

Een gerandomiseerd fase IIb-onderzoek naar bevacizumab als aanvulling op temozolomide ± irinotecan voor kinderen met refractair/recidief neuroblastoom - BEACON-onderzoek

Gepubliceerd: 19-03-2014 Laatste bijgewerkt: 10-01-2025

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-518931-12-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Primair: - Onderzoeken of er bewijs is dat bevacizumab als aanvulling op een basis-chemotherapiebehandeling (temozolomide of...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON50504

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

BEACON Neuroblastoom studie: Bevacizumab, Temozolomide ± Irinotecan

Aandoening

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

Synoniemen aandoening

bijnier kanker, Neuroblastoom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: The University of Birmingham

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W, Euasa Pharma UK, zij geven alleen gratis Qarziba, geen financiële ondersteuning, Roche, zij geven alleen gratis Avastin, geen financiële ondersteuning, Stichting Imagine for Margo

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Dinutuximab Beta, Neuroblastoom bij kinderen, Temozolomide, Topotecan

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primair eindpunt:

- Beste respons (complete respons (CR) of partiële respons (PR)) op enig moment gedurende de eerste 6 cycli van de onderzoeksbehandeling.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten:

- Veiligheid van de behandelingen: Incidentie en ernst van bijwerkingen
- Progressievrije overleving (progression-free survival, PFS)
- Event-free survival (EFS)
- Totale overleving (overall survival, OS)

Explorerende/tertiaire eindpunten:

- Veranderingen in (uit MRI) afgeleide functionele-weergavebiomarkers voor angiogenese - dit deel van het onderzoek zal in Nederland niet worden uitgevoerd door gebrek aan financiering.
- Veranderingen in circulerende mRNA-concentraties voor TH, PHOX2B en DCX in

beenmerg- en bloedmonsters

- Farmacokinetische eigenschappen van bevacizumab

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Neuroblastoom is de meest voorkomende extracraniale vaste tumor bij kinderen en is daarmee een belangrijke doodsoorzaak onder kinderen. Voor de meeste kinderen met neuroblastoom geldt een hoog risico en ondanks intensieve behandeling blijft de totale overleving minder dan 50%. Maar liefst 60% van de kinderen krijgt een recidief met zeer slechte totale overleving en bij sommige patiënten blijft de aandoening refractair bij eerstelijnsbehandeling. Er bestaat momenteel geen overeenstemming over de beste methode voor het behandelen van recidief neuroblastoom. Er is veel behoefte aan nieuwe behandelingen, maar tot nu toe zijn er maar heel weinig vorderingen te melden.

Momenteel wordt een fase I-beoordeling uitgevoerd van de toepassing van op signaalroutes gerichte kleine moleculen en monoklonale antilichamen (monoclonal antibodies, moAb) bij kindertumoren. Door toevoeging van deze middelen aan de bestaande behandeling zal het resultaat verbeteren bij kinderen bij wie recentelijk neuroblastoom met een hoog risico is vastgesteld. Het is dan ook uiterst belangrijk om in de komende tien jaar vast te stellen welke chemotherapiebehandeling het best kan dienen als basis om te combineren met deze nieuwe middelen.

Neuroblastoom is een tumor met zeer veel bloedvaten. Bij kinderen met een hogere expressie van angiogenetische factoren is het behandelingsresultaat slechter. Angiogeneseremming levert zowel in vitro als in vivo antitumorreacties op. Bevacizumab is een recombinant gehumaniseerd moAb tegen vasculaire endotheliale groeifactor (VEGF). Bevacizumab verbetert aantoonbaar de afgifte en werkzaamheid van chemotherapie in neuroblastoommodellen, afzonderlijk of in combinatie met topotecan.

Bevacizumab is tot nu toe hoofdzakelijk gebruikt in fase III-onderzoeken met volwassen patiënten. Er is een vergunning verleend voor toepassing als monotherapie of in combinatie met chemotherapie, waarbij de overleving bij diverse soorten kanker (colorectale kanker, borstkanker, eierstokkanker of niet-kleincellige longkanker) toeneemt.

Er zijn twee onderzoeken met bevacizumab bij kinderen uitgevoerd en er lopen momenteel onderzoeken met bevacizumab in combinatie met chemotherapie bij patiënten met andersoortige vaste tumoren. Tot op heden is de toepassing van bevacizumab alleen onderzocht bij kinderen met neuroblastoom die intensief

voorbehandeld waren. De functie die het middel vervult bij combinatie met chemotherapie, is niet vastgesteld bij kinderen met een recidief of refractaire aandoening. Er is dan ook behoefte aan een gerandomiseerd onderzoek. Er zijn dus goede wetenschappelijke redenen voor onderzoek naar bevacizumab als adjuvante therapie bij conventionele chemotherapie bij kinderen met neuroblastoom.

Topotecan-temozolomide heeft in een recente studie zonder randomisatie (TOTEM) een positieve response bij 24% laten zien, een clinical benefit ratio van 79%, een 1-jaar progression free survival van 42% en een gunstig toxiciteitsprofiel. Topotecan is toegevoegd aan deze randomisatie studie om ondersteunende data te vinden voor het gebruik van topotecan bij de behandeling van neuroblastoma bij kinderen.

Er is momenteel geen standaardbehandeling voor kinderen met recidief of refractair neuroblastoom. Zowel de combinatie irinotecan-temozolomide als temozolomide afzonderlijk is gebruikt, met vergelijkbare resultaten. Het ontbreken van betrouwbaar bewijs afkomstig van gerandomiseerde klinische onderzoeken leidt tot het wijdverspreide gebruik van middelen die mogelijk niet werkzaam zijn, onnodig toxisch zijn en de doses werkzame geneesmiddelen verlagen (voorbeeld: als irinotecan wordt toegevoegd aan temozolomide, moet de dosis temozolomide worden verlaagd). Er is een gerandomiseerd onderzoek nodig, zodat de patiënten die een experimentele behandeling krijgen toegewezen, vergelijkbaar zijn met de patiënten in de controlegroep. Zo worden problemen met de interpretatie van eerdere, niet-gerandomiseerde onderzoeken voorkomen.

Bovendien maakt de factoriële opzet van dit onderzoek het mogelijk om de voordelen van een nieuw middel (bevacizumab) te bestuderen, alsook de functie van irinotecan, terwijl er minder patiënten in één en hetzelfde onderzoek zijn opgenomen dan nodig zou zijn bij twee afzonderlijke onderzoeken.

Strategisch gezien zal het BEACON-onderzoek niet alleen zorgen voor een netwerk van Europese centra voor klinisch onderzoek in een vroeg stadium dat op biologie gebaseerde onderzoeken met veel biomarkers kan uitvoeren, maar het zal ook mogelijk maken dat deze nieuwe onderzoeksopzet wordt overgenomen voor toekomstige fase II-onderzoeken. De toepassing van krachtige biomarkers en nieuwe statistische opzetten zal een unieke verandering en versnelling teweegbrengen in de ontwikkeling van geneesmiddelen voor kinderen met neuroblastoom.

Achtergrond voor het dinutuximab bèta-amendement

GD2 is een ganglioside dat een uitstekend doelwit is bij neuroblastoom. Het wordt bijna universeel tot expressie gebracht op neuroblastomacellen, maar heeft een relatief beperkte verdeling (neuronen, huidmelanocyten en perifere pijnvezels) op normale weefsels. Nadat de ANBL0032-studie van de Amerikaanse Children's Oncology Group werd gerapporteerd, werd immunotherapie met monoklonale antilichamen tegen GD2, dinutuximab, samen met GM-CSF en

interleukine-2 (IL-2) geïntroduceerd als consolidatiebehandeling na myeloablatieve chemotherapie bij hoog-risico neuroblastoom. Dinutuximab (Unituxin, United Therapeutics) heeft goedkeuring van de FDA, maar is niet beschikbaar in Europa.

Dinutuximab beta (Quarziba, Eusa Pharma) is nauw verwant aan dinutuximab. De twee antilichamen hebben identieke aminozuursequenties, maar worden geproduceerd in verschillende cellijnen. Dit resulteert in verschillende glycosylatiepatronen, die enige verschillen in biologische eigenschappen vertonen. Hoewel de antilichamen vergelijkbare specificiteit voor GD2 hebben, moeten ze daarom als afzonderlijke middelen worden beschouwd. Voor Dinutuximab beta bestaat sinds 2017 een vergunning van de EMA voor het in de handel brengen. Dinutuximab bèta wordt in Europa het meest gebruikt in de context van onderzoeken uitgevoerd door het European Neuroblastoma Research Network (SIOPEN) waar het is toegediend als consolidatietherapie, met en zonder IL-2. Bij patiënten met recidiverend of refractair neuroblastoom vertoonde een SIOPEN fase II-studie met een enkelvoudige arm van Dinutuximab beta, gegeven als een langdurige infusie met IL-2 als consolidatietherapie, een 40% objectief klinisch responspercentage en een 2-jaars overall overleving van 64%. Historisch gecontroleerde analyses uitgevoerd voor zowel frontlinie als recidiverende / refractaire patiëntenpopulaties in SIOPEN-onderzoeken ondersteunen de mogelijkheid van voordeel met de toevoeging van Dinutuximab bèta aan onderhoudstherapie.

Chemo-immunotherapie: Er zijn aanwijzingen voor het nut van de combinatie van anti-GD2-therapie met chemotherapie (de zogenaamde "chemo-immunotherapie").

Preklinische evaluatie van de combinatie van dinutuximab met chemotherapie heeft aangetoond dat neutrofielen in vitro significante antitumorale effecten hebben tegen neuroblastomen, maar alleen in de aanwezigheid van dinutuximab. Bovendien bereikte chemotherapie in combinatie met dinutuximab en GM-CSF significante activiteit in vitro en in vivo, een verdubbeling van de mediane overlevingstijd en leidde tot progressievrije overleving in een metastatisch xenogene neuroblastoommodel met hoge tumorbelasting (Yeo en Asgharzadeh, Advances in Neuroblastoma Research NR 2018).

In de COG ANBL1221-studie werden patiënten gerandomiseerd naar behandeling met irinotecan-temozolomide-temsirolimus (een mTOR-remmer) of irinotecan-temozolomide-dinutuximab-GM-CSF, om vast te stellen of beide combinaties voldeden aan de minimale gedefinieerde klinische activiteit om verder onderzoek te rechtvaardigen. Mody et

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-518931-12-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Primair:

- Onderzoeken of er bewijs is dat bevacizumab als aanvulling op een basis-chemotherapiebehandeling (temozolomide of irinotecan-temozolomide of topotecan-temozolomide) werkzaam is bij kinderen met recidief of refractair neuroblastoom.
- Onderzoeken of de toevoeging van irinotecan aan temozolomide de werkzaamheid vergroot van chemotherapie bij kinderen met recidief of refractair neuroblastoom.
- Onderzoeken of de toevoeging van topotecan aan temozolomide de werkzaamheid vergroot van chemotherapie bij kinderen met recidief of refractair neuroblastoom.
- Onderzoeken of Dinutuximab Beta toegevoegd aan de basis-chemotherapiebehandeling (temozolomide of topotecan-temozolomide) werkzaam is bij kinderen met recidief of refractair neuroblastoom.

Secundair:

- De veiligheid van de behandelingen beoordelen.

Tertiair:

- Een voorlopige beoordeling uitvoeren van de veranderingen in de uit MRI afgeleide functionele-weergavebiomarkers voor angiogenese. Dit deel van het onderzoek zal in Nederland niet worden uitgevoerd door gebrek aan financiering.
- Een voorlopige beoordeling uitvoeren van de rol die circulerende mRNA-concentraties voor tyrosinehydroxylase (TH), 'paired-like' homeobox 2b (PHOX2B) en 'doublecortin' (DCX) spelen als voorspellende biomarkers bij refractair/recidief neuroblastoom.
- De farmacokinetische eigenschappen van bevacizumab bestuderen.
- Een voorlopige beoordeling uitvoeren van de rol die moleculaire profielen van tumoren spelen, waaronder farmacogenomische profielen als voorspellende biomarkers.
- Een voorlopige evaluatie uitvoeren van biomarkers of respons op anti-GD2-therapie (Fc / KIR-polymorfismen, ADCC en ADA (s) en van de farmacokinetiek van Dinutuximab Beta (PK)
- Pilot beschrijvende studie van neuroblastoom markers die kunnen omvatten: O6 methylguanine methyl transferase (MGMT) status, immunohistochemie en immunofluorescentiemarkers op tumormonsters (zoals microvaatjesdichtheid (MVD), CD31, Ki67, NRP1, VEGFR-1, VEGFR-2, C-KIT), DNA / RNA-extractie uit weefselcoupes voor screening op tumor-mutatie en profilering van tumor-expressie
- Een voorlopige correlatie van de verschillende biomarkers (Fc / KIR-polymorfismen, antilichaamafhankelijke cellulaire toxiciteit (ADCC) en anti-drugantilichamen (ADA's) zal worden gemaakt met parameters van antitumoractiviteit (responspercentage, PFS en OS), PK-parameters (Dinutuximab bèta dalconcentraties) voor dit chemo-immunotherapie-regime zullen worden beschreven

- Een voorlopige beoordeling uitvoeren van de rol die circulerende angiogene

cytokines spelen als farmacodynamische, voorspellende biomarkers.

Onderzoeksopzet

Toediening van de onderzoeksmedicatie gebeurt om de 3 tot 4 weken, afhankelijk van de onderzoeksarm waarin de patiënt via randomisatie is ingedeeld. Patiënten met een respons (complete respons (CR), partiële respons (PR) of stabiele aandoening (stable disease, SD) tijdens deelname aan het BEACON-neuroblastoomonderzoek krijgen gedurende 6 cycli onderzoeksbehandeling. Als de patiënt voldoende respons vertoont (d.w.z. CR, PR of SD) met aanvaardbare toxiciteit, kan de behandeling van 6 cycli worden verlengd (tot maximaal 12 cycli) na overleg met de internationale sponsor en de hoofdonderzoeker.

Hieronder staat per onderzoeksarm vermeld welke onderzoeksmedicatie per cyclus zal worden toegediend.

Patiënten worden gerandomiseerd naar een van de volgende schema's:

Schedule 1: Temozolomide: 200 mg/m²/day , D1-5 po, q28d

Schedule 2: Temozolomide: 200 mg/m²/day , D1-5 po + Bevacizumab: 10 mg/kg, D1+D15 iv, q28d

Schedule 3: Temozolomide: 100 mg/m²/day , D1-5 po + Irinotecan: 50 mg/m²/day, D1-5 iv, q21d (gesloten per juni 2018)

Schedule 4: Temozolomide: 100 mg/m²/day , D1-5 po + Irinotecan: 50 mg/m²/day, D1-5 iv + Bevacizumab: 15 mg/kg, D1 iv, q21d (gesloten per juni 2018)

Schedule 5: Temozolomide: 150 mg/m²/day , D1-5 po + Topotecan 0,75 mg/m²/day, D1-5 iv, q28d

Schedule 6: Temozolomide: 150 mg/m²/day , D1-5 po + Topotecan 0,75 mg/m²/day, D1-5 iv + Bevacizumab: 10 mg/kg, D1+D15 iv, q28d

Na voltooiing van de bevacizumab-randomisatie (160 patiënten) in maart 2019 worden 64 extra patiënten bij het onderzoek geregistreerd en tegelijkertijd in een van de volgende vier armen gerandomiseerd (met een verhouding van 2: 1 in de armen met Dinutuximab Beta):

Schema T: Temozolomide: 200 mg / m² / dag, D1-5 po, q28d

Schema dBT: Temozolomide: 200 mg / m² / dag, D1-5 po + Dinutuximab Beta 10 mg / kg / dag 24 uur iv, D1-7, q28d

Schema TTo: Temozolomide: 150 mg / m² / dag, D1-5 po + Topotecan 0,75 mg / m² / dag, D1-5 iv, q28d

Schema dBTTTo: Temozolomide: 150 mg / m² / dag, D1-5 po + Topotecan 0,75 mg / m² / dag, D1-5 iv + Dinutuximab Beta: 10 mg / kg / dag 24 uur iv, D1-7, q28d

Met ingang van 28 januari 2020 zijn vanwege een Urgent Safety Measure van de sponsor de armen T en dBT gesloten. Bij analyse en bespreking van de resultaten van de bevacizumab en irinotecan randomisaties voor event-free en overall survival in de Trial Management Group van de BEACON-Neuroblastoma trial bleek

het resultaat van temozolomide alleen inferieur te zijn.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Studiemedicatie zoals boven beschreven

Inschatting van belasting en risico

Bevacizumab

Bevacizumab wordt al jarenlang gebruikt. Circa een miljoen volwassen patiënten hebben het middel gekregen als behandeling voor diverse soorten kanker en de veiligheid ervan is aangetoond. De bijwerkingen bij volwassenen zijn algemeen bekend. Omdat bevacizumab nog maar bij enkele honderden kinderen is gebruikt, is het mogelijk dat zich een aantal onvoorziene bijwerkingen voordoen. Hieronder vindt u de belangrijkste bijwerkingen die bekend zijn.

- Ongeveer 25% van de patiënten heeft tijdens de behandeling een hoge bloeddruk; de arts zal de bloeddruk van uw kind geregeld controleren.
- Ongeveer 60% van de patiënten is misselijk.
- Ongeveer 40% van de patiënten heeft last van obstipatie (verstopping).
- Diarree; deze kan bij maximaal 1 van de 3 behandelde patiënten ernstig zijn.
- Vermoeidheid tijdens en na de behandeling.
- Pijn en zwakheid in de gewrichten, spieren, borst en buik.
- Gevoelloosheid of tintelingen in vingers en tenen.
- Trage wondgenezing.
- Bij ongeveer 25% van de patiënten komt eiwit voor in de urine; de urine van uw kind wordt geregeld onderzocht.
- Verhoogde kans op bloedingen. Mogelijk heeft uw kind snel last van bloedend tandvlees en krijgt hij/zij bloedneuzen. Het is belangrijk dat u eventuele bloedingen meldt aan de arts van uw kind.
- Weinig eetlust.

Tot nu toe heeft nog maar een klein aantal kinderen bevacizumab gekregen. Het is dan ook niet bekend of het middel van invloed is op de botgroei. We controleren de groei van uw kind bij elk bezoek en maken een röntgenfoto van zijn/haar linkerhand en -pols ter controle van de botleeftijd. Bevacizumab heeft nog enkele andere, zelden voorkomende bijwerkingen. Als u wilt, kunt u de arts van uw kind om een overzicht van deze bijwerkingen vragen.

Irinotecan

Hieronder vindt u de meest voorkomende bijwerkingen van irinotecan.

- Diarree (zie opmerking verderop).
- Veranderingen in de leverenzymwaarden en bilirubinewaarden van het bloed.

- Tijdelijk haarverlies.
- Een afname van het aantal bloedcellen dat in het beenmerg wordt aangemaakt.

Dit heeft de onderstaande gevolgen:

- o Minder witte bloedcellen (neutropenie), met als mogelijk gevolg een verhoogd risico op infecties, waarvan sommige levensbedreigend of mogelijk fataal kunnen zijn.
- o Minder rode bloedcellen (anemie), hetgeen kan leiden tot kortademigheid, zwakte en vermoeidheid. We houden uw kind nauwlettend in de gaten. Als het aantal rode bloedcellen te laag wordt, kan tot een bloedtransfusie worden overgegaan.
- o Minder bloedplaatjes (trombocytopenie), waardoor uw kind sneller last kan hebben van blauwe plekken en bloedingen. We houden uw kind nauwlettend in de gaten. Als het aantal bloedplaatjes te laag wordt, kan tot een bloedplaatjestransfusie worden overgegaan.

Andere, minder vaak voorkomende bijwerkingen zijn misselijkheid en overgeven, obstipatie, zich zwak voelen, een verhoogde concentratie creatinine in het bloed (dit duidt op een afwijkende nierfunctie), uitdroging, koorts en het optreden van het 'acuut cholinerg syndroom' (diarree, opvliegers, waterige ogen, neus en mond, vernauwde pupillen, verstoring van het gezichtsvermogen en duizeligheid in de 24 uur na toediening van irinotecan).

Speciale opmerking over diarree:

Als uw kind last krijgt van diarree die meer dan 24 uur na de laatste toediening van irinotecan begint (*verlate diarree*), kan deze ernstige vormen aannemen. De diarree moet worden behandeld en nauwlettend in de gaten worden gehouden. Zodra de diarree begint, moet u de onderstaande maatregelen treffen.

1. Mocht de arts van uw kind een behandeling tegen diarree hebben voorgeschreven, geef deze dan aan uw kind.
2. Zorg ervoor dat uw kind veel drinkt.
3. Meld de diarree aan de arts van uw kind.

Irinotecan heeft nog enkele andere, zelden voorkomende bijwerkingen. Als u wilt, kunt u de arts van uw kind om een overzicht van deze bijwerkingen vragen.

Temozolomide

Temozolomide wordt doorgaans zeer goed verdragen, maar de onderstaande bijwerkingen kunnen zich voordoen.

1. Misselijkheid en/of braken
2. Een afname van het aantal rode bloedcellen, witte bloedcellen en bloedplaatjes, zoals hierboven vermeld bij irinotecan.
3. Ontsteking van het tandvlees en andere membranen en bekledende weefselslagen.
4. Gewichtsverlies.
5. In zeldzame gevallen doet zich haaruitval voor.

Temozolomide heeft nog enkele andere, zelden voorkomende bijwerkingen. Als u wilt, kunt u de arts van uw kind om een overzicht van deze bijwerkingen vragen.

Topotecan

Topotecan wordt al enkele jaren aan volwassenen voorgeschreven en de bijwerkingen zijn goed bekend. De mogelijke bijwerkingen zijn:

Afname van het aantal witte bloedcellen, rode bloedcellen en bloedplaatjes, zoals ook genoemd bij Irinotecan en Bevacizumab

Koorts

Verminderde eetlust

Braken en diarree

Obstipatie

Buikpijn

Haaruitval

Jeukende huid

Vermoeidheid

Er zijn nog meer bijwerkingen bekend van Topotecan, inclusief enkele met dodelijk afloop:

darmontsteking (neutropene colitis)

uitgebreide afweerreactie (sepsis)

longziekte

Dinutuximab Beta

De belangrijkste bijwerking van dit anti-GD2 medicijn bestaan uit ernstige pijn, die tijdelijk kan ontstaan. De pijn wordt bestreden en onder controle gehouden met sterke pijnmedicatie, waaronder morfine per infuus. Andere bijwerkingen die kunnen voorkomen tijdens de toediening van het middel zijn koorts, hoesten en ernstige allergische reacties. Ook oogproblemen kunnen voorkomen, deze zijn meestal tijdelijk. Sommige patiënten houden vocht vast; in ernstige gevallen kan dit een lage bloeddruk en ademhalingsmoeilijkheden veroorzaken.

Andere mogelijke bijwerkingen zijn:

* Pijn in hoofd, rug, buik, darmen, armen, benen, gewrichten of andere lichaamsdelen, waarvoor pijnmedicatie nodig is tijdens het infuus

* Versnelde hartslag

* Verlaging van de bloeddruk

* Misselijkheid en braken

* Diarree

* Obstipatie

* Koorts

* Zwelling en vocht vasthouden

* Huiduitslag

* Hoesten

* Infecties

* Afname van het aantal witte bloedcellen, rode bloedcellen en bloedplaatjes. Een afname van het aantal witte bloedcellen verhoogt de kans op een infectie, mogelijk met koorts. Vaak is dan behandeling met antibiotica noodzakelijk. Als het aantal rode bloedcellen (dit wordt anemie of bloedarmoede genoemd) daalt, kan een gevoel van vermoeidheid ontstaan. Minder bloedplaatjes kan het risico van bloeduitstortingen en bloedingen na een verwonding verhogen, maar er kunnen ook spontane bloedingen ontstaan. Zo nodig moeten bloedplaatjes of rode bloedcellen met een transfusie behandeld worden.

* Neurologische problemen, inclusief functieverlies van zenuwen, dat soms ernstig of blijvend kan zijn

Er zijn nog meer zeldzame bijwerkingen van Dinutuximab Beta, die soms ernstig of levensbedreigend kunnen zijn.

Wat zijn de mogelijke nadelen en risico's van deelname?

1. Indeling in groepen:

Aangezien het een gerandomiseerd onderzoek betreft, kan het zijn dat uw kind niet wordt ingedeeld in de behandelingsgroep van uw (of zijn/haar) voorkeur. De te ontvangen behandeling kan niet zelf worden gekozen. Als u niet wilt dat de behandeling van uw kind door het lot wordt bepaald (via randomisatie), dan kan hij/zij niet meedoen aan dit onderzoek. In dat geval krijgt uw kind de door zijn/haar arts voorgeschreven behandeling.

2. Risico bij bloedafname:

Als uw kind aan dit klinisch onderzoek deelneemt, worden er aanvullende bloedmonsters afgenomen. De risico's van bloedafname uit de ader zijn onder meer pijn, blauwe plekken of infectie op de plaats van afname en flauwvallen. Al uw kind een Hickman-lijn of Port-a-Cath heeft, wordt hieruit bloed afgenomen in plaats van direct uit een perifere ader. In dit geval bestaat er een klein risico op infectie, maar dit is niet groter dan bij andere gelegenheden waarbij het hulpmiddel wordt gebruikt.

3. Risico's van beenmergafname:

Tijdens het onderzoek

Contactpersonen

Publiek

The University of Birmingham

Research Support Group, Aston Webb Building (B Block), The University of Birmingham, Edgbaston 1

Birmingham B15 2TT
GB

Wetenschappelijk

The University of Birmingham

Research Support Group, Aston Webb Building (B Block), The University of Birmingham,
Edgbaston 1
Birmingham B15 2TT
GB

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)

Aandoeningsspecifiek

- Histologisch aangetoond neuroblastoom volgens de definitie van het internationale neuroblastoomstadiëringssysteem (INSS)
 - Recidief of refractair neuroblastoom:
 - o Recidief: recidief of verergerd neuroblastoom met een hoog risico
 - o Refractaire aandoening met een hoog risico: onvoldoende respons op eerstelijnsbehandeling die belet dat de patiënt verder kan gaan met consolidatiebehandelingen (bijv. myeloablatieve chemotherapie)
 - Meetbare aandoening middels dwarsdoorsnedebeeldvorming (RECIST) of beoordeelbare aandoening (opname op MIBG-scan met of zonder beenmerghistologie). Patiënten met een alleen in het beenmerg waarneembare aandoening (beenmergaspiraats of trepanatie) komen NIET in aanmerking voor het onderzoek
- #### Algemeen
- Leeftijd ≥ 1 tot ≤ 21 jaar

- Toestemming na informatie van patiënt, ouder of voogd
- Functionele toestand en orgaanfunctie
- Functionele toestand:
 - o Lansky $\geq 50\%$, Karnofsky $\geq 50\%$ of ECOG ≤ 3
(patiënten die vanwege verlamming niet kunnen lopen, maar zonder hulp rechtop kunnen zitten in een rolstoel, worden met het oog op beoordeling van de functionele toestand als ambulant beschouwd)
- Levensverwachting van ≥ 12 weken
- Beenmergfunctie (binnen 72 uur voor randomisatie):
 - o Geen beenmergaandoening:
 - * Bloedplaatjes $\geq 75 \times 10^9/l$ (niet-ondersteund gedurende 72 uur)
 - * ANC $\geq 0,75 \times 10^9/l$ (geen G-CSF-ondersteuning gedurende 72 uur)
 - * Hemoglobine ≥ 8 g/dl (transfusies toegestaan)
 - o Beenmergaandoening:
 - * Bloedplaatjes $\geq 50 \times 10^9/l$ (niet-ondersteund gedurende 72 uur)
 - * ANC $\geq 0,5 \times 10^9/l$ (geen G-CSF gedurende 72 uur)
 - * Hemoglobine ≥ 8 g/dl (transfusies toegestaan)
- Nierfunctie (binnen 7 dagen voor randomisatie):
 - o Serumcreatinine $\leq 1,5$ ULN voor leeftijd; indien hoger moet een berekende GFR (radio-isotoop of creatinine klaring berekend over 24 uur) ≥ 60 ml/min/1,73 m² zijn
- Leverfunctie (binnen 72 uur voor randomisatie): AST of ALT ≤ 3 ULN en totale bilirubine $\leq 1,5$ ULN. Bij levermetastases moet AST of ALT ≤ 5 ULN zijn en moet totale bilirubine $\leq 2,5$ ULN zijn
- Hartfunctie gemeten dmv echocardiogram binnen 4 weken voor randomisatie of binnen 12 weken mits de patiënt geen anthracyclines of cardiotoxische medicatie heeft gekregen in de tussentijd , verkorting van de hartspiervezels $\geq 29\%$ op echocardiogram
- Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten een negatieve zwangerschapstest (op serum of urine) hebben binnen 72 uur voor de start van de behandeling. Seksueel actieve vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten toestemmen in het gebruik van gangbare en passende anticonceptie tijdens de studie en tot minstens 6 maanden na de laatste gift studiemedicatie. Seksueel actieve mannen moeten toestemmen in het gebruik van condooms tijdens de studie en tot minstens 6 maanden na de laatste gift studiemedicatie.
- Zich beschikbaar stellen voor en toestemmen in het plaatsen van een dubbele centraal veneuze toegang wanneer dit nodig is voor de studiebehandeling en supportieve care wanneer er sprake is van chemo-immunotherapie.

in Europ

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Eerdere behandeling met temozolomide
- Eerdere behandeling met chemotherapie in combinatie met therapie gericht op anti-GD2 (*chemo-immunotherrapie*) met

elk anti-GD2 antilichaam • Bekende overgevoeligheid voor:
o een onderzoeksgeneesmiddel of een bestanddeel ervan
o Patienten met een eerdere milde overgevoeligheidsreactie op anti-GD2 antilichamen mogen geïnccludeerd worden, maar patiënten met een eerdere ernstige (of G4) overgevoeligheidsreactie op anti-GD2 antilichamen moeten geëxcludeerd worden • Klinisch significante neurologische defecten, ongecontroleerde epileptische aanvallen of objectieve perifere neuropathie (>graad 2). (Nog bestaande neurologische defecten van spinal cord compression zijn acceptabel)

- Ongecontroleerde infectie

- Inadequaat herstel van voorgaande operaties zonder voortgaande chirurgische complicaties $\geq$ graad 3. Voor biopsies, niet minder dan 24 uur; voor open excisional biopsies, niet minder dan 48 uur; voor major surgery, niet minder dan 2 weken • Patiënt bij wie (ten tijde van geplande datum van start behandeling):

- o minder dan 2 weken geleden chemotherapie is toegepast. Voor orale metronomische chemotherapie zoals orale etoposide en orale cyclofosfamide geldt een periode van minder dan 1 week

- o minder dan 6 weken geleden craniospinale radiotherapie of MIBG-behandeling is uitgevoerd en minder dan 2 weken geleden tumorbed-radiotherapie is toegepast.

Er is geen washout periode noodzakelijk voor palliatieve radiotherapie

- o minder dan 8 weken geleden hoge dosis chemotherapie met autologe hematopoetische stamcelbehandeling is toegepast

- o minder dan 3 maanden geleden een allogeen stamceltransplantaat is geplaatst; er mag geen sprake zijn van voortgaande behandeling met immunosuppressieve medicatie of van symptomen van $\geq$ graad 2 acute graft versus host ziekte

- o minder dan 14 dagen of 5 maal halfwaarde tijd (de laatste gebeurtenis is leidend) geleden voor het laatst een IMP is toegediend bij een IMP-onderzoek

- o minder dan 14 dagen of 5 maal halfwaarde tijd (de laatste gebeurtenis is leidend) geleden voor het laatst enig ander biologisch/targeted middel is toegediend • Bloedende metastasen (patiënten met CZS-metastasen mogen worden ingeschreven mits de metastasen niet bloeden) • Zwangere of borstvoeding gevende patiënt • Een niet-gecontroleerde medische aandoening die een extra risico met zich meebrengt voor de patiënt • Kleine kans op behandelingscompliantiede behandeling. Seks

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek: 2

Type: Interventie onderzoek

Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	14-10-2015
Aantal proefpersonen:	25
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Avastin
Generieke naam:	bevacizumab
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Irinotecan
Generieke naam:	irinotecan-HCL trihydrate
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Qarziba
Generieke naam:	Dinutuximab Beta
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Temodal
Generieke naam:	temozolomide
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Topotecan
Generieke naam:	Topotecan hydrochloride
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 19-03-2014

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 16-02-2015

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 22-02-2016

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 21-03-2016

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 06-03-2018

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 30-03-2018

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 17-05-2018

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum:	05-06-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-05-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-05-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-08-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-06-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-08-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

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	CTIS2024-518931-12-00
EudraCT	EUCTR2012-000072-42-NL
ISRCTN	ISRCTN40708286
CCMO	NL46591.078.13