

Een internationaal prospectieve studie naar hoog-risico medulloblastomen bij patiënten vanaf 3 jaar oud

Gepubliceerd: 03-11-2021 Laatste bijgewerkt: 10-01-2025

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-510578-25-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Primaire doelstelling:- Het evalueren of de uitkomst voor kinderen, jongeren en volwassenen met HRMB verbeterd is ten opzichte...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON54193

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

SIOP HR-MB

Aandoening

- Zenuwstelselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd NEG

Synoniemen aandoening

hersentumor, medulloblastoom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: University of Birmingham

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: (kwaliteit van) overleving, behandeling, Hoog-risico medulloblastomen, kinderen

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire uitkomstmaat is event-vrije overleving.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire uitkomstmaten zijn: totale overleving, progressie vrije overleving, toxiciteit (korte zowel als late effecten), kwaliteit van overleven

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Het medulloblastoom (MB) is de meest voorkomende kwaadaardige hersentumor bij kinderen en jongeren, met ongeveer 650 nieuwe gevallen in de Europese Unie per jaar. Deze tumoren in de achterste schedelgroeve vormen 20% van alle hersentumoren bij kinderen. De mediane leeftijd is 7 jaar bij diagnose, maar MB kan voorkomen op alle leeftijden en ook bij jong volwassenen.

In ongeveer 30% van de gevallen is er sprake van een hoog-risico MB (HRMB); gedefinieerd als de aanwezigheid van één of meer van de volgende hoog-risico factoren: gemetastaseerde ziekte, grootcellig/anaplastische histologie, MYC of MYCN amplificatie, of significante resttumor na de operatie. HRMB wordt multimodaal behandeld middels tumorresectie, met radio-, en chemotherapie. In verschillende landen verschillen met name de radio-, en chemotherapieprotocollen van elkaar. De 5-jaars progressie vrije overleving is ongeveer 60%. De meerderheid van deze patiënten heeft te kampen met significante lange termijn gevolgen en dientengevolge een verminderde QoL (bv. neurocognitieve of endocrinologische gevolgen).

Het is daarom dringend nodig om de overleving van patiënten met HRMB te verbeteren en tegelijkertijd de toxiciteit op de kort en lange termijn, die een grote impact hebben op de quality of life van de patiënten, te beperken.

Eerdere studies laten zien dat de mate van toxiciteit en lange termijn effecten mogelijk geassocieerd zijn met de gegeven behandeling, klinisch-biologische kenmerken en genetische factoren van de patiënt.

MB kan geclassificeerd worden op basis van histologische en genetische subtypes. De kennis over de klinische relevantie van deze verschillende

subtypes is het laatste decennium enorm toegenomen.

In deze HRMB studie zal nu voor het eerst de moleculair biologische subtypering gebruikt worden als inclusie criterium en stratificatie criterium

Tot nu toe is er een wereldwijd gebrek aan grote klinische studies voor HRMB om geschikte evidence-based behandelingen te kunnen besturen/ontwikkelen. De verschillende, mogelijke behandelstrategieën zijn: i) hoge-dosis chemotherapie voor (en heel soms na) cranio-spinale radiotherapie, ii) hypergefractioneerde en versnelde radiotherapie (HART; tweemaal daags radiotherapie) en iii) conventionele radiotherapie (eenmaal daags), meestal gevolgd door onderhoudschemotherapie. Het meest belangrijke is dat deze verschillende behandelstrategieën niet op een gecontroleerde manier met elkaar vergeleken zijn en dat de heterogene biologie van het MB hierin niet zijn meegenomen. Daarnaast zijn de kort en lange termijn toxiciteiten ook niet met elkaar vergeleken. Daarom is het nodig dat een gerandomiseerde, multinationale studie onderzoekt of één van deze behandelstrategieën een voordeel heeft voor de overlevenden.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-510578-25-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Primaire doelstelling:

- Het evalueren of de uitkomst voor kinderen, jongeren en volwassenen met HRMB verbeterd is ten opzichte van standaardbehandeling, d.w.z. conventionele (eenmaal daagse) radiotherapie, voor degenen die behandeld worden met: hypergefractioneerde versnelde radiotherapie (HART), of hooggedoseerde chemotherapie therapie (HDT) met thiotepa gevolgd door conventionele radiotherapie
- Het evalueren of de uitkomst kinderen, jongeren en volwassenen met HRMB verschillend is tussen twee onderhoudschemotherapie strategieën

Secundaire doelstellingen:

- Het bestuderen van de behandeling op de lange termijn effecten en de impact op kwaliteit van overleving, betreft neurocognitieve functie, neurologische schade, endocrine schade, gehoorschade en secundaire tumoren
- Het uitvoeren van prospectieve biologische analyses in HRMB met het doel om: i) begrijpen van de onderliggende biologie van HRMB, ii) identificeren en valideren van diagnostische en prognostische biomarkers, en iii) het identificeren en valideren van mogelijke therapeutische moleculaire aangrijpingspunten en geassocieerde voorspellende biomarkers
- Het uitvoeren van prospectieve quality of survival, toxiciteit en farmacogenetische studies met het doel het exploreren van klinische, patiënt en tumor factoren, en genetische varianten die gerelateerd zijn aan korte en lange termijnen effecten van de behandeling en overlevingsparameters

Onderzoeksopzet

Een internationale, prospectieve, fase III gerandomiseerde studie naar hoog-risico medulloblastomen in patiënten vanaf 3 jaar oud met een biologisch hoog-risico profiel

Onderzoeksproduct en/of interventie

Inductie chemotherapie Carboplatine and etoposide (2 kuren van 3 weken) Randomisatie 1: radio(chemo)therapie Arm A: conventionele radiotherapie (eenmaal daags, 6 weken) Arm B: hypergefractioneerde en versnelde radiotherapie (HART; tweemaal daags, 23 dagen) Arm C: hoge-dosis chemotherapie met thiotepa (2 kuren) gevolgd door conventionele radiotherapie Randomisatie 2: onderhoudschemotherapie (geldt alleen voor arm A en B) Arm D: 4 AB kuren. Kuur A: vincristine, lomustine, cisplatine (1 kuur duurt 6 weken); kuur B: vincristine and cyclofosfamide (1 kuur duurt 3 weken) (totaal: 36 weken) Arm E: 6 kuren met temozolomide (1 kuur duurt 4 weken) (totaal: 24 weken) Patiënten gerandomiseerd naar arm C worden automatisch behandeld met 6 kuren temozolomide en worden dus niet gerandomiseerd voor de onderhoudschemotherapie

Inschatting van belasting en risico

Belasting:

Ten opzichte van arm A:

Arm B: patiënten worden tweemaal per dag bestraald i.p.v. eenmaal. Ze zijn daardoor wel een week eerder klaar met de bestraling. Patiënten hoeven niet opgenomen te worden voor de bestraling, dit geldt ook voor patiënten in arm A.

Arm C: aferese vindt tijdens een of beide inductiechemotherapie kuren, afhankelijk van hoeveel bloedstamcellen er verzameld kunnen worden tijdens de eerste kuur. Twee hoge dosis chemokuren vinden er plaats voorafgaand aan de bestraling. Tijdens deze kuren zullen de patiënten opgenomen worden in het ziekenhuis. Voor hoe lang hangt af van de ziektelast. Bestraling zal hetzelfde zijn zoals in arm A.

Ten opzichte van arm D:

Arm E en patiënten uit arm C: onderhoudschemotherapie kan thuis plaatsvinden. Patiënten komen alleen naar het ziekenhuis voor controles en medicatie uitgifte. Zij worden dus minder vaak opgenomen in het ziekenhuis dan patiënten uit arm D.

Alle patiënten die deelnemen aan het protocol krijgen op verschillende tijdstippen (max. 4) een aantal vragenlijsten over kwaliteit van leven opgestuurd om in te vullen en neuropsychologisch onderzoek ondergaan op dezelfde tijdstippen.

Onafhankelijk van studiearm zal bij patiënten van wie bij dag 15 na operatie het CSF positief is op tumorcellen, de CSF afname 3 tot 4 keer (afhankelijk van studiearm) herhaald worden in de loop van de studie.

Risico:

Het is niet zeker of patiënten in arm B met tweemaal daags bestraling meer risico hebben op bijwerkingen dan patiënten die eenmaal daags worden bestraald. Patiënten in arm C lopen meer risico op infecties tijdens de hoge dosis chemotherapie. Ook hebben zij een hoger risico op onvruchtbaarheid dan de andere patiënten in de studie. Wel zullen alle geadviseerd worden over behoud van vruchtbaarheid.

Contactpersonen

Publiek

University of Birmingham

Edgbaston 1
Birmingham B152TT
GB

Wetenschappelijk

University of Birmingham

Edgbaston 1
Birmingham B152TT
GB

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)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Inclusie criteria voor inclusie in de studie en R1:

- Histologisch bevestigde hoog-risico medulloblastoom (met centrale review), met de huidige geldige indeling van histologische subtypes. Hoog-risico ziekte is definieert als patiënten met het sonic hedgehog (SHH), of het non-SHH/non-Wingless-type (WNT) (groep 3 en 4) subtype medulloblastoma met tenminste één van de volgende hoog-risico factoren:
 - o Uitgezaaide ziekte: Chang Stage M1, M2, M3
 - o Grootcellig/anaplastisch medulloblastoma (zoals gedefinieerd door de WHO criteria 2016)
 - o Patiënten met MYC of MYCN geamplificeerde tumoren (behalve wanneer MYCN geamplificeerd non-WNT/non-SHH groep 4 zonder andere hoog-risico factoren)
 - o Patiënten met somatische SHH-TP53 mutaties
 - o Patiënten met significante resttumor (>1,5 cm²) na operatie van de primaire tumor en andere biologische risicofactoren
- Leeftijd ten tijde van diagnose is ≥ 3 jaar oud. De datum van diagnose is de datum van de initiële operatie
- Inzending van biologisch materiaal, inclusief fresh frozen tumor samples en bloed, in overeenstemming met nationale en internationale schema's voor moleculaire genetische diagnostiek van biologische markers, en voor de geassocieerde biologische studies bij dit protocol
- Niet eerder behandeld voor medulloblastoma, behalve de operatie voor tumorverwijdering, en met de uitzondering van 1 inductiechemotherapie kuur met carboplatine en etoposide voor randomisatie wanneer het klinisch relevant is om direct te starten met behandeling
- Adequate leverfuncties:
 - o Totaal bilirubine $\leq 1,5$ keer de upper limit of normal (ULN) voor de leeftijd, behalve wanneer bekend is dat de patiënt het Gilbert's syndroom heeft
 - o ALAT en ASAT $< 2,5$ ULN voor de leeftijd
- Adequate nierfunctie; creatinine $< 1,5$ ULN
- Adequate hematologische functie; absolute aantal neutrofielen van $\geq 1 \times 10^9/L$; bloedplaatjes $\geq 100 \times 10^9/L$, voorafgaand aan de inductiechemotherapie
- Geen significante gehoorafwijking in minimaal 1 oor (gedefinieerd als Change grade 3 of hoger)
- Medisch gezien fit genoeg om behandeld te worden volgens dit protocol
- Gedocumenteerde negatieve zwangerschapstest voor meisjes in de vruchtbare leeftijd
- Patiënt akkoord gaat met het gebruik van adequate anticonceptie voor kinderen in de vruchtbare leeftijd
- Schriftelijk Informed Consent van de patiënt en/of ouders/verzorgers

Inclusie criteria voor R2:

- Patiënt geïnccludeerd in de SIOP HRMB studie op moment van diagnose

- Patiënt is behandeld volgens arm A of arm B

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Exclusie criteria voor inclusie in de studie en R1:

- Patiënten met bewezen of hoge waarschijnlijkheid van kiembaan mutaties in TP53, APC, PTCH1, SUFU, PALB2 en BRCA2 of een andere DNA repair mutatie
- Patiënten met non-WNT/non-SHH groep 4 geamplificeerd MYCN zonder andere hoog-risico factoren
- Patiënten met CTNNB1 mutatie positief WNT medulloblastoma ongeacht andere risico factoren
- Patiënten met een resttumor van >1,5 cm² na operatie van de primaire tumor en zonder andere hoog-risico factoren
- Uitgezaaide ziekte Chang Stage M4
- Hersenstam of embryonale tumoren op andere plekken in de hersenen
- Patiënten eerder behandeld voor een hersentumor of andere soort kwaadaardige ziekte
- Medische contra-indicatie voor radiotherapie of chemotherapie
- Bekende overgevoeligheid voor een van de behandelingen of hulpstoffen
- Meisjes en vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven
- Patiënten die niet regelmatig opgevolgd kunnen worden vanwege psychologische, sociale, familiale, geografische of andere problemen
- Patiënten bij wie non-compliance met de behandeling, management van de richtlijnen of monitoring wordt verwacht

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland
Status: Werving gestart
(Verwachte) startdatum: 10-10-2022
Aantal proefpersonen: 40
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Registratie: Geen registratie
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Belustine
Generieke naam: lomustine
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Carbosin, e.a.
Generieke naam: carboplatine
Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Endoxan
Generieke naam: cyclofosfamide
Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Platosin, e.a.
Generieke naam: cisplatine
Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Toposir, e.a.
Generieke naam: Etoposide
Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 03-11-2021

Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-01-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-10-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-12-2023
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
CTIS	CTIS2024-510578-25-00
EudraCT	EUCTR2018-004250-17-NL
ISRCTN	ISRCTN:16314648
CCMO	NL73437.041.20