

Multicenter, prospectieve trial voor extracraniële maligne kiemceltumoren inclusief een gerandomiseerde vergelijking tussen carboplatine en cisplatine

Gepubliceerd: 08-11-2022 Laatste bijgewerkt: 10-01-2025

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-507582-25-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. **PRIMAIRE DOELSTELLINGEN** De primaire doelstelling van MAKEI V is om in een gerandomiseerde vergelijking na te gaan of de...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Diverse en niet plaatsgespecif. neoplasmata, maligne en niet-gespecif.
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON51290

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

MAKEI-V

Aandoening

- Diverse en niet plaatsgespecif. neoplasmata, maligne en niet-gespecif.

Synoniemen aandoening

kiemcel maligniteit, Kiemceltumor

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Rheinische Friedrich-Wilhelms Universität Bonn

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Extracranieel, Kanker, Kiemceltumor, Kinderleeftijd

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Event-vrije overleving, gedefinieerd als de minimum tijd vanaf de datum van randomisatie tot een volgend event (EFSr):

- overlijden door welke oorzaak dan ook
- progressieve ziekte, gedefinieerd als toename van de standaard tumormarker met of zonder uitbreiding van tumormassa/metastasen
- vitale tumorcellen op het moment van de laatste operatie
- recidief
- tweede maligniteit
- of de datum van de laatste follow-up

Secundaire uitkomstmaten

- Event-vrije overleving (EFS), gedefinieerd als de minimumtijd vanaf de datum van diagnose tot een van de hierboven beschreven gebeurtenissen of tot de laatste follow-up, van alle in MAKEI V opgenomen patiënten in relatie tot de gedefinieerde MAKEI V risicogroepen
- Algehele overleving (OS), gedefinieerd als de minimale tijd vanaf de datum van diagnose tot het overlijden door welke oorzaak dan ook of tot de laatste follow-up, van alle patiënten die in MAKEI V zijn opgenomen in relatie tot de

gedefinieerde MAKEI V-risicogroepen

- Gezondheids-economische parameter, bv. ziekenhuisopnamedagen tijdens de behandeling, aantal bloedtransfusies, met betrekking tot de behandeling met carboplatin of cisplatine
- Korte- en lange termijn toxiciteit overeenkomstig CTCAE v4.03
- Beoordeling van de veiligheid: Ongewenste voorvallen en laboratoriumabnormaliteiten, CTCAE v4.03 graad, timing, ernst en verwantschap.
- Vruchtbaarheidsrelevante endocriene uitkomsten, bijv. oestrogeen, AMH, LH, FSH, inhibine B.
- Door de patiënt gerapporteerde uitkomsten, waaronder HRQoL, vermoeidheid, seksueel functioneren en vruchtbaarheidsuitkomsten (bij volwassen patiënten)
- Bepaling van het risico op recidief in relatie tot de gebruikte chirurgische ingreep
- radiologisch responspercentage na twee (en indien van toepassing vier) cycli van hetzij carboplatine, hetzij cisplatine chemotherapie
- Standaard tumormarkerspiegels na elke cyclus van hetzij carboplatine, hetzij cisplatin chemotherapie

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Maligne kiemceltumoren (MGCT's) vormen een heterogene ziektegroep bij kinderen, adolescenten en jongvolwassenen. Afhankelijk van de leeftijd bij diagnose, verschillen MGCT aanzienlijk met betrekking tot hun primaire localisatie, histologische diagnose, biologisch profiel en klinische respons op behandeling. Met de introductie van op cisplatine gebaseerde chemotherapie combinaties in de jaren zeventig is de algemene prognose van MGCT drastisch verbeterd met

overlevingspercentages tot 90% bij kinderen.

Decennialang is cisplatine dan ook het belangrijkste middel geweest bij de behandeling van MGCT. Cisplatine zorgt echter voor potentieel ernstige en langdurige toxiciteit, die vooral bij jonge patiënten aanzienlijke gevolgen geeft. Gezien de zeer goede algemene prognose bij MGCT vandaag de dag, is de kwaliteit van de leven een leidend aspect geworden bij het ontwerp van de behandeling. Daarbij ligt de huidige nadruk op vermindering van de toxiciteit en bijwerkingen met behoud van de werkzaamheid van de behandeling. Van carboplatine is bekend dat het een gunstiger acuut en lange termijn toxiciteitsprofiel heeft in vergelijking met cisplatine. Toch is er geen definitief bewijs dat carboplatine niet inferieur is aan cisplatine wat betreft de werkzaamheid bij MGCT. Met name bij kinderen met MGCT ontbreken gerandomiseerde studies waarin dit wordt onderzocht.

De MAKEI V trial onderzoekt voor het eerst deze vraag voor kinderen, adolescenten en jonge vrouwelijke volwassenen met MGCT in een gerandomiseerde studie. In MAKEI V worden vier risicogroepen gedefinieerd op basis van stratificatie volgens lokalisatie, stadium, leeftijd en resectiestatus. Deze risicostratificatie is afgeleid van de resultaten van de voorgaande studie MAKEI 96 en van gepubliceerde gegevens. MAKEI V-patiënten met een medium, hoog en zeer hoog risico zullen worden gerandomiseerd om hetzij chemotherapie op basis van carboplatine, hetzij chemotherapie op basis van cisplatine te ontvangen, in een statistisch non-inferioriteitsdesign met event-vrije overleving als primair eindpunt. De resultaten in de laagrisicogroepen zullen worden geanalyseerd in het kader van de secundaire doelstellingen.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-507582-25-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

PRIMAIRE DOELSTELLINGEN

De primaire doelstelling van MAKEI V is om in een gerandomiseerde vergelijking na te gaan of de werkzaamheid van carboplatine (600 mg/m² per cyclus) (AUC 7,9 mg/ml/min.) niet inferieur is aan cisplatine (100 mg/m² per cyclus) bij maligne GCT (MGCT) van medium, hoog en zeer hoog risico wat betreft de event-vrije overleving (EFSr).

SECUNDAIRE EN EXPLORATIEVE DOELSTELLINGEN

- Evaluatie van EFS/OS-ratio's in de gedefinieerde risicogroepen vergeleken met resultaten van voorafgaande opeenvolgende trials (MAKEI 96) en gepubliceerde gegevens.
- Evaluatie van de toxiciteit bij patiënten onder behandeling met carboplatine- of cisplatine met betrekking tot het aantal opnamedagen en het aantal toegediende transfusies van bloedplaatjes en rode bloedcellen
- Evaluatie van toxiciteit tijdens en na behandeling met carboplatine of

cisplatine bij gerandomiseerde patiënten met betrekking tot ototoxiciteit, nefrotoxiciteit, cardiotoxiciteit en endocriene uitkomsten relevant voor vruchtbaarheid.

- Evaluatie van door de patiënt gerapporteerde uitkomsten (PRO's), waaronder HRQoL, vermoeidheid, seksuele functie en subjectieve vruchtbaarheidsuitkomsten (bij volwassen patiënten)
- Implementatie van gestandaardiseerde documentatie van chirurgische procedures en evaluatie van potentiële effect van variaties in procedures op EFS.
- Evaluatie van de risicostratificatie voor therapie die in MAKEI V wordt toegepast op basis van gestandaardiseerde staging en pathologische evaluatie in vergelijking met MAKEI 96
- Evaluatie van de radiologische respons na twee (en indien van toepassing vier) cycli van hetzij carboplatine of cisplatine-chemotherapie.
- Evaluatie van de standaard tumormarker kinetiek na elke cyclus van ofwel carboplatine ofwel cisplatine chemotherapie
- Correlatie van miRNA-waardes met standaard tumormarker-waardes en resultaat
- Oprichting van een biomaterialenbank voor tumorweefsel en bloedmonsters ter ondersteuning van biologische studies van MGCT.

Onderzoeksopzet

Prospectieve, multicenter fase III-studie bij kwaadaardige extracraniële kiemceltumoren met een randomisatie tussen carboplatine- en cisplatine-combinatie standaard chemotherapie op basis van een risicostratificatie afgeleid van de voorafgaande MAKEI 96-studie en gepubliceerde gegevens.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Gerandomiseerde behandeling van deelnemers met matig, hoog, of zeer hoog risico ziekte met standaard cisplatine (100 mg/m² per kuur) of carboplatine (600 mg/m² per kuur)

Inschatting van belasting en risico

Deze protocollaire behandeling met de cisplatine is ook de standaard behandeling voor patiënten met deze ziekte. Alle wijzigingen zijn bedoeld om aan te tonen dat cisplatine kan worden vervangen door carboplatine met als doel de toxiciteit van de behandeling zonder dat het invloed heeft op de kans op overleving. Ouders en deelnemers worden gevraagd op 4 tijdstippen vragenlijsten in te vullen. Dit neemt ongeveer 20-30 minuten per keer in beslag. De belasting door het afnemen van bloed is te verwaarlozen en te vergelijken met de standaard behandeling.

De mogelijke risico's van MAKEI V zijn:

- de mogelijkheid dat carboplatine toch inferieur is aan cisplatine met betrekking tot EFS in de gerandomiseerde risico groepen.

- dat het toxiciteitsprofiel van carboplatine een hogere myelotoxiciteit vertoont in vergelijking met cisplatine met de noodzaak van bloedtransfusies
- dat de intensivering van de behandeling bij patiënten met een zeer hoog risico leidt tot een hoger sterftecijfer of complicaties

Contactpersonen

Publiek

Rheinische Friedrich-Wilhelms Universität Bonn

Venusberg-campus 1
Bonn 53127
DE

Wetenschappelijk

Rheinische Friedrich-Wilhelms Universität Bonn

Venusberg-campus 1
Bonn 53127
DE

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)
Baby's en peuters (28 dagen - 23 maanden)
Pasgeborenen

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- Bevestigde extracraniële maligne kiemceltumor bij patiënten tot 17 11/12e jaar oud of bij patiënten tot 29 11/12e jaar oud met een ovariumtumor op de datum van schriftelijk informed consent
- Diagnose van een chemotherapie naïeve extracraniële maligne kiemceltumor.
- Schriftelijke informed consent van patiënt en/of ouders volgens de nationale wetgeving voorafgaand aan inclusie
- Karnofsky-index van >70% of ECOG-Status 0-II
- Negatieve zwangerschapstest binnen 7 dagen voor start van de behandeling voor vrouwelijke deelnemers in de vruchtbare leeftijd, bij een beta-HCG uitscheidende tumor moet zwangerschap worden uitgesloten door passende methode

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Zwangerschap
- Borstvoeding gevend
- Onvolledige gegevens bij inclusie, waardoor de risicogroep niet kon worden toegewezen
- HIV-positiviteit
- Immunisatie met een levend vaccin binnen twee weken voor aanvang van de protocolbehandeling
- Seksueel actieve adolescenten die niet bereid zijn een zeer effectieve anticonceptiemethode te gebruiken (parelindex <1) tot 12 maanden na het einde van de chemotherapie
- Huidige of recente (binnen 30 dagen voorafgaand aan de datum van de geïnformeerde schriftelijke toestemming) behandeling met een ander experimenteel geneesmiddel of deelname aan een andere interventionele klinische trial, met uitzondering van trials met andere eindpunten dan MAKEI V die parallel aan MAKEI V kunnen lopen zonder die trial te beïnvloeden
- elke andere medische, psychiatrische of medicijn gerelateerde aandoening, of sociale toestand die onverenigbaar is met de behandeling volgens het protocol.

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:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	24-02-2024
Aantal proefpersonen:	25
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Carboplatine
Generieke naam:	Carboplatine
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Cisplatine
Generieke naam:	Cisplatine
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Etoposide
Generieke naam:	Etoposide
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Ifosfamide
Generieke naam:	Ifosfamide
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-11-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-03-2023
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec

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
CTIS	CTIS2023-507582-25-00
Ander register	DRKS00019921
EudraCT	EUCTR2016-001784-36-NL
CCMO	NL81795.041.22