

Een open-label, gerandomiseerde, multi-center, vergelijkende fase-II-onderzoek naar op bevacizumab gebaseerde therapie (Avastin) bij pediatrische patiënten met recent vastgesteld supratentoriaal, infratentoriaal cerebellair of pedunculair hooggradig glioom.

Gepubliceerd: 13-09-2011 Laatste bijgewerkt: 28-04-2024

De werkzaamheid, veiligheid, verdraagbaarheid en farmacokinetiek evalueren van bevacizumab wanneer toegevoegd aan postoperatieve radiotherapie met concomitant en adjuvant temozolomide (TMZ) en bepalen of de toevoeging van een angiogeneseremmende...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON39454

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Roche Herby BO 25041

Aandoening

- Zenuwstelselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd NEG

Synoniemen aandoening

Kinderen met recent vastgestelde hersentumor

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Hoffmann-La Roche

Overige ondersteuning: the pharmaceutical industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: bevacizumab, fase 2, pediatrische patiënten, recent vastgesteld hooggradig glioom (HGG)

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Voorval (ziekte)vrije overleving (VVO) zoals beoordeeld door de centrale radiologie commissie

Secundaire uitkomstmaten

1. Globale overleving (GO) en 1 jaar overlevingskans
2. 6 maanden en 1 jaar (ziekte)vrije overleving
3. Voorval (ziekte)vrije overleving (VVO) zoals beoordeeld door de onderzoekers
4. Globale overleving (GO) beoordeeld door de centrale radiologie commissie
5. Functionele veranderingen in de tumor op de diffusie- en/of perfusiegewogen MRI
6. Gezondheidstoestand zoals gemeten door de Health Utility Index (HUI) questionnaire
7. Neuro-psychologische functie zoals gemeten door de schaal van Weschsler
8. Veiligheid, haalbaarheid en verdraagbaarheid.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De biologische onderbouwing voor de toevoeging van een anti-angiogeen middel als bevacizumab is zeer sterk voor HGG bij kinderen en volwassenen met dergelijke tumoren. Resultaten van studies bij volwassenen met terugkerende glioblastoma zijn veelbelovend en hebben geleid tot grote fase 3 studies in dit gebied. In deze studies wordt naast een direct anti-angiogeen effect ook gehoopt op een potentieel toegevoegde waarde aan de werking van chemoradiotherapie.

Doel van het onderzoek

De werkzaamheid, veiligheid, verdraagbaarheid en farmacokinetiek evalueren van bevacizumab wanneer toegevoegd aan postoperatieve radiotherapie met concomitant en adjuvant temozolomide (TMZ) en bepalen of de toevoeging van een angiogeneseremmende therapie met bevacizumab aan de oorspronkelijke behandeling van pediatrie patiënten met recent gediagnosticeerd supratentorieel, infratentoriaal cerebellair of pedunculair hooggradig glioom (HGG) een klinisch voordeel inhoudt.

Het extra cohort voor jonge patiënten is toegevoegd aan de huidige studie met het doel om de farmacokinetiek, veiligheid en respons op bevacizumab als toevoeging aan temozolomide in jongere kinderen in de leeftijd van 6 maanden tot 3 jaar met HGG recidief of progressie na hun eerstelijns chemo-operatieve behandeling.

Onderzoeksopzet

Nieuw-gediagnostiseerde patiënten:

Kinderen tussen 3 en 18 jaar oud met recent vastgesteld histologisch gedocumenteerd supratentorieel, infratentoriaal cerebellair of pedunculair lokaal niet-hersenstam-HGG WGO-graad III of IV zijn potentieel geschikt voor deelname aan deze studie. De geschiktheid vereist evenwel de bevestiging van de histopathologische diagnose van de instelling door een onafhankelijke aangewezen neuropatholoog. Gezien de studie in de eerste plaats patiënten met tumorprogressie of -recidief wil identificeren, zijn patiënten met meetbaar en evalueerbaar HGG potentieel geschikt voor deelname aan deze studie.

Patiënten met een histologisch bevestigde diagnose van WGO-graad III of IV HGG die aan alle andere inclusie- en exclusiecriteria voldoen, zullen met minimaliseringmethoden worden gerandomiseerd naar een van de volgende 2 behandelingsarmen:

Arm A: Chemoradiotherapie met temozolomide (TMZ), na een TMZ-behandelingonderbreking van ongeveer 4 weken, gevolgd door tot 12 cyclussen met TMZ.

Arm B: Bevacizumab concomitant toegediend met chemoradiotherapie met TMZ, tijdens de TMZ-behandelingsonderbreking van ongeveer 4 weken en daarna concomitant met 12 cyclussen van adjuvant TMZ.

Follow-up:

Na voltooiing van de studiebehandeling moeten patiënten bij wie geen voorvallen van de werkzaamheidseindpunten zijn waargenomen, worden opgevolgd voor werkzaamheid en veiligheid.

Het einde van de studie is de datum van het laatste geplande ziekenhuisbezoek voor de laatste patiënt die de studie voltooit of de datum waarop de laatste informatie van de laatste patiënt, noodzakelijk voor de globale overlevingsanalyse, wordt ontvangen, wat het laatst plaatsvindt.

Voor een individuele patiënt is het einde van de studie (d.w.z. het laatste bezoek) wanneer de patiënt zijn toestemming herroept, verloren is voor follow-up, overlijdt of wanneer de IDMC adviseert om de studie vroeger dan oorspronkelijk aangenomen te beëindigen omwille van futiliteits- of veiligheidsproblemen.

Patiënten met verergerde of teruggekeerde ziekte:

Jonge patiënten van ≥ 6 maanden tot < 3 jaar met gelocaliseerde of metastaserende, lokaal of supratentorieel, infratentoriaal cerebellair of pedunculair niet-hersenstam WGO-graad III of IV HGG recidiverend of progressief na eerstelijns therapie met operatie en chemotherapie, zullen maximaal twaalf 28-daagse cycli van TMZ en bevacimuzab ontvangen.

Dit is een open-label, single-arm studie met de toevoeging van bevacizumab aan TMZ gegeven in twaalf 28-daagse cycli:

- Bevacizumab: 10 mg/kg/elke 2 weken op dag 1 en 15
- TMZ: 150-200 mg/m²/dag op dag 1-5

Tijdens de follow-up periode, moeten patiënten minimaal gemonitord worden op de ontwikkeling van een recidief tumor en progressie (zie de tabel met follow-up handelingen op pagina 191 van het protocol).

Wanneer een patiënt gediagnostiseerd wordt met een recidiverende of progressieve ziekte, moet deze patiënt enkel opgevolgd worden voor veiligheid.

De geschatte duur van de studie zal 6 jaar vanaf de eerste inclusie tot het einde van de studie zijn.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Nieuw-gediagnostiseerde patiënten: Arm A: Chemoradiotherapie met temozolomide (TMZ), na een TMZ-behandelingonderbreking van ongeveer 4 weken, gevolgd door tot 12 cyclussen met TMZ. Arm B: Bevacizumab concomitant toegediend met chemoradiotherapie met TMZ, tijdens de TMZ-behandelingsonderbreking van ongeveer 4 weken en daarna concomitant met

12 cyclussen van adjuvant TMZ. Patiënten met verergerde of teruggekeerde ziekte: Twaalf 28-daagse cycli (zonder bestralingstherapie) • Bevacizumab: 10 mg/kg/elke 2 weken op dag 1 en 15 • TMZ: 150-200 mg/m²/dag op dag 1-5

Inschatting van belasting en risico

Alle patienten zullen bijwerkingen ervaren bij de standaard behandeling van chemoradiotherapie en TMZ. Dit omvat tevens de bekende risico's behorend bij radiologische en laboratorium tests.

De patienten die echter gerandomiseerd worden in de bevacizumab arm hebben een verhoogd risico op bijwerkingen. Omdat bevacizumab nog niet bij veel kinderen als behandeling is toegepast ontbreekt nog veel kennis betreffende bijwerkingen die mogelijk in deze studie kunnen optreden.

De meest belangrijke bekende symptomen zijn:

- allergie en mogelijke infuusreacties (symptomen die binnen een paar minuten of uren na de start van de infusie beginnen, bijvoorbeeld piepende adem, een beklemd gevoel in de keel of op de borst, huiduitslag en zwelling van het gelaat)
- bloedingen en hoge koorts (dit laatste symptoom kan een teken zijn van een ernstige infectie in verband met een verzwakt immuunsysteem)
- verstoorde hersenfunctie (b.v. duizeligheid, wazig zien, verwardheid)

(zie Investigator Brochure voor een opsomming van alle aan bevacizumab gerelateerde risico's)

Contactpersonen

Publiek

Hoffmann-La Roche

Beneluxlaan 2a
Woerden 3446GR
NL

Wetenschappelijk

Hoffmann-La Roche

Beneluxlaan 2a
Woerden 3446GR
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)

Nieuw-gediagnostiseerde patiënten:

1. Schriftelijke geïnformeerde toestemming verkregen van de patiënt/ouders of wettelijk aanvaardbare vertegenwoordiger;
2. Leeftijd bij randomisatie: 3 tot 18 jaar;
3. Recent gediagnosticeerd lokaal supratentorieel, infratentoriaal cerebellair of pedunculair niet-hersenstam-HHG WGO-graad III en IV;
4. Lokale histologische diagnose bevestigd door een centraal aangewezen referentiepatholoog;
5. Beschikbaarheid van een baseline MRI scan gemaakt volgens imaging richtlijnen
6. In staat de studiebehandeling niet eerder dan 4 weken na de neurochirurgische ingreep te starten en niet later dan 6 weken na de laatste ernstige operatie;
- 7-15. Adequate beenmergfunctie, stolling, lever- en nierfunctie.; Patiënten met verergerde of teruggekeerde ziekte:

1. Schriftelijke geïnformeerde toestemming verkregen van de ouders of wettelijk vertegenwoordiger;
2. Leeftijd bij randomisatie: vanaf ≥ 6 maanden tot < 3 jaar
3. Progressieve of recidiverende metastaserende of gelocaliseerde supratentorieel, infratentoriaal cerebellair of pedunculair, niet hersenstam WHO Graad III of IV glioma (locale pathologie bevestiging bij initiële diagnose of bij recidief)
4. Beschikbaarheid van een baseline MRI scan gemaakt volgens imaging richtlijnen.
- 5-13 Adequate beenmerg, stolling, lever en nierfunctie.

*

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Nieuw-gediagnostiseerde patiënten:

1. Gemetastaseerd HGG gedefinieerd als bewijs van neuraxiale uitzaaiing aan de hand van spinale MRI of positieve CSF-cytologie; Diagnostische CSF cytologie is niet vereist. Echter, wanneer CSF verkregen is en de uitkomst is positief, dan zal het beschouwd worden dat de patiënt metastaserende ziekte heeft en zou daarom niet geschikt zijn voor deelname
2. WGO-gedefinieerd Gliomatosis Cerebri (multifocaal HGG);
3. Ziekten of aandoeningen die het gebruik van het studiegeneesmiddel/-behandeling contraindiceren (voor TMZ zie de goedgekeurde productbijsluiter) of voor de patiënten een onaanvaardbaar risico inhouden voor aan de behandeling gerelateerde complicaties;
4. Een lage waarschijnlijkheid tot naleving van het protocol (en elke andere specifieke contra-indicatie voor een MRI [bijvoorbeeld een pacemaker of cochleair implantaat])
5. Radiologisch bewijs van operatiegerelateerde intracraniale bloeding;
6. Vroegere diagnose van maligniteit + niet 5 jaar ziektevrij;
7. Vroegere kankerbestrijdende therapie;
8. Vroegere craniale bestraling; Patiënten met verergerde of teruggekeerde ziekte:
 1. Door de WMO gedefinieerde Gliomatosis cerebri (multifocal HGG)
 2. Nieuw gediagnostiseerde HGG onder de leeftijd van 3 jaar
 3. Recidiverende HGG onder de leeftijd van 6 maanden of boven de leeftijd van 3 jaar, ongeacht de leeftijd van de eerste aanvang.
 4. Indicatie voor craniale bestraling tijdens de studie, ongeacht de leeftijd.
 5. Elke ziekte of conditie die gecontraïndiceerd is voor het gebruik van de studiemedicatie/behandeling of waardoor het kind een onaccepteerbaar risico loopt op behandelingsgerelateerde complicaties.
 6. Kleine waarschijnlijkheid op naleving van het protocol en elke andere specifieke contra-indicatie voor een MRI [bijvoorbeeld een pacemaker of cochleair implantaat])
 7. Radiologisch bewijs van een operatiegerelateerde intracraniale bloeding (uitsluiting van asymptomatische, oplossende haemorrhagische veranderingen die geassocieerd zijn met een recente operatie en de aanwezigheid van een *gestippelde* haemorrhage in de tumor.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	31-12-2011
Aantal proefpersonen:	15
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Avastin
Generieke naam:	bevacizumab
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-09-2011
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-12-2011
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-01-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-02-2012
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-02-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-04-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-11-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-12-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-02-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-02-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-04-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	19-04-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-01-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-06-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-07-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-11-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-12-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-01-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-02-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

(Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 29-02-2016

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	EUCTR2010-022189-28-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01390948
CCMO	NL36252.078.11