

Herhaalde toediening van Rhenium-188-HEDP versus Radium-223-chloride aan patiënten met gemetastaseerd castratie-resistent prostaatcarcinoom: de RARE studie.

Gepubliceerd: 22-02-2018 Laatst bijgewerkt: 13-04-2024

Het doel van dit onderzoek is om de de standaard-behandeling met radium-223-chloride (bewezen overlevingsvoordeel) te vergelijken met de behandeling met rhenium-188-HEDP (welke nu wordt toegepast voor pijn-palliatie). Dit onderzoek zal plaatsvinden...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON48796

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

RaRe

Aandoening

- Voortplantingsorgaanneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd, mannelijk

Synoniemen aandoening

castratie-resistent prostaatcarcinoom; prostaatkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Vrije Universiteit Medisch Centrum

Overige ondersteuning: RaRe-studie: gefincancierd door zorgverzekeraars; Zilveren Kruis/Achmea;VGZ;CZ en Menzis. Side studie om extra bloedsamples te verzamelen: gefinancierd door het Liquid Biopsy Center(LBC) VUmc. RaRePET side studie: gefinancierd door een CCA grant (met toekeningsnummer CCA2018-5-45).,Zorgverzekeraar CZ,Zorgverzekeraar Menzis,Zorgverzekeraar VGZ,Zorgverzekeraar Zilveren Kruis/Achmea

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: botmetastasen, castratie-resistent prostaat carcinoom, radium-223-chloride, rhenium-188-HEDP

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Algehele overleving

Secundaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt van deze studie is overall survival.

Secundaire eindpunten (hoofd studie)

- Tijd tot PSA progressie
- Tijd tot progressie van alkalisch fosfatase
- Tijd tot klinische progressie
- Tijd tot optreden van eerste 'skeletal related event'
- Kwaliteit van leven (vergelijking van beide behandelingen)
- Pijn respons (ernst van de pijn, gebruik van analgetica)
- Incremental cost-effectiveness ratio (ICER); uitgedrukt als kosten per

Quality Adjusted Life Year (QALY)

Secundaire eindpunten (side studies)

- Het verzamelen van extra bloed (ctDNA, bloedplaatjes en exosomen) voor toekomstig onderzoek
- Het bepalen van de voorspellende waarde van ¹⁸F-DCFPyL PSMA opname veranderingen op PET/CT voor klinische respons (progressie vs. stabiele of partiële metabole respons) na de eertste behandeling met radium-223-chloride of rhenium-188-HEDP (versus baseline), gedefinieerd met de PCWG2 criteria.
- Het correleren van veranderingen in biochemische parameters (o.a. PSA, AF) met de opname van ¹⁸F-DCFPyL PSMA in metastatische laesies gedurende behandeling.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Rhenium-188-HEDP is een radiofarmacon wat bèta-straling uitzendt. Door koppeling aan een bisfosfonaat (HEDP) zal dit complex na intraveneuze toediening accumuleren in osteoblastische botmetastasen en lokaal de metastasen bestralen. Anders dan bij uitwendige radiotherapie is deze techniek eveneens geschikt bij multipale botmetastasen. Op dit moment worden de bèta-stralende radiofarmaca gebruikt voor het pijnstillende, palliatieve effect. Dit is in diverse studies onderzocht en bewezen; een systematische review van Van Dodewaard et al. laat zien dat 60-80% van de patiënten een evidente pijnrespons heeft.

Hoewel er nooit een studie is verricht naar het overlevingsvoordeel van rhenium-188-HEDP, zijn er hiervoor wel enkele aanwijzingen te vinden in de literatuur. In de studie van Palmedo et al. zijn 58 patiënten gerandomiseerd tussen 1 of 2 injecties rhenium-188-HEDP, waarbij voor zowel de progressie-vrije overleving (7.0 versus 2.3 maanden) als voor de algehele overleving (12.7 versus 7.0 maanden) een significant voordeel werd gezien bij herhaalde behandeling. Deze data worden ondersteund door diverse retrospectieve onderzoeken.

Van het alfa-stralende radiofarmacon radium-223-chloride is in een grote gerandomiseerde studie (radium-223-chloride versus placebo) een evident overlevingsvoordeel aangetoond (mediane algehele overleving 14.9 maanden versus 11.3 maanden). Pijnrespons was geen eindpunt van deze trial. In de genoemde review van Van Dodewaard et al. wordt de pijnrespons op radium-223-chloride

geschat op 40-65%.

Rhenium-188-HEDP heeft enkele voordelen ten opzichte van radium-223-chloride. Ten eerste kan rhenium-188-HEDP middels een generator in het ziekenhuis worden geproduceerd, wat een snelle beschikbaarheid als voordeel heeft. De 'eigen productie' heeft een evident voordeel in de kosten; de geschatte kosten voor de behandeling van 1 patiënt met rhenium-188-HEDP bedragen 5000 euro, tegenover 30.000 euro voor radium-223-chloride. Tevens is de belasting voor de patiënt lager bij behandeling met rhenium-188-HEDP; dit wordt 3 maal toegediend met een interval van 8 weken, tegenover 6 toedieningen met een interval van 4 weken voor radium-223-chloride. Tot slot lijkt er in de literatuur een gunstiger effect op pijn-bestrijding te zijn voor rhenium-188-HEDP.

Doel van het onderzoek

Het doel van dit onderzoek is om de de standaard-behandeling met radium-223-chloride (bewezen overlevingsvoordeel) te vergelijken met de behandeling met rhenium-188-HEDP (welke nu wordt toegepast voor pijn-palliatie). Dit onderzoek zal plaatsvinden bij patiënten met gemetastaseerd castratie-resistent prostaatcarcinoom, die progressie hebben na minstens twee eerdere behandelingen (anders dan LHRH analogen) inclusief docetaxel, danwel hier niet voor in aanmerking komen. De twee geneesmiddelen worden vergeleken in kader van o.a. algehele overleving, pijn palliatie, kwaliteit van leven en kosten.

Onderzoeksopzet

HOOFDSTUDIE

Het betreft een gerandomiseerd, open, multicenter fase III onderzoek. Patiënten zullen 1 op 1 gerandomiseerd worden tussen;

- Of 3 intraveneuze toedieningen van rhenium-188-HEDP in een dosering van 40 MBq/kg (maximaal 3300 MBq) met intervallen van 8 weken (standaard dosering)
- Of 6 intraveneuze toedieningen van radium-223-chloride in een dosering van 55 kBq/kg, met intervallen van 4 weken (standaard dosering).

Vooraf aan start van behandeling zal een botscan en CT-thorax/abdomen worden verricht, evenals een volledige anamnese, lichamelijk onderzoek en laboratorium onderzoek (inclusief PSA en testosteron).

Stratificatie vindt plaats op basis van; inkluderend centrum, botscanindex (maat voor het gedeelte van het skelet dat is ingenomen door metastasen), eerdere behandeling met enzalutamide/abiraterone en eerdere behandeling met docetaxel.

Patiënten in beide studie-armen zullen eens per 4 weken ter controle worden gezien. Op dat moment zal eveneens controle van het bloedbeeld plaatsvinden

(inclusief PSA), en zal hen gevraagd worden een 3-tal vragenlijsten in te vullen (VAS score, EORTC QLQ-15 en EORTC-QLQ BM 22).

Behandeling zal worden gecontinueerd tot progressie van ziekte, voltooiing van behandeling volgens protocol, intolerantie of overlijden. Follow-up vindt plaats tot overlijden (tijdens reguliere controles).

SIDE STUDIE'S (optioneel):

- Extra bloedsamples: 3 extra buizen bloed per keer, op 3 verschillende momenten (baseline, voor cyclus 3, voor cyclus 6), gedurende bestaande afnamemomenten.
- Extra scans: tweemaal een 18F-DCFPyL PSMA PET/CT scan, op 2 verschillende momenten (een week voor cyclus 1, een week voor cyclus 2).

Onderzoeksproduct en/of interventie

toediening van 3 giften rhenium-188-HEDP (controle arm; 6 toedieningen radium-223-chloride).

Inschatting van belasting en risico

HOOFD STUDIE:

- rhenium-arm;
 - zes maal controle op polikliniek (elke 4 weken); gelijk aan standaard-behandeling
 - drie maal toediening rhenium-188-HEDP (een deel van de patiënten zal hiervoor naar het Meander Medisch Centrum te Amersfoort komen indien toediening in het eigen centrum niet mogelijk is. Reiskosten hiervoor zullen worden vergoed). (3 maal minder dan bij standaard behandeling).
 - invullen van 3-tal vragenlijsten elke 4 weken gedurende studie; tijdens follow up eens per maand tot 18 weken na end of treatment of totdat patient een andere systemische prostaatkanker behandeling krijgt. (dit is de enige toegevoegde belasting voor patiënten ten opzichte van standaard behandeling).
- radium-arm (standaard behandeling)
 - zes maal controle op polikliniek (elke 4 weken)
 - zes maal toediening radium-223-chloride
 - invullen van 3-tal vragenlijsten elke 4 weken gedurende studie; tijdens follow up eens per maand gevolgd door eens per 3 maanden (extra voor studie, niet bij standaard behandeling buiten studie).

Het grootste risico van deze trial is dat er geen overlevingswinst blijkt te bestaan voor rhenium-188-HEDP.

De belangrijkste adverse events zijn hoogstwaarschijnlijk van hematologische aard; voornamelijk trombopenien zijn een bekende bijwerking. Wij verwachten op

grond van literatuur (Parker 2013 en Palmedo 2003) geen significante verschillen in bijwerkingen tussen beide middelen, en derhalve verwachten wij hiervan geen extra risico voor proefpersonen.

SIDE STUDIE'S (optioneel)

We verwachten geen extra belasting en/of risico's van de extra bloedafnames, aangezien deze tijdens bestaande prikmomenten plaatsvinden. De belasting en/of risico's van de extra scans zijn beperkt. Patiënten krijgen een veneuze lijn, wat eventueel kan leiden tot tijdelijke lokale irritatie of een hematoom. De totale extra stralingsbelasting voor deze categorie patiënten (beperkte levensverwachting hebben, reeds ondergaan van veelvuldige beeldvorming) in deze side studie komt overeen met 16mSv, en is ons inziens, gezien de wetenschappelijke kennis die uit dit onderzoek verkegen kan worden, gerechtvaardigd. Voor de extra scans, die in het VUmc plaatsvinden, zullen patiënten een vergoeding krijgen.

Patiënten hebben zelf geen baat bij deelname aan de side studies, maar extra bloedafname en aanvullende beeldvorming kunnen wel bijdragen aan de kennis voor toekomstig prostaatkanker onderzoek.

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

Volwassenen (18-64 jaar)

65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- man, 18 jaar of ouder
- histologisch bevestigd prostaatcarcinoom
- botmetastasen (*6 lesies) met pathologische uptake op de botscan
- WHO performance status *2
- levensverwachting tenminste 6 maanden
- castratie resistent prostaatcarcinoom (testosteron *1.7 nmol/L)
- progressieve ziekte na ten minste twee voorafgaande systemische therapielijnen (andere dan LHRH analogen) inclusief docetaxel, of die niet in aanmerkingen komen voor een beschikbare systemische behandeling.
- baseline PSA * 5 ng/ml met stijgende PSA waarden
- Symptomatische ziekte met danwel het gebruik van pijnstillende medicatie danwel behandeling met uitwendige radiotherapie in de afgelopen 12 weken ter pijnbestrijding
- Goede nier- en beenmergfunctie
- ondertekend informed consent

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- behandeling met chemotherapie in de afgelopen 4 weken
- behandeling met abiraterone en enzulatamide in de afgelopen 5 dagen.
- eerdere hemibody uitwendige radiotherapie
- systemische radiotherapie met radiofarmaca in de afgelopen 24 weken
- maligne lymfadenopathie * 3 cm in korte as diameter
- aanwezigheid van viscerale metastasen
- aanwezige of dreigende dwarslesie
- actieve ongecontroleerde infecties
- andere maligniteit in de afgelopen vijf jaar, uitgezonderd adequaat behandeld basaalcelcarcinoom van de huid
- elke enstige ongecontroleerde comorbiditeit

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	25-05-2018
Aantal proefpersonen:	402
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Generieke naam:	rhenium-188-HEDP
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	PSMA
Generieke naam:	18F-DCFPyL
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Xofigo
Generieke naam:	radium-223-chloride

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-02-2018
Soort:	Eerste indiening

Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-04-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-06-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-07-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-10-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-11-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-02-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-04-2019
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

EudraCT

ClinicalTrials.gov

CCMO

ID

EUCTR2017-000699-27-NL

NCT03458559

NL61477.029.17