

Klinische studie naar doelgerichte combinatiebehandeling voor kinderen met maligne ponsgliomen

Gepubliceerd: 14-09-2010 Laatst bijgewerkt: 01-05-2024

Fase A: Primaire doel: Bepalen tolerabiliteit van gemcitabine als radiosensitizer in DIPG
Secundaire doel: Evaluatie effectiviteit van de behandeling: klinische en radiologische response rate en progression free survival
Tertiaire doel: Evaluatie van...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON44907

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

DIPG studie VUmc 01

Aandoening

- Zenuwstelselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd NEG

Synoniemen aandoening

hersenstamtumor, maligne ponsglioom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Vrije Universiteit Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Stichting Semmy

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Hersenstam, Kinderen, Pongsglioom

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Fase A: Tolerabiliteit van gemcitabine op 3 dosisniveau's (toxiciteit volgens CTCAE-4)

Fase B: Tolerabiliteit van erlotinib en everolimus op twee dosisniveau's wanneer toegevoegd aan bevacizumab-irinotecan

Secundaire uitkomstmaten

Fase A

Secundaire eindpunten: Klinische respons, respons op MRI volgens de WHO-criteria en de mediane progressievrije overleving

Tertiaire eindpunten:

- Kwaliteit van leven, gemeten via gestandaardiseerde vragenlijsten (PedsQL).
- De bijdrage van MRS aan MRI als responspredictor

Fase B

Secundaire eindpunt: Overlevingsduur vanaf moment van tumorprogressie

Tertiaire eindpunten:

- Respons op MRI volgens de WHO-criteria
- Kwaliteit van leven, gemeten via gestandaardiseerde vragenlijsten (PedsQL).
- Farmacokinetiek van erlotinib en everolimus

- De bijdrage van MRS aan MRI als responspredictor

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Kinderen met een maligne ponsglioom hebben een infauste prognose. De mediane overlevingsduur is 9 maanden en de 2-jaars overleving minder dan 10%. De afgelopen 20 jaar is de prognose onveranderd gebleven ondanks verscheidene behandelingsstudies die zijn toegepast.. Het doel van deze studie is om de effectiviteit en de veiligheid van de radiosensitizer gemcitabine met radiotherapie en een nieuwe combinatie van targeted agents te testen. De multitargeted therapy is gebaseerd op blokkade van de angiogenese, de epithelial growth factor receptor (overexpressed in DIPG) en een downstream pathway, mammalian target of rapamycin (mTOR).

De studie vindt plaats in twee fasen. Afhankelijk van de eerder gekregen behandeling en het stadium waarin de studie zich bevindt, kan een individuele patient geïncludeerd worden in fase a of fase (a en) b. Patienten wordt apart informed consent gevraagd voor een biopt. Naast de histologische diagnose, zal het weefsel ook gebruikt worden voor retrospectieve correlatie van DNA/RNA amplificatie of mutatie en eiwitexpressie en klinische respons. De afgelopen vijf jaar zijn DIPG-patienten regulier gebiopteerd in Frankrijk zonder mortaliteit en ongeveer 8% voorbijgaande morbiditeit.

Doel van het onderzoek

Fase A:

Primaire doel: Bepalen tolerabiliteit van gemcitabine als radiosensitizer in DIPG

Secundaire doel: Evaluatie effectiviteit van de behandeling: klinische en radiologische response rate en progression free survival

Tertiaire doel: Evaluatie van de kwaliteit van leven, gemeten met gestandaardiseerde vragenlijsten (PedsQL).

Fase B:

Primaire doel: Bepalen tolerabiliteit van erlotinib en everolimus toegevoegd aan bevacizumab-irinotecan, gebaseerd op 2 doseringen

Secundaire doel: Evaluatie effectiviteit van de behandeling: mediane overleving vanaf moment van tumorprogressie

Tertiaire doelen:

- Response op MRI
- Evaluatie van de kwaliteit van leven, gemeten met gestandaardiseerde vragenlijsten (PedsQL).
- Pharmacokinetiek van erlotinib en everolimus

Algemene exploratieve onderzoeksdoelen:

- Waarde van MRS vergeleken met MRI
- Translationeel onderzoek op tumorweefsel (indien informed consent gegeven wordt)
- Preomics in weefsel en bloed (indien informed consent gegeven wordt)

Onderzoeksopzet

Fase A: Niet-gerandomiseerde open-label single-arm fase I-II studie. Cohorten van drie patiënten krijgen locale radiotherapie (54Gy) met 3 oplopende doseringen gemcitabine (140-175-200mg/m²), of totdat de MTD is vastgesteld. De startdosering is 80% van de MTD bij volwassenen met GBM.

Fase B: Niet-gerandomiseerde open-label single-arm fase I-II studie bij DIPG-patiënten met progressieve ziekte. De medicijnen worden gegeven in 2-weken durende cycli. De backbone therapie bestaat uit irinotecan 125mg/m² IV and bevacizumab 10mg/kg IV 1x per 2 weken. Cohorten van drie patiënten krijgen twee oplopende doseringen van erlotinib (65-85mg/m²), of totdat de MTD is vastgesteld. De startdosering is 80% van de MTD bij kinderen. Nadat de MTD van erlotinib is vastgesteld (of erlotinib veilig is in beide doseringen) wordt everolimus toegevoegd. Cohorten van drie patiënten krijgen twee oplopende doseringen van everolimus (2-3mg/m²), of totdat de MTD is vastgesteld. De startdosering is 80% van de MTD bij kinderen. Indien geen DLT optreedt gedurende de eerste 2 kuren, worden patiënten behandeld in een expansiecohort met dezelfde dosering, totdat progressie van de ziekte optreedt of de patient overlijdt.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Bij diagnose (MRI): patiënten met een focale pontumor (en DIPG indien aparte informed consent verkregen is) worden gebiopteerd voordat de behandeling van start gaat. Chemoradiotherapie: radiotherapie start in principe binnen twee weken na diagnose, vijf keer per week met een totale stralingsdosis van 54 Gy. Gemcitabine, 140-200mg/m² IV, wordt 1 keer per week voor 6 weken gegeven. Iedere gift wordt 24 uur voor de radiotherapie gegeven. Combinatiebehandeling: Irinotecan 125mg/m² IV en bevacizumab 10mg/kg IV worden 2-wekelijks op dezelfde dag gegeven. Everolimus (2-3mg/m² PO) en erlotinib (60-85mg/m² PO) dienen dagelijks te worden ingenomen.

Inschatting van belasting en risico

Deze studie heeft, zoals gebruikelijk is in de kinderoncologie, behandelingsgerelateerde risico's, maar naar onze mening, met het oog op de infauste prognose, is dit risico te rechtvaardigen gezien de kans op verlenging van de overleving. Belangrijk is dat er ervaring is in het gebruik met alle middelen in kinderen en dat alle middelen gegeven worden in tolerabele doseringen zoals gerapporteerd in diverse fase I en II studies. Als toxiciteit

optreedt worden de doseringen verlaagd of medicatie wordt gestopt zoals beschreven staat in de algoritmes van het protocol. Het risico op biopsie gerelateerde mortaliteit is ongeveer 0,5% (bereik 0-2,6%).

Belasting. Standaard therapie voor DIPG is zes weken bestraling. In deze studie wordt tijdens bestraling een radiosensitizer toegevoegd waardoor patienten een extra dag in het ziekenhuis moeten komen. Voor de combinatiebehandeling moeten zij 1 keer in de 2 weken een ochtend naar het ziekenhuis komen voor IV toediening en bloedafname. Bovendien moeten dagelijks 1 of 2 medicijnen ingenomen worden. Anamnese en lichamelijk onderzoek worden gedurende de radiotherapie wekelijks afgenomen en gedurende de combinatiebehandeling tweewekelijks. Er wordt drie keer beeldvormende diagnostiek verricht voor responsmonitoring en er wordt 1 keer per 4 maanden kwaliteit van leven onderzoek verricht. Patienten en hun ouders worden apart om informed consent gevraagd voor het ondergaan van een biopsie (in geval van DIPG) en het afnemen van een extra buis bloed voor proteomics.

Contactpersonen

Publiek

Vrije Universiteit Medisch Centrum

De Boelelaan 1117
Amsterdam 1081 HV
NL

Wetenschappelijk

Vrije Universiteit Medisch Centrum

De Boelelaan 1117
Amsterdam 1081 HV
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)

- Leeftijd tussen de 3 en 18 jaar.
- Participatie van vruchtbare vrouwen in een zwangerschapstest
- Informed consent
- Trombocyten * $100 \times 10^9/L$ (transfusion independent)
- Absolute neutrofielen * $1.0 \times 10^9/L$
- Direct bilirubine * 1.5 x bovengrens normaalwaarde voor de leeftijd
- ALAT < 5 x bovengrens normaalwaarde voor de leeftijd
- Serum kreatinine * bovengrens normaalwaarde voor de leeftijd; Fase B: patienten met progressieve ziekte na radiotherapie

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- pilocyttaire (graad 1) astrocytomen
- Cervicomedullaire junction tumoren
- Aanwezigheid diffuse leptomeningeale ziekte
- Performance status (Lansky or Karnofsky score) van 40% of minder
- Levensverwachting van minder dan zes weken zonder therapie
- Zwanger of borstvoedend
- Andere contra-indicaties voor chemotherapie
- Neurofibromatosis type I

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:	01-04-2011
Aantal proefpersonen:	34
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Afinitor
Generieke naam:	everolimus
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	avastin
Generieke naam:	bevacizumab
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	campto
Generieke naam:	irinotecan
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	gemzar
Generieke naam:	gemcitabine
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	tarceva
Generieke naam:	erlotinib
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-09-2010
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-02-2011
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-03-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-01-2018
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	EUCTR2009-016080-11-NL
CCMO	NL29951.029.10

Resultaten

Einddatum onderzoek: 01-11-2019

Totaal aantal deelnemers: 9

Samenvatting resultaten

Trial ended prematurely