

Internationale coöperatieve Fase III studie van de HIT-HGG studiegroep voor de behandeling van hooggradig glioom, diffuus intrinsiek pontine glioom en gliomatosis cerebri bij kinderen en adolescenten < 18 jaar.

Gepubliceerd: 27-02-2023 Laatste bijgewerkt: 05-04-2024

Hoofddoelstelling:-bevestigen dat de Event-Free Survival (EFS) bij patiënten ≥ 3 en < 18 jaar met WHO graad IV/CNS WHO graad 4 en WHO graad III/CNS WHO graad 3 diffuse hooggradige gliomen alsmede diffuse hooggradige gliomen zonder duidelijke...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON54159

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

HIT-HGG-2013

Aandoening

- Zenuwstelselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd NEG

Synoniemen aandoening

hersentumoren; hooggradig glioom; diffuus intrinsiek pontineglioom; gliomatosis cerebri

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Georg-August-Universität Göttingen

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Fase III, Hersentumoren, hooggradige glioma

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

EFS

Secundaire uitkomstmaten

-OS, EFS

-Toxische event rates

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De prognose van kinderen en adolescenten met hooggradige gliomen (paedHGG), diffuse intrinsieke pontinegliomen (DIPG) en gliomatosis cerebri is nog steeds erg slecht ondanks talrijke eerdere pogingen om nieuwe behandelstrategieën te ontwikkelen.

VPA toonde duidelijke preklinische werkzaamheid in menselijke glioomcellen in vitro en in vivo door de gevoeligheid voor radiotherapie en temozolomide-chemotherapie te verhogen. VPA verminderde ook het herstel van door temozolomide geïnduceerde DNA-schade door remming van het DNA-herstel-enzym O6-methylguaninemethyltransferase (MGMT). Recentelijk suggereerden verschillende eerdere studies dat de toevoeging van VPA als anti-epilepticum aan radiochemotherapie bij volwassen en pediatrische GBM-patiënten resulteerde in een significant overlevingsvoordeel in vergelijking met GBM-patiënten die helemaal niet werden behandeld met anti-epileptica of een ander anti-epilepticum kregen voor hun aanvallen.

De huidige studie is bedoeld om te onderzoeken of de toevoeging van VPA aan radiochemo- en onderhoudstherapie met temozolomide een overlevingsvoordeel oplevert in vergelijking met radiochemo- en onderhoudstherapie met alleen

temozolomide. De therapeutische efficiëntie van VPA zal worden geëvalueerd door vergelijking met een historische patiëntcontrole uit de vorige HIT-HGG-2007-studie met alleen temozolomide radiochemo- en onderhoudstherapie. Naast de therapeutische efficiëntie zoals aangegeven door event-free survival (EFS) en overall survival (OS) zullen behandelingsgerelateerde toxiciteiten worden geanalyseerd.

Doel van het onderzoek

Hoofddoelstelling:

-bevestigen dat de Event-Free Survival (EFS) bij patiënten ≥ 3 en < 18 jaar met WHO graad IV/CNS WHO graad 4 en WHO graad III/CNS WHO graad 3 diffuse hooggradige gliomen alsmede diffuse hooggradige gliomen zonder duidelijke graad, DIPG (zoals bevestigd door radiologie) en gliomatosis cerebri (zoals bevestigd door radiologie) verschilt voor kinderen die werden behandeld met radiochemotherapie met temozolomide EN aanvullende VPA in vergelijking met kinderen in het historische HITHGG-2007-studie die alleen met radiochemotherapie met temozolomide werden behandeld.

Secundaire doelstellingen:

Om in de kinderen die behandeld worden met VPA in de huidige studie (ook in vergelijking met respectievelijk de historische HIT-HGG-2007-onderzoekssteekproef en de beëindigde 'CQ'-steekproef) naar de relatie te kijken tussen de OS en EFS en andere factoren (tumorlocatie, tumorclassificatie, centraal beoordeelde histologie, mate van tumorresectie, genetische syndromen, secundaire maligniteiten, leeftijd bij diagnose, geslacht, terugval behandeling, epilepsie, biologische markers, genetische veranderingen inclusief histonmutaties), aanvullende geneesmiddelen als cannabinoïden, Onc201, checkpointremmers, BRAF/MEK-remmers, NTRK-remmers, ALKremmers, ROS-remmers, MET-remmers, mTOR-remmers, PFGFRremmers, EGFR-remmers en andere gerichte therapeutica).

- Analyseren van de relatie tussen toxische event rate en de drie groepen 'VPA', 'CQ' en 'standaard' (respectievelijk; huidige studie, beëindigde 'CQ'-patiënt, en de HIT-HGG-2007-studie historische controles)

Tertiaire doelstelling:

De HIT-HGG-2013-studie is bedoeld om de overleving van kinderen en adolescenten met hooggradig glioom, diffuus intrinsiek pontine glioom en gliomatosis cerebri verder te vergemakkelijken en te verbeteren. Een ander doel van de proef is echter ook om de netwerkinfrastructuur van de HITHGG-studiegroep en bijbehorende behandelcentra verder te verbeteren:

I. Oprichting van een onderzoeksnetwerk voor neuropsychologische en kwaliteit van leven testen en evaluatie. De beoordeling maakt echter geen deel uit van de huidige proef en heeft zijn eigen ethische goedkeuring nodig. Maar gepseudonimiseerde gegevens zullen worden verstrekt voor analyse van de kwaliteit van leven en neuropsychologische gegevens om een **onderzoeksnetwerk "Quality of Life" op te zetten als patiënten geïnformeerde toestemming krijgen.

ii. Vaststelling van routinematige steriele vers ingevroren tumor-, bloed- en CSF-bemonstering voor diagnostische, wetenschappelijke en therapeutische doeleinden.

Onderzoeksopzet

Dit is een multicenter prospectief klinisch onderzoek bij patiënten ≥ 3 jaar en < 18 jaar met diffuus hooggradig glioom met centrale neuropathologische beoordeling, waaronder paed HGG (WHO graad IV), anaplastisch astrocytoom (WHO graad III) (AAIII), DIPG (als bevestigd door neuroradiologische beoordeling) en gliomatosis cerebri (zoals bevestigd door neuroradiologische beoordeling), vergeleken met historische controles van de HIT-HGG-2007-studie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Toevoeging van VPA aan radiochemo- en onderhoudstherapie met temozolomide

Inschatting van belasting en risico

De last voor patiënten is laag. Extra bloed dat nodig is om de bloedspiegel van VPA te bepalen, kan worden verkregen tijdens reguliere bloedonderzoeken, zodat de patiënt geen extra bloedafname hoeft te ondergaan.

VPA heeft een goed gedocumenteerd aanvaardbaar toxiciteitsprofiel bij kinderen als anti-epilepticum en is verkrijgbaar in formules die geschikt zijn voor kinderen.

VPA verhoogt de gevoeligheid van glioomcellen voor temozolomide. Het toevoegen van VPA aan de radiochemotherapie zou de OS en EFS van kinderen met paedHGG (WHO graad IV), AAIII, DIPG en gliomatosis cerebri kunnen verbeteren.

Contactpersonen

Publiek

Georg-August-Universität Göttingen

Robert-Koch-Straße 42
Göttingen 37075
DE

Wetenschappelijk

Georg-August-Universität Göttingen

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 gediagnosticeerd, niet eerder behandeld diffuus hooggradig glioom met centrale neuropathologische beoordeling, waaronder WHO graad IV/CNS WHO-graad 4 en WHO-graad III/CNS WHO-graad 3 diffuse hooggradige gliomen, alsmede diffuse hooggradige gliomen zonder duidelijke graad
- Nieuw gediagnosticeerd, niet eerder behandeld diffuus intrinsiek pontineglioom met centrale neuroradiologische beoordeling
- Nieuw gediagnosticeerde, niet eerder behandelde gliomatosis cerebri van alle tumorgraden met centrale neuroradiologische beoordeling
- Patiënt ≥ 3 jaar en < 18 jaar oud op het moment van diagnose
- Schriftelijke geïnformeerde toestemming van de patiënt en/of de ouders of wettelijke voogd van de patiënt volgens de nationale wetgeving

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Eerdere behandeling voor diffuse hooggradige gliomen van WHO-graad IV/CNS WHO-graad 4 en WHO-graad III/CNS WHO-graad 3, diffuse hooggradige gliomen zonder duidelijke graad, diffuus intrinsiek pontineglioom (zoals bevestigd door neuroradiologische beoordeling) en gliomatosis cerebri (zoals bevestigd door neuroradiologische beoordeling).

- Bekende overgevoeligheid of contra-indicatie voor studiemedicatie en/of dacarbazine
- Eerdere chemotherapie in de laatste 30 dagen vóór HIT-HGG-2013-behandeling of radiotherapie die een adequate uitvoering van radiotherapie verhindert, zoals beschreven in dit protocol. Dit kan vooral van toepassing zijn op patiënten met secundair hooggradig glioom na een eerdere kwaadaardige hersentumor, b.v. medulloblastoom, ependymoom, craniofaryngeoom. Als eerdere behandeling de adequate uitvoering van het behandelprotocol niet verhindert, dan komen patiënten met secundair hooggradig glioom in aanmerking voor deze studie.
- Andere (gelijktijdige) maligniteiten
- Zwangerschap en/of borstvoeding
- Patiënten die seksueel actief zijn en weigeren effectieve anticonceptie te gebruiken (orale anticonceptie, spiraaltjes, barrièremethode voor anticonceptie in combinatie met zaaddodende glijmiddel)
- Huidige of recente (binnen 30 dagen voor aanvang van de studiebehandeling) behandeling met een ander onderzoeksgeneesmiddel of deelname aan een ander wetenschappelijk onderzoek.
- Klinische (bijv. een constitutionele mismatch-reparatiedeficiëntiescore ≥ 3 ; Wimmer et al. 2014) en/of andere aanwijzingen (bijv. afwezige intratumorale immunohistochemische expressie van ten minste één van de MLH1-, MSH2-, MSH6- of PMS2-mismatchreparatie-eiwitten en/of hoge microsatelliet-instabiliteit) voor een onderliggende biallele (constitutionele) mismatch-reparatiedeficiëntie (bMMRD/CMMRD) of een heterozygote mismatch-reparatiedeficiëntie (erfelijk non-polyposis colonkankersyndroom/HNPCC-syndroom/Lynch-syndroom): deze patiënten en hun familieleden moeten erfelijkheidsadvisering aangeboden worden en snelle genetische diagnostiek om deze aandoeningen te bevestigen of uit te sluiten. Deze patiënten hebben mogelijk geen baat bij de huidige onderzoeksbehandeling, maar misschien bij andere therapeutische strategieën (Bouffet et al. 2016). Aangezien patiënten met klinisch vermoede neurofibromatose type 1 soortgelijke symptomen kunnen vertonen als bij CMMRD, moeten patiënten met klinisch vermoede neurofibromatose type 1 ook worden gecontroleerd op CMMRD, zoals hierboven gesuggereerd.
- Zeer slechte klinische toestand zoals gedefinieerd door de vraag naar mechanische ventilatie en/of de vraag naar intraveneuze catecholamines en/of zeer ernstige neurologische schade gelijk aan een coma en/of tetraplegie met volledig onvermogen tot communicatie (doofheid, blindheid, mutisme)
- Bekende ernstige bijkomende ziekten (bijv. immuundeficiëntiesyndroom; bekende tumorpredispositiesyndromen die de adequate uitvoering van het onderzoek niet beïnvloeden, vormen a priori geen uitsluitingscriterium)
- Bekende hiv-positiviteit
- Bekende ernstige leverziekte waaronder hepatische porfyrie, evenals persoonlijke of familiale voorgeschiedenis van ernstige leverdysfunctie, vooral drugsgelateerd
- Bekende ernstige pancreasziekte
- Bekende dodelijke leverdysfunctie bij een broer of zus tijdens behandeling met valproïnezuur

- Bekend ureumcyclusdefect
- Bekende mitochondriale ziekten veroorzaakt door genetische mutaties binnen het gen dat codeert voor het enzym polymerase gamma (POLG)
- Bekende ernstige stollingsstoornissen (met betrekking tot trombopenie, zie de voorwaarde voor het aantal bloedcellen voordat de behandeling wordt gestart)
- Valproïnezuur als anti-epilepticum voor reeds bestaande epilepsie (uitzondering: behandeling met valproïnezuur als gevolg van tumorgerelateerde epilepsie wordt getolereerd, als het tijdsinterval tussen de start van de valproïnezuurbehandeling en de deelname aan het onderzoek ≤ 8 weken is).

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	24-10-2023
Aantal proefpersonen:	20
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	temozolomide
Generieke naam:	temozolomide
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	valproïnezuur

Generieke naam: valproïnezuur
Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-02-2023
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-03-2023
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-04-2023
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
EudraCT	EUCTR2013-004187-56-NL
ClinicalTrials.gov	NCT03243461
CCMO	NL78689.041.22