

Hoog Risico Neuroblastoom studie 2 van de SIOP-Europa-Neuroblastoom (SIOPEN)

Gepubliceerd: 05-10-2020 Laatste bijgewerkt: 10-01-2025

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-514917-36-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. PRIMAIRE ONDERZOEKSDOELEN:*Rx-inductie: Vergelijking van de 3 jaars event-vrije overleving vanaf diagnose van twee inductie...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON52860

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

HR-NBL2

Aandoening

- Zenuwstelselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd NEG

Synoniemen aandoening

Neuroblastoom, tumor van het perifere autonome sympathische zenuwstelsel

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Institute Gustave Roussy

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W, Europese Unie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: behandeling, kanker, kinderleeftijd, Neuroblastoom

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

*Randomisatie-inductie: 3-jaars event-vrije overleving vanaf datum R-I randomisatie.

*Randomisatie-HDC: 3-jaars event-vrije overleving vanaf datum R-HDC randomisatie.

*Randomisatie-RTx: 3-jaars event-vrije overleving vanaf datum R-Tx randomisatie.

*Chemo-immunotherapie arm: Metastatische response na 4 kuren TEMIRI-DB.

Secundaire uitkomstmaten

Voor de hele populatie hoog risico neuroblastoom patiënten:

*3-jaars en 5-jaars EFS, PFS, OS gerekend vanaf diagnose

Voor iedere behandelfase:

*5-jaars EFS, 3- en 5-jaars PFS en OS gerekend vanaf datum randomisatie/arm inclusie

*Cumulatieve incidentie van recidief/progressie

*Cumulatieve incidentie van behandeling gerelateerde mortaliteit en ziekte gerelateerde mortaliteit

*Overall response volgens de nieuwe INRG response criteria [PARK JR, JCO 2017] (waaronder primaire tumor na inductie), skelet response op MIBG, beenmerg response, lokale controle

*Therapie gerelateerde toxiciteit

Voor patiënten in de chemo-immunotherapie arm:

*Metastatische reponse na 2 kuren TEMIRI-DB, en de 3- en 5-jaars EFS/PFS/OS

vanaf de initiële diagnose

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Hoog risico neuroblastoom is de grootste neuroblastoom risicogroep. De prognose van patiënten met hoog risico neuroblastoom (HR-NBL) blijft slecht ondanks multimodale therapie met inductie chemotherapie, lokale behandeling (chirurgie en radiotherapie), hoge dosis chemotherapie (HDC) gevolgd door autologe stamcel reïfusie, en onderhoudsbehandeling. Als resultaat van deze strategie is de huidige 3-jaars event-vrije overleving nu ongeveer 40% vanaf diagnose en 55% voor die patiënten die alle verschillende onderdelen van de behandeling hebben voltooid. Dus een verdere verbetering in uitkomst is noodzakelijk.

Inductie chemotherapie is een van de pijlers van multimodale behandeling van HR-NBL. Tijdens de laatste vier decennia zijn verschillende chemotherapie regimes geëvalueerd binnen deze behandelstrategie door verschillende academische samenwerkende groepen, met een toegenomen intensiteit en verschillende combinaties van conventionele chemotherapeutische middelen. Om het meest effectieve chemotherapie regime te ontwikkelen en de algehele uitkomst voor HR-NBL te verbeteren is het nodig twee inductie regimes die in de verschillende delen van de wereld als standaard praktijk gebruikt zijn te evalueren en vergelijken in een gerandomiseerd onderzoek.

Vragen aangaande het optimale consolidatie regime, de interactie met de inductie chemotherapie en de rol van tandem- of multiple kuren blijven internationaal van grote belangstelling. Bu-Mel was de meest gebruikte conditionering in Europa, gebaseerd op resultaten die een significant voordeel voor Bu-Mel in HR-NBL laten zien. Het is nu van groot belang de impact van een geïntensifieerde consolidatie op de algehele uitkomst te onderzoeken. Om de rol van tandem HDC in SIOPEN context te onderzoeken krijgen kinderen met HR-NBL in deze studie of single HDC Bu-Mel of tandem HDC Thiotepa en Bu-Mel gevolgd door ASCR.

Externe radiotherapie heeft een lange geschiedenis in de behandeling van neuroblastomen. Binnen de SIOPEN groep wordt het standaard gegeven na inductie chemotherapie, chirurgie en consolidatie. Er zijn klinische studies nodig om het gebruik te optimaliseren en de huidige uitkomst te verbeteren. Binnen de SIOPEN wordt standaard 21,6 Gy. gegeven aan alle patiënten, ongeacht de

ziekte-uitbreiding en uitkomst van chirurgie. Gezien de slechte prognose van de HR populatie is onderzoek naar escalatie van lokale therapie erg gewenst. We willen de vraag beantwoorden of dosisesescalatie boven 21,6 Gy. zorgt voor een beteren uitkomst wat betreft overleving voor patiënten met een restziekte na operatie. De randomisatie in deze studie (21,6 Gy. vs. 21,6 Gy + 14,4 boost op resttumor) zal vaststellen of patiënten met een macroscopische rest na HDC-ASCR en chirurgie het beter doen met een hogere dosis radiotherapie.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-514917-36-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

PRIMAIRE ONDERZOEKSDOELEN:

- *Rx-inductie: Vergelijking van de 3 jaars event-vrije overleving vanaf diagnose van twee inductie chemotherapie schema's, GPOH en RAPID COJEC, bij patiënten met een hoog risico neuroblastoom.
- *Rx-HDC: Vergelijking van de 3 jaars event-vrije overleving vanaf randomisatie bij een single HDC met Bu-Mel versus een tandem HDC met Thiotepa gevolgd door Bu-Mel, bij patiënten met een hoog risico neuroblastoom en voldoende response op de inductie chemotherapie.
- *Rx-radiotherapie: Vergelijking van de 3 jaars event-vrije overleving vanaf randomisatie van 21,6 Gy op het pre-operatieve tumorgebied versus 21,6 Gy RT gevolgd door een extra boost tot 36 Gy op de resttumor bij patiënten met een macroscopische rest na HDC en resectie.
- *Chemo-immunotherapie arm: Metastatische response na 4 kuren van irinotecan-temozolomide (TEMIRI) gecombineerd met dinutuximab beta (DB) in patiënten met onvoldoende metastatische response bij het einde van inductie (TEMIRI-DB)

SECUNDAIRE ONDERZOEKSDOELEN:

- *Het beschrijven van de EFS, PFS en OS vanaf diagnose.
- *Het beschrijven van het effect van RAPID COJEC- en GPOH inductiechemotherapie op metastatische ziekte tijdens en na het einde van de inductie.
- *Het beoordelen van de correlatie tussen metastatische ziekte tijdens en na inductie chemotherapie en overleving (EFS en OS).
- *Het beschrijven van het effect van HDC met Bu-Mel versus Thiotepa + BuMel op progressie vrije overleving (PFS) en OS.
- *Het beschrijven en vergelijken van toxiciteit gerelateerd aan RAPID COJEC en GPOH inductie therapie.
- *Het beschrijven en vergelijken van de acute- en lange termijn toxiciteit van beide HDC armen.
- *Het beschrijven van de lange termijn toxiciteit van dinutuximab beta
- *Het onderzoek van de relatie tussen de kwaliteit van de chirurgische resectie van de primaire tumor, lokale controle en overleving.
- *Het onderzoeken van de impact van de radiotherapie dosis op het aantal lokale recidieven.

*Het verzamelen van data over geselecteerde biomarkers, biologische en genetische kenmerken en het vergelijken van de effecten van deze biomarkers en kenmerken op de respons, event-vrije overleving, algehele survival en de incidentie van recidief/progressie.

*Het beschrijven van de 3- en 5-jaars EFS en OS van patiënten in de chemo-immunotherapie arm met TEMIRI-DB, Thio en BuMel en huidige hoog risico behandeling

*Het beschrijven van de metastatische response na 2 kuren TEMIRI-DB bij patiënten met onvoldoende metastatische response bij einde van de inductiechemotherapie

*Het beschrijven van acute toxiciteit van de combinatie TEMIRI-DB

Onderzoeksopzet

Dit is een internationale open-label, gerandomiseerde, multicenter, fase III trial, welke drie sequentiële randomisaties bevat ter beoordeling van de effectiviteit van zowel inductie- en consolidatie chemotherapie schema's als de radiotherapie bij patiënten met een hoog risico neuroblastoom.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten ontvangen: *INDUCTIE CHEMOTHERAPIE Randomisatie tussen RAPID COJEC en GPOH chemotherapie *CHIRURGIE PRIMAIRE TUMOR (volgend standaard in Nederland) * BIJ ONVOLDOENDE METASTATISCHE RESPONSE NA INDUCTIE: - 4 kuren TEMIRI-DB *CONSOLIDATIE CHEMOTHERAPIE Randomisatie tussen single HDC Bu-Mel en tandem HDC bestaande uit Thiotepa en Bu-Mel, gevolg door autologe stamcel reïfusie. *EXTERNE RADIOTHERAPIE PRIMAIRE TUMOR -macroscopische tumorresten: Randomisatie van dosering radiotherapie; 21,6 Gy. versus 21,6 Gy + 14,4 Gy. boost. -no macroscopic residual tumor: 21,6 Gy. op het pre-operatieve tumorbed. *ONDERHOUDSBEHANDELING MET IMMUNOTHERAPIE EN ISOTRETINOÏNE (volgens standaard in Nederland)

Inschatting van belasting en risico

Randomisatie-inductie:

Standaardbehandeling in Nederland is inductie volgens GPOH. Van beide inductie behandelingen zijn bijwerking bekend en vergelijkbaar. Er zijn vooraf geen bekende extra risico's. Voor Nederlandse patiënten zal loting voor de experimentele arm RAPID-COJEC een duur van inductie en ziekenhuisopname (belasting) beperken.

Randomisatie-HDC:

Standaardbehandeling in Nederland is consolidatie met HD-BuMel (zonder HD-Thiotepa). Patiënten die randomiseren voor behandeling met HD-Thiotepa worden voor deze kuur ongeveer 10 dagen extra opgenomen voor behandeling en herstel. Ze maken kans op de bijwerkingen behorende bij deze behandeling. Deze bijwerkingen zijn bekend en acceptabel omdat dit mogelijk kan bijdragen aan een

bijdragen aan een grotere kans op genezing in deze populatie/aandoening met een slechte uitkomst.

Randomisatie-radiotherapie:

Standaardbehandeling in Nederland is behandeling zonder boost. Patiënten die loten voor behandeling met boost maken mogelijk een iets grotere kans op bijwerkingen en late effecten. In verband met de boost zal de bestraling mogelijk enkele dagen langer duren. Lokale boost kan bijdragen aan een betere lokale controle en behandelresultaat.

Intensificatie chemo-immunotherapie:

Standaard behandeling in Nederland is behandeling met 3x TEM-IRI. Bij deelname aan protocol wordt parallel aan TEM-IRI het middel Dinutuximab beta gegeven, aan deze groep met slechte prognose. Deze combinatie heeft bemoedigende resultaten laten zijn bij recidief- en refractaire patiënten na primaire behandeling. De additionele toxiciteit van Dinutuximab is beperkt, de meeste waargenomen toxiciteit wordt veroorzaakt door de (standaard) chemotherapie TEM-IRI.

Contactpersonen

Publiek

Institute Gustave Roussy

Rue Édouard Vaillant 114
Villejuif F-94805
FR

Wetenschappelijk

Institute Gustave Roussy

Rue Édouard Vaillant 114
Villejuif F-94805
FR

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)

R-I inclusie criteria:

- Vastgestelde diagnose hoog risico neuroblastoom
- Geen voorafgaande chemotherapie, of binnen 21 dagen na 1 kuur chemotherapie voor patiënten met gelokaliseerd neuroblastoom met MYCN amplificatie of patiënten met gemetastaseerd neuroblastoom behandeld in een klinische noodsituatie
- Vrouwen in vruchtbare leeftijd moeten een negatieve serum of urine zwangerschapstest hebben voor start van de behandeling. Sexueel actieve patiënten moeten instemmen met het gebruik van anticonceptie tijdens de behandeling tot één jaar na de behandeling. Vrouwen die borstvoeding geven moeten instemmen met het stoppen van borstvoeding.
- Schriftelijke toestemming voor deelname aan de R-I randomisatie van patiënt en/of ouders/wettelijk vertegenwoordiger.

R-HDC:

- Hoog risico neuroblastoom, BEHALVE patiënten met stadium M, 12-18 maanden oud, met alleen numerieke chromosomale veranderingen en in complete metastatische remissie aan het einde van de inductie.
- Leeftijd <21 jaar.
- Metastatische complete response of metastatische partiële response:
 - *Botziekte: MIBG-uptake (of FDG-PET uptake voor MIBG non-avide tumoren) complete verdwenen of SIOPEN score ≤ 3 en ten minste 50% reductie in MIBG score (of ≤ 3 botlaesies en tenminste 50% reductie in aantal FDG-PET avide botlaesies bij MIBG non-avide tumoren).
 - *Beenmerg ziekte: CR en/of minimale ziekte volgens internationale neuroblastoom respons criteria [Park JR, JCO 2017; Burchill S, Cancer 2017].
 - *Andere metastatische lokalisaties: Complete response na inductie chemotherapie

+/- chirurgie.

-Acceptabele orgaanfunctie en performance status:

*Performance status groter of gelijk aan 50%.

*Hematologische status: ANC $>0,5 \times 10^9/L$, bloedplaatjes $> 20 \times 10^9/L$.

*Hartfunctie (< graad 2).

*Normale X-thorax en zuurstof saturatie.

*Afwezigheid van een toxiciteit $\geq$ graad 3.

-Voldoende afgenomen stamcellen aanwezig; tenminste vereist: 6×10^6 CD34+ cellen/kilo lichaamsgewicht opgeslagen in 3 gescheiden fracties.

-Schriftelijke toestemming voor deelname aan de R-HDC randomisatie van patiënt en/of ouders/wettelijk vertegenwoordiger.

R-RTx:

-Geen aanwijzingen voor ziekte progressie na HDC/ASCR.

-Interval tussen laatste ASCR en radiotherapie start tussen 60 en 90 dagen.

-Performance status groter of gelijk aan 50%.

-Hematologische status: ANC $>0,5 \times 10^9/L$, bloedplaatjes $> 20 \times 10^9/L$.

-Schriftelijke toestemming voor deelname aan de R-RTx randomisatie van patiënt en/of ouders/wettelijk vertegenwoordiger.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Exclusiecriteria specifiek voor de R-I randomisatie (RAPID COJEC/GPOH):

-Obstructie van de urineafvoer $\geq$ graad 3

-Hartfalen of myocarditis $\geq$ graad 2, aritmie of myocardale infectie

-Perifere motor-of sensor neuropathie $\geq$ graad 3

-Demyeliserende type Charcot-Marie-Tooth syndroom

-Gehoorsbeperking $\geq$ graad 2

-Gelijktijdig profylactisch gebruik van fenytoïne

-Cardiorespiratoire ziekte, die contra-indicatie voor hyperhydratie vormt.

Exclusiecriteria gemeenschappelijk voor alle randomisaties (R-1, R-HDC en R-RTx):

-Niet voldoen aan een inclusie criterium voor R-I, R-HDC of R-Tx zorgt ervoor dat de patiënt niet eligible wordt voor de randomisatie in die therapie fase.

Deze patiënten blijven in de studie en krijgen de standaard behandeling voor die fase, en deze patiënten zouden potentieel eligible zijn voor de randomisatie in de volgende randomisatie

-Leverfunctie: Alanine aminotransferase (ALT) $> 3.0 \times ULN$ en bloed bilirubine $> 1.5 \times ULN$ (toxiciteit $\geq$ graad 2). Indien toxiciteit $\geq$ graad 2, contact opnemen met de nationaal coördinerend onderzoeker om de behandeling te bespreken

-Nierfunctie: Creatinine klaring en/of GFR $< 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ (toxiciteit $\geq$ graad 2). Indien GFR $< 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$, contact opnemen met de nationaal coördinerend onderzoeker om deelname te bespreken.

- Dyspneu in rust en/of saturatie <95% in lucht
- Een oncontroleerbare bijkomende ziekte of infectie, die naar mening van de onderzoeker deelname aan de studie beperkt.
- Patiënt onder voogdijschap of beperkt in zijn vrijheid door een gerechtelijke of administratieve beslissing of niet in staat zijn toestemming te geven.
- Deelname aan een andere klinische studie met een IMP tijdens de onderzoeksbehandeling
- Gelijktijdig gebruik van gele koorts vaccin en vaccins met levende virussen of bacteriën.
- Allergie voor pinda*s of soja.
- Chronische darmontsteking en/of darmobstructie.
- Zwangere- of borstvoeding gevende vrouwen.
- Bekende overgevoeligheid voor de actieve substantie of hulpstoffen van de medicatie.
- Gelijktijdig gebruik van St. Jans-kruid (Hypericum Perforatum).

Exclusie criteria to R-HDC:

Patienten met onvoldoende response aan het einde van de inductie; SIOPEN score > 4 or minder dan 50% afname van mIBG score or > 3 bot laesies of minder dan 50% reductive in het aantal FDG-PET avide botlaesies bij mIBG non avide tumoren zijn niet eligible voor R-HDC.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Diagnostiek

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	12-03-2021
Aantal proefpersonen:	70

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Carboplatine
Generieke naam:	Carboplatine
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Cisplatine
Generieke naam:	Cisplatine
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Cyclofosfamide
Generieke naam:	Cyclofosfamide
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Dacarbazine
Generieke naam:	Dacarbazine
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Doxorubicine
Generieke naam:	Doxorubicine
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-10-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-11-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec

Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-01-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-03-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-05-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-08-2024
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	CTIS2024-514917-36-00
EudraCT	EUCTR2019-001068-31-NL
ClinicalTrials.gov	NCT04221035
CCMO	NL72098.041.20