

Een internationaal, multicenter, gerandomiseerd fase 2 onderzoek: behandeling van kinderen en volwassenen met een recidief of refractair rhabdomyosarcoom met de combinatie van Vincristine en Irinotecan met of zonder Temozolomide, VIT-0910

Gepubliceerd: 10-06-2011 Laatste bijgewerkt: 28-04-2024

1. Bepalen response rate in patiënten met recidief RMS voor beide behandelarmen (VI en VIT) 2. Respons duur, tijd tot tumorprogressie, tijd tot falen therapie en overall survival voor beide behandelarmen (VI en VIT)

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

Samenvatting

ID

NL-OMON47843

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

VIT-0910

Aandoening

- Wekedellenneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

Kwaadaardige gezwellen van dwarsgestreepte spierweefsel, Rhabdomyosarcomen

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Centre Oscar Lambret

Overige ondersteuning: Stichting 'GO4Children'

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Gerandomiseerd fase II studie, Irinotecan, Rhabdomyosarcoom, Temozolomide

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Proportie patienten met een gedocumenteerde complete of partiele tumor respons na de eerste 2 chemotherapiekuren, bevestigd met een 2e respons meting verricht 4-5 weken na de eerste meting

Secundaire uitkomstmaten

Duur van tumor respons: tijd verstreken van eerste documentatie van objectieve tumorrespons tot de eerste objectieve of klinische documentatie van progressie.

Tijd tot falen van behandeling: tijd verstreken van eerste chemotherapeutische behandeling tot eerste documentatie van tumor progressie, tot discontinuering van studie medicatie voor 1 jaar, of overlijden.

Tijd tot tumorprogressie: tijd vanaf de eerste chemotherapeutische behandeling tot de datum van de eerste objectieve of klinische documentatie van tumorprogressie of dood door enige reden.

Overall survival: tijd vanaf de eerste chemotherapeutische behandeling tot de

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Het rhabdomyosarcoom (RMS) is de meest voorkomende weke delen tumor op de kinderleeftijd waarbij zich in Nederland zo'n 20 nieuwe casus per jaar presenteren. De piekincidentie ligt bij jonge kinderen <5 jaar. Ongeveer 85% van de kinderen met een RMS presenteert zich met gelokaliseerde ziekte. De 3 jaar event free survival van patienten die een complete remissie bereiken is 64%.

Ongeveer 35% van de patienten krijgt een relapse, waarbij er op dit moment geen standaard therapie voor deze situatie beschikbaar is. Progressie van ziekte tijdens neoadjuvante chemotherapie is weinig frequent (<5%); ook in deze situatie is er geen standaard salvage therapie. Patienten met een recidief hebben meestal een locoregionaal recidief (76%), terwijl de minderheid een geïsoleerd recidief op afstand heeft (15%). Overleving in geval van een recidief wordt bepaald door verschillende factoren, waarvan de belangrijkste de volgende zijn: type recidief, wel of niet eerdere radiotherapie, tijdstip van recidief, en grootte van de initiële tumor. Drie jaars overleving na een geïsoleerd lokaal recidief is ongeveer 50%, terwijl dit slechts 14% is na een recidief op afstand. Dit betekent dat er een grote behoefte bestaat aan nieuwe effectieve chemotherapeutica en 'targeted' medicijnen voor de systemische behandeling van rhabdomyosarcomen.

Een andere belangrijke factor voor de genezingskans is de mogelijkheid om effectieve lokale therapie toe te passen in geval van een recidief. Daar de meeste patienten reeds radiotherapie hebben gehad is er veelal geen mogelijkheid om radiotherapie voor een 2e maal in te zetten en geldt dat lokale therapie daarmee alleen maar kan bestaan uit radicale chirurgie. Om radicale chirurgie mogelijk te maken is het veelal belangrijk dat de tumor kleiner wordt; dit is de reden dat volumeafname van de tumor als belangrijkste eindmaat is gekozen voor de effectiviteit van de therapie.

De combinatie Vincristine-Irinotecan is een aantrekkelijke therapeutische optie gezien de bewezen effectiviteit van de combinatie van deze middelen in naïeve en recidief patienten. Temozolomide potentieert de cytotoxiciteit van Irinotecan en heeft een toxiciteits profiel dat weinig overlap toont met irinotecan of vincristine. In preklinische studies (xenograft modellen van oa. rhabdomyosarcoom) werden complete responses gezien na combinaties van niet curatieve doses van deze middelen hetgeen therapeutische synergie suggereert. In achtereenvolgende pediatrie fase I trials werden de dose limiting toxicities en maximum tolerated dose van temozolomide en de combinatie van irinotecan, temozolomide en vincristine vastgesteld. De vraag is nu wat de effectiviteit is van de toevoeging van temozolomide (T) aan de combinatie

vincristine-irinotecan (VI).

Doel van het onderzoek

1. Bepalen response rate in patiënten met recidief RMS voor beide behandelarmen (VI en VIT)
2. Respons duur, tijd tot tumorprogressie, tijd tot falen therapie en overall survival voor beide behandelarmen (VI en VIT)

Onderzoeksopzet

Internationale open-label, gerandomiseerde multicenter fase II studie van VIT en VI voor de behandeling van patiënten met een recidief rhabdomyosarcoom.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten worden gerandomiseerd waarbij de helft de standaardarm (VI) krijgt: combinatie van Vincristine (intraveneus op dag 1 en dag 8) met Irinotecan (intraveneus van dag 1 tot en met 5). De andere helft krijgt de standaardarm met daaraan toegevoegd oraal Temozolomide (op dag 1 tot en met 5) (VIT). Beide armen worden in dagbehandelingssetting gegeven. Als diarree profylaxe bij Irinotecan zal volgens de internationale richtlijnen cefixim worden voorgeschreven vanaf dag -2 t/m dag 7.

Inschatting van belasting en risico

De combinatie Vincristine-Irinotecan wordt nu al regelmatig buiten studieverband ingezet in situaties van recidief rhabdomyosarcoom waarbij standaard therapieën gefaald hebben. Deze combinatie wordt dan gekozen op basis van verwachte effectiviteit en het bijwerkingen profiel, waarbij met name weinig beenmergsuppressie gezien wordt. Belangrijke bijwerking van Irinotecan is diarree, waarbij de kans hierop in belangrijke mate kleiner wordt bij gebruik van cephalosporine profylaxe. Indien diarree toch optreedt kan dit vaak redelijk bestreden worden met loperamide.

Toevoeging van Temozolomide aan Vincristine en Irinotecan werd in eerdere studies redelijk verdragen waarbij temozolomide kan leiden tot beenmergsuppressie, met mogelijke noodzaak tot bloedtransfusies en risico op infectiologische complicaties.

Genoemde middelen kunnen aanleiding geven tot misselijkheid; met profylactisch gebruik van anti-emetica is dit in het algemeen goed onder controle.

Contactpersonen

Publiek

Centre Oscar Lambret

rue Frédéric Combemale 3
Lille Cedex BP 307 - 59020
FR

Wetenschappelijk

Centre Oscar Lambret

rue Frédéric Combemale 3
Lille Cedex BP 307 - 59020
FR

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)
Adolescenten (16-17 jaar)
Volwassenen (18-64 jaar)
Kinderen (2-11 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- Histologisch of cytologisch bevestigde diagnose van rhabdomyosarcoom
- Recidief of progressieve ziekte (na eerdere response op chemotherapie)
- Meetbare lesies (in 3D door CT of MRI)
- Leeftijd >6 maanden en ≤ 50 jaar oud
- Performanse status (Karnofsky of Lansky, afhankelijk van de leeftijd) $\geq 70\%$
- Leeftijdsverwachting ≥ 12 weken
- Voldoende BM-, nier- en leverfunctie (zie protocol)
- Voor vruchtbare patienten geldt: contraceptie verplicht

- Getekend Informed consent door patient en/of wettelijk vertegenwoordigers (afhankelijk van de leeftijd van de patient)

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Andere maligniteiten (primair of secundair)
- Andere anti-kanker behandeling
- Zwangerschap of borstvoedend
- Zeldzame erfelijke galactose intolerantie, Lapp lactase deficientie of glucose-galactose malabsorptie
- Neuromusculaire afwijkingen (bijv. Charcot-Marie Tooth)
- Gelijktijdig voorkomen van ongecontroleerde ziekte of infectie
- Gelijktijdig gebruik van enig EIAC, rifampicin, voriconazole, itraco-nazole, ketoconazole of aprepitant
- Eerdere Irinotecan of temozomolide behandeling
- Radiotherapie of Immunosuppressieve chemotherapie in de afgelopen 3 weken (zie protocol voor details)

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	05-10-2012
Aantal proefpersonen:	12
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Irinotecan
Generieke naam:	Irinotecan HCl-trihydraat
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Temodal
Generieke naam:	Temozolomide
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Vincristine
Generieke naam:	Vincristinesulfaat
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-06-2011
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-10-2011
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-03-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-07-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-07-2017

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-05-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-12-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-04-2019
Soort:	Amendement
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	EUCTR2010-023135-42-NL
ISRCTN	ISRCTN66172474
CCMO	NL36401.018.11