

Gerandomiseerde Fase 2- studie , vergelijking van de standaard- immuun therapie (anti-GD2-antilichaam, Interleukine-2 i.v., GM-CSF) met een experimentele immuuntherapie (anti-GD2-antilichaam, Interleukine-2 s.c., GM-CSF) bij patiënten met een recidief van een Hoog risico Neuroblastoom en patiënten met een nieuw gediagnosticeerd Hoog risico neuroblastoom

Gepubliceerd: 24-02-2016 Laatste bijgewerkt: 19-04-2024

Primair: Veiligheid (>1 toxische dode per arm) en de tolerantie (relevante graad 4 toxiciteit) in niet meer dan 33 % van de patiënten voor de 3 behandelarmen. Ten tweede: -Reductie van graad 2-4 belangrijke bijwerkingen van 30 % in de experimentele...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON44066

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

NB2013-HR PILOT GPOH/DCOG

Aandoening

- Zenuwstelselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd NEG

Synoniemen aandoening

kanker, neuroblastoom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Stichting Kinderoncologie Nederland

Overige ondersteuning: Leverkusen hilft krebsskranken Kindern e.V. Germany, United Therapeutics

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: hoog risico, immuuntherapie, kinderen, neuroblastoom

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Veiligheid (>1 toxische dode per arm) en de tolerantie (relevante graad 4 toxiciteit) in niet meer dan 33 % van de patiënten voor de 3 behandelarmen.

Secundaire uitkomstmaten

-Reductie van graad 2-4 belangrijke bijwerkingen van 30 % in de experimentele arm vergeleken met de standaard arm. Belangrijke bijwerkingen zijn de aanwezigheid van capillair lek syndroom en cytokine release syndromen. Deze zullen collectief geauditeerd worden.

-Neuralgie (met evaluatie van de tijdsduur van pijn (dagen dat morfine nodig is) en maximum graad van pijnscore gedurende de eerste 2 kuren met antilichaam) zal beschrijvend geëvalueerd worden in beide armen. Er wordt geen verschil verwacht tussen de armen.

- Vergelijking van pharmacokinetiek van het antilichaam ch14.18 in beide armen (levels van het antilichaam en de aanwezigheid van anti -idiotype antilichamen, beschrijvend).
- Vergelijking van de immuun response (immuun cel fenotype, immuun bemiddelaars, functionele analyses zoals ADCC en CDC) tussen de behandelkuren, de behandelarmen en tussen recidief en nieuw gediagnosticeerde patiënten (beschrijvend).
- Vergelijking van graad 2-4 toxiciteiten (ascites, ARDS, dyspneu, hypotensie) tussen intraveneuze en subcutane toegepaste IL-2 (standaard vs, experimentele arm) en recidief vs. nieuw gediagnosticeerde patiënten (beschrijvend).
- 2 jaar event free survival(EFS), progressie free survival (PFS), en overall survival (OS) vanaf het moment van randomisatie. 2 jaar follow up voor tenminste 24 geïnccludeerde patiënten (beschrijvend). Gerekend vanaf einde therapie van de laatst geïnccludeerde in leven zijnde patiënt.
- Tumor response aan het eind van de behandeling en de tijd tot progressie (TTP)
- Kwaliteit van leven (Quality of Life=QoL) geëvalueerd op de waardering van de ouders (Beschrijvende vergelijking tussen de standaard arm en de experimentele arm).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De laatste 3 decaden is de overleving voor patiënten met een hoog risico neuroblastoom gestegen van 4 tot 40%. Helaas is het neuroblastoom nog steeds de 2de meest frequente oorzaak van ziekte gerelateerd overlijden (11%). Een doorbraak met het gebruik van het anti-GD2 monoclonale antilichaam ch.14.18

gecombineerd met GM-CSF plus interleukine2 voor immunostimulatie, liet een 20% verbetering van de 2 jaars overleving zien, in een studie van de Childrens Oncology group .

De COG *standard of care* arm (anti-GD2 + GM-CSF + IL-2 i.v. + retinoic acid oraal) wordt vergeleken met een experimentele arm (anti-GD2 + GM-CSF + IL-2 s.c. + retinoic acid oraal) om toxiciteit te verminderen.

De potentiële benefit van deze behandeling bestaat uit het bevestigen van de uitvoerbaarheid van het geven van de package na andere, intensieve chemotherapie. Dit in vergelijking met de experimentele arm die, hopelijk, minder toxisch is. In deze studie wordt ook de immuun respons bestudeerd. Deze piloot studie is een vereiste om vervolgens een gerandomiseerde klinische trial te plannen, waarbij 2 immuno-therapeutische benaderingen vergeleken zullen gaan worden in een grotere patiënten populatie.

Doel van het onderzoek

Primair:

Veiligheid (>1 toxische dode per arm) en de tolerantie (relevante graad 4 toxiciteit) in niet meer dan 33 % van de patiënten voor de 3 behandelarmen.

Ten tweede:

- Reductie van graad 2-4 belangrijke bijwerkingen van 30 % in de experimentele arm vergeleken met de standaard arm. Belangrijke bijwerkingen zijn de aanwezigheid van capillair lek syndroom en cytokine release syndromen. Deze zullen collectief geauditeerd worden.
- Neuralgie (met evaluatie van de tijdsduur van pijn (dagen dat morfine nodig is) en maximum graad van pijnscore gedurende de eerste 2 kuren met antilichaam) zal beschrijvend geëvalueerd worden in beide armen. Er wordt geen verschil verwacht tussen de armen.
- Vergelijking van farmacokinetiek van het antilichaam ch14.18 in beide armen (levels van het antilichaam en de aanwezigheid van anti -idiotype antilichamen, beschrijvend).
- Vergelijking van de immuun response (immuun cel fenotype, immuun bemiddelaars, functionele analyses zoals ADCC en CDC) tussen de behandelkuren, de behandelarmen en tussen recidief en nieuw gediagnosticeerde patiënten (beschrijvend).
- Vergelijking van graad 2-4 toxiciteiten (ascites, ARDS, dyspneu, hypotensie) tussen intraveneuze en subcutane toegepaste IL-2 (standaard vs, experimentele arm) en recidief vs. nieuw gediagnosticeerde patiënten (beschrijvend).
- 2 jaar event free survival(EFS), progressie free survival (PFS), en overall survival (OS) vanaf het moment van randomisatie. 2 jaar follow up voor tenminste 24 geïnccludeerde patiënten (beschrijvend). Gerekend vanaf einde therapie van de laatst geïnccludeerde in leven zijnde patiënt.
- Tumor response aan het eind van de behandeling en de tijd tot progressie (TTP)
- Kwaliteit van leven (Quality of Life=QoL) geëvalueerd op de waardering van de

ouders (Beschrijvende vergelijking tussen de standaard arm en de experimentele arm).

Onderzoeksopzet

De NB2013-HR pilot GPOH/DCOG trial is een gerandomiseerde, fase 2, open label, prospectieve multicenter, multinationale klinische trial, die de COG immuuntherapie als de momenteel best verkrijgbare behandeling (standaard arm), vergelijkt met een nieuwe op anti GD2 gebaseerde immuuntherapie (experimentele arm).

Bias is minimaal door de gerandomiseerde toewijzing van een groep door middel van vastgestelde risicofactoren.

- Stadium (1/2/3/4s vs. 4)
- MYCN amplificatie (ja vs. nee) en
- Remissie status bij de inclusie van de trial (CR/VGPR vs. PR/SD)

Aldus, de volgende lagen zijn er (Tabel 2 : stratificatie van de randomisatie):

Verwachte percentage patiënten Laag nummer INSS stadium MYCN
amplificatie Remissie status bij inclusie van de trial

10% 1
1/2/3/4S yes CR/VGPR

2 1/2/3/4S
yes PR/SD
90%
3 4
yes CR/VGPR

4 4
yes PR/SD

5 4
No CR/VGPR

6 4
No PR/SD

Eerdere trials lieten een hoog randomisatie aantal zien (NB2004-HR >95%), dus in deze studie wordt een heel hoog toestemmingspercentage verwacht en een representatieve aantal deelnemers. Een geblindeerde procedure is niet haalbaar door de verschillende medicaties, de verschillende tijdschema's en de verschillende late effecten die mee gaan spelen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

- Bij patiënten met recidief or progressieve neuroblastoom na re-inductie chemotherapie en tenminste stabiele ziekte - Bij patiënten met een nieuwe neuroblastoom na myeloblatieve behandeling met autologe stamcel re infusie en tenminste stabiele ziekte.

Inschatting van belasting en risico

niet van toepassing

Contactpersonen

Publiek

Stichting Kinderoncologie Nederland

Zinkwerf 5-7
Den Haag 2544 EC
NL

Wetenschappelijk

Stichting Kinderoncologie Nederland

Zinkwerf 5-7
Den Haag 2544 EC
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)

Diagnose neuroblastoom gesteld volgens de internationale INSS criteria

High risk (HR): stadium 4, >18 maanden oud, en MYCN amplified neuroblastoom, ieder stadium en leeftijd.

- Recidief of progressief neuroblastoom: re-inductie chemotherapie gecompleteerde (Duitsland en Nederland)
 - Nieuw gediagnosticeerde neuroblastoom: complete reinductie-behandeling , inclusief inductie chemotherapie, operatieve verwijdering en/of lokale radiotherapie van de primaire tumor en myeloblatieve chemotherapie met autologe stamcel re- infusie volgens de actuele richtlijnen van de GPOH/SKION (alleen in Nederland)
 - Bereikte respons status: stabiele ziekte of beter (CR, VGPR, PR, SD) aan het einde van de re-inductie chemotherapie bij recidief van de ziekte en na ASCT bij een nieuw gediagnosticeerde ziekte.
 - Getekend informed consent van de ouders of voogd en, indien van toepassing, van de patiënt.
- Tenminste 2 weken voor start van de trial medicatie:
- geen standaard of experimentele behandeling (en volledig hersteld van welke ernstige korte termijn toxische effecten dan ook)
 - geen operatie aan een tumor (en volledig hersteld van welke post operatieve complicaties dan ook.
 - geen noodzakelijke vereisten voor palliatieve chemotherapie, radiotherapie of operatie
- De patiënt mag eerdere cns metastases hebben gehad, mits de volgende criteria zijn vervuld:
- De cns uitbreiding bij de patiënt is eerder al behandeld.
 - De cns uitbreiding bij de patiënt is minstens 4 weken klinisch stabiel voor start van deze studie (klinisch onderzocht en bevestigd d.m.v. MRI of CT)
 - De patiënt heeft de laatste 4 weken voor start van de studie geen steroïden gebruikt en heeft deze ook niet nodig gedurende de kuren van de studie.
 - Een patiënt met epilepsie mag worden geïnccludeerd , mits goed ingesteld op anti-epileptica en indien er zich de laatste 6 weken voor start van de trial geen aanvallen hebben voorgedaan.
 - HIV sero-negatief en noch actieve noch chronische replicatieve hepatitis B infectie.
 - adequate functies van het hart, de long, beenmerg, lever, nier

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Ernstige intercurrente ziekten en/of een van het volgende:

- * symptomen van congestief hartfalen of van ongecontroleerde hartritmestoornissen
- ernstige psychiatrische gebreken of psychologische condities die de behandeling

verhinderen.

- ongecontroleerde epileptische aanvallen

- actieve infecties

* ernstige klinische neurologische afwijkingen of objectieve perifere neuropathie (graad 2)

- ernstig, symptomatisch pleuravocht; Het nodig hebben of waarschijnlijk nodig hebben van corticosteroïden of andere immunosuppressieve medicatie (behalve de medicatie die aanbevolen wordt in het protocol); Afhankelijk zijn van bloedplaatjes transfusies.; Gelijkluidende behandeling met welke niet- trial antikanker therapie of interventiestudie dan ook. ; Positieve zwangerschapstest, borstvoeding; Seksueel actieve patiënten (man en vrouw) in de vruchtbare leeftijd die geen afdoende anticonceptie willen gebruiken, volgens de richtlijnen van ICH M3.; Neuroblastoom patiënten met actieve progressieve ziekte. ; Patiënten met HACA gedetecteerd na voorgaande anti GD2 immunotherapie ; Bekende allergie of contra indicaties voor een van de studiemedicaties (IMP).

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Zal niet starten
Aantal proefpersonen:	16
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Aldesleukin, e.g. Proleukin S
Generieke naam:	IL-2
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	dinutuximab : Unituxin
Generieke naam:	antilichaam ch14.18
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Isotretinoïne
Generieke naam:	Roaccutane
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Sagramostim, Leukine
Generieke naam:	GM-CSF

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-02-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-10-2016
Soort:	Eerste indiening
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	EUCTR2013-004481-34-NL
CCMO	NL55580.078.15