

Open label, multicenter, fase 2 studie naar denosumab bij patiënten met reuscelrijke tumoren van het bot.

Gepubliceerd: 19-01-2018 Laatste bijgewerkt: 04-01-2025

Primair: Patiënten met operabele reuscelrijke tumoren:- Evalueren van patiënten bij wie operatie achterwege gelaten kan worden gedurende de studie- Evalueren van patiënten welke minder uitgebreide chirurgie kunnen ondergaan dan initieel...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Botstelselneoplasmata benigne
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON47771

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Denosumab in patiënten met reuscelrijke tumoren van het bot.

Aandoening

- Botstelselneoplasmata benigne

Synoniemen aandoening

reuscelrijke tumoren van het bot

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Leids Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W, Amgen

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Aneurysmatische botcyste, Denosumab, Reuscelgranuloom, Reuscelrijke tumoren van het bot

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Patiënten met operabele reuscelrijke tumoren:

- Proportie van patiënten bij wie operatie achterwege gelaten kan worden tijdens de studie
- Proportie van patiënten welke minder uitgebreide chirurgie kunnen ondergaan dan initieel gepland

Patiënten met inoperabele reuscelrijke tumoren (gecombineerd eindpunt)

- Ziekte controle
 - o Radiologische respons bepaald middels gecombineerde RECIST, PET, inverse Choi criteria waar beschikbaar EN/OF
 - o Geen progressie na 1 jaar (bepaald middels ziekte evaluatie arts)
- Stabiele pijnscore, gedefinieerd als * 1 punt toename op de 'ergste pijn' vraag in de Korte Pijn Vragenlijst (BPI-SF)

Secundaire uitkomstmaten

- Frequentie van adverse events, volgens CTCAE v. 4.03 criteria
- Proportie van patiënten bij wie ziekte recidiveert na denosumab behandeling gevolgd door chirurgie
- Symptomatische verbetering op EORTC Kwaliteit van Leven C30 vragenlijst en Korte Pijn Vragenlijst (BPI-SF), inclusief:

- 1) Verandering t.o.v. baseline na 1 jaar, en
 - 2) Tijd tot verbetering, en tijd tot verslechtering van pijnklachten
- Tijd tot chirurgie (voor patiënten met operabele ziekte), tijd tot recidief na chirurgie en progressie vrije overleving

Translationeel

- Systematische analyse van pathologische en moleculaire markers op tumor materiaal, inclusief evaluatie van pathologische respons na tumor resectie voor patiënten met operabele ziekte

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De huidige behandeling van reuscelrijke tumoren van het bot, zoals aneurysmale botcysten, reuscelgranulomen (oa van de kaak), osteoblastomen, fibroblastomen en chondromyoïde fibromen, omvat voornamelijk chirurgie. Nieuwe behandelmodaliteiten zijn nodig om de significante morbiditeit die gepaard gaat met deze ingrepen terug te dringen en om recidiverende ziekte te voorkomen.

Denosumab is goedgekeurd voor de behandeling van de klassieke reusceltumoren van het bot, na twee succesvolle fase 2 studies. En gezien het effect in de klassieke reusceltumoren, en de histologische aanwezigheid van osteoclastische reuscellen en expressie van RANK/RANKL in andere reuscelrijke tumoren, is er reden om aan te nemen dat er ook een effect zal zijn in de reuscelrijke benigne tumoren van het bot. Deze studie onderzoekt het effect van denosumab in patiënten met deze reuscelrijke tumoren, welke recidiveren na eerdere operatie of invaliderende chirurgie behoeven.

Doel van het onderzoek

Primair:

Patiënten met operabele reuscelrijke tumoren:

- Evalueren van patienten bij wie operatie achterwege gelaten kan worden gedurende de studie
- Evalueren van patienten welke minder uitgebreide chirurgie kunnen ondergaan dan initieel gepland

Patienten met inoperabele reuscelrijke tumoren

- Evalueren van controle van de ziekte
 - o Radiologische respons bepaald middels gecombineerd RECIST, PET, inverse Choi criteria waar beschikbaar EN/OF
 - o Aanwezigheid progressie van 1 jaar (bepaald middels ziekte evaluatie arts)
- Stabiele pijnscore, gedefinieerd als * 1 punt toename op de 'ergste pijn' vraag in de Korte Pijn Vragenlijst (BPI-SF)

Secundair:

- Evalueren van veiligheid en tolerabiliteit van denosumab in patiënten met reuscelrijke tumoren
- Evalueren van hoeveelheid recidieven na behandeling met denosumab gevolgd door chirurgie
- Evalueren van symptomatische verbetering na denosumab in patiënten met reuscelrijke tumoren
- Evalueren van 'tijd tot chirurgie'(voor patiënten met operabele ziekte), tijd tot recidief na chirurgie, en progressie vrije overleving

Translationeel onderzoek

- Systematische analyse van pathologische en moleculaire markers op tumor materiaal, inclusief evaluatie van pathologische respons na tumor resectie voor patiënten met operabele ziekte

Onderzoeksopzet

In deze open label, multicenter, fase 2 studie worden patienten met reuscelrijke tumoren van het bot welke invaliderende chirurgie behoeven of met tumoren welke rediciveren na eerdere chirurgie behandeld met denosumab.

Denosumab wordt gegeven in een dosering van 120mg subcutaan (sc) op dag 1 van elke 4 weken durende cyclus, met een oplaaddosis van 120mg sc op dag 8 en 15 van alleen de eerst cyclus.

Chirurgische resectie kan op elke gewenst moment tijdens de studie gebeuren op basis van de klinische inschatting van de onderzoeker. Voor proefpersonen die chirurgische resectie ondergaan, zal denosumab behandeling gestopt worden na chirurgie. In alle andere gevallen, kan behandeling met denosumab tot maximaal 3 jaar gecontinueerd worden, of tot het moment dat er sprake is van ziekte progressie, of de onderzoeker of sponsor adviseert behandeling te stoppen, de

proefpersoon besluit behandeling te stoppen of indien andere medicatie gestart wordt welke niet gecombineert mag worden met denosumab. Voor proefpersonen die na 3 jaar behandeling nog klinische verbetering laten zien, is continueren van behandeling mogelijk na overleg met Amgen.

Voor beoordeling van histopathologische respons en voor translationeel onderzoeksdoeleinden zal tumorweefsel, verkregen tijdens chirurgie of ten tijde van einde studie bezoek, opgevraagd worden (chirurgische samples alleen voor patienten welke chirurgie hebben ondergaan gedurende de studie).

Indien de studie nog open is, is herstart van denosumab mogelijk in patienten die eerder een respons op denosumab hebben laten zien en bij wie denosumab gestaakt is (bijvoorbeeld patienten wiens tumor recidiveert in de safety follow-up fase na operatie, of patienten die de studie hebben afgerond en welke later ziekte progressie laten zien). De beslissing om denosumab te herstarten, inclusief het toedienen van oplaaddoseringen en staken van behandeling zal per ziektegeval worden genomen, toestemming van de Sponsor is vereist. Proefpersonen moeten voldoen aan alle in- en exclusiecriteria voordat herbehandeling overwogen wordt, met als uitzondering het exclusie criterium van voorgaande behandeling met denosumab. Hetzelfde proefpersoon identificatie nummer zal opnieuw worden toegekent om bias te voorkomen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Denosumab wordt gegeven in de dosering van 120mg subcutaan (sc) op dag 1 van elke 4 wekelijkse cyclus, met een oplaaddosis van 120mg sc op dag 8 en 15 van de eerste cyclus. Maximale behandelduur is 3 jaar. Voor proefpersonen die na 3 jaar behandeling nog klinische verbetering laten zien, is continueren van behandeling mogelijk na overleg met Amgen.

Inschatting van belasting en risico

Belasting proefpersonen

- Venapunctie: mogelijk enige pijn / ongemak
- Ziekenhuisbezoek 30-45 minuten elke 4 weken (voor bloedafname, lichamelijk onderzoek, medicatie toediening)
- Invullen 2 vragenlijsten per bezoek, 5 minuten per vragenlijst. Gedurende de eerste 6 maanden á 4 weken, daarna á 12 weken.

Risico's / bijwerkingen proefpersonen

- Bijwerkingen studiemedicatie: meest voorkomende bijwerkingen (>10%) botpijn, hypocalciemie / fosfatemie, kortademigheid. Zeldzame serieuze bijwerkingen zijn: osteonecrose van de kaak, atypische femurfracturen, ernstige hypocalciemie. Deze kunnen leiden tot ziekenhuisopname en in ernstige gevallen tot blijvende invaliditeit.
- Indien ziekte operabel is zal de geplande operatie uitgesteld worden terwijl het effect van denosumab afgewacht wordt. Dit is verantwoord omdat het om

langzaam groeiende laesies gaat die goed gemonitord worden en mogelijk kunnen krimpen onder gebruik van denosumab.

- Indien de ziekte niet operabel is is er geen standaard beleid

Contactpersonen

Publiek

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2
Leiden 2333ZA
NL

Wetenschappelijk

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2
Leiden 2333ZA
NL

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)

De volgende tumortypes worden geïnccludeerd:

- Aneurysmatische botcysten

- Reuscelgranulomen
- Overige benigne, reuscelrijke lesies van het bot (pathologie en radiologie worden geëvalueerd tijdens multidisciplinair overleg in het LUMC);- Patiënten met niet operabele ziekte (b.v. sacraal of spinaal gelokaliseerd, of multiple laesies inclusief pulmonale metastasen) OF patiënten voor wie geplande chirurgie gewrichtsresectie, amputatie van ledematen, hemipelvectomy of andere ernstig invaliderende chirurgie omvat
- Bewijs van ziekteactiviteit in het jaar voor studiedeelname
- Gecorrigeerd serum calcium ≥ 2.0 mmol/L (8.0 mg/dL)
- Leeftijd ≥ 18 jaar en een volwassen skeletleeftijd
- ECOG performance status 0, 1 of 2
- Schriftelijk toestemming gegeven

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Bewezen of verdenking op actuele diagnose klassieke reusceltumor van het bot
- Bewezen of verdenking op actuele diagnose van onderliggende maligniteit, inclusief maar niet gelimiteerd tot hooggradig sarcoom, osteosarcoom, fibrosarcoom, maligne reuscel sarcoom
- Bewezen of verdenking op actuele diagnose van *bruine tumor* met hyperparathyreoïdie, ziekte van Paget of cherubisme
- Bewezen of verdenking op actuele diagnose van primaire weke delen tumor met invasie in het bot
- Bewezen of verdenking op andere maligniteit in de 5 jaar voor studiedeelname (patiënten met behandeld basaalcelcarcinoom en cervixcarcinoom in situ mogen wel deelnemen)
- Eerdere behandeling met denosumab (uitgezonderd patiënten welke in aanmerking komen voor herstart van denosumab na afronden van deze studie)
- Voorgeschiedenis of actuele diagnose osteonecrose of osteomyelitis van de kaak
- Actieve tandheelkundige of kaakaandoening waarvoor orale chirurgie, inclusief gebitsextractie, noodzakelijk is
- Niet volledig geheelde tandheelkundige of orale chirurgie
- Geplande invasieve tandheelkundige procedure gedurende het beloop van de studie
- Bekende hypersensitiviteit voor denosumab
- Bekende hypersensitiviteit voor medicamenten welke tijdens de studie toegediend worden (calcium en/of vitamine D preparaten)
- Gelijktijdig ondergaan van andere behandeling gericht op reuscelrijke tumoren van het bot (b.v. radiotherapie, chemotherapie of embolisatie)
- Gelijktijdige behandeling met bisfosfonaten
- Majeure chirurgie binnen 4 weken voor start van de studiebehandeling
- Behandeling met andere geneesmiddelen of devices in het kader van wetenschappelijk onderzoek in de 30 dagen voor enrollment in de studie
- Onstabiele systemische aandoening inclusief actieve infectie, ongecontroleerde hypertensie, onstabiele angina pectoris, hartfalen of myocardinfarct binnen 6 maanden voor enrollment in de studie
- Patiënt is zwanger of geeft borstvoeding, of voorziet binnen 5 maanden na het einde studie

bezoek zwanger te raken

- Vrouwelijke vruchtbare patiënt of vruchtbare partner van patient welke niet bereid is om een zeer effectieve methode van anticonceptie toe te passen gedurende de studiedeelname en tot 5 maanden na het einde studie bezoek
- Patiënt heeft een aandoening die het geven van schriftelijke toestemming en/of het opvolgen van de studieprocedures onmogelijk maakt

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	18-06-2018
Aantal proefpersonen:	10
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Xgeva
Generieke naam:	Denosumab
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-01-2018
Soort:	Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 04-06-2018
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 29-08-2018
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 23-10-2018
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 15-03-2019
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 05-04-2019
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 10-04-2019
Soort: Amendement

Toetsingscommissie:

METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

metc-ldd@lumc.nl

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	EUCTR2016-005244-42-NL
CCMO	NL61206.058.17

Resultaten

Einddatum onderzoek: 19-03-2020

Datum resultaten gemeld: 26-11-2020

Totaal aantal deelnemers: 2

Datum eerste publicatie onderzoek

16-06-2020