

Kurzprotokoll und Studienübersicht – NOA-07

Kurzprotokoll

Titel	Multizentrische Pilotstudie zur Therapie von Medulloblastomen des Erwachsenenalters
Kurztitel	NOA-07
Studiendesign	Pilotstudie
Patientenzahl	30
Therapiedauer	6,5 Wochen Strahlentherapie, 48 Wochen Erhaltungskemotherapie, Gesamtdauer 1 Jahr
Studiendauer	Rekrutierungszeitraum: 2 Jahre (gegebenenfalls Verlängerung bei Rekrutierungsproblemen möglich) Dauer Nachbeobachtung: maximal 5 Jahre
Studienziele	<p>Primäre Studienziele:</p> <p>Anzahl toxisch bedingter Therapieabbrüche nach 4 Zyklen Erhaltungskemotherapie</p> <p>Bestimmung der Toxizität der Erhaltungskemotherapie bei Erwachsenen</p> <p>Sekundäre Studienziele:</p> <p>Bestimmung der Anzahl der bei Erwachsenen durchführbaren Chemotherapieblöcke</p> <p>Bestimmung der 3- und 5-Jahres Rate an progressionsfreiem Überleben (PFS) bei erwachsenen Patienten > 21 Jahre (> 18 Jahre, siehe Kapitel 9)</p> <p>Bestimmung des ereignisfreien Überlebens (EFS) bei erwachsenen Patienten >21 Jahre (> 18 Jahre, siehe Kapitel 9)</p> <p>Bestimmung des Gesamtüberlebens (OS) bei erwachsenen Patienten > 21 Jahre (> 18 Jahre, siehe Kapitel 9)</p> <p>Vergleich der PFS zur historischen Vergleichsgruppe der HIT`91-Studie mit konventioneller Bestrahlung</p> <p>Deskriptive Auswertung bildgebender, histologischer und molekularer Parameter</p> <p>Verlauf der kognitiven Leistungsfähigkeit, der Lebensqualität und des Social Outcomes.</p>
Studienmedikation und Behandlungsplan	<p>Strahlentherapie:</p> <p>bei Patienten ohne Metastasen</p> <p>Gehirn und Spinalkanal mit 22 Fraktionen (jeweils 1.6 Gy, 1x tgl.) über 4.4 Wochen bis zur Gesamtdosis von 35.2 Gy.</p> <p>Anschließend Aufsättigung der hinteren Schädelgrube mit 11 Fraktionen (jeweils 1.8 Gy, 1x tgl.) über 2.1 Wochen mit 19.8 Gy.</p>

	<p>bei Patienten mit Metastasen (nach erfolgter Evaluation durch die Studienleitung):</p> <p>zusätzliche Aufsättigung von zerebralen Metastasen mit 11 Fraktionen (jeweils 1.8 Gy, 1x tgl.) bzw. von spinalen Metastasen mit 8 Fraktionen (jeweils 1.8 Gy, 1x tgl.).</p> <p>Chemotherapie:</p> <p>während der Strahlentherapie vor Erhaltungskemotherapie Vincristin wöchentlich (1.5 mg/m²/Tag i.v., maximal 2 mg).</p> <p>Erhaltungskemotherapie aus</p> <p>CCNU (75 mg/m², oral, Tag 1);</p> <p>Cisplatin (70 mg/m², als 6-h-Infusion, Tag 1) und</p> <p>Vincristin (1.5 mg/m² i.v., maximal 2 mg, Tag 1, 8 und 15);</p> <p>Tag 43 = Tag 1 des nächsten Zyklus; maximal 8 Zyklen.</p>
Untersuchungszeitpunkte (mit Bildgebung)	<p>klinisch 1 Woche postoperativ, MRT bis 48 Stunden postoperativ vor Beginn der Radiochemotherapie</p> <p>während der Radiochemotherapie (Blutentnahmen)</p> <p>nach Beendigung der Radiochemotherapie</p> <p>im Falle einer Rezidivresektion innerhalb einer Woche postoperativ vor Beginn der Erhaltungskemotherapie</p> <p>während der Erhaltungskemotherapie</p> <p>nach Beendigung der Erhaltungskemotherapie</p> <p>im 1. und 2. Jahr: Nachbeobachtung alle 3 Monate</p> <p>im 3. – 5. Jahr: Nachbeobachtung alle 6 Monate</p>
Einschlusskriterien	<p>Alter: vollendetes 18. Lebensjahr (<u>siehe Kapitel 5</u>)</p> <p>Medulloblastom (+/- postop. Resttumor, M0) bzw. Medulloblastom (+/-postop. Resttumor, M1-3) (lokale Pathologie, referenzhistologische Bestätigung unmittelbar nach Studieneinschluss (<u>siehe Kapitel 5 und Anhang</u>)).</p> <p>Erstdiagnose des Tumors</p> <p>keine vorausgegangene Chemo- oder Strahlentherapie</p> <p>Karnofsky-Index $\geq 70\%$</p> <p>Intaktes Blutbild (postoperativ): Leukozyten $\geq 3000/\mu\text{l}$; Thrombozyten $\geq 100\,000/\mu\text{l}$; Hb $\geq 10\text{ g/dl}$</p> <p>Intakte Leber- und Nierenfunktion: Kreatinin $\leq 1,5$ facher oberer Grenzwert; Bilirubin $\leq 1,5$ facher oberer Grenzwert; GPT, GOT, AP $\leq 2,5$ facher oberer Grenzwert</p> <p>Klinischer und laborchemischer Ausschluss einer HIV oder Hepatitis B- / C-Infektion</p> <p>Ausschluss psychischer, familiärer, sozialer und geographischer Faktoren, die die <i>Compliance</i> des Patienten beeinträchtigen könnten</p> <p>Patienten die in der Lage sind alle Studienanforderungen zu erfüllen</p> <p>Bereitschaft der Patientin / des Patienten zur Kontrazeption während</p>

	<p>der Behandlung. Frauen im gebärfähigen Alter müssen bei den <i>Baseline</i>-Untersuchungen mittels Schwangerschaftstest negativ getestet worden sein. Männer und Frauen müssen für die Dauer der Studie und 6 Monate über den Abbruch der Einnahme der Studienmedikation hinaus eine zuverlässige Schwangerschaftsverhütung praktizieren (<i>double barrier</i>). Dies gilt auch bei bekannter Infertilität. Der Schwangerschaftstest muss alle 4 Wochen wiederholt werden.</p> <p>Schriftliche Einverständniserklärung</p>
Ausschlusskriterien	<p>Alter < 18 Jahre (<u>siehe Kapitel 5</u>)</p> <p>Histologisch nicht gesichertes Medulloblastom</p> <p>mit Strahlen- oder Chemotherapie vorbehandelter Rezidivtumor</p> <p>andere Tumorerkrankungen (mit Ausnahme eines chirurgisch geheilten Carcinoma in situ der Cervix und eines nicht-melanozytären Hauttumors)</p> <p>Allergie oder Kontraindikation gegen eine der im Rahmen der Studie verwendeten Substanzen</p> <p>Teilnahme an anderen Therapiestudien</p> <p>Schwer beeinträchtigende, lebenslimitierende Erkrankungen nach Einschätzung des Untersuchers, sowie jeder andere medizinische Zustand, der aus Sicht des Prüfarztes durch Erinnerung oder Aktendurchsicht einer adäquaten Studiendurchführung widerspricht</p> <p>Erkrankungen oder Auffälligkeiten, welche als Gegenanzeigen in den Fachinformationen der verwendeten Chemotherapeutika aufgeführt sind und somit eine Verabreichung des entsprechenden Chemotherapeutikums verbieten. Warnhinweise bzw. Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung sind zu beachten.</p> <p>Frauen im gebärfähigen Alter, die beabsichtigen schwanger zu werden, schwanger sind oder lactieren, und / oder nicht willens sind, eine adäquate Empfängnisverhütung zu praktizieren; Männer, die nicht willens sind, eine adäquate Empfängnisverhütung zu praktizieren</p>
Ansprechkriterien	<p>MRT-bildgebende Kriterien</p> <p>liquordiagnostische Kriterien</p>
Ausscheiden aus der Studie (keine Nachbeobachtung)	<p>Entscheidung des Prüfarztes</p> <p>Wunsch des Patienten</p>
Abbruch der Studie (Nachbeobachtung)	<p>Tumor-Progress unter Therapie. Bei kernspintomographischem und / oder liquordiagnostischem Tumorprogress erfolgt das Studienende frühestens nach Abschluss des 2. Zyklus Erhaltungstherapie</p> <p>Auftreten von Toxizität in einem Schweregrad, der zum Studienabbruch führt</p> <p>Schwangerschaft während der Therapie</p>

Zwischenauswertung	<p>Eine Zwischenauswertung bezüglich des primären Endpunkts Toxizität erfolgt nach 14 Patienten. Ein Abbruch der Studie erfolgt vor dem Erreichen der geplanten Fallzahl von 30 Patienten, wenn bei mindestens 14 Patienten die Behandlung nach 4 Zyklen oder weniger toxizitätsbedingt abgebrochen werden musste.</p> <p>Nach Ende der Behandlungsphase für den letzten eingeschlossenen Patienten (<i>last patient out</i>) erfolgt eine formale deskriptive Zwischenauswertung der primären Endpunkte. Die für die Studie rekrutierte Population wird detailliert beschrieben.</p> <p>Zwischenauswertungen bzgl. sekundärer Überlebens-Zielparameter (PFS, OS) sind nicht vorgesehen.</p> <p>Die Publikation einer Vorauswertung soll nach Abschluss der Erhaltungstherapie beim letzten Patienten erfolgen.</p>
Endauswertung	<p>Das Studienzentrum erstellt einen Abschlussbericht, der dem NOA-Vorstand und allen teilnehmenden Zentren zur Verfügung gestellt wird. Die Publikation einer endgültigen Auswertung der sekundären Endpunkte soll nach Abschluss des ersten und zweiten Abschnitts der Nachbeobachtungsphase erfolgen.</p>

Studienübersicht

