

Gerandomiseerde multi-center open-label non-inferioriteit fase 3 klinische studie voor patiënten met een stadium IV niertumor bij kinderen waarbij Vincristine, Actinomycine-D en doxorubicine (VAD, standaardarm) worden vergeleken met Vincristine, Carboplatin en Etoposide (VCE, experimentele arm)

Gepubliceerd: 26-01-2023 Laatste bijgewerkt: 30-01-2025

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-508926-91-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Het bepalen van de non-inferioriteit van het 6 weken preoperatief toedienen van VCE ten opzichte van VAD in het totale...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON54046

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Randomet 2017

Aandoening

- Nier- en urinewegneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

Nefroblastoom, Wilms tumor stadium IV

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie gGmbH

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Kinderen, Nefroblastomen, Niertumoren, Wilms tumoren

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire eindpunt is het percentage patiënten met radiologisch complete respons (CR) van alle metastasen en/of 'Very good' partiële respons (VGPR) van long metastasen bij kinderen met niertumoren na 6 weken pre-operatieve chemotherapie.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunt:

1. Radiologisch respons op preoperatieve behandeling:

- *- Percentage van patiënten die na 6 weken preoperatieve chemotherapie + nefrectomie en verwijdering van metastasen complete respons (CR) bereiken
- * - Percentage van patiënten met achterblijvende metastasen na nefrectomie en die na 9 weken adjuvante chemotherapie toch Complete respons bereiken
- Percentage van patiënten met complete response +/- VGPR van (pulmonaire) metastasen van het nefroblastoom na 6 weken preoperatieve chemotherapie + 9 weken adjuvante chemotherapie.

- * - Percentage van patiënten met complete response +/- VGPR van (pulmonaire) metastasen van het nefroblastoom na preoperatieve chemotherapie + 9 weken adjuvante chemotherapie en metastasectomie
- * - Percentage van patiënten met complete response +/- VGPR van (pulmonaire) metastasen van het nefroblastoom aan het einde van de adjuvante chemotherapie met of zonder metastasectomie en/of Radiotherapie (RT)

*

Verder wordt er gekeken naar:

- Primaire tumor volume afname na 6 weken van preoperatieve chemotherapie
- Primaire tumor volume na 6 weken of preoperatieve chemotherapie
- Aantal metastasen bij diagnose en na preoperatieve behandeling
- Maximale grootte van de metastasen bij diagnose en na preoperatieve behandeling

Histologisch & moleculaire respons bij preoperatieve behandeling:

- * Stadiering van de lokale tumor
- * Histologisch subtype distributie van de lokale tumor (LR, IR, HR)
- * Histologisch subtype distributie van verwijderde nodulen/metastasen (LR, IR, HR)
- * Percentage van blastema en blastema residuaal volume in de lokale tumor
- * Percentage van patiënten met <10 ml blastema residuaal volume bij gereseceerde nefroblastoom na 6 weken van preoperatieve chemotherapie
- * Percentage van necrose in de lokale tumor
- * Percentage van patiënten met complete necrose van de gereseceerde

nodulen/metastasen

* Percentage van patiënten met 1q gain in Complete Respons/VGPR bij beide behandelarmen.

Behandelingslast, complicaties, bijwerkingen en toxiciteit:

* Percentage van patiënten waarbij pulmonaire radiotherapie in de eerste lijn nodig is

* Percentage van patiënten met graad 3 of 4 ALAT of bilirubin toename tijdens preoperatieve behandeling

* Percentage van patiënten welke een SOS ontwikkelen tijdens preoperatieve behandeling vlgs de EBMT criteria

* Percentage van patiënten met iedere CTCAE Graad 4 of 5 toxiciteit gedurende preoperatieve chemotherapie.

* Totale duur van preoperatieve behandeling per behandelarm zoals bepaald als interval D1 - datum van nefrectomie

* Vertraging in de planning/timing van de nefrectomie: het percentage aan patiënten met meer dan 8 weken sinds de start van preoperatieve chemotherapie door optreden van toxiciteit

* Percentage van (peri-)operatieve complicaties (haemorrhage, ruptuur, thromboembolisme)

Tevens wordt er gekeken naar de uitkomst (Outcome):

- Event-free survival na 2 en 5 jaar voor het gehele cohort, volgens de studie arm (VAD/VCE) en 1q gain

- Overall survival na 2 en 5 jaar voor het gehele cohort, volgens de studie arm (VAD/VCE) en 1q gain

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Niertumoren bij kinderen behoren tot de meest voorkomende tumoren bij kinderen en vertegenwoordigen ongeveer 6% van alle kindertumoren. Nefroblastomen (Wilms-tumor, WT) zijn verantwoordelijk voor > 85% van alle niertumoren in de kindertijd. De behandeling bestaat uit neoadjuvante chemotherapie, (partiële) nefrectomie en risicogebaseerde adjuvante chemotherapie ± bestraling. Voor gelokaliseerde tumoren is de totale overleving >85%, behalve in het geval van histologie met een hoog risico. Europese patiënten met nefroblastoom worden sinds 1972 >40 jaar volgens SIOP-protocollen (International Society of Pediatric Oncology) behandeld, waarbij momenteel 267 centra internationaal samenwerken binnen de SIOP Renal Tumor Study Group. Onlangs heeft SIOP-RTSG een zorgstandaard behandelrichtlijn SIOP-RTSG Umbrella gepubliceerd.

Niertumoren bij kinderen die worden behandeld volgens SIOP-protocollen worden geclassificeerd volgens de SIOP Working-classificatie van niertumoren bij kinderen. Kinderen die bij de diagnose metastasen vertonen, worden stadium IV genoemd. Nefroblastoom metastaseren voor- namelijk naar de longen (95%) en / of de lever (12%) en alleen in zeldzame gevallen naar de botten of andere extra-abdominale plaatsen (<5%). Longmetastasen zijn zichtbaar op conventionele beeldvorming bij ten minste 10-13% van de nefroblastoompatiënten, terwijl nog eens 4-13% van de patiënten verdachte knobbeltjes hebben op alleen een CT-scan. De behandeling van gemetastaseerd nefroblastoom bestaat uit neoadjuvante 3-medicamenteuze chemotherapie (inclusief Actinomycine D, Vincristine en Doxorubicine), nefrectomie, mogelijk metastasectomie en risicogebaseerde adjuvante chemotherapie en/of radiotherapie op de flank en / of radiotherapie van metastasen. Met deze multimodale behandeling bereikt de overleving op lange termijn meer dan 80%, Dit is het beste bij de 48-67% van de patiënten bij wie de uitzaaiingen volledig zijn verdwenen na preoperatieve behandeling. Deze veelbelovende resultaten betalen echter de prijs van een relevant risico op cardiale en pulmonale gevolgen als gevolg van het gebruik van doxorubicine met of zonder gelijktijdige RT. Lopend onderzoek toont bij 4-17% van de patienten congestief hartfalen. Daarnaast worden subklinische cardiale veranderingen tot 25% gezien bij patiënten die werden behandeld met hogere doses anthracyclines. Bovendien kan hepatische toxiciteit door het gebruik van actinomycine-D levensbedreigend zijn in de vorm van een sinusoidaal obstructiesyndroom (SOS)

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-508926-91-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Het bepalen van de non-inferioriteit van het 6 weken preoperatief toedienen van VCE ten opzichte van VAD in het totale metastatisch snelle responspercentage (MetRR) bij nieuw gediagnosticeerde niertumoren in stadium 4 bij kinderen. De MetRR omvat het pulmonale respons- percentage (PRR) en het responspercentage op niet-pulmonale metastase (NPRR).

Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerde multi-center open-label non-inferioriteit fase 3 klinische studie voor patiënten met een stadium IV niertumor, waarbij Vincristine, Actinomycine-D en Doxorubicine (VAD, standaardarm) voorafgaand aan nefrectomie worden vergeleken met voorafgaand aan nefrectomie Vincristine, Carboplatine en Etoposide (VCE, experimentele arm).

Als het onderzoek zijn primaire doel bereikt, dat de VCE-arm niet-inferieur is aan de VAD-arm in termen van Metastatic Rapid Responders, zullen non-inferioriteits- en superioriteitstests op secundaire eindpunten worden gebruikt als ondersteunend bewijs. Het vermogen is mogelijk te laag om overtuigend een gunstig effect voor deze secundaire eindpunten aan te tonen.

Als het primaire doel niet wordt bereikt, maar een gunstig effect wordt gevonden voor bepaalde secundaire eindpunten, kunnen verdere studies deze indicatie van een voordeel ondersteunen. De studie kan voortijdig gestopt worden bv in geval van safety issues zoals VCE welke onacceptabele resultaten toont gekeken naar de secundaire eindpunten van deze studie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Randomisatie tussen VAD en VCE behandeling

Inschatting van belasting en risico

Nefroblastoom van het blastemale type vertegenwoordigt een subtype waarvan in SIOP 2001 al is aangetoond dat het baat heeft bij intensieve behandeling [77,82]. Dit benadrukt de noodzaak om *hoog risico*, chemoresistente blastema te identificeren om onnodig falen van de behandeling te voorkomen.

Als het primaire doel niet wordt bereikt, maar een gunstig effect blijkt voor bepaalde secundaire eindpunten, kunnen verdere studies deze indicatie ondersteunen. Het onderzoek kan b.v. uit veiligheidsoverwegingen worden gestaakt als de VCE-arm onaanvaardbaar ongunstige resultaten heeft voor (een deel van) de eindpunten van het onderzoek.

De sponsor en de coördinerende onderzoekers zullen een onafhankelijke commissie voor gegevensbewaking instellen als onderdeel van het proefbeheer om een ** gepaste en veilige uitvoering van de studie te waarborgen. Voor dit doel zal de IDSMC de onderzoeksgegevens continu beoordelen en de voortgang, veiligheidsgegevens en kritische eindpunten van de proef beoordelen. Het zal een risico-batenanalyses uitvoeren om mogelijke veiligheidsnadelen af **te wegen tegen een mogelijke winst in werkzaamheid.

Contactpersonen

Publiek

Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie gGmbH

Hufelandstrasse 17
Essen D-45147
DE

Wetenschappelijk

Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie gGmbH

Hufelandstrasse 17
Essen D-45147
DE

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)

Adolescenten (16-17 jaar)

Kinderen (2-11 jaar)

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

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- Kinderen > 3 maanden en <18 jaar (op datum van diagnose)
- Patiënten met een primaire diagnose van gemetastaseerde niertumor, met ten minste één begrensde, niet-verkalkte (long) nodus (of andere laesie die zeer verdacht is van metastase volgens criteria voor gemetastaseerde ziekte) ≥ 3 mm zoals bepaald via CT-scan van de thorax en abdomen / MRI (zie voor radiologische details paragraaf 12.8).
- centrale beoordeling van gemetastaseerde niertumor bij kinderen.
- Ondertekend (e) toestemmingsformulier (en) voorafgaand aan deelname aan het onderzoek volgens nationale richtlijnen en GCP-richtlijnen
- Begrijpen en vrijwillig toestemming verlenen (proefpersonen en indien van toepassing ouder / wettelijke vertegenwoordiger (s)) voorafgaand aan het uitvoeren van studiegerelateerde beoordelingen / procedures
- In staat zijn om te voldoen aan het studiebezoekschema en andere protocolvereisten
- Niet eerder bestaande en/of aanhoudende hartaandoeningen (insufficiëntie, maligne aritmieën)
- Niet eerder bestaande en/of aanhoudende leverfunctiedeficiëntie die niet onder controle kan worden gehouden door medicijnen

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- onvermogen om tot 2 jaar na behandeling gevolgd te worden voor follow-up visites
- andere chemotherapie voorafgaand aan tekenen ICF
- Patiënt en / of ouder / wettelijke vertegenwoordiger (s) weigeren hun deelname schriftelijk vast te leggen
- primaire nefrectomie voorafgaande aan deelname aan deze studie
- andere histologie dan nefroblastoom (bevestigd door bv eerdere tumorbiopsie)
- zwangerschap of borstvoeding
- Vruchtbare vrouwen/mannen die weigeren zeer effectieve anticonceptie te gebruiken
- Behandeld middels experimentele therapie in de afgelopen 4 weken voorafgaand aan start deelname
- overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of andere hulpstoffen in de geneesmiddelen die voor dit onderzoek worden vermeld in de samenvatting van de productkenmerken (SmPC) of de Investigators Brochure (IB).
- onwil om niet in staat zijn om passende ondersteunende maatregelen te ontvangen, waaronder transfusie van bloedproducten indien dit medisch noodzakelijk is
- het niet kunnen krijgen van chemotherapie volgens protocol, dit geldt in het

bijzonder voor:

een. acuut nierfalen waarvoor dialysebehandeling nodig is of reeds bestaande perifere neuropathie

- Actieve, ongecontroleerde levensbedreigende infectie (bijv. Acute hepatitis, longontsteking, aids, varizella)

- bekende chromosomale instabiliteit / gevoeligheid (bijv. Fanconi-anemie, Neijmegen-breeksyndroom)

- deelname aan andere interventionele onderzoeken (registratie in observationele niet-interventionele onderzoeken is acceptabel)

- leeftijd bij aanvang van de behandeling <3 maanden of> 18 jaar

- elke andere medische aandoening die onverenigbaar is met de protocolbehandeling

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 nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	01-04-2023
Aantal proefpersonen:	25
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

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

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Dactinomycine
Generieke naam:	Dactinomycine
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Doxorubicine
Generieke naam:	Doxorubicine
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Etoposide
Generieke naam:	Etoposide
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:	26-01-2023
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-03-2023
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	CTIS2023-508926-91-00
EudraCT	EUCTR2018-000533-13-NL
ClinicalTrials.gov	NCT03669783
CCMO	NL74078.041.22