

Gepersonaliseerde risico-aangepaste behandeling bij postpuberale patienten met nieuw gediagnostiseerd medulloblastoom

Gepubliceerd: 20-02-2023 Laatste bijgewerkt: 07-04-2024

De hypothese is dat gepersonaliseerde en aan het risico van de patient aangepaste behandeling de uitkomst verbetert en de toxiciteit vermindert bij post-pubertale patienten met medulloblastoom. Primaire doel is de progressie-vrije overleving (bij...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON53731

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

PersoMed-I

Aandoening

- Zenuwstelselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd NEG
- Zenuwstelselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd NEG

Synoniemen aandoening

medulloblastoom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: European Organisation for Research in Treatment of Cancer (EORTC)

Overige ondersteuning: EORTC;KWF

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: behandeling, medulloblastoom, sonic hedgehog (SHH), volwassenen

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Vergelijken van progressie-vrije overleving (PFS) door centrale beoordeling van gepersonaliseerde en intensiteits-gemoduleerde behandeling (experimentele arm: sonidegib) met standaard behandeling in de SHH geactiveerde medulloblastoom subgroep in post-pubertale en volwassen patienten met nieuw gediagnostiseerd standaard risico medulloblastoom.

Secundaire uitkomstmaten

Afzonderlijk in de 3 moleculaire subgroepen in de experimentele versus de standaard arm:

- De PFS bij centrale beoordeling te vergelijken in de WNT en groep 4 subgroepen
- de PFS bij lokale beoordeling te vergelijken in de 3 moleculaire subgroepen
- de totale overleving te vergelijken in de 3 moleculaire subgroepen
- de veiligheid en verdraagbaarheid van de behandeling te evalueren
- de korte- en lange termijn gezondheids-gerelateerde kwaliteit van leven te evalueren met bijzondere nadruk op de schaal van het sociale functioneren
- overleversproblemen zoals angst voor recidief, problemen met verzekeringen en hypotheek, werk mogelijkheden, levensplannen en doelen en relaties met familie en vrienden te evalueren
- korte- en lange termijn cognitief functioneren te evalueren

- korte en lange termijn endocrien functioneren te evalueren
- het voorkomen van secundaire tumoren te beoordelen

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Het medulloblastoom is een zeldzame, kwaadaardige primaire hersentumor die meer bij kinderen dan bij volwassenen voorkomt: bij 70% wordt de diagnose gesteld voor het 15e levensjaar en bij volwassenen is de incidentie 0.5/100 000 per jaar in Nederland. Het medulloblastoom is doorgaans gelocaliseerd in het cerebellum en heeft de neiging zich te verspreiden via de liquor en leptomeningen. Het medulloblastoom kan verder worden geclassificeerd in 5 grote moleculaire subgroepen: WNT-geactiveerd, SHH-geactiveerd TP53 wild-type, SHH-geactiveerd TP53 gemuteerd, groep 3 en groep 4 waarbij de distributie van de subgroepen leeftijdsafhankelijk is en de prognose mede door het subtype bepaald wordt. Groep 3 medulloblastomen komen vrijwel niet voor bij volwassenen.

Tot op heden is een essentieel onderdeel van de behandeling van alle patienten met medulloblastoom bestraling van de gehele craniospinale as (dus hersenen en gehele wervelkolom) met een boost op het primaire tumorgebied en eventuele macroscopische metastasen. Bestraling kan op de kort termijn leiden tot hematologische bijwerkingen en vermoeidheid, op de lange termijn tot irreversibele achteruitgang van cognitie, sociale vaardigheden, aandacht, concentratie en lezen alsmede groeistoornissen en endocriene veranderingen en is dosis- en leeftijdsafhankelijk. Een deel van deze bijwerkingen kan vermoedelijk worden verminderd door gebruik van protonen in plaats van fotonenbestraling, hetgeen in Nederland inmiddels als standaard beschouwd wordt indien praktisch haalbaar. Studies bij kinderen laten zien dat dosis verlaging op de craniospinale as van 36Gy naar 23.4 Gy niet leidt tot een slechtere prognose. Of hetzelfde geldt voor volwassenen is nog niet bekend.

Naast en na chemotherapie worden patienten behandeld met systemische chemotherapie. Hoewel er geen gerandomiseerde studies zijn betreffende dit onderwerp laten grote retrospectieve series zien dat de prognose verbetert door toevoeging van chemotherapie waardoor dit inmiddels internationaal als de standaard beschouwd wordt.

Bij patienten met een SHH-geactiveerde tumor kan deze pathway geremd worden door gerichte therapie met een Hedgehog-remmer. De meeste data betreffen andere solide tumoren met SHH-activatie maar de beperkte beschikbare data suggereren dat dit ook bij medulloblastomen het geval kan zijn. Bij jonge kinderen kunnen deze middelen leiden tot sluiten van de groeiplaat - daarom worden alleen

post-pubertale patienten geïnccludeerd in deze studie.

Doel van het onderzoek

De hypothese is dat gepersonaliseerde en aan het risico van de patient aangepaste behandeling de uitkomst verbetert en de toxiciteit vermindert bij post-pubertale patienten met medulloblastoom.

Primaire doel is de progressie-vrije overleving (bij centrale beoordeling) te vergelijken tussen gepersonaliseerde en intensiteit-gemoduleerde behandeling (experimentele arm sonidegib + standaard behandeling) vs standaard behandeling (craniospinale as bestraling en chemotherapie) bij post-pubertale patienten met nieuw-gediagnosiseerd SHH-geactiveerd medulloblastoom.

Secundaire doelen zijn:

- progressie-vrije overleving vergelijken tussen de experimentele en standaard-armen in de verschillende moleculaire subgroepen
- totale overleving vergelijken in de verschillende moleculaire subgroepen
- veiligheids- en verdraagbaarheids profielen beoordelen
- korte- en lange-termijn gezondheids gerelateerde kwaliteit van leven (HRQoL) evalueren
- problemen bij overlevenden evalueren zoals angst voor recidief, problemen met verzekering en werk, levensplannen en doelen en relaties
- korte- en lange termijns neurocognitive functies evalueren
- korte- en lange termijns endocriene functie evalueren
- incidentie van secundaire tumoren evalueren

Exploratieve doelen zijn:

- respons, progressie-vrije en totale overleving, veiligheid en verdraagbaarheid, neurocognitive functie en HRQoL rapporteren in de standaard arm van de gecombineerde subgroepen
- associatie tussen neurocognitive functie en HRQoL in de tijd evalueren
- verschil beschrijven in veiligheid en verdraagbaarheid, toediening van post-radiotherapie chemotherapie, HRQoL, neurocognitive functie, overleverschap en endocriene functie tussen proton- en foton bestraling
- verschil beschrijven in veiligheid en verdraagbaarheid, toediening van post-radiotherapie chemotherapie, HRQoL, neurocognitive functie, overleverschap en endocriene functie tussen 35.2 Gy en 23.4 Gy craniospinale asbestraling

Translationele doelen:

- histopathologisch review en moleculaire classificatie van post-pubertaal medulloblastoom inclusief moleculaire subtypering en copy number variatie profielen
- beoordelen van bekende predictieve biomarkers voor respons en non-respons op SMO remming
- nieuwe moleculaire doelen en mechanismen van resistentie ontdekken bij

SHH-geactiveerde medulloblastomen

- biomarkers ontdekken in tumor weefsel van SHH medulloblastoom die vroege bijwerkingen zouden kunnen verklaren
- transcriptoom landschap beoordelen van post-pubertaal SHH-medulloblastoom
- moleculaire karakteristieken evalueren binnen SHH geactiveerd medulloblastoom die correleren met respons en resistentie
- haalbaarheid testen van ctDNA uit liquor voor moleculaire analyses en monitoren van behandeling (minimal residual disease)
- genotype/beeldvorming fenotype relatie onderzoeken bij medulloblastoom (radiogenomics)
- verbetering van begrip van falen van behandeling en bestralings-geassocieerde neurotoxiciteit
-

Onderzoeksopzet

Fase II, therapeutisch, vergelijkend, gerandomiseerd, (experimenteel: standaard arm 1:1) onderzoek, zonder blinding, actieve or placebo controle in parallele groepen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

1. patiënten met een SHH geactiveerd medulloblastoom zonder metastasen (M0) of met alleen microscopische metastasen in het hersenvocht (liquor) worden gerandomiseerd tussen standaard behandeling gecombineerd met sonidegib en standaard behandeling alleen. De sonidegib (dagelijks oraal 200 mg/d) behandeling start op de eerste dag van de bestraling en eindigt aan het eind van de chemotherapie. 2. alle geïncludeerde patiënten met medulloblastoom zonder metastasen (M0) worden gerandomiseerd tussen standaard dosering bestraling van de craniospinale as (35.2 Gy) en verlaagde dosering (23.4 Gy)

Inschatting van belasting en risico

De standaardbehandeling van het medulloblastoom bestaat, na operatie, uit bestraling en chemotherapie, hetgeen een periode van bijna 1 jaar beslaat. De duur van de behandeling binnen de studie is hetzelfde als daarbuiten.

De extra belasting voor de studie bestaat uit 1 of enkele extra polikliniekbezoeken voorafgaand aan de start van de behandeling voor informed consent en het laten uitvoeren van een lichamelijk en neurologisch onderzoek, een ECG, een MRI-scan van de hersenen, een gehoorstest (audiometrie), een kwaliteit van leven vragenlijst, een test van de cognitieve functies en enkele extra bloedtests (in een enkele bloedafname) waaronder een zwangerschapstest bij vrouwelijke patiënten.

Tijdens de behandeling zullen geen extra bloedafnames hoeven plaats te vinden bovenop standaardafnames; wel zullen enkele extra bepalingen worden gedaan uit het standaard afgenomen bloed. Daarnaast zal tijdens de behandeling nog 4x een ECG worden gedaan, maandelijks een zwangerschapstest in bloed of urine, zal 2x

een cognitieve test en kwaliteit van leven vragenlijst worden afgenomen en zal ook nog 2x een gehoorsonderzoek plaatsvinden. Het aantal controlebezoeken tijdens de behandeling is niet groter in de studie dan buiten studieverband maar de bezoeken kunnen wat langer duren als gevolg van wat uitgebreider lichamelijk onderzoek en de genoemde aanvullende testen.

Na de behandeling is het aantal bezoeken aan het ziekenhuis binnen de studie niet anders dan daar buiten (elke 3 maanden in de eerste 2 jaar, 3 keer in het 3e jaar en 2x in het 4e en 5e jaar). Vanwege aanvullende onderzoeken (zie hieronder) kunnen de bezoeken wel wat langer duren.

Er zal nog maximaal 11 x een kwaliteit van leven vragenlijst worden afgenomen ,maximaal 6x een cognitieve test,2x een gehoorstest, en maandelijks in de eerste 12 (zonder sonidegib) of 20 (met sonidegib) maanden zal een zwangerschapstest gedaan worden bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd.

Het medicijn sonidegib wordt in tabletvorm ingenomen en geeft in het algemeen milde bijwerkingen. Het is in Nederland een goedgekeurde behandeling voor andere aandoeningen. De meest voorkomende bijwerkingen zijn vermoeidheid, spierkrampen, spierpijn, misselijkheid en veranderingen in de bloedwaarden van spierenzym en leverenzymen; bij een minderheid van de patienten is wat ernstiger gewichtsverlies, spierpijn, verhoogd levereiwit, duizeligheid en vermoeidheid beschreven. In andere studies blijkt sonidegib veilig te kunnen worden gecombineerd met chemotherapie. Er is echter nog geen ervaring met de combinatie van sonidegib met bestraling: hierom zullen de eerste 10 patienten in het onderzoek extra nauwkeurig gemonitord worden en zo nodig zal de behandeling worden aangepast.

De lagere dosis bestraling die een deel van de patienten zal krijgen in deze studie zal de belasting van de bestraling, met name de toxiciteit op langere termijn vermoedelijk doen afnemen. Er is een theoretisch risico dat deze lagere dosis minder effectief zal zijn om de tumor onder controle te krijgen. Echter bij kinderen, bij wie dit eerder onderzocht is, bleek de dosis bestraling veilig te kunnen worden verlaagd zonder dat de uitkomst slechter werd zodat het onwaarschijnlijk lijkt dat dit bij volwassenen anders zal zijn.

Het onderzoek is groepsgebonden en kan alleen bij patienten met deze aandoening worden uitgevoerd.

Contactpersonen

Publiek

European Organisation for Research in Treatment of Cancer (EORTC)

Avenue E. Mounierlaan 83 / 11

Brussel 1200
BE

Wetenschappelijk

European Organisation for Research in Treatment of Cancer (EORTC)

Avenue E. Mounierlaan 83 / 11
Brussel 1200
BE

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)
Adolescenten (16-17 jaar)
Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- Nieuw gediagnostiseerd, histologisch aangetoond, genetisch geclassificeerd en centraal bevestigd medulloblastoom (WNT M0-1, SHH (p53wt) M0-1, Group 4 M0-1)
- Moleculair subtype: medulloblastoma, SHH-activated and TP53-wildtype, M0-1; medulloblastoma, WNT-activated, M0-1; medulloblastoma, Group 4, M0-1
- Histologische subtype: klassiek medulloblastoom; desmoplastisch/nodulair medulloblastoom; medulloblastoom met extensieve nodulariteit; grootcellig/anaplastisch medulloblastoom
- Volwassenen (≥ 18 years) in het geval van WNT-activated and Groep 4 medulloblastoom
- Post-pubertale patienten (< 18 jaar) of volwassenen (18 jaar of ouder) in het geval van SHH-geactiveerd en TP53 wildtype medulloblastoom

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Eerdere behandeling voor medulloblastoom
- geen beschikbaarheid van de centraal gereviseerde pathologie
- bekende prognostische markers (MYC/MYCN amplificatie of mutatie)
- Patienten met kiemcel veranderingen die in verband kunnen staan met het medulloblastoom (bv TP53, PTCH, SUFU, BRCA2, PALB2) indien bekend voor randomisatie
- Onmogelijkheid te starten met bestraling binnen 43 dagen van de operatie
- Significant gehoorsverlies ≥ 20 dB bij 1-3 kHz bij normaal tympanogram
- Medische contra-indicatie voor bestraling of chemotherapie
- Overgevoeligheid voor MRI contrast
- Overgevoeligheid voor actieve bestanddeel van studie medicatie
- Gelijktijdige ernstige of ongecontroleerde medische ziekte (bv actieve infectie, diabetes mellitus, psychiatrische ziekte) die, naar mening van de onderzoeker, de veiligheid
- eerdere of tweede invasieve maligniteit met uitzondering van niet-melanoom huidkanker, geheel verwijderd baarmoederhalskanker, laag risico prostaatkanker, of andere kanker waarvoor curatieve behandeling heeft plaatsgevonden meer dan 5 jaar voor de diagnose medulloblastoom
- in het verleden of momenteel actieve hepatitis B (bv positief HBV oppervlakte antigeen) of C (HCV RNA aangetoond)
- Bekende infectie met Humaan Immunodeficientie Virus (HIV) (positieve HIV 1/2 antistoffen)
- Psychologische, familiale, sociologische of geografische omstandigheden die het voldoen aan de eisen van het studieprotocol zouden kunnen verstoren. Dit moet voorafgaand aan inclusie besproken worden met de patient.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland
Status: Zal niet starten
Aantal proefpersonen: 20
Type: Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: cisplatine
Generieke naam: cisplatine
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: lomustine
Generieke naam: lomustine
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Odomzo
Generieke naam: Sonidegib
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: 20-02-2023
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO
Datum: 20-10-2023
Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-03-2024
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
EudraCT	EUCTR2020-003063-26-NL
ClinicalTrials.gov	NCT04402073
CCMO	NL83456.078.23