

FaR-RMS - Een overkoepelende studie voor kinderen en volwassenen met een nieuw gediagnosticeerd en recidief rhabdomyosarcoom.

Gepubliceerd: 30-04-2020 Laatste bijgewerkt: 10-01-2025

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-510579-40-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. PRIMAIRE ONDERZOEKSDOELEN:*Fase 1 dose finding onderzoek doelen:-het bepalen van de aanbevolen fase II dosering van nieuwe...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Wekedellenneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON52510

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

FaR-RMS

Aandoening

- Wekedellenneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

maligne neoplasma uitgaand van dwarsgestreept skeletspierweefsel, Rhabdomyosarcoom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitiy of Birmingham

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W,Bayer,Cancer Research UK

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: kanker, kinderleeftijd, pediatrisch weke delen sarcoom, Rhabdomyosarcoom

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Fase 1b: Aanbevolen fase II dosering

Upfront chemo VHR (CT1A): Event-vrije overleving

Upfront chemo HR (CT1B): Event-vrije overleving

Onderhoud chemo (CT2): Event-vrije overleving

Radiotherapie (RT1A en RT1B): Lokale behandelfalen-vrije overleving (LFFS)

Radiotherapie (RT1C): Lokale behandelfalen-vrije overleving (LFFS)

Radiotherapie (RT2): Event-vrije overleving

Recidief behandeling (CT3): Event-vrije overleving

Secundaire uitkomstmaten

Fase 1b: MTD, toxiciteit, DLT, respons

Upfront chemo VHR (CT1A): OS, toxiciteit, respons

Upfront chemo HR (CT1B): OS, toxiciteit, respons

Onderhoud chemo (CT2): OS, toxiciteit

Radiotherapie (RT1A en RT1B): EFS, OS, acute post-OK complicaties, acute post-RT complicaties, wondcomplicaties, late complicaties, loco-regionale behandelfalen-vrije overleving (LRFFS), HRQoL.

Radiotherapie (RT1C): EFS OS, acute post-RT complicaties, LRFFS, late complicaties

Radiotherapie (RT2): OS, acute post-RT complicaties, LRFFS, HRQoL

Relapsed (CT3): OS, toxiciteit, best respons, respons, duur van respons, duur

van best response, objectieve response, HRQoL, aanvaardbaarheid,

palatibiliteit, PK, PD, biomarkers.

Alle patiënten: EFS, OS

PET sub-studie: PET responses, EFS, OS en LFFS

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Het rhabdomyosarcoom (RMS) is een zeldzaam sarcoom, wat in 59% van de gevallen gezien wordt bij kinderen en verder voorkomt bij volwassenen, voor wie de prognose minder goed is. Ondanks de relatieve zeldzaamheid is het RMS het meest voorkomende weke delen sarcoom bij kinderen, dat in Nederland jaarlijks bij ongeveer 15-20 kinderen (0-18 jaar) wordt vastgesteld. RMS ontstaat op verschillende localisaties in het lichaam en omvat twee voorname histologische subgroepen; alveolair (ARMS) en embryonaal (ERMS). Vanwege de gevoeligheid voor chemotherapie wordt neo-adjuvante chemotherapie toegepast bij de meerderheid van de patiënten, met een response rate van 80-85%. Ondanks de gevoeligheid voor chemotherapie is multimodale therapie met radiotherapie, chirurgie of zowel radiotherapie als chirurgie in het merendeel van de patiënten nodig om op lange termijn lokale controle en genezing te bereiken. Patiënten met gemetastaseerde ziekte kunnen remissie bereiken met intensieve chemotherapie en lokale therapie in 75% van de gevallen, maar het merendeel ontwikkelt een recidief, vaak op afstand gemetastaseerd, resulterend in een 3-jaars event-vrije overleving van slechts 27%. Wanneer zich een recidief ontwikkelt is het RMS over het algemeen erg refractair en hebben deze patiënten een 5-jaars algehele overleving van minder dan 20%.

Chemotherapie is een integrale component van multimodale therapie voor RMS. De afgelopen decennia zijn aanzienlijke verbeteringen in uitkomst bereikt met studies die stapsgewijze aanpassing in intensiteit en combinatie van bekende geneesmiddelen. In laag- en standaard risico patiënten is dit zeer succesvol gebleken met op dit moment een 3-jaars event-vrije overleving van respectievelijk 95% en 77%. Toch blijven er grote uitdagingen in de behandeling van hoog risico, zeer hoog risico of gemetastaseerde, en recidief patiënten, bij wie de vooruitgang met de huidige combinatie van geneesmiddelen onvoldoende is. Event-vrije overleving blijft respectievelijk 70%, 45% en 30%; hier zijn nieuwe benaderingen nodig.

Ondanks de significante verbetering in uitkomst voor patiënten de afgelopen 20 jaar blijft de lokale controle een belangrijke uitdaging bij gelokaliseerde ziekte. Radiotherapie is een essentieel onderdeel van lokale therapie voor RMS.

Er wordt aangenomen dat de effectiviteit van radiotherapie bij lokale controle zou kunnen worden verbeterd door het aanpassen van de dosering en/of de timing van de radiotherapie. Binnen dit onderzoek worden beide strategieën onderzocht. Het is niet duidelijk of radiotherapie op metastasen de uitkomst voor patiënten met gemetastaseerd RMS werkelijk verbetert. Op dit moment is de behandelrichtlijn bestraling van alle metastasen, voor zover mogelijk. De FaR-RMS studie wil onderzoeken of radiotherapie op alle metastasen de uitkomst verbetert voor patiënten met ongunstige gemetastaseerde RMS; tegelijkertijd evalueert FaR-RMS de effecten van deze behandeling op de kwaliteit van leven

Meer dan 90% van de events bij RMS doet zich voor > dan 12 maanden na diagnose, na afronding van de therapie. Daarom zijn nieuwe benaderingen ontwikkeld met langere behandeling met laag gedoseerde zogenaamde onderhoudstherapie. De optimale duur van de onderhoudstherapie is nog steeds onbekend. De duur van de onderhoudstherapie wordt onderzocht binnen de FaR-RMS studie, met een 12 vs. 24 maanden onderhoud randomisatie binnen de zeer hoog risico groep en een 6 vs. 12 maanden onderhoud randomisatie binnen de hoog risico groep.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-510579-40-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

PRIMAIRE ONDERZOEKSDOELEN:

*Fase 1 dose finding onderzoek doelen:

- het bepalen van de aanbevolen fase II dosering van nieuwe systemische therapie regimes

*Upfront inductie chemotherapie doelen:

- het vergelijken van systemische therapie regimes voor patiënten met zeer hoog risico ziekte bij diagnose (CT1A).

- het vergelijken van nieuwe systemische therapie regimes met standaard chemotherapie voor patiënten met hoog risico ziekte bij diagnose (CT1B).

*Radiotherapie doelen:

- vaststellen of pre-operatieve of standaard post-operatieve radiotherapie beter is voor patiënten met resectabele ziekte (RT1A).

- bepalen of dosisescalatie van radiotherapie de uitkomst verbetert voor patiënten met een verhoogd risico op lokaal behandelfalen (RT1B/C).

- bepalen of radiotherapie van alle door ziekte aangedane locaties, inclusief alle metastasen, de uitkomst verbetert voor patiënten met ongunstige gemetastaseerde ziekte, in vergelijking met alleen radiotherapie op de primaire tumor en aangedane regionale lymfeklieren (RT2).

*Onderhoudschemotherapie doelen:

- bepalen of het toevoegen van 12 aanvullende cycli vinorelbine en cyclofosfamide (VnC) aan de standaard 12 cycli onderhoudstherapie (dus 24 cycli in totaal) de uitkomst van patiënten met zeer hoog risico ziekte bij diagnose verbetert (CT2A).

- bepalen of het toevoegen van 6 aanvullende cycli vinorelbine en cyclofosfamide

(VnC) aan de standaard 6 cycli onderhoudstherapie (dus 12 cycli in totaal) de uitkomst van patiënten met gelokaliseerd hoog risico ziekte bij diagnose verbetert (CT2B).

*Recidief RMS doelen:

-vaststellen of nieuwe systemische therapie regimes de event vrije overleving verbetert in patiënten met een recidief RMS in vergelijking met de standaard therapie met VIT-kuren (CT3).

OVERKOEPELENDE SECUNDAIRE ONDERZOEKSDOELEN:

- valideren of het gebruik van de fusiestatus (PAX3/PAX7-FOXO1) in plaats van histologische diagnose de risicostratificatie verbetert.
- vaststellen of beoordeling van fusiestatus noodzakelijk is in tumoren die histologisch geclassificeerd zijn als embryonal RMS (ERMS).
- vaststellen of immunohistochemische (IHC) beoordeling van eiwitexpressie, van eiwitten gedreven door het fusie eiwit, een accurate surrogaat is voor de fusiestatus.
- vaststellen of FDG PET-CT response beoordeling na inductie chemotherapie een prognostische biomarker is voor lokaal behandel falen en/of overleving.

SECUNDAIRE DOELEN (CT3):

- vaststellen van verdraagzaamheid van de regimes
- evalueren van de anti-tumor activiteit en effect op algehele overleving van VlrR, wanneer vergeleken met de standaard therapie
- het evalueren van het effect op kwaliteit van leven van VlrR, wanneer vergeleken met de standaard therapie
- het evalueren van aanvaardbaarheid en smakelijkheid van regorafenib formuleringen
- het onderzoeken van de farmacokinetiek van regorafenib.

Onderzoeksopzet

FaR-RMS is een overkoepelende studie voor patiënten met een nieuw gediagnosticeerd of recidief RMS, met meerdere armen voor meerdere stadia en drie voorname doelstellingen. Dit zijn het onderzoeken en verbeteren van:

- systemisch therapie door de introductie van nieuwe geneesmiddelen in combinatie met de standaard chemotherapie in de meest gevorderde stadia; zeer hoog risico, hoog risico en recidief.
- de duur van de onderhoudstherapie
- de radiotherapie, bij het verkrijgen van lokale controle in zeer HR, HR en SR patiënten én bij de behandeling van gemetastaseerde ziekte.

Daarnaast evalueert deze studie:

- risicostratificatie door het gebruik van PAX-FOXO1 fusiestatus in plaats van histologische typering
- het gebruik van FDG PET-CT respons als een prognostische biomarker voor de uitkomst na de inductie chemotherapie.

FaR-RMS is bedoeld als dynamisch onderzoeksprogramma waarin nieuwe

behandelarmen worden toegevoegd gebaseerd op nieuwe data en innovaties, mits het valt binnen de vooraf gedefinieerde doelstellingen van het onderzoek. Maximaal 3 nieuwe armen worden toegevoegd aan de upfront (HR en VHR) en recidiefbehandeling. Maximaal vier nieuwe armen worden toegevoegd aan het fase 1b onderdeel.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Fase 1b deel: -VHR: Behandeling met IrIVA binnen dose-finding studie of later toe te voegen nieuwe extra armen (maximaal 4 nieuwe armen) Inductie chemotherapie: -VHR: Gerandomiseerde behandeling met IVADo, IrIVA en later toe te voegen extra armen (maximaal 3 nieuwe armen) -HR: Gerandomiseerde behandeling met IVA, IrIVA en later toe te voegen extra armen (maximaal 3 nieuwe armen) Onderhoudschemotherapie: -VHR: Gerandomiseerde behandeling met 12 of 24 kuren onderhoudschemotherapie -HR: Gerandomiseerde behandeling met 6 of 12 kuren onderhoudschemotherapie Radiotherapie: - Alle patiënten met lokale, resectabele tumoren: Gerandomiseerd pre-Ok of post-OK radiotherapie -Alle patiënten met lokale, resectabele tumoren, hoog Local-Failure-Risk: Gerandomiseerd 41,4 Gy of 50,4 Gy RT -Alle patiënten lokale, niet-resectabele tumoren, incomplete response, hoog Local-Failure Risk: Gerandomiseerd 50,4 Gy of 59,4 Gy RT -Alle patiënten met >unfavourable> metastatische ziekte: Gerandomiseerd RT alle metastasten of uitsluitend primaire tumor + regionale klieren Recidief inductie chemotherapie: - Gerandomiseerde behandeling met VlrT, VlrRego en later toe te voegen extra armen (maximaal 3 nieuwe armen).

Inschatting van belasting en risico

Patiënten die deelnemen aan dit onderzoek krijgen een intensieve multimodale behandeling met drie of meer cytotoxische geneesmiddelen. Ze krijgen deze behandeling of een vergelijkbare behandeling ook als ze niet meedoen aan het onderzoek. Deze intensieve behandeling is noodzakelijk voor de behandeling van hun rhabdomyosarcoom.

Sommige patiënten (HR, VHR, recidief) krijgen extra of andere geneesmiddelen, toegevoegd aan het standaard chemotherapieschema. Dit is gerechtvaardigd omdat de algehele overleving in deze groepen onvoldoende is. Veiligheid en toxiciteit zullen strikt worden gemonitord.

Sommige patiënten (HR en VHR) worden gerandomiseerd en krijgen 6 (HR) of 12 (VHR) extra kuren onderhoud chemotherapie na de inductie behandeling. Uitbreiding van de onderhoudstherapie zou kunnen bijdragen aan de verbetering van de overleving. Toxiciteit en belasting worden gemonitord en afgewogen tegen het voordeel van verlenging van de behandeling.

Patiënten met een hoog risico op lokaal behandelfalen worden gerandomiseerd en krijgen mogelijk een hogere dosering RT op de primaire tumor. Dit is gerechtvaardigd omdat die zou kunnen bijdragen aan een beter lokaal

behandelresultaat en overleving. Acute toxiciteit, late complicaties en kwaliteit van leven (acuut en laat) worden geregistreerd en gemonitord. Deze patiënten/ouders worden gevraagd om viermaal een vragenlijst in te vullen.

Contactpersonen

Publiek

University of Birmingham

Edgbaston -
Birmingham B15 2TT
NL

Wetenschappelijk

University of Birmingham

Edgbaston -
Birmingham B15 2TT
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)

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

Pasgeborenen

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Verplicht voor toegang tot de studie:

1. Histologisch bevestigde diagnose RMS (met uitzondering van pleiomorf RMS)
2. Schriftelijke toestemming van de patiënt en/of de ouders/wettelijke vertegenwoordiger.

De uitgebreide inclusiecriteria voor iedere specifieke randomisatie of registratie worden beschreven in het protocol.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Voor toegang tot de studie:

Geen.

De uitgebreide exclusiecriteria voor iedere specifieke randomisatie of registratie worden beschreven in het protocol.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Diagnostiek

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	10-11-2020
Aantal proefpersonen:	140

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Cosmegen
Generieke naam:	Dactinomycine
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Doxorubicine
Generieke naam:	Doxorubicine
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Ifosfamide
Generieke naam:	Ifosfamide
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Irinotecan
Generieke naam:	Irinotecan
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Vincristine
Generieke naam:	Vincristine
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-04-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-07-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	

Datum:	10-09-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-06-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-07-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-05-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-07-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-04-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-05-2024
Soort:	Amendement
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	CTIS2024-510579-40-00
EudraCT	EUCTR2018-000515-24-NL
ISRCTN	ISRCTN45535982
CCMO	NL71366.041.19