

# Internationaal behandelprotocol voor kinderen en adolescenten met Langerhans Cel Histiocytose

Gepubliceerd: 20-12-2013 Laatste bijgewerkt: 10-01-2025

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-512676-36-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Primaire studiedoelen: • Verminderen van de mortaliteit bij patiënten met MS-LCH waarbij er sprake is van aangedaan zijn van...

|                             |                                                            |
|-----------------------------|------------------------------------------------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO                                            |
| <b>Status</b>               | Werving gestart                                            |
| <b>Type aandoening</b>      | Hematopoëtische neoplasmata (excl. leukemieën en lymfomen) |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Interventie onderzoek                                      |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON50201

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

LCH IV protocol

### Aandoening

- Hematopoëtische neoplasmata (excl. leukemieën en lymfomen)
- Diverse en niet plaatsgespecif. neoplasmata, maligne en niet-gespecif.

### Synoniemen aandoening

Langerhans cel histiocytose

### Betreft onderzoek met

Mensen

### Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Stichting Kinderoncologie Nederland

**Overige ondersteuning:** Ministerie van OC&W

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** adolescenten, behandeling, kinderen, LCH

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

De primaire uitkomst maten verschillen per stratum, daarom per stratum uitgewerkt.

Stratum I & II: reactivatie vrije overleving

Stratum III: response op de combinatie 2-CdA/Ara-c na 4-5 weken en na 9-10 weken

Stratum IV: Overall en ziekte vrije overleving na stamceltransplantatie voor patiënten waarbij de risico organen zijn aangedaan, en bij wie de eerstelijns behandeling onvoldoende werkt.

Stratum V: Verbeteren van het inzicht in het beloop van geïsoleerde tumoreuze LCH lesies in het centrale zenuwstelsel en neurodegeneratieve LCH. Daarnaast zal gekeken worden wat de response is voor de eerste groep lesies na behandeling met 2-CdA.

Stratum VI: reactivatie vrije overleving

Stratum VII: lange termijn follow-up van alle patienten; hierbij zijn incidentie en prevalentie van het optreden van noodzaak tot medische interventies en het optreden van permanente gevolgen (zoals diabetes insipidus en groei hormoon deficiëntie) de primaire uitkomstmaten.

### Secundaire uitkomstmaten

De secundaire uitkomst maten verschillen per stratum, daarom per stratum uitgewerkt.

Stratum I: Overall survival, incidentie van permanente gevolgen van de behandeling, toxiciteit van de behandeling, percentage patienten in leven en zonder permanente gevolgen. Cumulatieve incidentie van reactivatie in de risico-organen.

Stratum II: bepalen wat de response rate is op de combinatie prednison, vincristine en cytarabine (ara-c). Percentage patienten in leven en zonder permanente gevolgen. Beschrijven van behandeling gerelateerde toxiciteiten. Vergelijken van reactivatie rates na onderhoudsbehandeling met indomethacine vs. 6-MP/MTX.

Stratum III: tijd tot bereiken niet-actieve ziekte. En met welk behandelingsplan dit is bereikt. Vroege en late mortaliteit. Vroege en late toxiciteit.

Stratum IV: 100 dagen transplantatie gerelateerde mortaliteit. Bepalen wat de incidentie van hematopoetische herstel en donor chimerisme is na 100 dagen en 1 jaar na transplantatie. Incidentie van graad II-IV en III-IV acute graft vs host ziekte (GvHD). Incidentie van chronische GvHD.

Stratum V: Is systemische therapie bevordelijker bij patienten met neurodegeneratieve LCH bij diagnose. Kan toevoegen van 2CdA bij patienten met CNS LCH voorkomen dat ze neurodegeneratieve LCH krijgen. Bestuderen van de werkzaamheid van intraveneuze immunoglobiline en cytarabine in de behandeling van neurodegeneratieve LCH. Ontwikkelen van markers voor neurodegeneratie en LCH activiteit in het hersenvocht.

Stratum VI: Hoeveel patienten blijken later tijdens het verloop van de ziekte toch nog behandeling nodig te hebben. En welke permanente gevolgen komen in

welke frequentie voor bij deze groep.

Stratum VII: identificeren van mogelijke risico factoren voor de permanente gevolgen. En onderzoeken wat de rol is van systemische behandeling in het voorkomen van permanente gevolgen.

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

Langerhans cel histiocytose is een zeldzame aandoening van het immuunsysteem die op elke leeftijd kan worden aangetroffen. Veel organen of orgaansystemen kunnen aangedaan zijn, zoals: skelet, huid, lymfeklieren, lever, longen, milt, hematopoëtisch systeem en het centraal zenuwstelsel (CZS). Dientengevolge wordt een breed scala aan symptomatologie gevonden.

Er zijn twee geaccepteerde categorieën van ziekte-uitbreiding. Mono-systeem LCH (single system SS-LCH), waarbij een enkel orgaan is aangedaan, en multi-systeem LCH (MS-LCH), waarbij twee of meer organen zijn aangedaan. Patiënten met SS-LCH van de botten, lymfeklieren of de huid hebben een uitstekende prognose. Deze patiënten hebben geen of slechts heel minimale behandeling nodig.

Het beloop van multi-systeem LCH (MS-LCH) is bij diagnose moeilijk te voorspellen. Het beloop kan variëren tussen spontane regressie en een ernstig, fulminant, soms fataal beloop. In een aantal studies zijn het hematopoëtisch systeem, de lever en de milt onderkend als zogenaamde risico-organen. Het aangedaan zijn van deze risico-organen brengt een slechte prognose met zich mee. Recente grote klinische studies hebben aangetoond dat ook de respons op de initiële behandeling een belangrijke prognostische factor is. Wanneer patiënten met MS-LCH waarbij de risico-organen niet zijn aangedaan, worden behandeld met de standaard behandeling die bestaat uit een combinatie van vinblastine en cortico-steroiden, dan is de kans op overleving heel hoog (> 95%).

Daartegenover staat de grotere kans op overlijden wanneer de risico-organen wel zijn aangedaan.

Patiënten die last hebben van een chronische vorm van de aandoening of bij wie de ziekte terugkeert (reactiveert) lopen een grotere kans last te krijgen van ernstige permanente gevolgen (PG) van de aandoening. Dit is vooral het geval wanneer deze PG in het centraal zenuwstelsel of de longen worden aangetroffen, waarbij er sprake kan zijn van hormoon deficiënties, een neuro-degeneratief syndroom, of longfibrose naast mogelijke andere permanente gevolgen.

In de afgelopen 20 jaar is in internationaal verband aangetoond de combinatie van vinblastine en prednison een effectieve behandeling is voor MS-LCH. De vorige LCH-III studie heeft het nut van deze standaardbehandeling voor MS-LCH opnieuw bevestigd, zowel wanneer de risico-organen wel, als wanneer deze niet

zijn aangedaan. De LCH-III studie heeft ook aangetoond dat een langere behandelingsduur (12 i.p.v. 6 maanden) vaker reactivatie van de ziekte voorkomt. De bemoedigende resultaten van de LCH-III studie vormen de basis van deze LCH-IV studie.

De aandoening kan zich op veel verschillende manieren presenteren, en er worden veel verschillende uitkomsten gezien. Binnen de LCH-IV studie wordt ernaar gestreefd de behandeling te baseren op basis van de presentatie van de aandoening bij diagnose en de respons op therapie. Dit heeft geleid tot zeven behandelingsstrata.

Stratum I: Eerstelijns behandeling voor patiënten met MS-LCH (groep 1) en voor patiënten (groep 2) met SS-LCH waarbij er sprake is van aangedaan zijn van meerdere botlocaties (multifocale bot LCH) of van plaatsen met een verhoogd risico op het oplopen van een aandoening van het centrale zenuwstelsel (CZS-risico lesies).

Stratum II: Tweedelijns behandeling voor patiënten waarbij er geen risico-organen zijn aangedaan, en waarbij de eerstelijns behandeling niet werkt, of waarbij er een reactivatie optreedt tijdens of na eerstelijns behandeling.

Stratum III: Tweedelijns behandeling (salvage therapy) voor patiënten waarbij de risico organen zijn aangedaan, en bij wie de eerstelijns behandeling onvoldoende werkt.

Stratum IV: Stamceltransplantatie voor patiënten waarbij de risico organen zijn aangedaan, en bij wie de eerstelijns behandeling onvoldoende werkt. In Nederland is, gezien de goede ervaringen in het verleden en de gepubliceerde effectiviteit van de "salvage-therapy", er door de protocolcommissie voor gekozen bij falen van de eerstelijns behandeling bij aangedaan zijn van risico-organen, eerst behandeling volgens Stratum III te geven, en bij falen daarvan over te gaan tot behandeling volgens Stratum IV.

Stratum V: Behandeling en follow-up bij patiënten met geïsoleerde tumoreuze LCH lesies in het centrale zenuwstelsel en bij patiënten met neurodegeneratieve LCH.

Stratum VI: Natuurlijk beloop en behandeling bij patiënten met andere SS-LCH dan de groep die bij diagnose systemische therapie nodig heeft.

Stratum VII: Lange-termijn follow-up. Alle patiënten zullen, onafhankelijk van de voorgaande ziekte-uitbreiding of behandeling, na afloop van de protocolaire behandeling en nadat de ziekte volledig tot rust is gekomen, gevolgd worden. Hierbij zal gekeken worden naar het optreden van ziekte-reactivatie en het voorkomen van permanente gevolgen (van de ziekte en/of de behandeling).

## **Doel van het onderzoek**

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-512676-36-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Primaire studiedoelen:

- Verminderen van de mortaliteit bij patiënten met MS-LCH waarbij er sprake is van aangedaan zijn van risico-organen door bij onvoldoende respons op eerstelijns behandeling de behandeling vroeg te intensiveren (volgens Stratum

III of Stratum IV).

- Het verminderen van het optreden van ziekte-reactivatie en permanente gevolgen in MS-LCH (groep 1) door het verlengen en intensiveren van de behandeling, respectievelijk 12 versus 24 maanden en met of zonder 6-mercaptopurine (6-MP) in een 2x2 factoriële gerandomiseerde studie.
- Het verminderen van het optreden van ziekte-reactivatie en permanente gevolgen bij SS-LCH met multifocale botziekte of CZS-risico lesies (groep 2) door verlengen van de onderhoudsbehandeling (gerandomiseerde studie 6 versus 12 maanden)
- Onderzoeken van de waarde van een uniforme tweedelijns behandeling bestaande uit prednison / vincristine / ARA-C gevolgd door een 24 maanden durend onderhoud met 6-mercaptopurine / methotrexaat of met indomethacine (gerandomiseerde studie) bij patiënten met LCH zonder aangedaan zijn van risico organen, wanneer deze patiënten niet reageren op eerstelijns behandeling (non-responders) of wanneer er ziekte reactivatie optreedt. De waarde wordt geëvalueerd door te kijken naar: i) het bereiken van afwezigheid van actieve ziekte, ii) preventie van verdere ziekte reactivaties, iii) voorkomen van permanente gevolgen.
- Evalueren van de waarde van de behandeling met 2-CDA in patiënten met geïsoleerde tumorieuze CZS-LCH.
- Evalueren of systemische behandeling met intraveneus immuunglobuline of met lage dosis cytarabine (ARA-C) tot verbetering leidt in de neuropsychologische / neurologische symptomen bij patiënten met klinisch manifeste neurodegeneratieve CZS-LCH.
- Het beschrijven van het spectrum en de incidentie van de permanente gevolgen bij systemisch behandelde patiënten, het identificeren van mogelijke risico-factoren voor het optreden van deze permanente gevolgen, en het vaststellen van de rol van systemische behandeling in het voorkómen van permanente gevolgen.
- Prospectief bestuderen van het natuurlijk beloop van SS-LCH bij patiënten waarbij systemische therapie in eerste instantie niet is geïndiceerd met betrekking tot het optreden van ziekte-reactivatie/progressie, noodzaak tot medische interventies, en het optreden van permanente gevolgen.

## **Onderzoeksopzet**

Klinisch therapeutische behandelstudie waarbij voor 2 strata een randomisatie zal plaatsvinden

## **Onderzoeksproduct en/of interventie**

Een kind met LCH moet risico-gestratificeerd behandeld worden. Behandeling bij kinderen met LCH gebeurt volgens verschillende strata zoals genoemd in de inleiding, waarbij de standaard arm internationaal geaccepteerd is als standaard behandeling. Voor 2 groepen zal (bij IC voor deelname) een randomisatie plaatsvinden. In MS-LCH (groep 1) door het verlengen en intensiveren van de behandeling, respectievelijk 12 versus 24 maanden en met

of zonder 6-mercaptopurine (6-MP) in een 2x2 factoriële gerandomiseerde studie. En bij SS-LCH met multifocale botziekte of CZS-risico lesies (groep 2) door verlengen van de onderhoudsbehandeling (gerandomiseerde studie 6 versus 12 maanden)

## **Inschatting van belasting en risico**

Een kind met LCH moet risico-gestratificeerd behandeld worden. Qua belasting en risico's wijkt dit protocol niet af van andere behandelprogramma's zoals tot nu toe gebruikt voor kinderen en adolescenten met LCH in Nederland en internationaal. De in deze behandelstudie beschreven behandelingen zijn internationaal bekend als de best beschikbare behandelingen. De patiënten worden niet meer dan anders geprikt/ onderworpen aan bloedafnames. Dit protocol voorziet in een bewaking van de outcome middels safety guidelines

## **Contactpersonen**

### **Publiek**

Stichting Kinderoncologie Nederland

Heidelberglaan 25  
Utrecht 3584 CS  
NL

### **Wetenschappelijk**

Stichting Kinderoncologie Nederland

Heidelberglaan 25  
Utrecht 3584 CS  
NL

## **Locaties**

### **Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd**

Netherlands

## **Deelname eisen**

## Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)  
Adolescenten (16-17 jaar)  
Kinderen (2-11 jaar)

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

- \* Definitieve LCH diagnose
- \* Jonger dan 18 jaar op moment van diagnose
- \* Voldoen aan genoemde inclusie criteria voor het bijbehorende stratum
- \* Getekend informed consent

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

De exclusie criteria staan per stratum beschreven

## 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: | 20-01-2014            |
| Aantal proefpersonen:   | 85                    |
| Type:                   | Werkelijke startdatum |

## In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

|                 |                                                        |
|-----------------|--------------------------------------------------------|
| Soort:          | Geneesmiddel                                           |
| Merknaam:       | Indometacine 25 mg Teva, capsules                      |
| Generieke naam: | Indomethacine                                          |
| Registratie:    | Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering       |
| Soort:          | Geneesmiddel                                           |
| Merknaam:       | Methotrexaat Sandoz 2,5 mg, tabletten                  |
| Generieke naam: | Methotrexaat                                           |
| Registratie:    | Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering       |
| Soort:          | Geneesmiddel                                           |
| Merknaam:       | Prednisolon "PCH 5 mg-Tabletten                        |
| Generieke naam: | Prednisolon                                            |
| Registratie:    | Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering       |
| Soort:          | Geneesmiddel                                           |
| Merknaam:       | Puri-Nethol 50mg tabletten                             |
| Generieke naam: | 6-mercaptopurine                                       |
| Registratie:    | Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering       |
| Soort:          | Geneesmiddel                                           |
| Merknaam:       | Vinblastinsulfat Teva 1 mg/ml oplossing voor injectie  |
| Generieke naam: | vinblastine sulfaat                                    |
| Registratie:    | Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering |

## Ethische beoordeling

|                     |                    |
|---------------------|--------------------|
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 20-12-2013         |
| Soort:              | Eerste indiening   |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 23-12-2013         |
| Soort:              | Eerste indiening   |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 29-09-2014         |

|                     |                    |
|---------------------|--------------------|
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 09-10-2014         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 10-12-2014         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 19-02-2015         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 13-07-2015         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 05-08-2015         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 06-04-2016         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 29-04-2016         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 01-09-2017         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 14-09-2017         |

|                     |                                            |
|---------------------|--------------------------------------------|
| Soort:              | Amendement                                 |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC                         |
| Goedgekeurd WMO     |                                            |
| Datum:              | 04-10-2018                                 |
| Soort:              | Amendement                                 |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC                         |
| Goedgekeurd WMO     |                                            |
| Datum:              | 01-02-2019                                 |
| Soort:              | Amendement                                 |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC                         |
| Goedgekeurd WMO     |                                            |
| Datum:              | 18-06-2020                                 |
| Soort:              | Amendement                                 |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC                         |
| Goedgekeurd WMO     |                                            |
| Datum:              | 25-06-2020                                 |
| Soort:              | Amendement                                 |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC                         |
| Goedgekeurd WMO     |                                            |
| Datum:              | 10-06-2021                                 |
| Soort:              | Amendement                                 |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC                         |
| Goedgekeurd WMO     |                                            |
| Datum:              | 10-03-2023                                 |
| Soort:              | Amendement                                 |
| Toetsingscommissie: | MEC Academisch Medisch Centrum (Amsterdam) |
|                     | Kamer G4-214                               |
|                     | Postbus 22660                              |
|                     | 1100 DD Amsterdam                          |
|                     | 020 566 7389                               |
|                     | mecamc@amsterdamumc.nl                     |
| Goedgekeurd WMO     |                                            |
| Datum:              | 22-03-2023                                 |

Soort: Amendement  
Toetsingscommissie: MEC Academisch Medisch Centrum (Amsterdam)  
Kamer G4-214  
Postbus 22660  
1100 DD Amsterdam  
020 566 7389  
mecamc@amsterdamumc.nl

## 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     | CTIS2024-512676-36-00  |
| EudraCT  | EUCTR2011-001699-20-NL |
| CCMO     | NL43352.018.13         |