

Ewing 2008;Add-on studies: Pharmacogenomics as genetic base for response to chemotherapy in patients with Ewing sarcoma.

Gepubliceerd: 12-09-2011 Laatste bijgewerkt: 27-04-2024

Primaire doelen::Standard Risk R1: Is een gerandomiseerd onderzoek met als oogmerk te onderzoeken of het toevoegen van zoledronische zuur (en in na-amendering eveneens fenretinide) een verbetering van de event-free survival geeft bij patiënten met een...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Botstelselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON46854

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Ewing 2008;Add-on
Pharmacogenomics

Aandoening

- Botstelselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

bot-tumor, Ewing sarcoom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Stichting Kinderoncologie Nederland

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: beentumor, chemotherapie, Ewing sarcoom, maligniteit

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Overleving:

overleving (EFS, OS) van de gehele groep patienten

Kwaliteit van leven: het longitudinaal beschrijven van de kwaliteit van leven (gedurende de behandeling en daarna) en het vaststellen van de gevolgen op de kwaliteit van leven van de aanvullende behandelingen na randomisatie in R1, R2 en R3. Hoewel de R2 armen een continuering zijn van de R2 armen in Euro-Ewing 99 interfereert dit niet met de genoemde uitkomstmaten.

Waarde of Positron Emissie Tomografie: Onderzoek van de waarde van positron emissie tomografie bij het diagnostiseren en vervolgen van Ewing sarcomen.

Tijd tot het stellen van de diagnose: Onderzoek naar de invloed van het interval tussen tijdstip van presentatie en de overleving

Add-on

Pharmacogenetic studie

genetische polymorfismen gecorreleerd met response criteria

Amendement:

Randomisatie is inmiddels allen gestopt en studie is nu een registratiestudie geworden van patiënten die een reguliere behandeling ondergaan.

Secundaire uitkomstmaten

-

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Ewing 2008 is een gezamenlijk protocol van Europese en Noord-Amerikaanse Ewing sarcoma studie groepen. Het oogmerk van het protocol is het optimaliseren van de behandeling en de resultaten van patiënten met Ewing sarcomen. Het Ewing 2008 protocol is open voor alle patiënten, gediagnostiseerd met een Ewing sarcoom, met gelokaliseerde of gemetastaseerde ziekte, welke neo-adjuvante behandeling zouden kunnen ondergaan. Alle patiënten krijgen hierbij een inductie behandeling bestaande uit zes kuren vincristine, ifosfamide, doxorubicine en etoposide (VIDE). Na de vijfde kuur wordt geoordeeld over de wijze van lokale behandeling van de tumor, waarbij een voorkeur voor chirurgische behandeling, soms in combinatie met radiotherapie, bestaat. Pre-operatieve radiotherapie kan worden overwogen ter verbetering van de chirurgische mogelijkheden van anders niet chirurgisch te verwijderen tumoren. Patiënten met niet-gemetastaseerde ziekte of met longmetastasen ondergaan in principe na de zesde VIDE kuur lokale behandeling van de (primaire) tumor. Indien mogelijk moet daarbij totale resectie van de tumor plaats vinden. Het geven van post-operatieve radiotherapie is afhankelijk van de volledigheid van de resectie van de tumor en de histologische respons op de voorafgegangene chemotherapie.

Standard Risk R1

Patiënten met een histologisch goede respons (R1) (< 10% vitale tumor cellen) met niet-gemetastaseerde ziekte, worden behandeld volgens de standard risico arm en krijgen nog acht kuren chemotherapie bestaande uit vincristine, actinomycin D, en cyclophosphamide (VAC) (meisjes / vrouwen). Jongens en heren krijgen ifosfamide in plaats van cyclophosphamide (VAI). Alle patiënten in de standaard risico-arm zullen gerandomiseerd worden om wel of geen zoledronic zuur te krijgen. Hoewel het protocol voor ziet in een gelijktijdige

randomisatie met fenretinide, wordt deze randomisatie niet in deze aanvraag opgenomen, aangezien de wijze van toediening en de farmaceutische formulering nog niet bekend is. Hiertoe zal later een amendement worden ingediend.

High Risk R2Belangrijkste wijzingen zijn het sluiten van arm R2. Patiënten die in deze categorie vallen, zullen als *registratie- patiënten* worden opgenomen, waarbij het de behandelaar vrij staat om naar eigen inzicht de patiënt te behandelen. Reden voor het sluiten van de R2 arm was de zeer lange periode van rekrutering die nog nodig zou zijn. Ook wensten de partners (met name de Franse en Britse onderzoekers) de gegevens van hun deel van de studie te publiceren. Het verder openhouden van de studie zou publicatie van de patiënten van Ewing 2008 in een later stadium onmogelijk maken en zou de relevantie van de Franse en Britse gegevens ernstig compromitteren. Inmiddels is er een abstract ingediend bij de ASCO met betrekking tot de patiënten zonder longmetasen in de R2 arm (bijgevoegd). Inmiddels heb ik kennis van de voorlopige analyse van patiënten met longmetastasen en het ligt in de bedoeling in SKION verband tot en behandel advies te komen voor patiënten in de R2 categorie.

Overige wijzigingen zijn het vervallen van het initiëren van de geplande (door U niet beoordeelde) fenretinide arm, wegens het niet beschikbaar komen van dit middel. Het toestaan van langwerkend G-CSF naast het in het protocol aangegeven G-CSF. Verlenging van de studie met 1 jaar, met de mogelijkheid eerder af te breken na elke interim-analyse middels de in een vorig amendement goedgekeurde statistische methodiek. Naast administratieve gegevens. Verlenging van de inclusie periode voor nieuw gediagnostiseerde patiënten, vallend onder de R1 en R3 arm met 1 jaar. Aanpassing van de statistische paragraaf, opdat in het vervolg sprake is van een adaptive design. In het meegezonden document *amendement 06 tablle final signed* zijn alle wijzigingen tabellarisch opgenomen.

Een voor Nederland specifieke wijziging is de toevoeging van het Prinses Maxima Kinderoncologisch Centrum in Utrecht. Hier wordt echter door mij een restrictie opgelegd door het ontbreken van reguliere orthopedische ondersteuning. Derhalve zullen vanuit dat centrum alleen patiënten met Ewing sarcomen van de romp worden geïncludeerd in de studie.

Patiënten met een histologische slechte respons met niet-gemetastaseerde ziekte zullen in de R2 arm behandeld worden conform de EURO-EWING 99 studie De patiënten zullen gerandomiseerd worden over acht VAI kuren of hoge dosis chemotherapie krijgen, bestaande uit busulfan en melfalan met autologe stamcel rescue. Patiënten met longmetastasen worden eveneens volgens dit R2 behandel-schema (gerandomiseerd) worden behandeld.

Very High Risk R3

Patiënten met gemetastaseerde ziekte, te weten bot en/of andere extra-pulmonale lokalisaties; echter mogelijk wel in combinatie met pulmonale metastasen, krijgen acht kuren VIDE chemotherapie. Patiënten zullen daarna gerandomiseerd worden om door te gaan met acht kuren VAC chemotherapie of om

door te gaan met hoge dosis chemotherapie (treosulfan en melfalan) met autologe stamcel rescue gevolgd door acht kuren VAC chemotherapie. De locale behandeling van deze patiënten vindt in principe plaats na de VIDE kuren en indien mogelijk voor de hoge dosis chemotherapie met autologe stamcel rescue. Wanneer langdurige periode van immobilisatie in aansluiting aan de locale behandeling (zoals onder andere bij bekken reconstructies) kan overwogen worden om locale behandeling te laten volgen op de hoge dosis chemotherapie met autologe stamcel rescue. Afhankelijk van de klinische respons op de chemotherapie kan radiotherapie voorafgaande aan hoge dosis chemotherapie met autologe stamcel rescue en chirurgie worden overwogen. Elke vertraging tussen VIDE en hoge dosis chemotherapie met autologe stamcel rescue dient te worden overbrugd met VAC-chemotherapie kuren. Het aantal van acht VAC chemotherapie kuren dient nimmer te worden overschreden

Is het verrichten van een autologe stamceltransplantatie aanleiding tot een verbeterde overleving?

is het toevoegen van een metronomische behandeling gunstig voor de overlevingsresultaten voor gemetastaseerd patiënten?

Add-on studies:

Pharmacogenetics

Genetische polymorfismen voor enzymen betrokken bij het metabolisme van cytostatica zijn medeverantwoordelijk voor verschillen in response voor chemotherapie. Deze studie beoogt correlaties bestuderen tussen deze polymorfismen en respons van de tumor op ingestelde therapie. Op termijn zijn op basis van de verkregen mogelijk individuele behandelingschemas met hogere effectiviteit en verminderde toxiciteit te verwezenlijken.

Amendement:

Randomisatie s zijn inmiddels allen gestopt en studie is nu een registratiestudie geworden van patiënten die een reguliere behandeling ondergaan.

Doel van het onderzoek

Primaire doelen::

Standard Risk R1: Is een gerandomiseerd onderzoek met als oogmerk te onderzoeken of het toevoegen van zoledronische zuur (en in na amendement eveneens fenretinide een verbetering van de event-free survival geeft bij patiënten met een niet-gemetastaseerde vorm van Ewing sarcoom en een goede histologische respons op chemotherapie hebben vertoond.

High Risk R2: Is een gerandomiseerde studie om te onderzoeken of hoge dosis chemotherapie (busulfan-melfalan) met autologe stamcelrescue de overleving (event-free survival) van patiënten kan verbeteren bij patiënten met een niet-gemetastaseerde ziekte en een slechte histologische respons op chemotherapie of een initiële tumor met een grootte van >200ml of patiënten met long-metastasen. Patiënten in deze groep zonder longmetastasen zullen als ze

niet randomiseren voor hoge dosis chemotherapie met autologe stamcelrescue zeven VAI kuren krijgen. Patienten met longmetastasen zullen dan additioneel dan ook nog longbestraling ondergaan.

Very High Risk R3: is een gerandomiseerde studie waarin onderzocht wordt of het toevoegen van hoge dosis chemotherapie met treosulfan en melfalan gevolgd door autologe stamcelrescue aan acht kuren standaard chemotherapie de overleving (event-free survival) verbetert van patient met niet-pulmonale primair metastatische ziekte.

Secundaire doelen:

Overall survival

R1: analyse of het toevoegen van zoledronic zuur (na amendering eveneens fenretinide) de overall survival verbeterd vergeleken met het niet geven van dit middel.

R2: analyse of hoge dosis chemotherapie (busulfan- melfalan) gevolgd door autologe stamcelrescue de overall-survival verbeterd.

Toxiciteit /Veiligheid: Analyse van de toxiciteit op korte en lange termijn binnen alle risicogroepen.

Add-on studies:

Pharmacogenetics

Correleren van genetische polymorfismen en respons van de tumor op ingestelde therapie.

Amendement:

Randomisatie s zijn inmiddels allen gestopt en studie is nu een registratiestudie geworden van patiënten die een reguliere behandeling ondergaan.

Onderzoeksopzet

Registratie: * 45 dagen na diagnostisch verricht biopt.

Referentie pathologie: * 60 dagen na diagnostisch verricht biopt.

Radiol. response evaluatie: na VIDE 2 (vroegste moment) of 3 (laatste moment); na VIDE 5 (vroegste moment) or 6 (laatste moment), Voorafgaande aan hoge dosis chemotherapie, voorafgaande aan randomisatie in R1.

Na 11 kuren chemotherapie (6 VIDE + 5 VAI/VAC).

Bij stamceloogst, te weten na 3-4 kuren VIDE.

Chirurgie: na 6 VIDE kuren, bij R3 patienten voor of na hoge dosis chemotherapie en autologe stamcelrescue.

Randomisatie:

R1 en R 2: Na 6 kuren VIDE indien histologische respons bekend is.

R1 en R2: Na 6 kuren VIDE wanneer er geen indicatie is voor chirurgie.

R3: Uiterlijk na 6 VIDE kuren.

Chirurgie voor metastasen: Na 2 kuren consolidatietherapie of na hoge dosis chemotherapie

Definitieve radiotherapie: na 6 kuren VIDE gelijktijdig met consolidatie kuren; bij R3 patiënten voor of na hoge dosis chemotherapie.

Pre-operatieve radiotherapie:

Voorafgaande aan chirurgie. Post-operatieve radiotherapie: gelijktijdig met consolidatie chemotherapie. Bij patiënten die hoge dosis chemotherapie ondergaan; 8-10 weken daarna.

Quality of Life onderzoeken: Na VIDE 1 (vroegste moment) of 2 (laatste moment), na VIDE 6 (voorafgaande aan lokale behandeling), na voltooiën gehele behandeling en na 2 jaar follow-up.

Add-on

Pharmacogenetic studie

tijdens het onderzoek wordt bloed afgenomen en SNP analyse wordt verricht.

Daarna volgt correlatie met respons gegevens.

Amendement:

Randomisatie is zijn inmiddels allen gestopt en studie is nu een registratiestudie geworden van patiënten die een reguliere behandeling ondergaan.

Inschatting van belasting en risico

Patiënten worden behandeld volgens normale standaard behandelingen momenteel toegepast bij patiënten met een Ewing tumor. In relatie tot de voorgestelde studie moeten de volgende punten worden genoemd.

R1 patiënten.

Er wordt een standaard chemotherapie gegeven. Na lokale behandeling zullen 10 infusies met zoledronische zuur worden gegeven op tijdstippen dat bezoek aan de behandelende arts was voorzien. In totaal zal dit een verlenging van het tijdsbeslag van 5 a 10 uur betekenen. De medicatie zal worden gegeven via een reeds aanwezige permanente intraveneuze toegang, zodat pijn en ongenoegen minimaal zullen zijn. Bijwerkingen zullen laag frequent zijn en controle zal hierop plaats vinden. Voordeel is een mogelijke betere overleving.

R2 patiënten:

De standaard gegeven zeven kuren consolidatie chemotherapie zullen worden

vervangen door hoge dosis chemotherapie met autologe stamcel rescue. Het totaal aantal dagen van opname zal daardoor niet verschillen van de standaard arm. De bijwerkingen van hoge dosis chemotherapie kunnen uitgesprokener zijn dan de bijwerkingen van de anders gegeven chemotherapie. De risico's kunnen echter opwegen tegen de langere duur en daarbij vaak cumulerende problemen gedurende de zeven anders gegeven chemotherapie. Voordeel is mogelijk een betere overleving. .

R3 patients

Aanvullende hoge dosis chemotherapie met autologe stamcel rescue. De risico's zijn de bekende bijwerkingen / gevaren van hoge dosis chemotherapie. Voordeel is een mogelijk betere overleving in deze groep met een bekende zeer slechte kans tot overleven.

Add on: geen extra risico's

Amendement:

Randomisatie s zijn inmiddels allen gestopt en studie is nu een registratiestudie geworden van patiënten die een reguliere behandeling ondergaan.

Contactpersonen

Publiek

Stichting Kinderoncologie Nederland

Postbus 43512
Den Haag 2504AM
NL

Wetenschappelijk

Stichting Kinderoncologie Nederland

Postbus 43512
Den Haag 2504AM
NL

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 bevestigd Ewing saroom van beenweefsel of van weke delen, leeftijd < 50 jaar op het moment van biopsie

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Meer dan een cyclus met andere chemotherapie voorafgaande aan registratie

Tweede maligniteit

Zwangerschap of lactatie

Gelijktijdige behandeling in een andere klinische studie met zelfde eindpunten; studies betreffende supportive care en psycho(sociale) studies zijn derhalve toegestaan.

Omstandigheden van lichamelijke, psychische en sociale aard, die participatie onmogelijk maken

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Anders

Deelname

Nederland
Status: Werving gestopt
(Verwachte) startdatum: 18-10-2011
Aantal proefpersonen: 87
Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 12-09-2011
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 04-09-2012
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 09-04-2013
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 14-11-2013
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 17-06-2015
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 05-08-2015
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 10-06-2016

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-07-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-09-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-09-2018
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	EUCTR2008-003658-13-NL
CCMO	NL31313.018.11