

Internationale Kooperative Klinische Phase-III-Studie der HIT-HGG-Studiengruppe der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie zur Behandlung hochgradiger Gliome, diffuser intrinsischer Ponsgliome und Gliomatosis cerebri bei Kindern < 18 Jahre. HIT-HGG-2013

EudraCT-Nummer der klinischen Prüfung: 2013-004187-56

Leiter der klinischen Prüfung: Prof. Dr. Christof Kramm
Georg-August-Universität Göttingen
Universitätsmedizin Göttingen (UMG)
Abteilung für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie
Robert-Koch-Str. 40
37075 Göttingen

Hintergrund

Ergebnisse aus vorklinischen und klinischen Studien an adulten und pädiatrischen Patienten mit hochgradigen Gliomen deuten darauf hin, dass die zusätzliche Gabe des Histon-Deacetylase (HDAC)-Inhibitors Valproinsäure (VPA) die therapeutische Effizienz einer kombinierten Radiochemotherapie erhöhen könnte.

Ziel der klinischen Prüfung HIT-HGG-2013 war die Klärung der Frage, ob die zusätzliche Verabreichung von VPA parallel zur Radiochemotherapie und Erhaltungstherapie mit Temozolomid (TMZ) zu einem verbesserten Überleben pädiatrischer Patienten mit hochgradigen Gliomen führen kann. Dazu sollte die TMZ-Radiochemotherapie mit VPA mit einer TMZ-Radiochemotherapie-Vergleichskohorte aus der klinischen Vorgängerstudie HIT-HGG-2007 verglichen werden. Neben der therapeutischen Effizienz, gemessen am ereignisfreien Überleben (event-free survival, EFS), und des Gesamtüberlebens (overall survival, OS) wurden in der Studie auch behandlungsbedingte Toxizitäten untersucht.

Außerdem wurde zu Beginn der Studie analog zum VPA randomisiert untersucht, ob der Autophagie-Inhibitor Chloroquin (CQ) ebenfalls das Überleben in der untersuchten Patientenpopulation verbessern kann. Weil der Vertrieb des CQ-Medikamentes in Deutschland im Jahr 2019 eingestellt wurde, musste dieser Arm nach einem Jahr vorzeitig geschlossen werden.

Methoden

Simultane Radiochemotherapie:

Bei der HIT-HGG-2013-Studie handelte es sich um eine multizentrische, prospektive, randomisierte klinische Phase III-Studie, durchgeführt an Patienten ≥ 3 Jahre und < 18 Jahre, die an einem neuropathologisch gesicherten, diffusen hochgradigen Gliom erkrankt waren. Dazu zählten alle diffusen hochgradigen Gliome WHO Grad IV/ CNS WHO Grad 4 oder WHO Grad III/ CNS WHO Grad 3 oder diffusen hochgradigen Gliome nicht eindeutig bestimmbarer Grades, radiologisch gesicherte diffuse intrinsische Ponsgliome (DIPG) sowie die radiologisch gesicherte Diagnose der Gliomatosis cerebri.

Zur Sicherstellung der Vergleichbarkeit galten für die Behandlungsgruppe und die historische Kontrollgruppe dieselben Ein- und Ausschlusskriterien.

Nach Diagnosestellung und Registrierung in der Studie wurden die Patienten zeitnah behandelt mit simultaner Radiochemotherapie mit TMZ (fraktionierte Lokalbestrahlung mit einer Gesamtdosis von 54-60 Gy und orales TMZ, 7 Tage pro Woche, 75 mg/m²/Tag) über max. 49 Tage. Nach einer Pause von 4 Wochen schloss sich daran die TMZ-Erhaltungstherapie mit 12 Zyklen an (wiederholte Behandlung jeweils 5 Tage mit oralem TMZ [150-200mg/m²/Tag] alle 28 Tage, 12 Zyklen insgesamt).

Parallele Behandlung mit VPA:

VPA wurde im ersten Jahr der Studie ab erfolgter Randomisierung bzw. ab dem 2. Jahr der Studie ab Diagnosestellung bis zum letzten Tag des 12. Zyklus ohne Pause täglich verabreicht (VPA [10 mg/kg/Tag] in zwei täglichen Dosen, Erhöhung der Tagesdosis um jeweils 10 mg/kg/Tag einmal pro Woche, bis der empfohlene Serumzielspiegel von 75-100 µg/ml (520-694 µmol/L) erreicht war).

Parallele Behandlung mit CQ:

CQ wurde ab erfolgter Randomisierung bis zum letzten Tag des 12. Zyklus ohne Pause täglich verabreicht. Vor und nach der simultanen Radiochemotherapie mit TMZ wurden 50% der in der Fachinformation empfohlenen maximalen Dosis in Abhängigkeit vom Körpergewicht verabreicht. Während der simultanen Radiochemotherapie mit TMZ (max. 49 Tage) wurden 100% der in der Fachinformation empfohlenen maximalen Dosis in Abhängigkeit vom Körpergewicht verabreicht.

Statistische Methoden:

Die Analyse des EFS erfolgte unter Verwendung eines konventionellen zweiseitigen Log-Rank Tests. Zusätzlich wurde ein Konfidenzintervall der Hazard Ratio berechnet. Die multivariate Überlebensanalyse in Bezug auf zensierte Überlebenszeiten wurde mittels eines angepassten Cox-Regressionsmodells durchgeführt. Zur Durchführung einer multivariaten Regression in Bezug auf eine kontinuierliche Variable wurde ein lineares Modell angepasst, und für longitudinale Daten wurde ein entsprechendes lineares gemischtes Modell angepasst. Zum Vergleich von Ereignisraten bzw. Verteilungen kategorialer Variablen zwischen zwei oder mehr Gruppen wurde der zweiseitige exakte Fisher-Test durchgeführt.

Die Powerberechnung nach der Anpassung des Studiendesigns basierte auf der Annahme einer Rekrutierung von weiteren 143 VPA-Patienten in geschätzten weiteren 2,82 Jahren (zuzüglich 1,0 Jahr Nachbeobachtung) sowie einer exponentiellen Überlebensverteilung.

Für die nun einarmige Studie wurde bezüglich der primären Zielgrößen ein Signifikanzniveau von $\alpha = 5\%$ zugrunde gelegt. Um einen Unterschied zu detektieren, der einer Verbesserung der 6-Monats-EFS-Rate von 55 % (historische Gruppe aus der HIT-HGG-2007-Studie) auf 70 % im VPA-Arm entspricht, sollte eine Power von mindestens 80 % erreicht werden.

Drei Monate vor dem regulären Rekrutierungsende überprüfte der Studienbiometriker, ob die bis zu diesem Zeitpunkt rekrutierte Anzahl an VPA-Patienten (n = 151) schon ausreichend wäre, um eine aussagekräftige Analyse der geplanten Studienziele sicherzustellen. Mit einer erreichbaren Power von >87 % unter der Annahme eines Überlebensunterschieds von 10 % im Vergleich zur historischen Kontrollgruppe konnte dies bestätigt werden. Daher wurde die Patientenrekrutierung in Übereinstimmung mit dem Biometriker und dem Data and Safety

Monitoring Committee am 31.11.2023 beendet, obwohl die ursprünglich berechnete Gesamtzahl von 167 VPA-Patienten nicht erreicht worden war.

Ergebnisse:

Zwischen Juli 2018 und November 2023 wurden in 48 von 57 deutschen teilnehmenden Kliniken und in 3 von insgesamt 5 teilnehmenden Kliniken in Österreich insgesamt 179 Patienten in die Studie eingeschlossen. 156 der teilnehmenden Patienten erhielten VPA zusätzlich zur Radiochemotherapie mit TMZ und anschließender Erhaltungstherapie mit TMZ. Die restlichen 23 Patienten erhielten zusätzlich zur Radiochemotherapie mit TMZ und anschließender Erhaltungstherapie mit TMZ den Wirkstoff CQ.

Die statistischen Analysen ergaben, dass die primäre Studienfragestellung zum ereignisfreien Überleben (EFS) negativ zu beantworten ist. Die Patienten des VPA-Arms weisen mit 8.6 Monaten (95% CI 7.4/9.2 Monate) und EFS-Raten von 28,7% (12 Monate), 8,3% (24 Monate) und 4,8% (60 Monate) ein statistisch signifikant schlechteres EFS auf im Vergleich zur historischen HIT-HGG-2007-Kontrollgruppe mit 8.7 Monaten (95% CI 8.2/9.6 Monate) und EFS-Raten von 33,2% (12 Monate), 18,6% (24 Monate) und 12,68% (60 Monate). Im Vergleich zum CQ-Arm mit nur 23 Patienten und einem EFS von 13.4 Monaten (95% CI 9.8/19.1 Monate) war das EFS im VPA-Arm ebenfalls signifikant schlechter.

Im Gegensatz dazu war das Gesamtüberleben (OS) der Patienten des VPA-Arms im Vergleich nicht unterlegen, weder zum OS der historischen Kontrollgruppe noch zum OS des CQ-Arms.

Vordefinierte Toxizitätsraten, die ein Pausieren oder den Abbruch der Studie erforderlich gemacht hätten, wurden zu keinem Zeitpunkt erreicht. Es zeigten sich jedoch im Vergleich zu HIT-HGG-2007 einige statistisch signifikante Unterschiede mit höherer Toxizität im VPA-Arm, einschließlich veränderter Blutbildwerte sowie Übelkeit und Erbrechen. Zwischen dem CQ- und dem VPA-Arm der HIT-HGG-2013-Studie sowie zwischen dem CQ-Arm der HIT-HGG-2013-Studie und der Vorgängerstudie HIT-HGG-2007 wurden hingegen keine Unterschiede in der Toxizität festgestellt.

Schlussfolgerungen:

Die Verabreichung von Valproinsäure begleitend zur kombinierten Radiochemotherapie mit Temozolomid bietet keinen zusätzlichen therapeutischen Nutzen in Bezug auf die Behandlung pädiatrischer hochgradiger Gliome.