

Een fase II studie naar de combinatie van gemcitabine en 131I-MIBG bij kinderen met een recidief of progressief neuroblastoom

Gepubliceerd: 02-07-2009 Laatste bijgewerkt: 11-05-2024

De primaire doelstelling is het vaststellen van de antitumor effectiviteit en veiligheid van de behandeling met de combinatie van gemcitabine en 131I-MIBG bij kinderen met een recidief of progressief neuroblastoom.

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

Samenvatting

ID

NL-OMON39557

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

MIBG-Gem studie

Aandoening

- Wekedelenneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

neuroblastomen bij kinderen

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W, collectebusfondsen

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: 131I-MIBG, gemcitabine, kinderen, neuroblastoom

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De response rate van de combinatie van gemcitabine met 131I-MIBG (MIBG-gem) in kinderen met recidief of progressief neuroblastoom. De response rate wordt per stratum beschreven: MIBG voorbehandeld en MIBG-naïef. De duur van de respons zal worden beschreven, de tijd tot progressie van ziekte en de overleving.

Het karakteriseren van veiligheid en bijwerkingen profiel van de combinatie behandeling.

Secundaire uitkomstmaten

geen

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Tumoren bij kinderen zijn relatief zeldzaam en neuroblastoom vormen 10% van het totale aantal tumoren op de kinderleeftijd. Neuroblastomen kunnen zich presenteren in verschillende stadia, waarbij stadium IV boven de leeftijd van 1 jaar het meeste voorkomt. Deze vorm wordt in Nederland 25x per jaar gediagnosticeerd. Met de huidige behandeling geneest ongeveer 70% van alle kinderen met kanker, maar nog steeds is kanker de voornaamste doodsoorzaak door ziekte op de kinderleeftijd. Voor het neuroblastoom stadium IV ligt het genezingspercentage ondanks intensieve behandeling beduidend lager: slechts 30-40% overleeft 5 jaar. De uitkomst van recidief en refractair neuroblastoom is <5%. Onderzoek naar potentieel effectieve nieuwe geneesmiddelen of combinaties daarvan is noodzakelijk om de genezingskans van kinderen met een neuroblastoom te verbeteren.

In dit onderzoek willen wij de combinatie van gemcitabine met 131I-MIBG bestuderen in kinderen met een recidief of progressief neuroblastoom. De kinderen worden verdeeld in 2 strata: MIBG voorbehandelde en MIBG naïeve

kinderen.

Gemcitabine is een middel (anti-metaboliët) dat in de huidige behandelingsprotocollen van neuroblastoom nog niet voorkomt. De effectiviteit van gemcitabine in solide tumoren is uitgebreid aangetoond in volwassen tumoren. Tevens is bekend dat gemcitabine een radiosensitiserend effect heeft, reden waarom het gecombineerd wordt met radiotherapie in de behandeling van bepaalde tumoren in volwassenen. Uitgebreid preklinisch onderzoek heeft aangetoond dat gemcitabine als monotherapie effectief is in neuroblastoma cellijnen. In fase I studies met gemcitabine die verricht zijn met kinderen werd het middel goed verdragen. De maximaal getolereerde dosering van gemcitabine single agent in kinderen met solide tumoren bedraagt 1200 mg/m²/dosering (3 weken achtereen, 1 week rust). De doseringen waarmee radiosensitiserende werking wordt bereikt, liggen veel lager dan de MTD. In de combinatiebehandeling met 131I-MIBG is daarom gekozen voor een uitgangsdosering van 375 mg/m²/dosering. Zie ook onderzoeksopzet.

131I-MIBG monotherapie is een gestandaardiseerde, effectieve behandeling die zowel upfront als in recidief neuroblastoom gebruikt wordt met response rates in recidief setting van 10-43%. Gezien de radiosensitiserende werking van gemcitabine en het gunstige bijwerkingenprofiel is het gerechtvaardigd verder onderzoek te doen naar het effect van gemcitabine in combinatie met 131I-MIBG behandeling.

Doel van het onderzoek

De primaire doelstelling is het vaststellen van de antitumor effectiviteit en veiligheid van de behandeling met de combinatie van gemcitabine en 131I-MIBG bij kinderen met een recidief of progressief neuroblastoom.

Onderzoeksopzet

Deze multicenter studie wordt uitgevoerd in samenwerking met de Duitse kinderoncologen die gegroepeerd zijn in de GPOH (Gesellschaft of Pediatriche Oncologie Und Hematologie) in 10-12 verschillende centra in Nederland, Duitsland en Hong-Kong. Het is een eenarmige studie met een 2-stage design waarbij stopregels opgesteld zijn voor zowel effectiviteit als toxiciteit. De uitgangsdosering gemcitabine is 375 mg/m². Na behandeling van de eerste 6 patienten op dit dose-level, zal er een safety analyse plaatsvinden. Indien 2 of meer patienten dose-limiting toxicity ervaren, zal de studie gestopt worden of worden geamendeerd (doseringaanpassing, interval aanpassen). Indien dit niet het geval is, zal het cohort worden uitgebreid naar 19 patienten. Na behandeling van 19 patienten op dit dose-level zal er een interim analyse plaatsvinden waarna er, indien er intermediate respons is en geen ernstige toxiciteit, verder gegaan zal worden met een hogere dosis gemcitabine (500 mg/m²). Indien er voldoende responses en er is acceptabele toxiciteit bij interim analyse, dan zal de studie voortgaan met de uitgangsdosering gemcitabine (375 mg/m²) tot een aantal van 47 patiënten. Indien er doorgegaan

is met de hogere dosering gemcitabine, zal er na de behandeling van de eerste 6 patienten op dit dose-level een safety analyse volgen en indien de dosering verdragen wordt, na 19 patiënten een tussentijdse analyse gedaan worden. De patiënten aantallen worden gebalanceerd per stratum (wel/geen eerdere behandeling gehad met 131I-MIBG), zodat de inclusie gecontinueerd wordt totdat een minimum aantal patienten per stratum geïncludeerd is (minimaal 6 in elk stratum bij 19 patienten, minimaal 14 bij 47 patienten). (zie protocol voor schema van design en details van berekeningen).

Onderzoeksproduct en/of interventie

De combinatie behandeling bestaat uit gemcitabine 375 mg/m² IV in 30 minuten, gevolgd door 131I-MIBG 444 Mbq/kg IV over 1 uur op dag 1 van een cyclus van 28 dagen. Op dag 8 wordt gemcitabine 375 mg/m² IV in 30 minuten gegeven. Voor de toediening van 131I-MIBG op dag 1 zal het kind worden opgenomen op de afdeling nucleaire geneeskunde, alwaar het kind gedurende 3-5 dagen geïsoleerd verpleegd wordt. Ouders mogen wel bij het kind zijn, maar zij worden verzocht bepaalde voorzorgsmaatregelen in acht te nemen (vanwege 'besmettingsgevaar'). Op dag 8 wordt de gemcitabine op de dagbehandeling gegeven, waarna het kind naar huis gaat. Na 1 cyclus wordt de respons beoordeeld. Als de patient baat heeft bij de therapie en deze wordt goed verdragen, dan kan de combinatie behandeling gecontinueerd worden tot een maximum van 6 kuren.

Inschatting van belasting en risico

De behandeling omvat 1-2 x 3-5 dagen verblijf op de afdeling van de nucleaire geneeskunde in verband met de MIBG-behandeling en 2x een halve dag op de dagbehandeling. Extra ziekenhuisbezoek kan nodig zijn in verband met tumor evaluaties.

Uitgangssituatie: lichamelijk onderzoek, tumormeting, bloedafnames, urine sparen

Tijdens behandeling: bloedafnames, chemotherapie

Follow-up: tumormeting en bloedafnames.

Algemene risico's tav chemotherapie: misselijkheid, braken, daling witte bloedcellen en bloedplaatjes.

Contactpersonen

Publiek

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9

Amsterdam 1105 AZ

NL

Wetenschappelijk

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
Amsterdam 1105 AZ
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)

- recidief of progressief neuroblastoom
- leeftijd van 1 tot 18 jaar
- meetbare of evalueerbare laesies
- aanwezig voor voldoende uptake van MIBG in skelet of weke delen
- goede algemene conditie (lansky score > 70)
- goede orgaanfunctie
- levensverwachting > 6 weken
- laatste behandeling minimaal 3 weken geleden (1 week indien vincristine, 6 weken indien therapie nitrosureumderivaten bevat); of 6 maanden indien autologe stamcel transplantatie is verricht
- ondertekend informed consent

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen

(Exclusiecriteria)

- gelijktijdige andere anti-tumor behandeling
- symptomatische hersenmetastasen
- contra-indicatie voor isolatie
- overgevoeligheid voor gemcitabine

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	15-03-2011
Aantal proefpersonen:	16
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	131I-Metaiodobenzylguanidine
Generieke naam:	131I-Metaiodobenzylguanidine
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	gemcitabine
Generieke naam:	gemcitabine
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-07-2009
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-12-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-03-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-06-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-04-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-05-2015
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	EUCTR2007-007974-45-NL
CCMO	NL20757.018.08