANCER

Primair eindpunt: PFS

Aantal benodigde patiënten: 720-960 in 1:1:2 ratio gerandomiseerd

Deelnemende centra: UMCU, ErasmusMC, UMCG, AMC

Contact persoon / website: An Reyners

Overall Study Design

Stratification Factors

- Concurrent bevacizumab use
- BRCA/HRR status
- Disease burden: Stage III with residual disease <1 cm (yes or no)

Newly diagnosed stage III/IV advanced ovarian cancer

Cycle 1: Carboplatin + paclitaxel ± bevacizumab

Randomization

Estimated enrollment:
n=~720 to 960

Treatment

21days cycle
x 5 cycles

Carboplatin + Paclitaxel
+ Placebo (TSR-042)

Carboplatin + Paclitaxel
+ Placebo (TSR-042)

Carboplatin + Paclitaxel
+ **TSR-042**

+/- Bevacizumab

Placebo (TSR-042) +
Placebo (Niraparib)

Placebo (TSR-042)
+ **Niraparib**

TSR-042
+ **Niraparib**

+/- Bevacizumab (i.e., maintenance doublets and triplets)

Maintenance

Up to 3 years

Primary Endpoint

PFS by investigator-assessment per RECIST v1.1 criteria

Key Secondary Endpoints

- Overall Survival
- PFS by BICR
- HRQoL
- Safety & Tolerability
- PFS by irRECIST

Stand van zaken

Bezig met indiening bij METc.

Dit is nog niet gebeurd omdat de QoL vragenlijst niet AVG proof is.

Participating Groups & Countries

Country	ENGOT Group	# Sites	Projected Enrollment	Projected FSA	Projected LSA	Projected FPI	Projected LPI
GERMANY	AGO	10	37	9-Apr-18	5-Jun-19	9-May-18	3-Aug-20
BELGIUM	BGOG	4	14	26-Dec-18	28-Feb-19	25-Jan-19	3-Aug-20
BELARUS	CEEGOG	1	6	18-Feb-19	18-Feb-19	20-Mar-19	3-Aug-20
CZECH REPUBLIC	CEEGOG	3	12	18-Feb-19	1-Apr-19	20-Mar-19	3-Aug-20
UKRAINE	CEEGOG	3	13	18-Feb-19	4-Mar-19	20-Mar-19	3-Aug-20
NETHERLANDS	DGOG	8	29	14-Jan-19	1-Apr-19	13-Feb-19	3-Aug-20
SPAIN	GEICO	11	38	14-Jan-19	18-Mar-19	13-Feb-19	3-Aug-20
FRANCE	GINECO	43	101	4-Dec-18	28-Feb-18	3-Jan-19	3-Aug-20
GREECE	HeGOG	6	20	4-Mar-19	25-Mar-19	3-Apr-19	3-Aug-20
ISRAEL	ISGO	6	16	13-May-19	8-Jul-19	12-Jun-19	3-Aug-20
ITALY	MITO	12	36	22-Jan-19	22-Mar-19	21-Feb-19	3-Aug-20
DENMARK	NSGO	3	10	28-Nov-18	17-Dec-18	28-Dec-18	3-Aug-20
FINLAND	NSGO	4	14	18-Dec-18	14-Feb-19	17-Jan-19	3-Aug-20
NORWAY	NSGO	5	17	11-Jan-19	27-Feb-19	10-Feb-19	3-Aug-20
POLAND	PGOG	7	26	21-Jan-19	25-Feb-19	20-Feb-19	3-Aug-20
UNITED KINGDOM	SGTG_NCRI	7	20	29-Apr-19	10-Jun-19	29-May-19	3-Aug-20
CANADA		8	33	5-Nov-18	23-Jan-19	5-Dec-18	3-Aug-20
ROMANIA		8	36	11-Feb-19	11-Mar-19	13-Mar-19	3-Aug-20
UNITED STATES		64	184	17-Sep-18	25-Mar-19	17-Oct-18	3-Aug-20

SIVs performed

4

SIVs scheduled in October

4

sites activated

2



1st Patient Screened 11 Oct 2018

Planned C1D1 TBD

SIV = Site Initiation Visit

FSA=First Site Activated

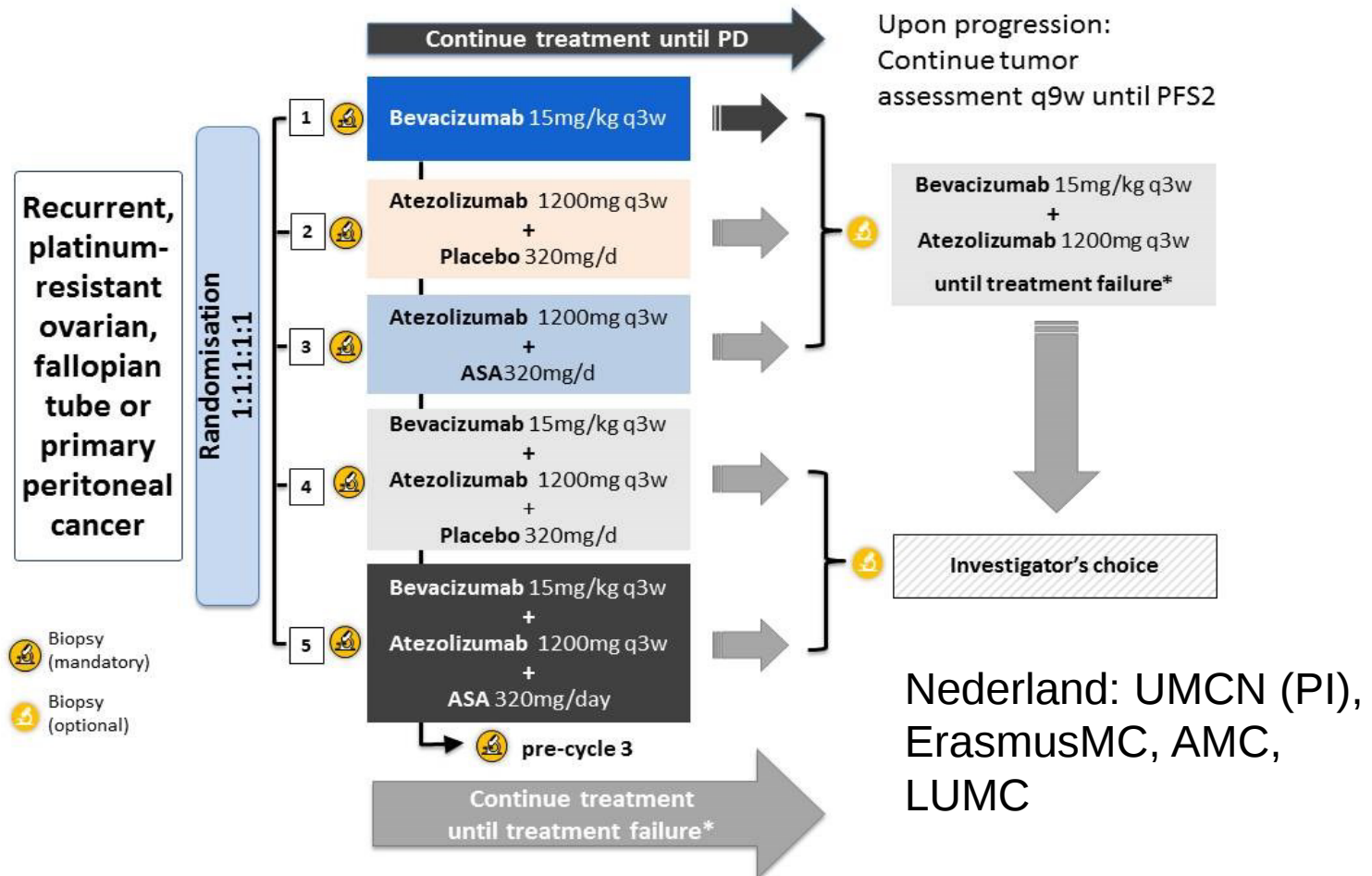
LSA=Last Site Activated

FPI=First Patient In LPI=Last Patient In

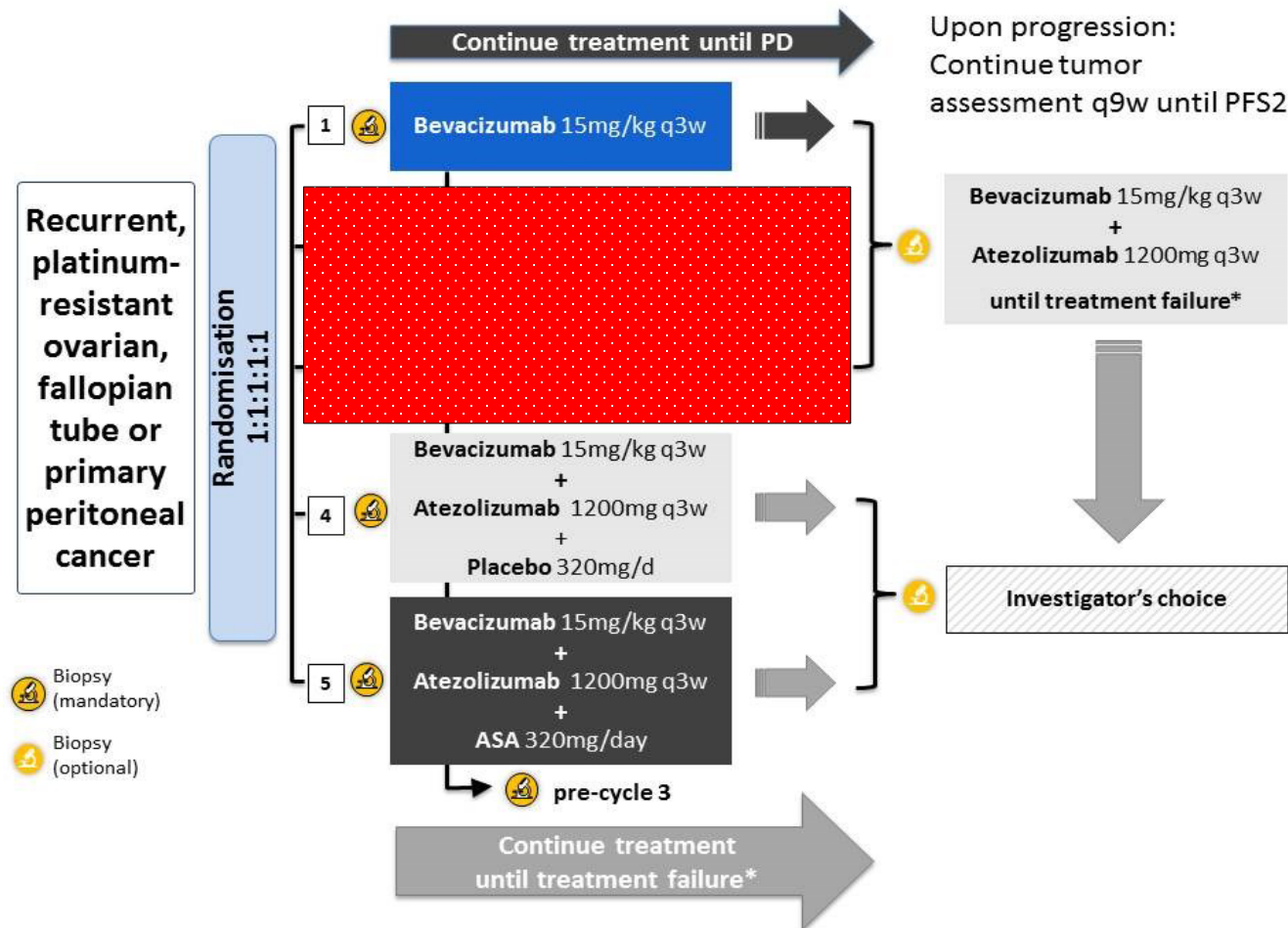
ICON9

- Olaparib +/- cediranib na respons op platinumbevattende chemotherapie.
- Nog niet open in Nedrland.
- **PI:** Nelleke Ottevanger

E1508 atezolizumab, bevacizumab en acetylsalicylzuur bij platinumresistent ovariumcarcinoom



E1508: armen met *alleen* atezolizumab (+/-ASA) per acuut gesloten op 21 januari 2019 gezien negatieve resultaten Javelin



Titel Studie: ENGOT-ov50 / INNOVATE-3

Studie opzet & behandeling:

ENGOT-ov50/ INNOVATE-3 (EF-28)

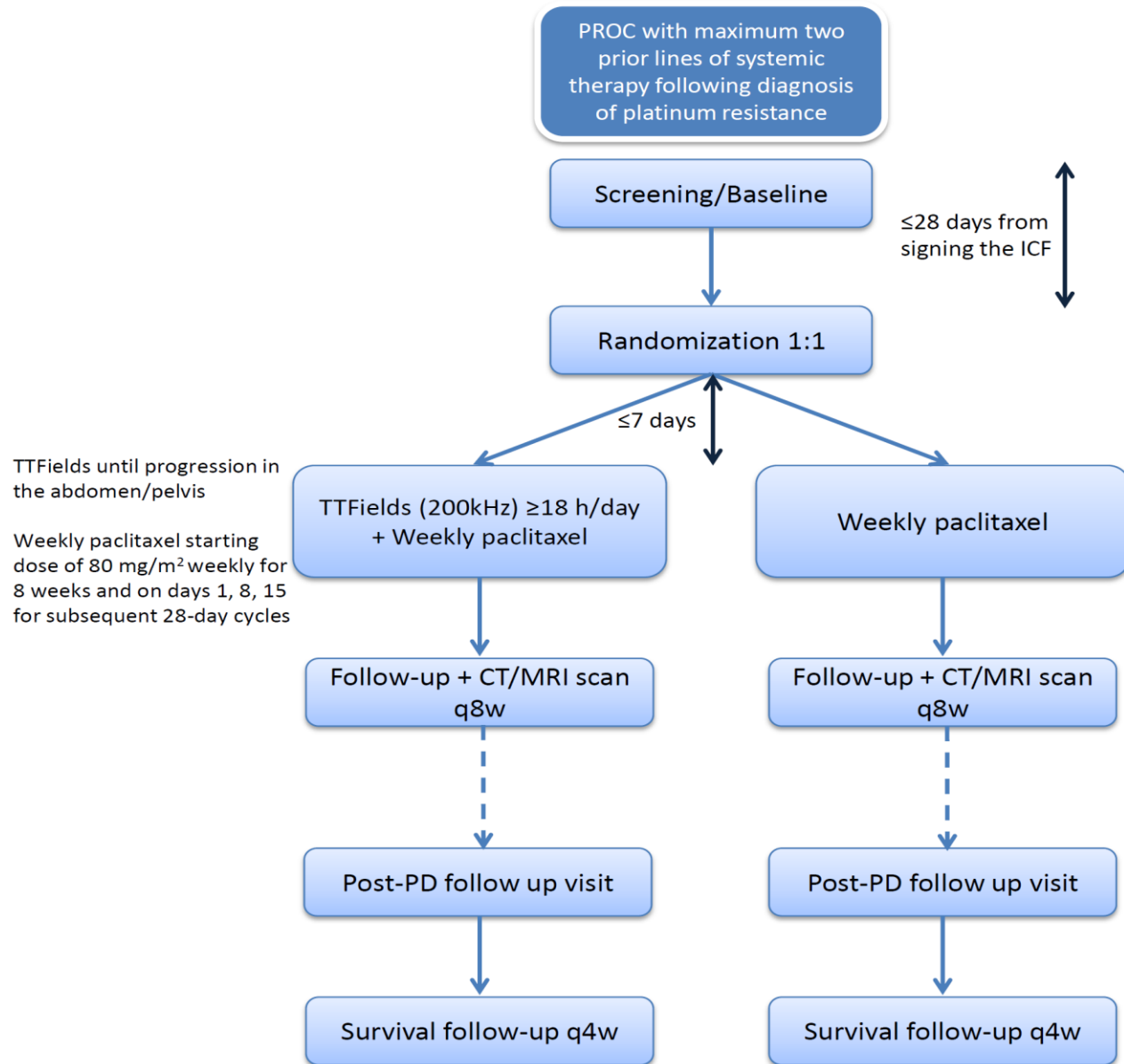
randomized, open-label study of Tumor Treating Fields (TTFields, 200kHz) concomitant with weekly paclitaxel for the treatment of platinum-resistant ovarian cancer

Primair eindpunt: Overall survival (OS)

Aantal benodigde patiënten: 540 (enrollment period 30 months)

Deelnemende centra: AMC, Erasmus, MUMC, UMCU, Catharina?

Contact persoon / website: Ingrid Boere



INNOVATE-3 (EF-28 V1.0) The NovoTTF-100L(O) System



Eerdere fase II n=31, platinum res EOC: 25% partial response and
the clinical benefit rate 71%
Median OS NR, 1 – y OS rate 61%

Stand van zaken

ENGOT studie, BGOG leidende groep

Site selection visits gedaan

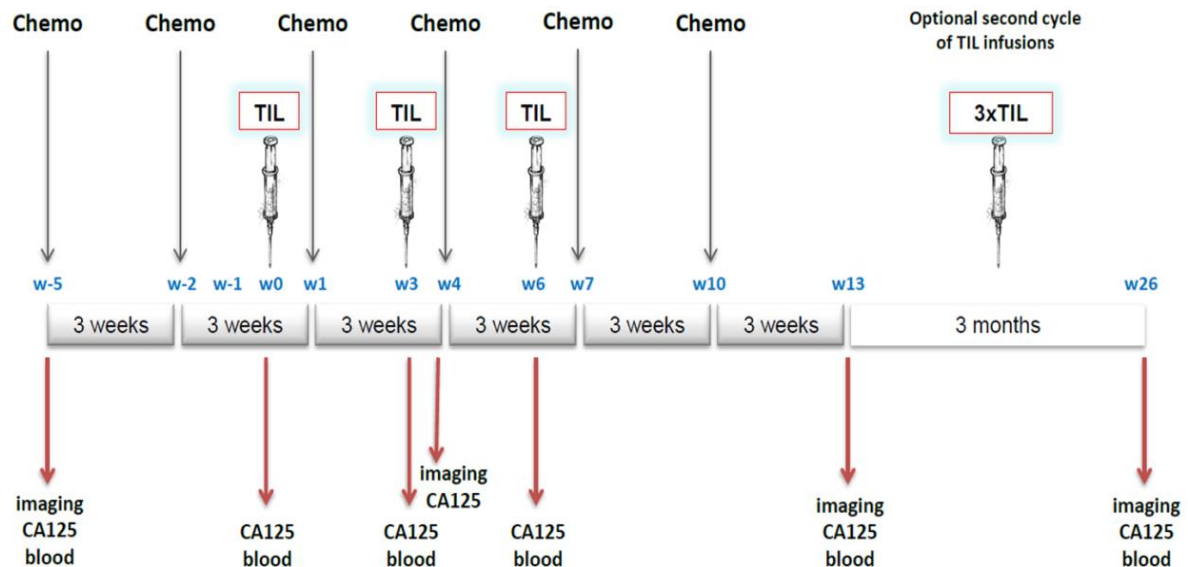
Technical check and demonstration

device: er is een technicus 24/7 te bereiken, pads elke 3 dgn verwisselen, apparaat groot deel van de dag aan laten staan

Contracten en budgetten

Studie buiten DGOG: OVACURE

Studie opzet:



Primair eindpunt: Veiligheid

Benodigd aantal patiënten: 12

Aantal geïnccludeerde patiënten per datum 22/1/19: 2

Deelnemende centra: 1, svp verwijzen naar LUMC

PASS - Post-authorization safety study evaluating MDS/AML & SPM (sec. prim. malignancies) in pts with relapsed, pt-sensitive, hg serous EOC receiving maintenance Niraparib

Studie opzet:

Phase IV study in Pt sensitive EOC pts receiving maintenance niraparib

Primair eindpunt:

- Estimate the incidence of MDS/AML
- Estimate the incidence of SPM in the same cohort

Benodigd aantal patiënten: 800 pts.

Aantal geïnccludeerde patiënten per datum x:

Deelnemende centra: 20-25 in Nederland.

In Europa 100-120 sites (Nederland, Duitsland, Frankrijk, Italie, Spanje)

Studie buiten DGOG: FAB - Functional Analysis of BRCAness in recurrent epithelial ovarian cancer

Studie opzet:

Determine the correlation between HRD measured by **functional RAD51 assay** and response to olaparib in pts with recurrent high grade EOC (Pt free interval ≥ 3 mnd) in a multicenter phase II trial

Primair eindpunt:

Determine whether the outcome of the RAD51 assay (HR proficient or HR deficient) correlates with RR of olaparib.

Benodigd aantal patiënten: 55

Aantal geïncludeerde patiënten per datum 22jan19: 1

Deelnemende centra: LUMC (open), EMC, UMCG.

Titel Studie: Gyo19 (GOG-0281)

Studie opzet & behandeling:

A Randomized Phase III (1:1), Two-Arm Trial of Paclitaxel/Carboplatin/Maintenance Letrozole Versus Letrozole Monotherapy in Patients with Stage II-IV, Primary Low-Grade Serous Carcinoma of the Ovary or Peritoneum.

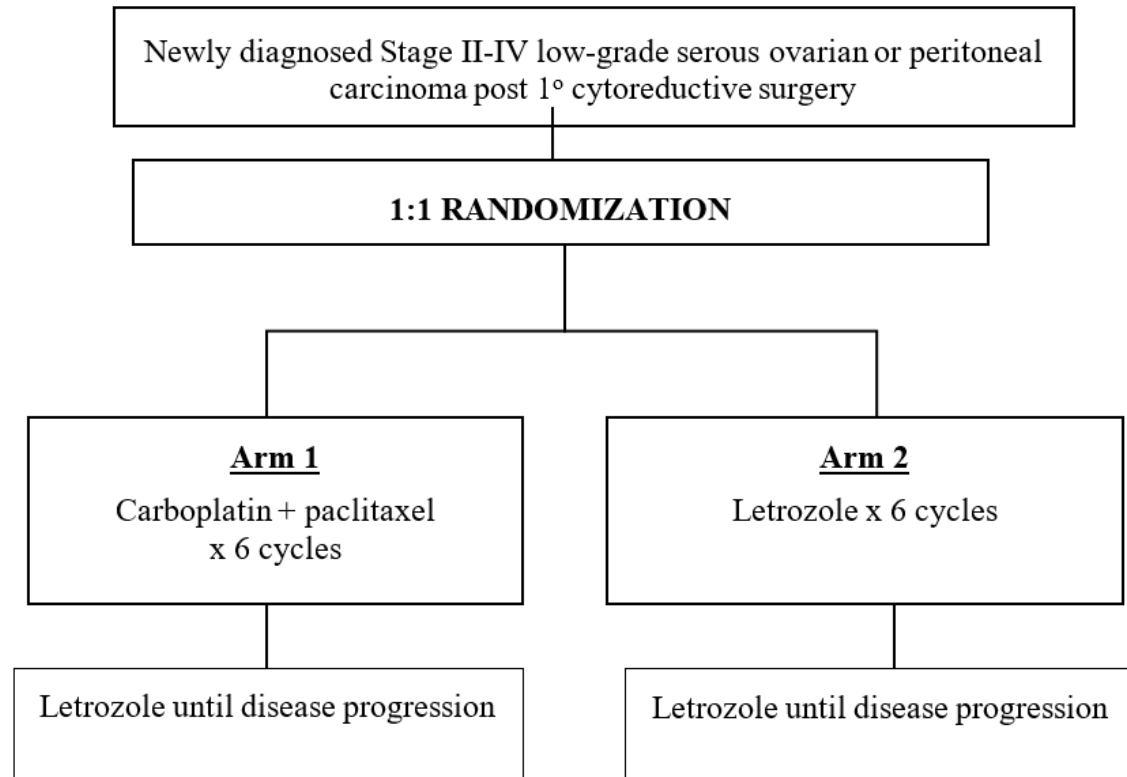
Primair eindpunt: To examine if letrozole monotherapy/maintenance is non-inferior to IV paclitaxel/carboplatin and maintenance letrozole with respect to PFS in women with stage II-IV primary low-grade serous carcinoma of the ovary or peritoneum after primary surgical cytoreduction.

Aantal benodigde patiënten: 450

Deelnemende centra: iig AvL, AMC, Erasmus

Contact persoon / website: C. Lok & A. Westermann
(Internationaal : A. Fader & D. Gershenson)

NRG-GY019 SCHEMA



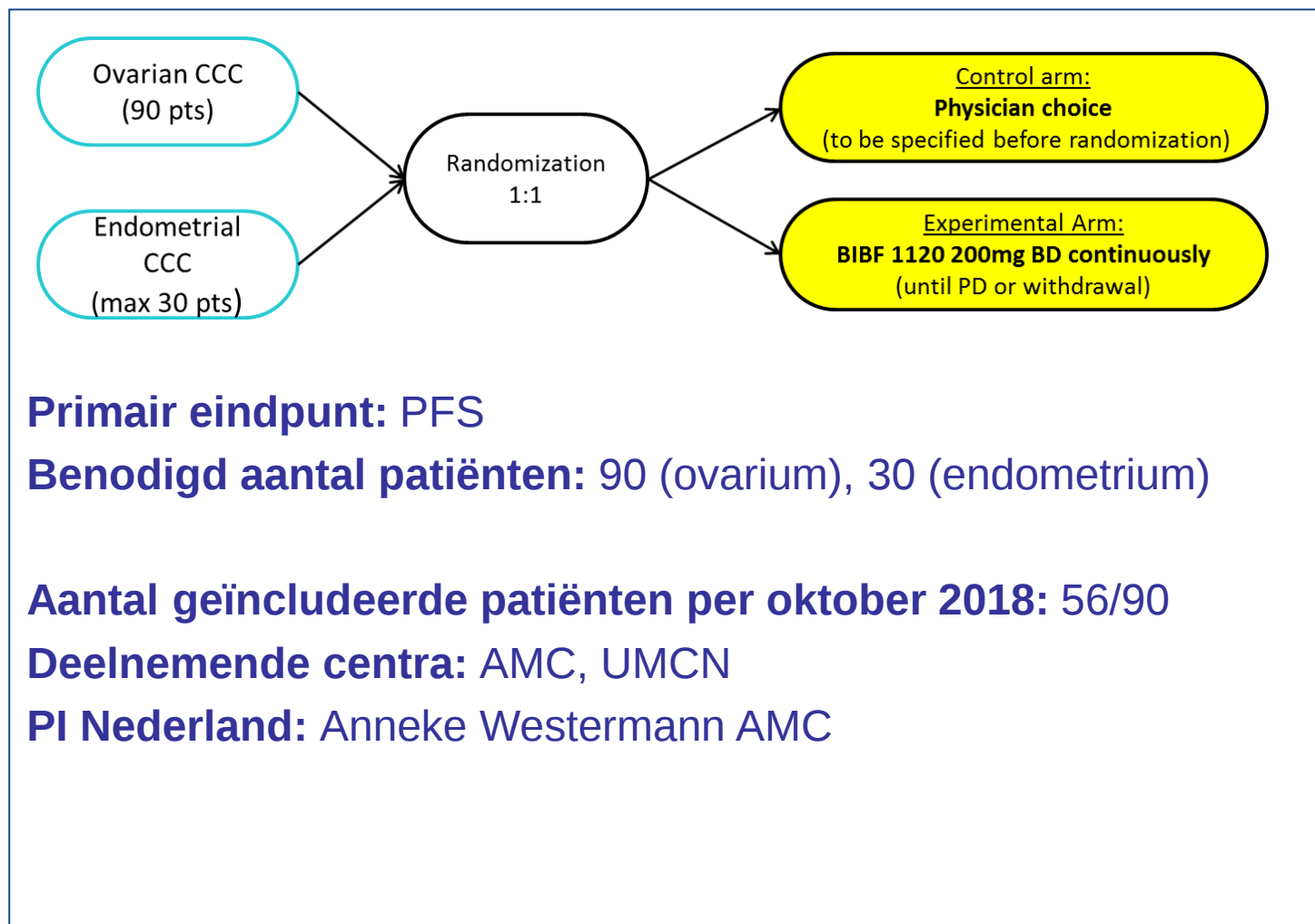
Stand van zaken

- Protocol nog in ontwikkeling
- Translationele poot
- Gepresenteerd bij GCIG
- Eind januari bijeenkomst van studie groep (n=20)

Status per centrum

Centrum	Goedkeuring
AVL	Nog niet ingediend
AMC	Nog niet ingediend
Erasmus	Nog niet ingediend

EORTC – GCG Study 1212 (NiCCC study): A randomised phase II study of Nintedanib vs chemotherapy in patients with recurrent clear cell cancer of the ovary or endometrium



Primair eindpunt: PFS

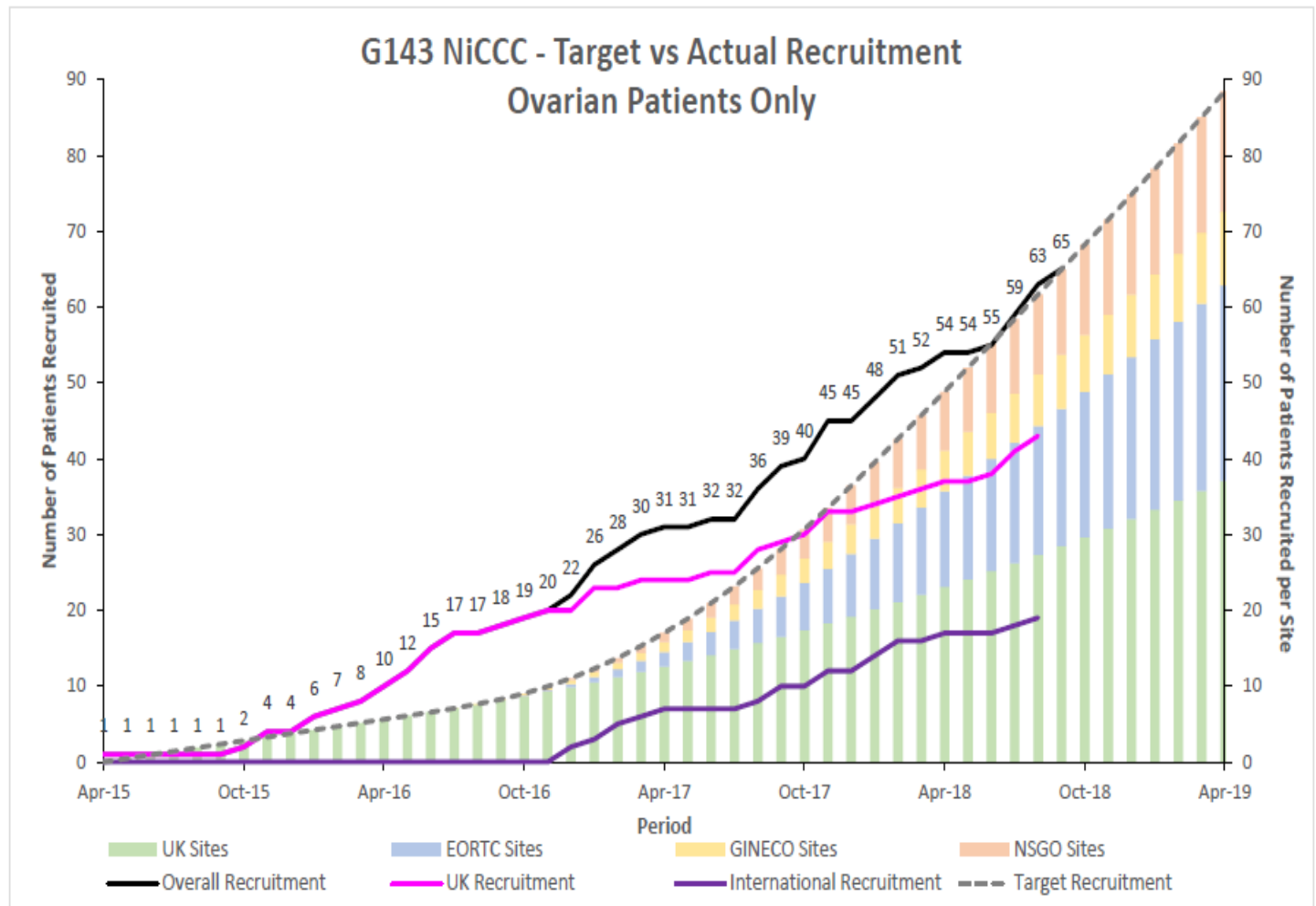
Benodigd aantal patiënten: 90 (ovarium), 30 (endometrium)

Aantal geïnccludeerde patiënten per oktober 2018: 56/90

Deelnemende centra: AMC, UMCN

PI Nederland: Anneke Westermann AMC

Voortgang inclusie



Trofoblastziekten

TROPHY

Online patiëntenvoorlichting en evaluatie van de psychosociale impact van trofoblastziekten

Follow-up schema

De TROPHY-studie maakt gebruik van online vragenlijsten op de volgende tijdstippen:

T=0	direct na inclusie
T=1a	2 weken na inclusie (na gebruik website)
T=1b	2 weken na inclusie (controle groep)
T=3	3 maanden na inclusie
T=6	6 maanden na inclusie
T=12	12 maanden na inclusie

Benodigd aantal patiënten: 70

Aantal geïnccludeerde patiënten per maart 2017: 42

Design	RCT, 2 armen (wel of geen gebruik interventie)
Interventie	www.voorhetgesprek.nl
Locatie	Heel Nederland
Duur studie	24-36 maanden
Inclusie	- Patiënten met een trofoblastziekte - Leeftijd 18+
Exclusie	- Taalbarrière - Geen toegang tot het internet

TROPHY

Online patiëntenvoorlichting en evaluatie van de psychosociale impact van trofoblastziekten

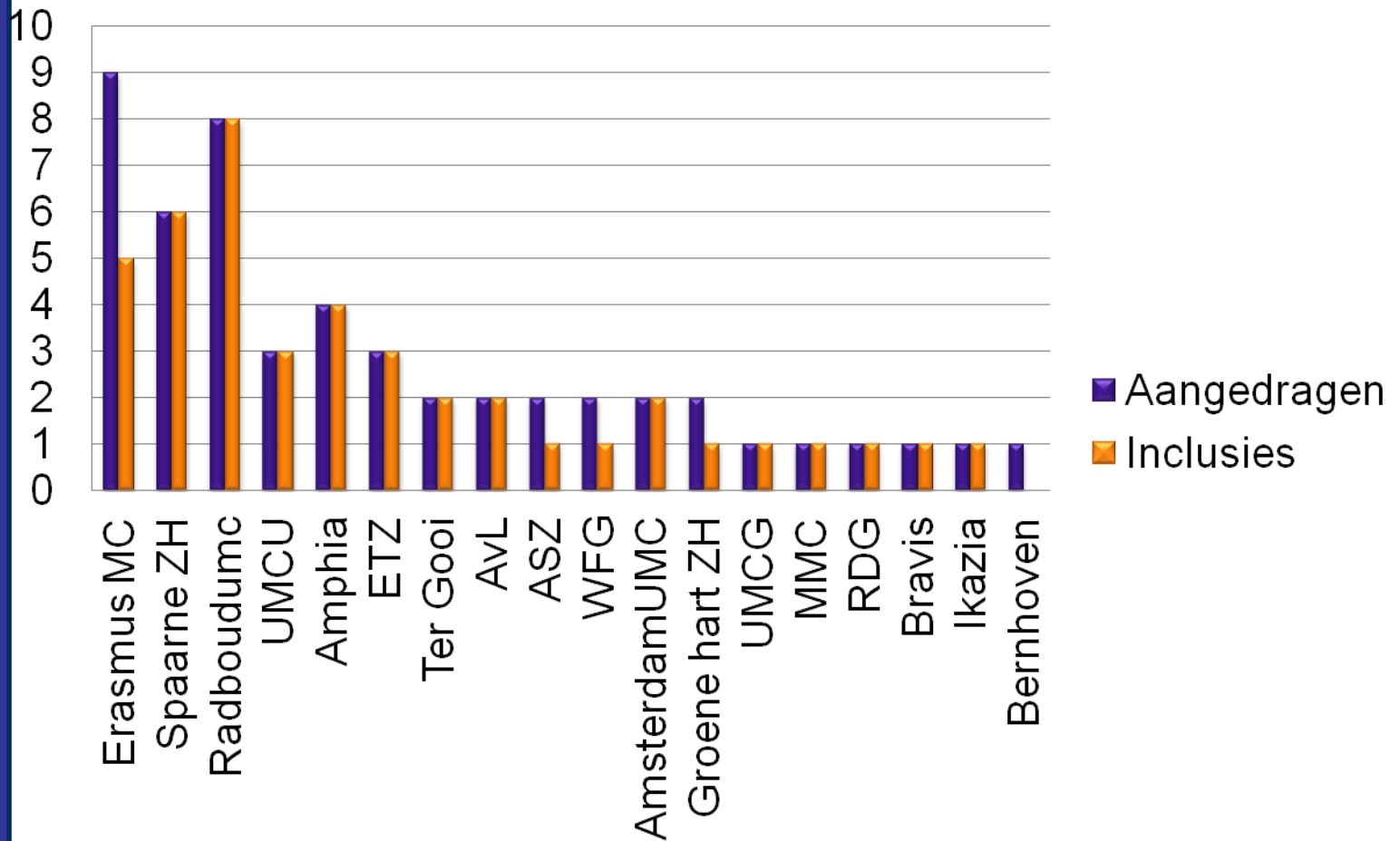
Deelnemende centra (36)

ASZ, AmsterdamUMC, Amphia, Amstelland, Antonius Ziekenhuis Sneek (lopende lokale toetsing), Bernhoven, Bravis, CWZ (lopende lokale toetsing), Deventer, ErasmusMC, ETZ, Flevoziekenhuis, Gelre (lopende lokale toetsing), Groene Hart Ziekenhuis, Haga, Ikazia, JBZ (lopende lokale toetsing), Langeland, Maasstadziekenhuis, MMC, MST, MUMC (lopende lokale toetsing), NKI-AvL, Radboudumc, Reinier de Graaf, Rijnstate (lopende lokale toetsing), Sint Jansdal (lopende lokale toetsing), Spaarne Gasthuis, St. Jans. Gasthuis, (lopende lokale toetsing), Ter Gooi, UMCG, UMCU, VUMC, WFG, ZGT, Zuyderland (lopende lokale toetsing)

Wie	<u>Alle</u> patiënten met een trofoblastziekte
Wanneer	Na vaststellen diagnose
Hoe	1. Behandelaar vraagt patient of studietoördinatoren contact mogen opnemen 2. Behandelaar neemt contact met studietoördinatoren op per telefoon of e-mail PM. Aanmelden patient in Centrale Mola Registratie (CMR)
Studietoördinatoren	Drs. M. Frijstein & dr. Y. Eysbouts & L. Blok
Tel	024-8186152
Email-adres	trophystudie.verlgyn@radboudumc.nl

Inclusies per ziekenhuis

43 patiënten (januari 2019)



Algemeen

Titel Studie: TUBA studie

Studie opzet & Behandeling:

Prospectief niet-gerandomiseerd multicenter studie

Verbetert de kwaliteit van leven van *BRCA1/2* mutatie draagsters door het uitstellen van de eierstokverwijdering na een eerdere preventieve eileiderverwijdering (tubectomie), als alternatief voor het preventief verwijderen van eileiders en eierstokken tegelijkertijd?

Primair eindpunt: Kwaliteit van leven

Benodigd aantal patiënten: 510

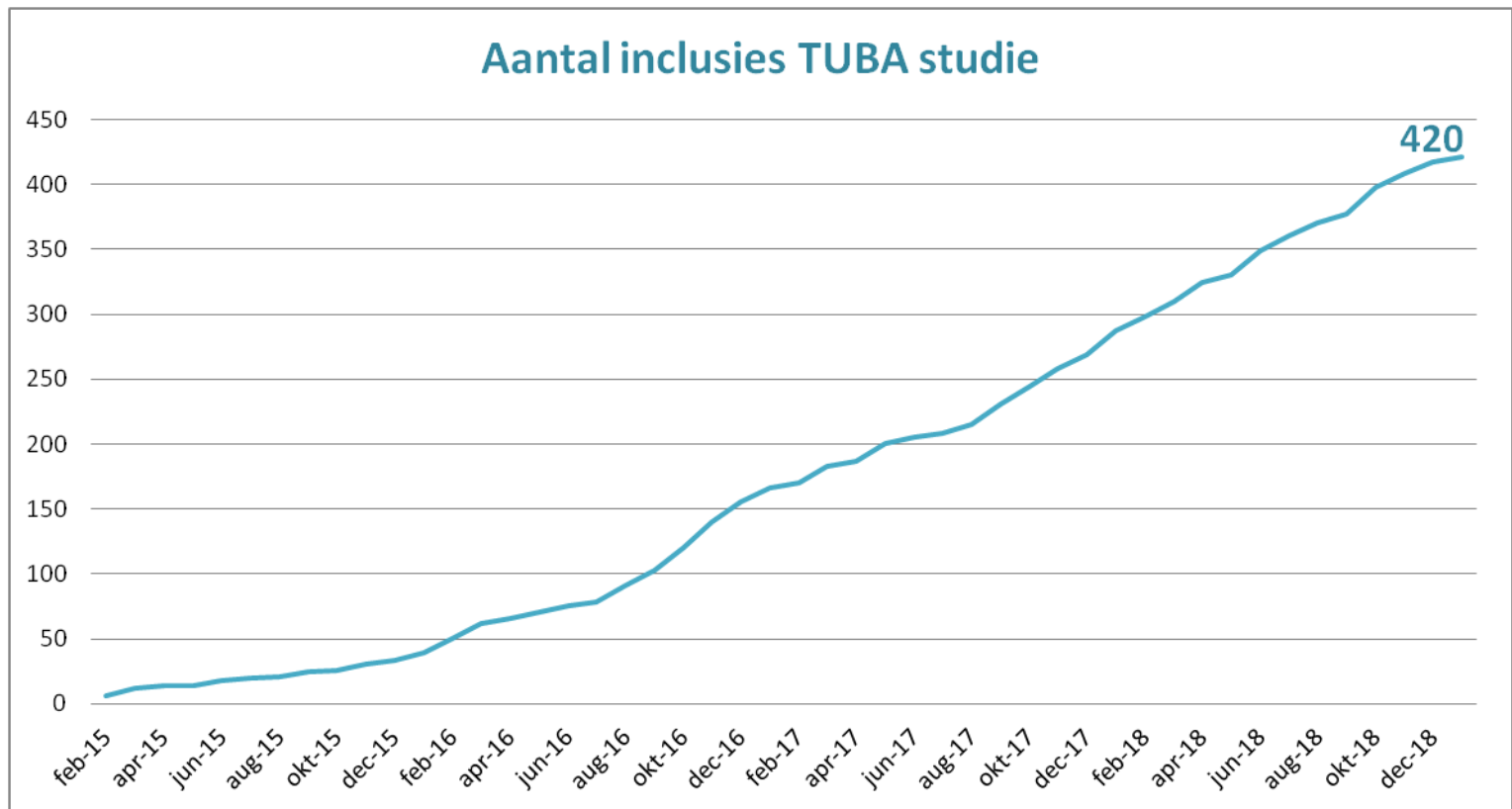
Aantal geïncludeerde patiënten per datum 15-01-2019: 420

Deelnemende centra: Radboudumc, ETZ Tilburg, Maastricht umc, Erasmus MC, Catharina ziekenhuis, NKI/AVL, UMC Groningen, UMC Utrecht, LUMC, Amsterdam umc locatie Vumc en locatie AMC, MC Leeuwarden, MMC Veldhoven.

Nieuwe informatie

- Naar verwachting zal binnen 1 jaar de benodigde sample size van 510 patiënten worden bereikt.
- Op dit moment is de studiegroep een TUBA II studie aan het opzetten als vervolg. In deze studie zal de primaire uitkomstmaat ovariumcarcinoom incidentie worden onderzocht.

Voortgang inclusie



Titel Studie: SPARC studie – Seksuele rehabilitatie na behandeling voor gynaecologische kanker

Studie opzet & behandeling:

Gerandomiseerde multicenter studie naar seksuele revalidatie begeleid door gespecialiseerde verpleegkundigen versus care as usual (CAU)

Primair eindpunt: Seksueel functioneren 1 jaar na RT (FSFI)

Aantal benodigde patiënten: 220

Deelnemende centra: Gyn-oncologische RT centra in NL

Contact persoon / website:

Website voor de behandelaars: www.sparctraining.nl

Studiewebsite, ook voor patiënten: www.sparcstudie.nl

- Studiedocumenten: SOP, CRF's, handleiding Castor
- Patiënteninformatie brochures RT vs RTBT
- Studievoortgang

Schema studie

Interventie

vs

Optimale CAU



+



RT&BT



N= 110

(55 RT en 55 RT&BT)



N= 110

(55 RT en 55 RT&BT)

Stratificatie: per centrum: wel/geen partner en RT vs RT& BT

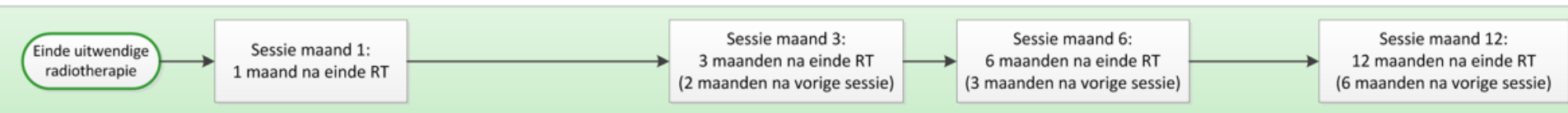
Interventie: RT&BT vs RT alleen



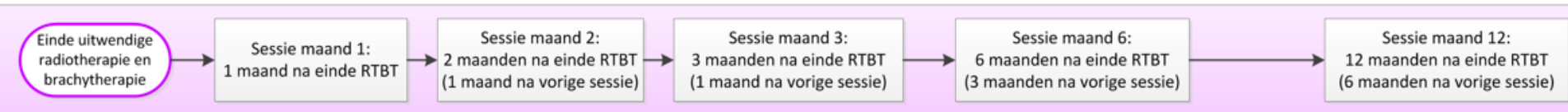
Interventie



Alleen uitwendige radiotherapie (RT)*



Uitwendige RT én brachytherapie (RTBT)*



*De behandeling van deelnemers aan de SPARC studie kan, naast radiotherapie, ook hebben bestaan uit bijv. chirurgie of chemotherapie, maar omdat de vorm van radiotherapie (RT of RTBT) het pad van een patiënte in de SPARC studie bepaalt, wordt in dit overzicht alleen de radiotherapie aangehaald.

Status 21-1-2019:

- Per centrum 2 verpleegkundigen getraind, uitgebreide landelijke training 5 dagen plus terugkomdagen
- Juni 2018 studie gestart in 1e centrum
- Alle centra geactiveerd
- 15 patienten gerandomiseerd

