

SKION-EpSSG-RMS 2005 een protocol voor niet gemetastaseerd rhabdomyosarcoom

Gepubliceerd: 24-08-2006 Laatste bijgewerkt: 14-05-2024

Tijdens het onderzoek zullen twee randomisatie vragen worden beantwoord. Beide randomisatievragen betreffen de hierboven beschreven hoog risicogroep (HRG). Randomisatie vraag 1: Leidt het toevoegen van Doxorubicine aan de eerste 4 chemotherapiekuren...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Wekedellenneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON29994

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

SKION-EpSSG-RMS 2005

Aandoening

- Wekedellenneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

dwarsgestreepte spiercel tumor, Rhabdomyosarcoom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: niet gemetastaseerd rhabdomyosarcoom

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt van beide randomisaties is EFS.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten zijn Overall Survival, Progression Free Survival, Response Rate (RR) en toxiciteit.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

In Nederland krijgen jaarlijks ongeveer 20 kinderen een rhabdomyosarcoom (RMS), een typische tumor van de kinderleeftijd, die met een aandeel van 6% van het totale aantal maligniteiten op de kinderleeftijd, de meest frequent voorkomende weke delen tumor is. De prognose van kinderen met een niet gemetastaseerd RMS is enorm verbeterd door een geprotocolariseerde multidisciplinaire behandeling waarbij chemotherapie, chirurgie en radiotherapie een belangrijke rol spelen. In verschillende (inter)nationale studies is de overleving sinds de jaren 70 verbeterd van ca. 25% naar gemiddeld 70% op dit moment.

Ongeveer 50% van de totale groep kinderen met een RMS heeft ongunstige prognostische factoren. Daarmee behoren zij tot de zogenaamde hoog risico groep (HRG). Voor hen bedraagt de overleving echter slechts 50%. Voor deze groep kinderen moet gezocht worden naar nieuwe therapieën om de prognose te verbeteren.

De standaard chemotherapeutische behandeling voor deze groep bestaat uit 9 maal een chemotherapiekuur bestaande uit een combinatie van Ifosfamide, Vincristine en ActinomycineD (IVA). Patiënten in de HRG komen in de voorgestelde studie in aanmerking voor twee achtereenvolgende randomisaties:

De eerste randomisatie betreft het al dan niet toevoegen van Doxorubicine aan de eerste 4 IVA-kuren. Het betreft hier dus een intensivering van de standaard therapie met een middel dat als single drug uitermate effectief is gebleken bij het RMS (respons rate [RR] van 65% in een up-front window setting).

De tweede randomisatievraag betreft het al dan niet toevoegen van een

onderhoudstherapie aan HRG patiënten die na de standaard therapie in complete remissie zijn. De verwachting is dat dit gaat om ongeveer 80% van alle patiënten in de HRG-groep. Het idee van het toevoegen van een onderhoudsbehandeling is gebaseerd op een Duitse studie bij kinderen met een gemetastaseerd RMS, waarbij in een center based randomisatie, de toevoeging van een onderhoudstherapie aan de standaard therapie effectiever bleek dan de toevoeging van hoge doses chemotherapie met stamcel rescue (event free survival [EFS] respectievelijk 50% en 20%). De totale duur van de onderhoudstherapie beslaat een half jaar. De onderhoudstherapie bestaat uit een dagelijkse orale gift cyclofosfamide (een middel dat als orale drug bewezen effectief is gebleken in RMS). Daarnaast krijgen de patiënten wekelijks op dagbehandelingsbasis een intraveneuze gift Vinorelbine, waarbij er telkens na elke 3 giften een week rust is, zodat de patiënten in totaal 18 giften Vinorelbine krijgen. Vinorelbine lijkt een veelbelovend middel in de behandeling van RMS aangezien het in zwaar voorbehandelde patiënten een RR liet zien van 30-50%.

Beide randomisatievragen zijn onderdeel van een Pan-Europese studie waar ook enkele niet Europese landen aan mee doen. De Nederlandse kinderoncologische centra hebben besloten hun patiënten te includeren in deze Europese studie (besluit Stichting Kinderoncologie Nederland [SKION] d.d. 9 september 2005).

Doel van het onderzoek

Tijdens het onderzoek zullen twee randomisatie vragen worden beantwoord. Beide randomisatievragen betreffen de hierboven beschreven hoog risicogroep (HRG).

Randomisatie vraag 1: Leidt het toevoegen van Doxorubicine aan de eerste 4 chemotherapiekuren tot een betere overleving van patienten in de hoog risico groep? (intensiveringsvraag)

Randomisatie vraag 2: Leidt de toevoeging van een onderhoudstherapie aan HRG patienten die na de standaard therapie in complete remissie zijn tot een betere overleving?

Onderzoeksopzet

Observationeel gerandomiseerd onderzoek

Onderzoeksproduct en/of interventie

Randomisatie 1: in de interventie groep wordt Doxorubicine aan de eerste 4 IVA-kuren toegevoegd. Per IVA-kuur krijgt de patient 2 giften Doxorubicine in een dosering van 30 mg/m² per gift op dag 1 en 2 van de IVA-kuur. De controle groep krijgt de standaard IVA-kuur. Randomisatie 2: De totale duur van de onderhoudstherapie beslaat een half jaar. De interventie groep krijgt een onderhoudstherapie bestaande uit een dagelijkse orale gift

cyclofosfamide 25 mg/m² gedurende in totaal 24 weken. Daarnaast krijgen de patiënten in de interventie groep wekelijks een intraveneuze gift Vinorelbine 25 mg/m², waarbij er telkens na elke 3 giften een week rust is, zodat de patiënten in totaal 18 giften Vinorelbine krijgen. De controle groep krijgt na de standaard therapie geen onderhoudstherapie

Inschatting van belasting en risico

Het IVA-Doxorubicine regimen is gepilot en liet in de beoogde combinatie een RR zien van 84% met een acceptabele toxiciteit. Deze intensivering van de therapie zal mogelijk leiden tot een frequenter optreden van infecties en een hogere transfusie behoefte. Patiënten zullen dientengevolge mogelijk meer dagen in het ziekenhuis verblijven. De kans dat de toevoeging van Doxorubicine in de hier gebruikte dosering aanleiding geeft tot cardiotoxiciteit is laag. Bovendien wordt de hartfunctie protocolair gemonitord. Gezien de matige prognose van deze patiëntengroep en de mogelijk te behalen winst in overleving lijken deze mogelijke nadelige gevolgen acceptabel.

De combinatie van Vinorelbine en Cyclofosfamide is gepilot in een fase 2 studie en bleek goed te verdragen, met in zwaar voorbehandelde patienten een RR van 38%. Het is een poliklinische behandeling die zoals gezegd goed te verdragen is en geen belangrijke risico's met zich meebrengt voor een patiënten groep die mogelijk een winst in overleving kan behalen bij een op dit moment matige prognose.

Contactpersonen

Publiek

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
1105 AZ Amsterdam
NL

Wetenschappelijk

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
1105 AZ Amsterdam
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)

Adolescenten (16-17 jaar)

Kinderen (2-11 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Patienten met een PA bewezen rhabdomyosarcoom

Geen aanwijzingen voor metastases

Leeftijd 6 maanden - 21 jaar

Behorend tot de hoog risico groep

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Voorafgaande behandeling met uitzondering van de initiële chirurgie

Pre-existente ziekten die behandeling onmogelijk maken

Voorafgaande mailgniteiten

Onderzoekopzet

Opzet

Fase onderzoek: 3

Type: Interventie onderzoek

Onderzoeksmodel: Parallel

Toewijzing: Gerandomiseerd

Blindering:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	10-08-2006
Aantal proefpersonen:	50
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Doxorubicine
Generieke naam:	Adriamycine
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Endoxan
Generieke naam:	Cyclofosfamide
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Navelbine
Generieke naam:	Vinorelbine
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2005-000217-35-NL
CCMO	NL11925.018.06

Resultaten

Einddatum onderzoek: 31-12-2017

Totaal aantal deelnemers: 98

Samenvatting resultaten

Trial is ongoing in other countries