

Fase III studie naar het effect van gelijktijdige en adjuvante temozolomide chemotherapie bij graad III gliomen zonder 1p/19q verlies

Gepubliceerd: 24-04-2007 Laatste bijgewerkt: 17-01-2025

PRIMAIRE DOELEN vaststellen of bij graad III gliomen zonder gecombineerd 1p/19q verlies - het dagelijks geven van temozolomide chemotherapie gedurende de bestraling de overleving verbetert- het geven van temozolomide na afloop van de bestraling de...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Zenuwstelselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd NEG
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON41635

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

EORTC 26053-22054

Aandoening

- Zenuwstelselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd NEG

Synoniemen aandoening

anaplastische gliomen zonder 1p/19q deletie, graad II gliomen zonder 1p/19q deleties

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: European Organisation for Research in Treatment of Cancer (EORTC)

Overige ondersteuning: EORTC/MSD, Merck Sharp & Dohme (MSD)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: 1p/19q intact, graad III gliomen, radiotherapie, temozolomide

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

totale overleving zoals gemeten vanaf randomisatie (sectie 8.2.1.1, pagina 38)

Secundaire uitkomstmaten

progressie vrije overleving, neurologische progressie vrije overleving zoals vastgesteld met de WHO Performance status, cognitie zoals vastgesteld met de Mini Mental Status Examination (MMSE) en middels een verkorte neuropsychologische testbatterij, toxiciteit van de behandeling (zie hoofdstuk 7) en kwaliteit van leven zoals vastgesteld met de EORTC QOL C30 questionnaire en de Brain Cancer Module (hoofdstuk 10, hoofdstuk 8).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Jaarlijks worden in Nederland bij zo'n 1000 patiënten een glioom gediagnostiseerd, bij zo'n 20% gaat het om een graad III tumor. De mediane overleving van deze patiënten varieert tussen de 2 en 6 jaar, afhankelijk van prognostische factoren. De gebruikelijke behandeling van deze tumoren bestaat uit radiotherapie, alhoewel chemotherapie steeds vaker en steeds vroeger in de behandeling wordt ingezet. In principe is de prognose van deze patiënten op termijn infaust.

In recent onderzoek is gebleken dat adjuvante PCV chemotherapie de overleving van nieuw gediagnostiseerde graad III gliomen zowel met als zonder 1p/19q deleties niet verbetert, maar wel de progressie vrije overleving. Ook is daarbij gebleken dat de aanwezigheid van 1p/19q deleties de belangrijkste prognostische factor voor overleving bij deze patiënten is. De mediane overleving van de patiënten zonder 1p/19q deleties is gebleken 2 a 3 jaar te zijn, voor patiënten met 1p/19q deleties 6-7 jaar.

Ook is uit ander onderzoek gebleken dat gelijktijdige en adjuvante temozolomide

chemotherapie bij graad IV gliomen, het glioblastoma multiforme, de progressie-vrije en overall overleving verbetert. Dit was vooral het geval bij patiënten met tumoren waarbij er methylering van het promotor gen van MGMT aanwezig was, waardoor deze tumoren geen alkyltransferase (een belangrijk resistentie eiwit tegen alkyliserende en methylerende cytostatica zoals temozolomide) kunnen maken. Het is door de opzet van deze studie niet vast te stellen welk deel van de behandeling de overleving gunstig beïnvloedt: de fase met gelijktijdige radio-chemotherapie, de adjuvante fase dan wel beide. Het is belangrijk om dat vast te stellen, dit kan mogelijk de behandelingsduur belangrijk verkorten.

Op grond van deze studies rijst de vraag of gelijktijdige en adjuvante temozolomide chemotherapie ook de overleving bij graad III gliomen (anaplastische astrocytomen, anaplastische oligoastrocytomen, anaplastische oligodendrogliomen) verbetert. Gezien het grote verschil in prognose is er voor gekozen om separate studies te ontwikkelen voor tumoren met en zonder gecombineerd 1p/19q verlies. In deze studie bij patiënten zonder gecombineerd 1p/19q verlies zal ook getracht worden om vast te stellen of het verlengen van de progressie-vrije overleving gunstige effecten heeft op het functioneren van de patiënt.

Naar verwachting zal deze studie leiden tot het vaststellen of gecombineerde chemo-radiotherapie ook bij nieuw gediagnostiseerde graad III gliomen zonder 1p/19q verlies geïndiceerd is. Op dit moment wordt door verschillende instituten deze patiëntengroep wisselend behandeld, zowel met of zonder temozolomide chemotherapie, beide worden momenteel als standaard behandeling gezien. Het is daarom van groot belang dat duidelijkheid wordt verkregen over de effectiviteit van de toevoeging van temozolomide bij deze tumoren.

De duur van de adjuvante behandeling is in deze studie gezet op 12 maanden. Dit is enerzijds een keus die gebaseerd op de gegroeide klinische praktijk in veel centra (hoewel veel anderen 6 maanden gebruiken), anderzijds beoogt deze duur een maximaal effect op de progressie-vrije overleving vast te stellen.

Doel van het onderzoek

PRIMAIRE DOELEN

vaststellen of bij graad III gliomen zonder gecombineerd 1p/19q verlies

- het dagelijks geven van temozolomide chemotherapie gedurende de bestraling de overleving verbetert
- het geven van temozolomide na afloop van de bestraling de overleving verbetert

SECONDAIRE DOELEN

bij graad III tumoren zonder gecombineerd 1p/19q verlies

- vaststellen of met het geven van temozolomide de progressievrije overleving toeneemt
- vaststellen van de veiligheid van gecombineerde chemo-radiotherapie,

inclusief het optreden van eventuele late effecten op de cognitie
- het vaststellen wat de effecten van gelijktijdige en adjuvante temozolomide chemotherapie op de kwaliteit van leven zijn

(pagina 17)

Onderzoeksopzet

Gerandomiseerde fase III studie met 2 x2 design, waarbij gerandomiseerd wordt tussen

- radiotherapie met verdere behandeling (en eventueel temozolomide) bij progressie
- radiotherapie met gelijktijdige temozolomide chemotherapie
- radiotherapie met adjuvante temozolomide chemotherapie
- radiotherapie met zowel gelijktijdige en adjuvante temozolomide chemotherapie

(hoofdstuk 4, pagina 20)

Onderzoeksproduct en/of interventie

voor alle patiënten: radiotherapie op het tumor gebied tot een dosis van 60 Gy in 30 fracties
voor patiënten die gerandomiseerd worden voor gelijktijdige temozolomide chemotherapie: dagelijks 75 mg/m² gedurende de radiotherapie inclusief in de weekends, met cotrimoxazol als PCP profylaxe voor patiënten die gerandomiseerd worden voor adjuvante temozolomide chemotherapie: 12 kuren met 150-200 mg/m² temozolomide dag 1-5 elke vier weken.

(hoofdstuk 5)

Inschatting van belasting en risico

De behandeling die onderzocht wordt is momenteel standaard behandeling bij het glioblastoma multiforme, de meest voorkomende hooggradige hersentumor bij volwassenen. Gecombineerde chemo-radiotherapie wordt door sommige Nederlandse centra ook voor de thans onderzochte doelgroep met graad III tumoren gebruikt.

De voornaamste risico's van temozolomide chemotherapie bestaan uit myelosuppressie met trombopenie en leukopenie als gevolg. Bij gecombineerde chemo-radiotherapie met dagelijks temozolomide zijn pneumocystis carinii infecties waargenomen, derhalve is profylaxe met cotrimoxazol geïndiceerd.

Het is onbekend of op langere termijn de combinatie van radiotherapie met temozolomide leidt tot een toename van laattijdige leukoencefalopathiën met het vaker optreden van cognitieve stoornissen. Het onderzoek hiervan is een van de doelstellingen van deze studie.

Het vervolg schema dat gehanteerd wordt binnen de context van deze studie kan als standaard worden beschouwd voor deze patiënten categorie (hoofdstuk 6)

Contactpersonen

Publiek

European Organisation for Research in Treatment of Cancer (EORTC)

Av E Mounier 83/11
Brussel B1200
BE

Wetenschappelijk

European Organisation for Research in Treatment of Cancer (EORTC)

Av E Mounier 83/11
Brussel B1200
BE

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)

Histologisch bevestigd en nieuw gediagnostiseerd anaplastisch oligodendroglioom, anaplastisch oligoastrocytoom, of anaplastisch astrocytoom

Geen gecombineerd 1p/19q verlies

Aanwezigheid van tumor materiaal voor centrale review van 1p/19q status, pathologie en MGMT status

Operatie in de voorgeschiedenis voor een laaggradig glioom is toegestaan vermits het anaplastischerecidief histologisch is bevestigd.

WHO performance status 0-2
leeftijd 18 jaar of ouder
Start radiotherapie binnen 8 dagen van de randomisatie
Start radiotherapie binnen 7 weken van de operatie
Niet eerder met chemotherapie behandeld
Niet eerder met radiotherapie op de hersenen behandeld
Adequate beenmerg, nier en lever functie
schriftelijke informed consent

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

andere aandoeningen die met de follow-up of de behandeling interfereren
maligniteiten in de voorgeschiedenis behalve chirurgisch gecureerde carcinoma in situ van de cervix en huidkanker (met uitzondering van het melanoom).
psychologische, familiale, sociologische of geografische factoren die met de follow-up interfereren

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	30-11-2007
Aantal proefpersonen:	70
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Temodal
Generieke naam:	temozolomide
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-04-2007
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-06-2007
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-10-2007
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-12-2007
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-12-2007
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-12-2008
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-07-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-07-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-01-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-02-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-06-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-07-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-08-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	10-12-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-12-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-02-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-02-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-09-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-10-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-06-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-09-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

(Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 18-03-2022

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam
(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
EudraCT	EUCTR2006-001533-17-NL
ClinicalTrials.gov	NCT00626990
CCMO	NL14970.078.07