

# Internationaal gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek naar chemotherapie voor de behandeling van recidief en primair refractair Ewing-sarcoom

Gepubliceerd: 29-12-2015 Laatste bijgewerkt: 10-01-2025

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-516078-31-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. De doelstelling van rEECur is het identificeren van het optimale systemische antikankerregime voor recidief en refractair Ewing...

|                             |                                               |
|-----------------------------|-----------------------------------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO                               |
| <b>Status</b>               | Werving gestart                               |
| <b>Type aandoening</b>      | Skeletspierstelsel- en bindweefselneoplasmata |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Interventie onderzoek                         |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON55584

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

rEECur

### Aandoening

- Skeletspierstelsel- en bindweefselneoplasmata

### Synoniemen aandoening

Ewing Sarcoom

### Betreft onderzoek met

Mensen

## Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Iniversity of Birmingham

**Overige ondersteuning:** Eisai, Europese Unie

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** chemotherapie, Ewing, recidief, refractair

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

Event free survival (EFS)

### Secundaire uitkomstmaten

Secundaire uitkomstmaten:

- Objectieve beeldvormingsrespons (OR) volgens RECIST 1.1 criteria na 2, 4 en 6 cycli voor CE en na 2 en 4 cycli voor IFOS en IFOS-L, en aan het einde van de behandeling voor alle armen.
- Progressievrije overleving (PFS)
- Algehele overleving (OS)
- Toxiciteit, gedefinieerd door \*Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)\* v4.0 van het National Cancer Institute
- PET-CT respons na 4 cycli
- De kwaliteit van leven (QoL) wordt beoordeeld bij de start van studiedeelname en na 2 en 4 cycli met gebruik van leeftijdsgeschikte instrumenten:  $\geq 18$  jaar: EORTC QLQ-C30 en PedQL\* Generic Core Scales en kankerspecifieke module;  
 $< 18$  jaar: PedsQL\* Generic Core Scales en kankerspecifieke module
- Dagen in ziekenhuis doorgebracht tijdens studiebehandeling met chemotherapie.

Verkennde uitkomstmaten:

- Farmacokinetische (PK) parameters van lenvatinib
- Evaluatie van een mRNA-gebaseerde tumorweefsel predictieve biomarker van RTKI-respons.
- Verkennde evaluatie van bloedgedragen proteomische biomarkers van RTKI-respons

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

Ewing-sarcomen (ES) zijn kwaadaardige, kleine ronde blauwe cel tumoren van bot- en wekedelen met variabele neuro-ectodermale differentiatie die bij voorkeur kinderen en jonge mensen treffen. In meer dan 98% van de gevallen komt het kwaadaardige fenotype voort uit chromosomale translocaties die resulteren in genfusies tussen EWS en een ETS-transcriptiefactor, waarbij FLI1 het meest voorkomt. Multimodale behandeling met chemotherapie, chirurgie en radiotherapie resulteert in langetermijnoverleving bij tot wel 60% van de gevallen. Echter, ongeveer 15% van de patiënten met een hoog risico is refractair voor initiële therapie en tot 50% van de patiënten krijgt een recidief na initiële therapie. Er is gedurende 25 jaar geen verbetering geweest in het percentage langetermijnoverlevenden.

Er zijn tal van chemotherapieregimes gemeld bij recidief of refractair ES, waarbij alkylaterende middelen, camptothecine-derivaten en platinamiddelen worden gebruikt. Verschillende regimes zijn naar voren gekomen als meest gangbaar bij refractaire of recidief ES en zijn daarom gekozen voor opname in de rEECur-studie. Gepubliceerd bewijs van de activiteit van elk regime omvat een mix van retrospectieve onderzoeken en vroege fase studies, elk met kleine aantallen beoordeelbare patiënten met ES. Er zijn geen gerandomiseerde studies geweest die deze regimes vergelijken op het gebied van werkzaamheid of toxiciteit. De bewijsbasis ter ondersteuning van specifieke regimes bij terugval is daarom zwak, wat heeft geleid tot wijdverspreide variatie in de internationale toediening van chemotherapie en ongelijke toegang tot geneesmiddelen en regimes.

Het evalueren van de relatieve werkzaamheid van chemotherapieagentia en regimes in de recidiefsetting is essentieel (i) om resultaten na recidief te verbeteren, (ii) om patiëntenvoorlichting vóór behandeling te verbeteren, (iii)

om de meest geschikte middelen te identificeren voor toekomstige evaluatie in eerstelijns therapie en (iv) om consensus te bereiken over de meest geschikte basis voor de evaluatie van nieuwe therapieën naarmate deze opkomen. Recidiverend ES is een zeldzame ziekte; naars chatting worden jaarlijks ongeveer 250 ES-patiënten in heel Europa vastgesteld. Het ontwikkelen van een robuuste bewijsbasis ter ondersteuning van een of meer chemotherapieregimes vereist daarom samenwerking tussen meerdere centra en landen.

## **Doel van het onderzoek**

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-516078-31-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

De doelstelling van rEECur is het identificeren van het optimale systemische antikankerregime voor recidief en refractair Ewing-sarcoom gebaseerd op de balans tussen werkzaamheid en toxiciteit.

## **Onderzoeksopzet**

rEECur is een adaptieve, Multi-Arm, Multi-Stage (MAMS), gerandomiseerde fase II / fase III, open-label, internationale studie. Patiënten worden bij trial entry gerandomiseerd om een van de beschikbare regimes te ontvangen.

Sommige patiënten zullen niet in aanmerking komen voor randomisatie naar één of meer chemotherapieregimes, of zij of hun lokale onderzoeker kunnen ervoor kiezen om één of meer regimes niet te ontvangen en zullen worden gerandomiseerd tussen deresterende regimes waarvoor zij in aanmerking komen. Patiënten komen in aanmerking voor deelname aan de studie zolang ze gerandomiseerd kunnen worden tussen minimaal twee open studiearmen. Patiënten die deelnemen aan randomisaties inclusief IFOS-L moeten ook in aanmerking komen voor IFOS en IFOS als randomisatieoptie hebben.

Het aantal patiënten dat nodig is voor de fase II evaluatie van elke arm is afhankelijk van de designparameters. Omdat de armen op verschillende tijdstippen worden geïntroduceerd, zullen de evaluaties niet voor alle armen tegelijkertijd plaatsvinden. Bij elke evaluatie worden de uitkomsten van gelijktijdig gerandomiseerde patiënten vergeleken en wordt één arm geschrapt op basis van activiteit en/of toxiciteit. De resterende armen zullen blijven werven en includeren. Armen die in de studie blijven nadat het vereiste aantal fase II-patiënten is gerekruteerd, gaan door naar fase III-evaluatie. Patiënten die worden gerekruteerd in de fase II-fase voor elke vergelijking zullen gegevens bijdragen aan de fase III-fase voor die vergelijking.

Het gebruik van de adaptieve MAMS-opzet maakt de introductie van nieuwe agentia of regimes als nieuwe armen mogelijk, indien van toepassing. De introductie van nieuwe armen vindt plaats na goedkeuring van een substantiële wijziging door de

relevante autoriteiten.

## **Onderzoeksproduct en/of interventie**

Patiënten worden gerandomiseerd naar een van de beschikbare chemotherapieregimes: - Ifosfamide met hoge dosis (IFOS), 4 cycli van 21 dagen, extra cycli naar goeddunken van de arts. - Carboplatine en etoposide (CE): 6 cycli van 21 dagen, extra cycli naar goeddunken van de arts. - Hoge dosis Ifosfamide en Lenvatinib (IFOS-L), 4 cycli van 21 dagen, extra IFOS-cycli naar goeddunken van de arts. Lenvatinib capsules worden eenmaal daags continu ingenomen gedurende de hele behandeling en in totaal maximaal 2 jaar. Gesloten studiearmen: - Topotecan en cyclofosfamide (TC): 6 cycli van 21 dagen, extra cycli naar goeddunken van de arts. - Irinotecan en Temozolomide (IT): 6 cycli van 21 dagen, extra cycli naar goeddunken van de arts. - Gemcitabine en Docetaxel (GD): 6 cycli van 21 dagen, extra cycli naar goeddunken van de arts. Lokale ziektebestrijdingsmaatregelen worden waar mogelijk aangemoedigd. Deze moeten echter indien mogelijk worden uitgesteld tot de voltooiing van de geprotocolleerde behandeling (6 cycli CE, 4 cycli IFOS of IFOS-L). Bij patiënten voor wie een behandeling met hoge doses is gepland, kunnen stamcellen worden geoogst. Als echter een alternatief chemotherapieschema is gepland voor stamcelmobilisatie, moet dit indien mogelijk worden uitgesteld tot de voltooiing van de volgens het protocol gedefinieerde behandeling (d.w.z. na voltooiing van IFOS-L of 6 cycli CE of 4 cycli IFOS) of moet dit minimaal worden uitgesteld tot na de beoordeling van de respons na cyclus 4. Patiënten die doorgaan met de behandeling met lenvatinib (zie sectie 7.2.3.5) mogen geen andere chemotherapie krijgen dan ifosfamide in de door het protocol bepaalde dosis. Als deze worden gepland, moet lenvatinib vóór de behandeling permanent worden gestaakt. Myeloablatieve therapie mag gegeven worden naar inzicht van de behandelende arts na 6 cycli CE of na 4 cycli IFOS. Hoge dosistherapie mag niet gelijktijdig met lenvatinib gegeven worden. Als een behandeling met hoge doses wordt gepland, moet lenvatinib op voorhand definitief worden stopgezet.

## **Inschatting van belasting en risico**

De deelnemers aan het onderzoek kunnen last krijgen van de bijwerkingen van de voorgeschreven studiebehandeling. De studiebehandelingen zijn vergelijkbaar met de behandelingschema's die gebruikt worden als standaard zorg voor patiënten met een recidiverend of refractair Ewing-sarcoom. Daarnaast is de prognose voor deze populatie slecht en kan de voorgeschreven studiebehandeling mogelijk bijdragen aan de verlenging van leven, verbetering van de kwaliteit van leven, en mogelijk genezing.

Evaluaties van ziekte en beoordeling van bijwerkingen zijn vergelijkbaar met de onderzoeken die standaard gedaan worden bij deze populatie. Er worden extra zwangerschapstesten gedaan. Studiedeelnemers (en eventueel ouders) wordt driemaal gevraagd om vragenlijsten over de kwaliteit van leven in te vullen; ongeveer 3x 15 minuten.

## Contactpersonen

### Publiek

University of Birmingham

Research Support Group, Aston Webb Building University of Birmingham  
Birmingham B15 2TT  
GB

### Wetenschappelijk

University of Birmingham

Research Support Group, Aston Webb Building University of Birmingham  
Birmingham B15 2TT  
GB

## 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)  
65 jaar en ouder

### Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Voornaamste inclusiecriteria:

- Histologisch bewezen, Ewing of Ewing-achtig sarcoom van het bot of de weke delen.
- Radiologisch bewijs van ziekteprogressie tijdens of na voltooiing van de

eerste of een volgende behandelingslijn.

- Medisch geschikt voor studiebehandeling
- Leeftijd  $\geq 2$  jaar
- Adequate GFR (gedefinieerd in de hoofdcriteria om in aanmerking te komen)

IFOS-Lenvatinib specifieke voornaamste inclusiecriteria:

- Voldoende leverfunctie
- Linkerventrikel ejectiefractie  $\geq 50\%$  bij baseline zoals bepaald door echocardiografie.
- Normale of voldoende gecontroleerde bloeddruk (BP)

## **Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)**

Voornaamste exclusiecriteria:

- Radiotherapie voor targetlaesie in de afgelopen zes weken
- Cytotoxische chemotherapie of ander geneesmiddel voor onderzoek in de afgelopen twee weken
- Myeloablatieve therapie in de voorgaande acht weken
- Eerdere randomisatie in het rEECur-onderzoek

IFOS-Lenvatinib specifieke voornaamste exclusiecriteria:

- Significante proteïnurie (gedefinieerd in de hoofdcriteria om in aanmerking te komen)
- Arteriële trombo-embolie in de afgelopen 6 maanden
- Gastro-intestinale bloeding of actieve hemoptoë in de afgelopen 3 weken
- Grote chirurgie in de afgelopen 3 weken
- Eerdere behandeling met tyrosinekinaseremmers

## **Onderzoeksopzet**

### **Opzet**

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

## Deelname

Nederland  
Status: Werving gestart  
(Verwachte) startdatum: 11-12-2017  
Aantal proefpersonen: 6  
Type: Werkelijke startdatum

## In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel  
Merknaam: Campto  
Generieke naam: irinotecan  
Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering  
Soort: Geneesmiddel  
Merknaam: endoxan  
Generieke naam: cyclofosfamide  
Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering  
Soort: Geneesmiddel  
Merknaam: gemcitabine  
Generieke naam: gemcitabine  
Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering  
Soort: Geneesmiddel  
Merknaam: hycamptin  
Generieke naam: topotecan  
Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering  
Soort: Geneesmiddel  
Merknaam: taxotere  
Generieke naam: docetaxel  
Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

## Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO  
Datum: 29-12-2015  
Soort: Eerste indiening

|                     |                  |
|---------------------|------------------|
| Toetsingscommissie: | METC NedMec      |
| Goedgekeurd WMO     |                  |
| Datum:              | 06-12-2016       |
| Soort:              | Amendement       |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec      |
| Goedgekeurd WMO     |                  |
| Datum:              | 19-04-2017       |
| Soort:              | Eerste indiening |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec      |
| Goedgekeurd WMO     |                  |
| Datum:              | 23-11-2018       |
| Soort:              | Amendement       |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec      |
| Goedgekeurd WMO     |                  |
| Datum:              | 15-07-2019       |
| Soort:              | Amendement       |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec      |
| Goedgekeurd WMO     |                  |
| Datum:              | 17-07-2019       |
| Soort:              | Amendement       |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec      |
| Goedgekeurd WMO     |                  |
| Datum:              | 06-01-2020       |
| Soort:              | Amendement       |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec      |
| Goedgekeurd WMO     |                  |
| Datum:              | 13-10-2020       |
| Soort:              | Amendement       |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec      |
| Goedgekeurd WMO     |                  |
| Datum:              | 20-11-2020       |
| Soort:              | Amendement       |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec      |
| Goedgekeurd WMO     |                  |
| Datum:              | 29-03-2021       |
| Soort:              | Amendement       |

|                     |             |
|---------------------|-------------|
| Toetsingscommissie: | METC NedMec |
| Goedgekeurd WMO     |             |
| Datum:              | 16-06-2021  |
| Soort:              | Amendement  |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec |
| Goedgekeurd WMO     |             |
| Datum:              | 04-07-2021  |
| Soort:              | Amendement  |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec |
| Goedgekeurd WMO     |             |
| Datum:              | 04-11-2021  |
| Soort:              | Amendement  |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec |
| Goedgekeurd WMO     |             |
| Datum:              | 03-03-2022  |
| Soort:              | Amendement  |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec |
| Goedgekeurd WMO     |             |
| Datum:              | 13-08-2024  |
| Soort:              | Amendement  |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec |
| Goedgekeurd WMO     |             |
| Datum:              | 22-08-2024  |
| 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     | CTIS2024-516078-31-00  |
| EudraCT  | EUCTR2014-000259-99-NL |
| ISRCTN   | ISRCTN36453794         |
| CCMO     | NL54737.058.15         |