

# Abschlussbericht

## RIST-rNB-2011

**Prospective, open label, randomized phase II trial to assess a multimodal molecular targeted therapy in children, adolescent and young adults with relapsed or refractory high-risk neuroblastoma**

**EudraCT No.: 2011-004062-15**

**ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01467986**

### Leiter der Klinischen Prüfung

Prof. Dr. S. Corbacioglu  
Universitätsklinikum Regensburg  
Kinder- und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin  
Abteilung für Pädiatrische Hämatologie, Onkologie und  
Stammzelltransplantation  
Franz-Josef-Strauß-Allee 11  
93053 Regensburg  
Tel.: +49 (0)941 944-2101  
Fax: +49 (0)941 944-2102  
E-Mail: [selim.corbacioglu@ukr.de](mailto:selim.corbacioglu@ukr.de)

## INHALTSVERZEICHNIS

1. ZUSAMMENFASSUNG .....	3
2. ZIELE DES PROJEKTES.....	3
3. ERGEBNISSE UND DISKUSSION.....	3
3.1. PATIENTENREKRUTIERUNG UND STUDIENVERLAUF.....	3
3.2. PATIENTENCHARAKTERISTIK.....	5
3.3. PRIMÄRE UND SEKUNDÄRE ENDPUNKTE .....	5
3.3.1. Progressionsfreies Überleben der Gesamtpopulation .....	5
3.3.1.1. Progressionsfreies Überleben der Intent-to-Treat Population (ITT).....	6
3.3.1.2. Progressionsfreies Überleben der Per-Protocol Population (PP) .....	6
3.3.2. PFS der nach MYCN stratifizierten Subpopulationen.....	6
3.3.2.1. Progressionsfreies Überleben der MYCN positiven Patienten (IIT Analyse).....	6
3.3.2.2. Progressionsfreies Überleben der MYCN positive Patienten (PP Analyse) .....	6
3.3.2.3. Progressionsfreies Überleben der MYCN negativen Patienten (ITT Analyse) .....	7
3.3.2.4. Progressionsfreies Überleben der MYCN negativen Patienten (PP Analyse).....	7
3.3.3. Sekundärer Endpunkt: Gesamtüberleben.....	8
3.3.3.1. Gesamtüberleben der ITT Population.....	8
3.3.3.2. Gesamtüberleben der PP Population .....	8
3.3.3.3. Gesamtüberleben separiert nach Stratifizierung.....	8
3.3.3.3.1. Gesamtüberleben der MYCN positiven Patienten (ITT Analyse).....	8
3.3.3.3.2. Gesamtüberleben der MYCN positiven Patienten (PP Analyse) .....	9
3.3.3.3.3. Gesamtüberleben der MYCN negativen Patienten (ITT + PP Analyse) .....	9
4. DISKUSSION .....	9
5. AUSWIRKUNGEN DER PROJEKTERGEBNISSE AUF KLINIK UND PRAXIS .....	10
6. AUFLISTUNG DER AUS DEM GEFÖRDERTEN PROJEKT HERVORGEANGENE PUBLIKATIONEN .....	10
7. PATENTANMELDUNGEN .....	11
8. ALLGEMEINVERSTÄNDLICHE DARSTELLUNG DER ERGEBNISSE.....	11
9. ÜBERSICHT DER SERIOUS ADVERSE EVENTS (SAEs).....	11
10. BIBLIOGRAPHIE .....	12

## 1. Zusammenfassung

Etwa die Hälfte der diagnostizierten NB sind Hochrisikoerkrankungen, die in der Mehrzahl rezidivieren oder therapierefraktär sind. Kinder mit einem rezidivierten oder therapierefraktären Neuroblastom (r/rNB) zeigen trotz höchstintensiver und nebenwirkungsreicher multimodaler Therapien nach 4 Jahren ein progressionsfreies (PFS) bzw. ein Gesamt-Überleben (OS) von 4% bzw. 20% mit einem medianen PFS von 6,4 Monaten<sup>1, 2</sup>.

Die Kombination eines mTOR Inhibitors mit einem Multikinase-Inhibitor zeigte in präklinischen Studien einen synergistischen Effekt mit Zellzyklusarrest, Apoptose und Sensibilisierung für Radio- und Chemotherapie<sup>3, 4</sup>. Ein metronomischer Ansatz bietet die Vorteile einer nebenwirkungsärmeren Therapie<sup>5</sup> bei geringerer Resistenzentwicklung und einen günstigen Einfluss auf das Mikroumfeld des Tumors<sup>6</sup>. Daher ist anzunehmen, dass ein metronomisches Design einer molekular basierten Therapie in Kombination mit einer milden konventionellen Chemotherapie das progressionsfreie Überleben dieser Patienten wesentlich verbessern kann.

Basierend auf diesen Untersuchungen wurde ein multimodaler Ansatz, der molekularbasierte Medikamente (Rapamycin und Dasatinib) mit konventioneller Chemotherapie (Irinotecan und Temozolomid) kombiniert, als neue Behandlungsstrategie für r/rNB Patienten entwickelt und in vorliegender Studie in einem randomisierten Ansatz geprüft.

Zusammenfassend wurde in dieser prospektiven, internationalen Studie mit 124 randomisierten Patienten gezeigt, dass insbesondere die vormalig prognostisch sehr ungünstige Gruppe der MYCN positiven Patienten durch die RIST Therapie im Vergleich zur Kontrollgruppe ein signifikant besser progressionsfreies (PFS) und signifikant besseres Gesamtüberleben (OS) erreichen konnte. Darüber hinaus waren die im RIST Protokoll zusätzlich gegebenen molekularen Medikamente nicht nur effektiv sondern auch nebenwirkungsarm.

Eine weitere Stärke dieser Studie ist die sehr lange Nachbeobachtungszeit, die die Robustheit der generierten Daten untermauert.

## 2. Ziele des Projektes

Das primäre Studienziel ist das progressionsfreie Überleben (PFS) von Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit rezidivierten/refraktären Neuroblastomen (r/rNB), die im Vergleich zur Standardtherapie (I/T) mit einem multimodalen Behandlungsregime bestehend aus Temozolomid (T), Irinotecan (I), Sirolimus (R) und Dasatinib (S) (RIST) behandelt wurden.

## 3. Ergebnisse und Diskussion

### 3.1. Patientenrekrutierung und Studienverlauf

Die Patientenrekrutierung und der Studienverlauf sind in Abbildung 1 als CONSORT-Flussdiagramm dargestellt. Es wurden 145 Patienten für die Studie gescreent, davon wurden 16 Patienten wegen Nicht-Erfüllung der Ein- bzw. Ausschlusskriterien ausgeschlossen. 129 Patienten aus 53 Zentren wurden in den experimentellen Arm (RIST) und in den Kontrollarm (I/T) randomisiert (63 vs 66). 61 bzw. 63 Patienten konnten in die Intent-to-Treat (IIT) Analyse und 41 bzw. 33 Patienten in die Per-Protocol (PP) Analyse eingeschlossen werden (Abb. 1)

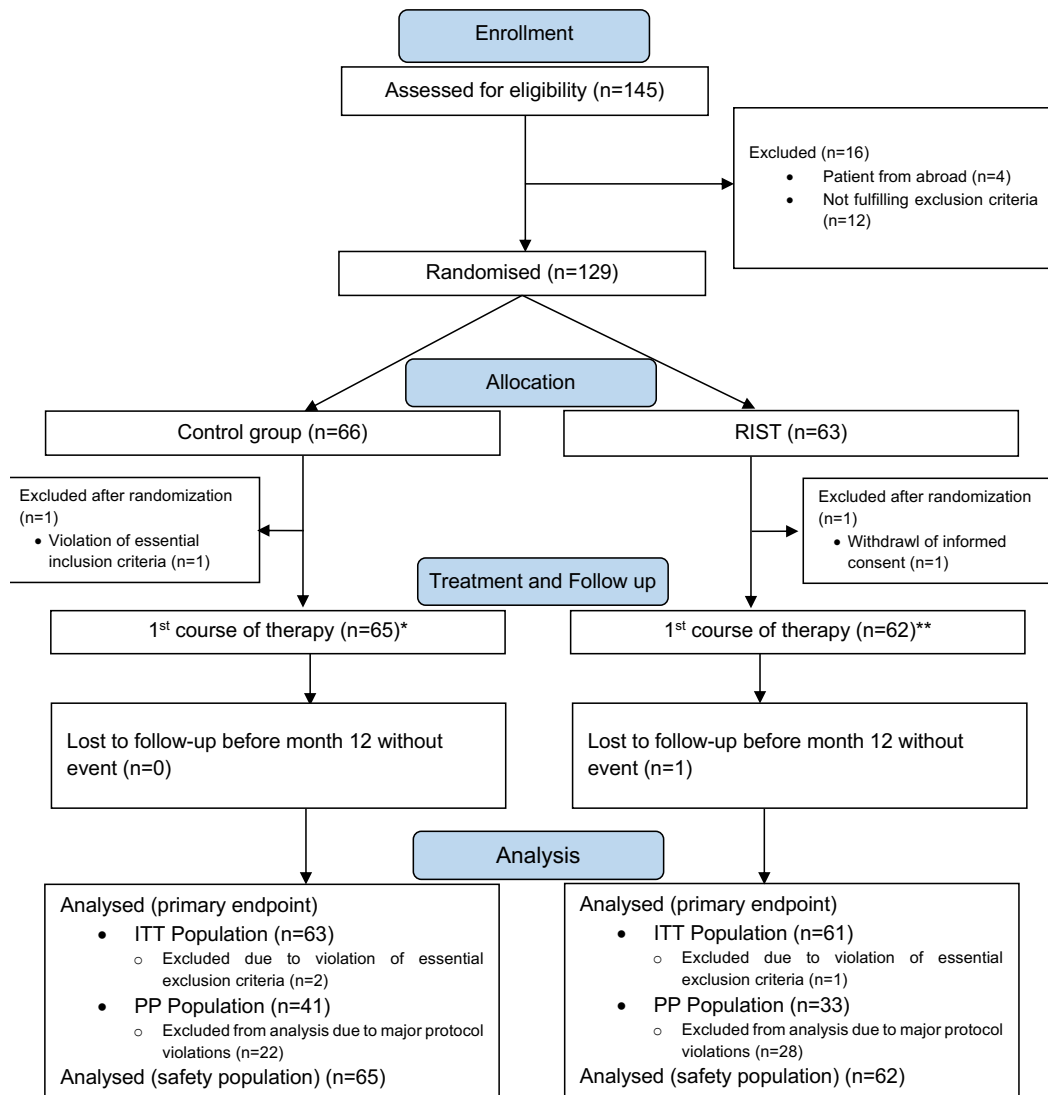


Abbildung 1: CONSORT Flussdiagramm

### 3.2. Patientencharakteristik

Tabelle 1 fasst die Patientencharakteristik der Studie zusammen. Neben der Stratifizierung der Patienten nach dem MYCN Status zeigt sich in allen therapierelevanten Kategorien eine balancierte Patientenverteilung. Insbesondere signifikante Einflussfaktoren wie der Erkrankungszustand (Rezidiv versus Refraktär) und die Zahl der vorangegangenen Rezidive bei Studieneinschluss sind gleichmäßig verteilt (Tab. 1).

Variable	Total (n=124)	Control (n=63)	RIST (n=61)
<b>Sex</b>			
	No. (%)		
Female	46 (37)	25 (40)	21 (34)
Male	78 (63)	38 (60)	40 (66)
<b>Age at diagnosis</b>			
Median (range) - yr	5.4 (1.1 – 24.6)	5.3 (1.4 – 24.6)	5.6 (1.1 – 22.7)
Distribution - no. (%)			
<1	0 (0)	0 (0)	0 (0)
1-1.5	3 (2)	1 (2)	2 (3)
1.5-5	53 (43)	28 (44)	25 (41)
≥5	68 (55)	34 (54)	34 (56)
<b>MYCN</b>			
Non-amplified	76 (61)	39 (62)	37 (61)
Amplified	48 (39)	24 (38)	24 (39)
<b>Time from Diagnosis to First Relapse (TTFR)</b>			
≤18 months	49 (40)	29 (46)	20 (33)
>18 months	75 (60)	34 (53)	41 (67)
<b>TTFR, MYCN Non-ampl.</b>			
≤18 months	16 (21)	12 (75)	4 (25)
>18 months	60 (79)	27 (45)	33 (55)
<b>TTFR, MYCN ampl.</b>			
≤18 months	33 (68)	17 (52)	16 (48)
>18 months	15 (31)	7 (47)	8 (53)
<b>INRG Risk Group at Diagnosis</b>			
Intermediate Risk	11 (8,9)	5 (8)	6 (9,4)
High-Risk	113 (91,1)	58 (92,1)	55 (90,2)
<b>Disease status at Enrollment</b>			
Refractory	24 (19)	14 (22)	10 (16)
Relapse	99 (80)	49 (78)	50 (82)
1st relapse	84 (85)	43 (88)	41 (82)
2nd relapse	12 (12)	4 (8)	8 (16)
3rd relapse	3 (3)	2 (4)	1 (2)
Unknown	1 (1)	0 (0)	1 (2)
<b>Primary Tumor Site</b>			
Adrenal	12 (10)	6 (10)	6 (10)
Abdomen, not adrenal	25 (20)	10 (16)	15 (25)
Abdomen, adrenal unknown	10 (8)	5 (8)	5 (8)
Thorax	8 (6)	6 (10)	2 (3)
Neck	5 (4)	2 (3)	3 (5)
Other	64 (52)	34 (54)	27 (49)
<b>Metastatic Sites</b>			
Soft tissue	84 (68)	47 (74)	37 (61)
Bone marrow	59 (55)	32 (56)	27 (54)
Bone	77 (72)	40 (70)	37 (74)
Liver	16 (15)	8 (14)	8 (16)
1 Metastatic compartment	30 (28)	14 (25)	16 (32)
>1 Metastatic compartment	77 (72)	43 (75)	34 (68)

Tab. 1: Patientencharakteristik

### 3.3. Primäre und Sekundäre Endpunkte

#### 3.3.1. Progressionsfreies Überleben der Gesamtpopulation

Der Primäre Endpunkt ist wie folgt definiert: Progressions-freies Überleben (PFS) wird kalkuliert beginnend mit dem Tag der Randomisierung bis zum Tag des Progresses oder bis zum Todestag, unabhängig von der Todesursache. Eine Ausnahme diese Regel ist, wenn der Tumorprogress innerhalb der ersten beiden Beobachtungsperioden stattfindet, nach Phase 1 und Phase 2. Hier wurde das Datum des Progresses festgelegt, um einen Bias wegen einer systematischen Verzögerung des Beurteilungszeitpunktes in einem der beiden Arme zu vermeiden. Die festgelegten Zeitpunkte sind Woche 8 und Woche 20 nach Randomisierung für die erste und zweite Beurteilung.

### 3.3.1.1. Progressionsfreies Überleben der Intent-to-Treat Population (ITT)

Abbildung 2 zeigt ein signifikantes medianes PFS in der Intent-to-Treat Population (ITT) als Kaplan-Meier Kurve mit im Median 5 Monaten im I/T Arm und 11 Monaten im RIST Arm ( $p=0,019$ ).

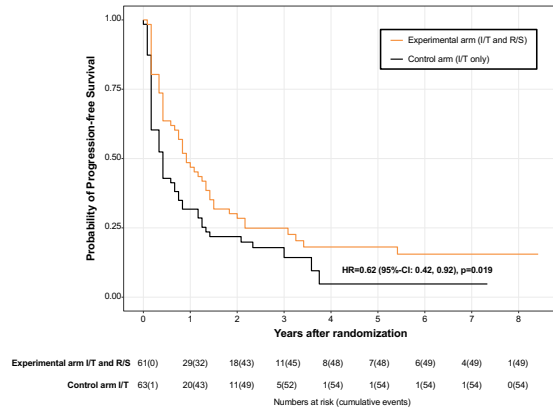


Abb. 2: Medianes PFS der Intent-to-Treat Population (ITT)

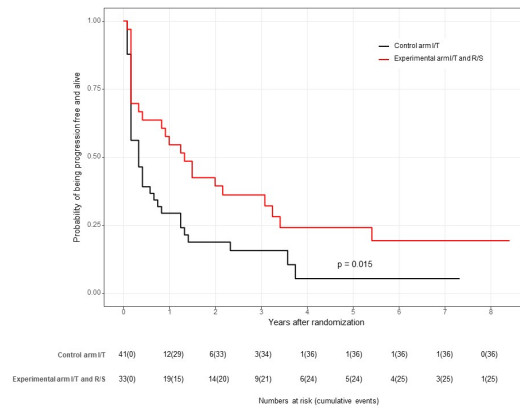


Abb. 3: Medianes PFS der Per-Protocol Population (PP)

### 3.3.1.2. Progressionsfreies Überleben der Per-Protocol Population (PP)

Abbildung 3 zeigt ein signifikant bessere PFS in der Per-Protocol Population (PP) als Kaplan-Meier Kurve mit im Median 4 Monaten im I/T Arm und 16 Monaten im RIST Arm ( $p=0,015$ ).

### 3.3.2. PFS der nach MYCN stratifizierten Subpopulationen

#### 3.3.2.1. Progressionsfreies Überleben der MYCN positiven Patienten (IIT Analyse)

Abbildung 4 zeigt ein signifikant besseres PFS der MYCN positiven Patienten in der ITT Population als Kaplan-Meier Kurve mit im Median 2 Monaten im I/T Arm und 6 Monaten im RIST Arm ( $p=0,012$ ).

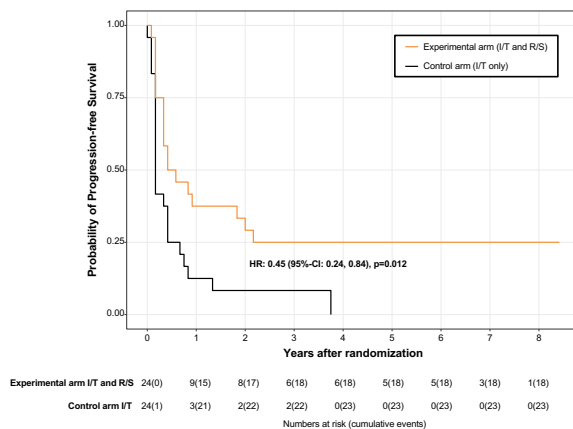


Abb. 4: Medianes PFS der IIT Population der MYCN positiven Patienten

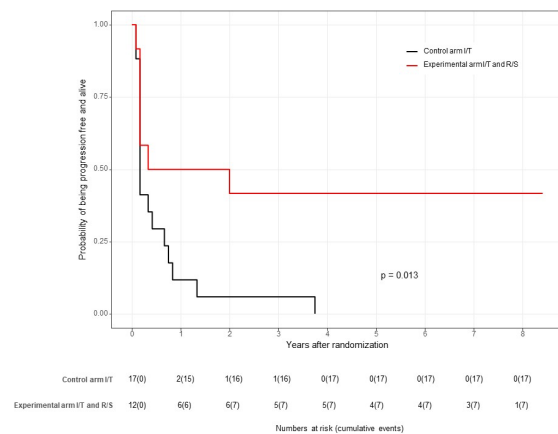


Abb. 5: Medianes PFS der PP Population der MYCN positiven Patienten

#### 3.3.2.2. Progressionsfreies Überleben der MYCN positive Patienten (PP Analyse)

Abbildung 5 zeigt ein signifikant besseres PFS der MYCN positiven Patienten in der PP Population als Kaplan-Meier Kurve mit im Median 2 Monaten im I/T Arm und 14 Monaten im RIST Arm ( $p=0,013$ ).

### 3.3.2.3. Progressionsfreies Überleben der MYCN negativen Patienten (ITT Analyse)

Die Analyse des PFS der MYCN negativen Patienten zeigte in der ITT Population keinen Unterschied zwischen I/T Arm und RIST Arm (0,492) (Abb. 6).

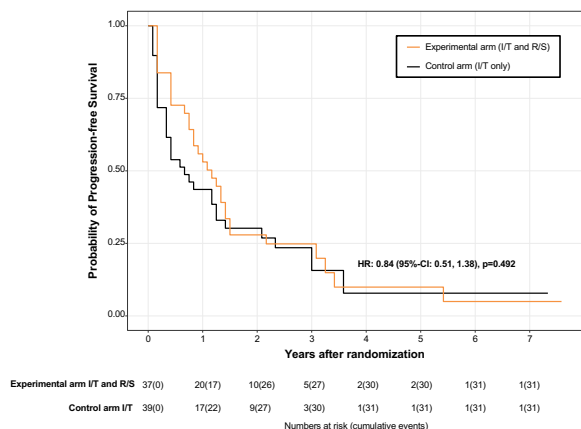


Abb. 6: Medianes PFS der ITT Population der MYCN negativen Patienten

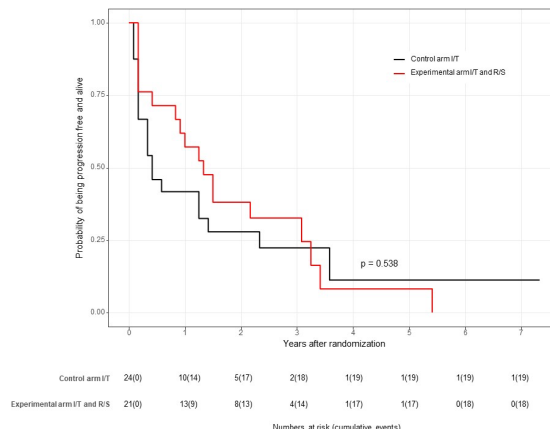


Abb. 7: Medianes PFS der PP Population der MYCN negativen Patienten

### 3.3.2.4. Progressionsfreies Überleben der MYCN negativen Patienten (PP Analyse)

Auch die PP Analyse der MYCN negativen Patienten zeigte sich keinen Unterschied im PFS zwischen I/T Arm und RIST Arm (0,538) (Abb. 7).

Abbildung 8 und 9 fassen die Ergebnisse der 4 Therapiepopulationen in zwei Diagrammen (ITT & PP) zusammen (Abb. 8 & 9).

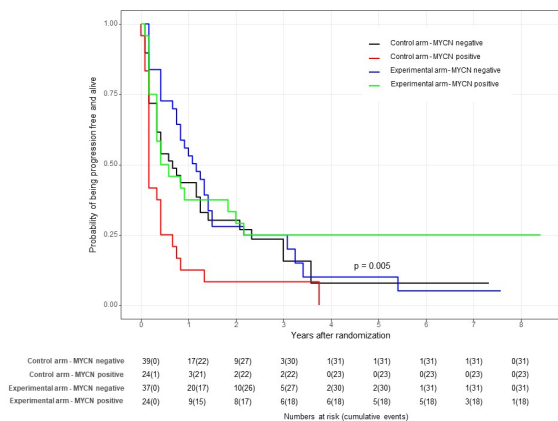


Abb. 8: Zusammenfassung des PFS der 4 Subgruppen (ITT Analyse)

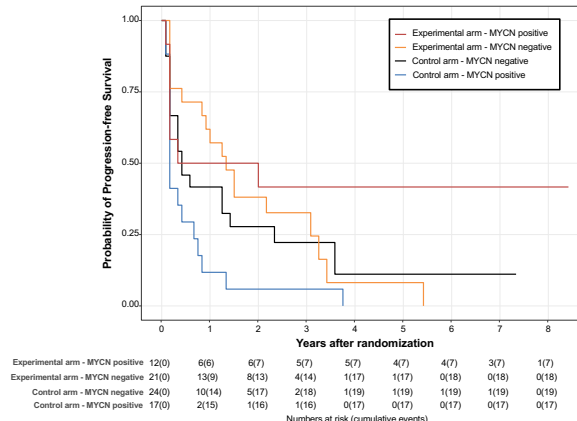


Abb. 9: Zusammenfassung des PFS der 4 Subgruppen (PP Analyse)

Die Tabellen 2 (ITT) und 3 (PP) zeigen die progressionsfreien Überlebensraten der MYCN positiven und negativen Patienten in 6-monatigen Abständen seit Therapiestart im Vergleich.

		6 months	1 year	1.5 years	2 years
MYCN pos	IT	25%	13%	8%	8%
	RIST	50%	38%	38%	33%
MYCN neg	IT	54%	44%	30%	30%
	RIST	73%	56%	34%	28%

Tabelle 2: PFS der nach MYCN stratifizierter Patienten in 6-monatigen Abständen nach Therapiestart (ITT Population)

		6 months	1 year	1.5 years	2 years
MYCN pos	IT	29%	12%	6%	6%
	RIST	50%	50%	50%	50%
MYCN neg	IT	46%	42%	29%	29%
	RIST	71%	62%	48%	38%

Tabelle 3: PFS der nach MYCN stratifizierter Patienten in 6-monatigen Abständen nach Therapiestart (PP Population)

### 3.3.3. Sekundärer Endpunkt: Gesamtüberleben

#### 3.3.3.1. Gesamtüberleben der ITT Population

Das Gesamtüberleben in der ITT Population (n=124) ist aufgrund der Gruppengröße nur noch annähernd statistisch signifikant (p=0,073), (Abb. 10).

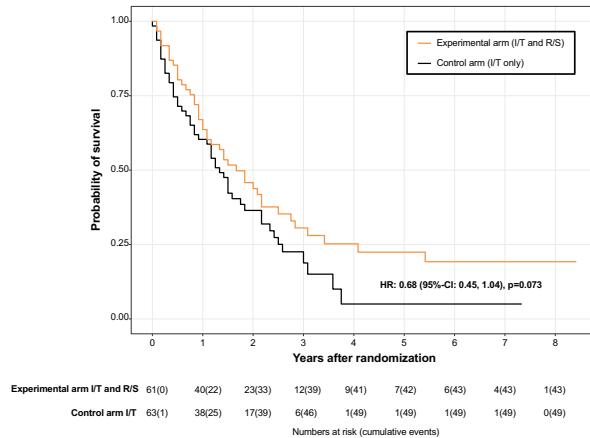


Abb. 10: Medianes Gesamtüberleben der ITT Population

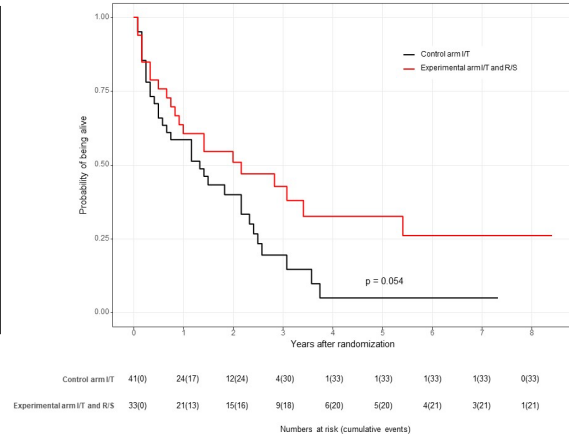


Abb. 11: Medianes Gesamtüberleben der PP Population

#### 3.3.3.2. Gesamtüberleben der PP Population

Das Gesamtüberleben der PP Population (n=74) im RIST Arm ist im Vergleich zum I/T Arm deutlich besser, erreicht aber keine Signifikanz (p=0,054) (Abb. 11). Das Cox Regressionsmodell ist in dieser Gruppe mit einem p-Wert von 0,041 signifikant.

#### 3.3.3.3. Gesamtüberleben separiert nach Stratifizierung

##### 3.3.3.3.1. Gesamtüberleben der MYCN positiven Patienten (ITT Analyse)

Das Gesamtüberleben der MYCN positiven Patienten (n=48) (ITT Population) im RIST Arm ist signifikant besser als im I/T Arm (p=0,037) (Abb. 12).

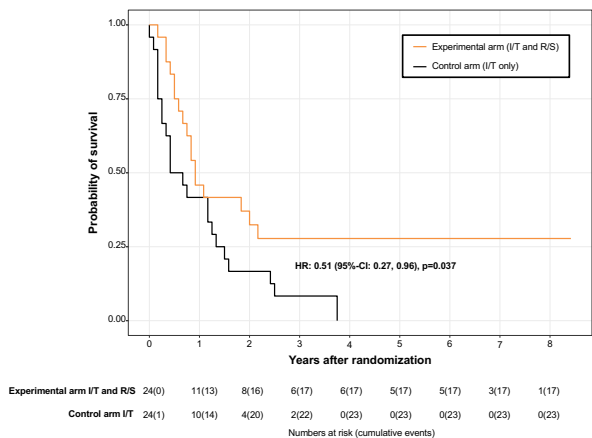


Abbildung 12: Medianes Gesamtüberleben der MYCN positiven Patienten (ITT Population)

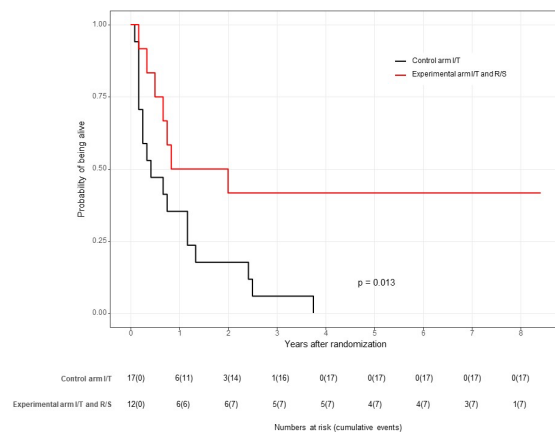


Abbildung 13: Medianes Gesamtüberleben der MYCN positiven Patienten (PP Population)



### 3.3.3.3.2. Gesamtüberleben der MYCN positiven Patienten (PP Analyse)

Noch deutlicher ist der Vergleich dieser Subgruppe in der PP Analyse (n=29) mit einem signifikant besseren medianen Gesamtüberleben (p=0,013) im RIST Arm. Cox Regression p=0,018 (Abb. 13)

### 3.3.3.3.3. Gesamtüberleben der MYCN negativen Patienten (ITT + PP Analyse)

Das Gesamtüberleben in der Subgruppe der MYCN negativen Patienten konnte durch die RIST Therapie weder in der ITT (n=76) noch in der PP Gruppe (n=45) signifikant beeinflusst werden (p=0731 und p=0935), (Abb. 14).

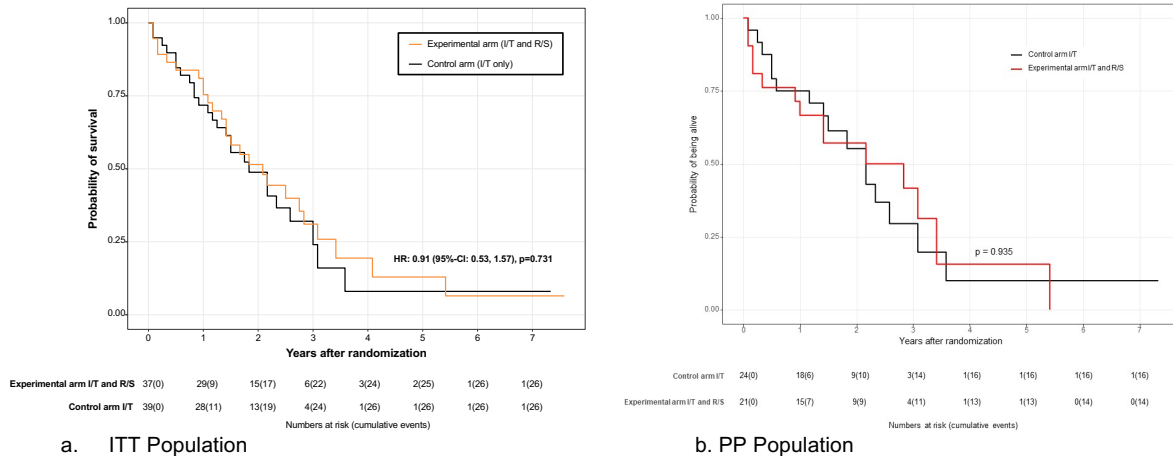


Abbildung 14a und b: Medianes Gesamtüberleben der MYCN negativen Patienten (ITT (a.) und PP (b.) Population)

## 4. Diskussion

In der vorliegenden randomisierten multizentrischen Studie wurde ein metronomisches Therapiekonzept bestehend aus einem chemotherapeutischen ‚Backbone‘ mit einer gut verträglichen molekularen Therapie in einer für die Seltenheit dieser Erkrankungen großen Patientenpopulation prospektiv evaluiert.

Das Gesamtkollektiv von 124 Patienten wurde gleichmäßig in beide Arme randomisiert und bezüglich des sehr ungünstigen molekularen Markers MYCN stratifiziert<sup>7-9</sup>.

Das primäre Studienziel, eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens anhand einer metronomischen Therapie in Kombination mit molekularen Medikamenten, konnte mit hoher Signifikanz erreicht werden.

In der ITT Analyse konnte das mediane PFS der Patienten im experimentellen Arm von 5 Monaten auf 11 Monate fast verdoppelt bzw. in der PP Analyse mit 4 auf 16 Monate vervierfacht werden.

Kushner et al zeigten erstmalig dass die Kombination I/T bei rNB Patienten effektiv sein könnte. Im Median erhielten die Patienten 5 Kurse I und T über 5 Tage alle 3 bis 4 Wochen mit einer kumulativen Dosis, die 35% niedriger lag als im RIST-Design. 47% dieser Patienten hatten einen Regress ihrer Erkrankung, davon 10% eine komplette Remission (CR)<sup>10</sup>. Eine Phase I Studie bei rNB, bei der ebenfalls I/T mit einer niedrigeren Dosierung angewandt wurde, zeigte in 7 von 14 Patienten eine Stabilisierung und ein Ansprechen der Erkrankung<sup>11</sup>. Basierend auf diesen Studien wurde I/T als sog. Backbone der RIST Studie implementiert und hat sich über die Jahre als Quasi-Standardtherapie für viele solide Tumore etabliert.

Im Vergleich zur RIST Studie erreichten in der randomisierten NANT2011-01 Studie r/rNB Patienten in einer Kombination aus <sup>131</sup>I-metaiodobenzylguanidine (<sup>131</sup>I-MIBG), einem NB spezifischen Radiotherapeutikum, mit Vorinostat, einem Histon-Deacetylase-Inhibitor, mit 32% das beste Ansprechen, aber nur ein PFS von 6,8 Monaten<sup>12</sup>.

In einer weiteren Phase II Studie wurde in r/rNB Patienten I/T mit Temsirolimus, einem mTOR Inhibitor, kombiniert und mit Dinutuximab, einem chimären monoklonalen Antikörper gegen das Oberflächenmolekül Disialogangliosid 2 (GD2) randomisiert<sup>13</sup>. In dieser Studie war das Ansprechen im Temsirolimus-Arm mit 1 von 18 (5,6%) Patienten im Vergleich zu dem Dinutuximab Arm (9/17; 53%) extrem schlecht. Eine relevante Einschränkung dieser Studie ist, dass nur 36 Patienten randomisiert

wurden. 36 weitere Patienten wurden gemäß dem Dinutuximab Arm behandelt. Beurteilt wurde das komplette oder partielle Ansprechen auf die Therapie. Die zusätzlichen 36 Patienten, die im Dinutuximab Arm behandelt wurden, hatten eine Ansprechrate von nur 36,1%<sup>14</sup>. Aufgrund der kurzen Nachbeobachtung konnte weder ein PFS noch ein OS analysiert werden. Beide Parameter wurden exploratorisch ermittelt und können daher für einen direkten Vergleich nicht herangezogen werden. Eine mögliche Erklärung für das schlechtere Ansprechen ist die molekulare Monotherapie (siehe unten) und das ungewöhnliche Regime der Temsirolimus Gaben an den Tagen 1 und 8, am Anfang und am Ende der I/T Kurse.

Eines der wichtigsten Ergebnisse unserer Studie ist das nachweislich hochsignifikant bessere PFS der MYCN positiven Patienten sowie das signifikant bessere OS im Vergleich zu den MYCN negativen Patienten. Diese Ergebnisse bestätigen einen selektiven therapeutischen Effekt der molekularen Medikamente bei MYCN positiven Patienten, die den in vitro beobachteten Pathomechanismus widerspiegeln.

In in vitro Modellen mit konstitutiv aktiviertem Stammzellfaktorrezeptor (KIT) konnten wir zeigen, dass diese unstimuliert proliferierenden Zellen auf eine Monotherapie mit Dasatinib beziehungsweise Rapamycin in ihrer Proliferation gehemmt werden und in einen G1-Arrest gehen. Durch eine Kombination beider Präparate konnte ein hochsynergistischer Effekt nachgewiesen werden. Die sequentielle Abfolge der R/S und I/T Kurse zeigte darüber hinaus eine Chemosensibilisierung<sup>15, 16</sup>. Herrmann et al<sup>6</sup> wiesen nach, dass eine kontinuierliche Gabe von Rezeptortyrosinkinase-Inhibitoren (RTK) in allen untersuchten KIT aktivierten Zelllinien zu einer transienten Resistenz dieser Zellen führt. Ursache hierfür ist ein reversibler Wechsel auf alternative Signalwege, der durch eine metronomische Applikation verhindert werden kann.

Fulda et al<sup>17</sup> zeigten das der PI3K/Akt/mTOR Signalweg in den meisten NBs aktiviert ist. Opel et al<sup>18</sup> haben nachgewiesen, dass Akt am Serinrest 473 (S473) und/oder am Threoninrest 308 (T308) häufig phosphoryliert ist und dass die Phosphorylierung von T308 mit der MYCN Amplifikation korreliert. Andere Arbeitsgruppen bestätigten dass der PI3K/Akt/mTOR Signalweg MYCN stabilisiert<sup>19, 20</sup>.

Neben unseren eigenen Studien weisen mehrere Publikationen auf einen potentiell inhibitorischen Effekt von mTOR Inhibitoren in verschiedenen NB Modellen hin<sup>21-24</sup>.

Zusammenfassend konnte in einer prospektiven, internationalen Studie hochsignifikant gezeigt werden, dass fast ausschließlich die prognostisch sehr ungünstige Gruppe der MYCN positive Patienten fast ausschliesslich von der RIST Therapie profitiert.

Eine weitere Stärke dieser Studie ist die im Vergleich zu anderen Studien sehr lange Nachbeobachtungszeit, die die Robustheit der generierten Daten untermauert.

## **5. Auswirkungen der Projektergebnisse auf Klinik und Praxis**

Das Ergebnis dieser Studie kann einen Paradigmenwechsel darstellen, da die RIST Therapie das progressionsfreie und das Gesamtüberleben insbesondere der MYCN positiven Patienten signifikant verbessert hat.

Das sehr erfolgreiche Ergebnis der RIST-Therapie, fast ausschließlich in der Patientenpopulation mit der schlechtesten Prognose, deutet auf einen gezielt molekularen Mechanismus hin, der in dieser Form klinisch noch nicht gezeigt wurde.

Eine weitere Verfeinerung dieses metronomischen Ansatzes im Hinblick auf therapeutische Effizienz und einer weiteren Reduktion von Nebenwirkungen ist mit neueren mTOR Inhibitoren möglich<sup>16</sup>.

Inwieweit MYCN positive Patienten bereits in der sehr nebenwirkungsreichen Ersttherapie von einem früheren Einsatz der RIST Therapie profitieren könnten, ist zu diskutieren.

Zwischenzeitlich wurde die RIST-Therapie außerhalb der Studie weltweit über die Grenzen der teilnehmenden Zentren hinaus eingesetzt, so dass zeitnah die Gelegenheit besteht die Therapieeffizienz anhand von sogenannten ‚Real World‘ Daten zu bestätigen.

Fast zeitlich mit der Beendigung dieser Studie wurde Dasatinib in Suspensionsform zugelassen, so dass die Gabe und Dosierung insbesondere bei Kleinkindern deutlich vereinfacht wird.

Da alle Medikamente weltweit grundsätzlich zur Verfügung stehen und keine schwerwiegenden Nebenwirkungen beobachtet wurden, kann die RIST Therapie weltweit zu einem signifikant verbesserten Gesamtüberleben der Kinder mit rezidiviertem/refraktären Neuroblastom beitragen.

## **6. Auflistung der aus dem geförderten Projekt hervorgegangene Publikationen**

Weitere Auswertung der Daten für die Primärpublikation sind noch in Arbeit. Die nachfolgenden Veröffentlichungen werden nachgereicht.

## 7. Patentanmeldungen

Nicht zutreffend.

## 8. Allgemeinverständliche Darstellung der Ergebnisse

Das Neuroblastom ist der häufigste Tumor im Kindesalter und trotz sehr intensiver Therapieansätze stirbt die Mehrzahl der Patienten.

Diese Studie hat in einer für die Seltenheit der Erkrankung großen Zahlen an Patienten sehr deutlich gezeigt, dass die zusätzliche Gabe von sehr nebenwirkungsarmen und zugelassenen Medikamenten zu einer bedeutenden Lebensverlängerung beziehungsweise einer höheren Zahl überlebender Kinder geführt hat.

Ein extrem wichtiges Ergebnis, dass die zukünftigen Therapieansätze dieser Patienten verändern wird. Darüber hinaus konnten molekulare Mechanismen, denen eine klinische Bedeutung zugeschrieben wurde, eindeutig bestätigt werden.

## 9. Übersicht der Serious Adverse Events (SAEs)

Adverse Event	RIST (n=67)		Control (n=60)	
	Any Grade**	Grade ≥3	Any Grade**	Grade ≥3
<i>Number of patients with event (%)</i>				
<b>Any Toxicity</b>	67 (100)	65 (97.0)	60 (100.0)	60 (100.0)
<b>Hematologic event</b>				
Anemia	67 (100.0)	39 (58.2)	58 (96.7)	38 (63.3)
Neutropenia	64 (95.5)	59 (88.1)	58 (96.7)	48 (80.0)
Thrombocytopenia	61 (91.0)	45 (67.2)	52 (86.7)	41 (68.3)
<b>Gastrointestinal event</b>				
Stomatitis	19 (28.4)	2 (3.0)	12 (20.0)	0 (0.0)
Vomiting	56 (83.6)	7 (10.4)	44 (73.3)	6 (10.0)
Diarrhea	52 (77.6)	14 (20.9)	46 (76.7)	11 (18.3)
<b>Infection</b>				
Common infection	53 (79.1)	12 (17.9)	41 (68.3)	13 (21.7)
Fever	42 (62.7)	0	33 (55.0)	0 (0.0)
<b>Laboratory abnormality</b>				
Creatinine increased	28 (41.8)	0	17 (28.3)	0
Proteinuria (g/24 Std.)	16 (23.9)	0	14 (23.3)	0
Hematuria/Hemoglobinuria	10 (14.9)	0	11 (18.3)	0
Hyperbilirubinemia	9 (13.4)	3 (4.5)	8 (13.3)	1 (1.7)
Transaminases increased	61 (91.0)	15 (22.4)	49 (81.7)	14 (23.3)
<b>Other</b>				
Peripheral neurotoxicity	6 (9.0)	0	5 (8.3)	1 (1.7)
Central neurotoxicity	6 (9.0)	0	3 (5.0)	0
Skin changes	28 (41.8)	1 (1.5)	14 (23.3)	1 (1.7)
Cardiac function	2 (3.0)	0	1 (1.7)	0
Echo LV-SF	5 (7.5)	0	0	0

Reporting Period: From DIBD until 5<sup>th</sup> August 2021  
MedDRA Version: 24.0

MedDRA System Organ Class (SOC)* MedDRA Preferred Term (PT)	RIST (Suspect REGIMEN IMP)	IT (Suspect REGIMEN IMP)	TOTAL
<b>Cardiac disorders</b>			
Atrioventricular block first degree	1 (S)		1
SOC SUB-TOTAL	1		1
<b>Gastrointestinal disorders</b>			
Enteritis	1 (R,I)		1
SOC SUB-TOTAL	1		1
<b>Hepatobiliary disorders</b>			
Venoocclusive liver disease**	1 (R,S)		1
SOC SUB-TOTAL	1		1
<b>Infections and infestations</b>			
Clostridium difficile colitis	1 (I)		1
Cystitis		1 (I,T)	1
Nasopharyngitis	1 (I)		1
Urinary tract infection		1 (I,T)	1
SOC SUB-TOTAL	2	2	4
<b>Renal and urinary disorders</b>			
Glomerulonephropathy**	1 (R,I,S)		1
SOC SUB-TOTAL	1		1
<b>TOTALS:</b>	<b>6</b>	<b>2</b>	<b>8</b>

\* Events categorised by primary SOC  
\*\* SUSARs are denoted in red

The "Suspect IMP" column indicates the identity of the drug(s) assessed by either the reporting Investigator or Sponsor as having a reasonable possibility of a causal relationship with the event. R = Rapamycin; S = Dasatinib; I = Irinotecan; T = Temozolomide

## 10. Bibliographie

- London WB, Bagatell R, Weigel BJ, Fox E, Guo D, Van Ryn C *et al*. Historical time to disease progression and progression-free survival in patients with recurrent/refractory neuroblastoma treated in the modern era on Children's Oncology Group early-phase trials. *Cancer* 2017; **123**(24): 4914-4923. e-pub ahead of print 2017/09/09; doi: 10.1002/cncr.30934
- Moreno L, Rubie H, Varo A, Le Deley MC, Amoroso L, Chevance A *et al*. Outcome of children with relapsed or refractory neuroblastoma: A meta-analysis of ITCC/SIOPEX European phase II clinical trials. *Pediatr Blood Cancer* 2017; **64**(1): 25-31. e-pub ahead of print 2016/08/25; doi: 10.1002/pbc.26192
- Corbacioglu S, Kilic M, Westhoff MA, Reinhardt D, Fulda S, Debatin KM. Newly identified c-KIT receptor tyrosine kinase ITD in childhood AML induces ligand-independent growth and is responsive to a synergistic effect of imatinib and rapamycin. *Blood* 2006; **108**(10): 3504-3513. e-pub ahead of print 2006/07/15; doi: 10.1182/blood-2006-05-021691
- Nonnenmacher L, Westhoff MA, Fulda S, Karpel-Massler G, Halatsch ME, Engelke J *et al*. RIST: a potent new combination therapy for glioblastoma. *Int J Cancer* 2015; **136**(4): E173-187. e-pub ahead of print 2014/08/16; doi: 10.1002/ijc.29138
- La Rosee P, Martiat P, Leitner A, Klag T, Muller MC, Erben P *et al*. Improved tolerability by a modified intermittent treatment schedule of dasatinib for patients with chronic myeloid leukemia resistant or intolerant to imatinib. *Ann Hematol* 2013; **92**(10): 1345-1350. e-pub ahead of print 2013/04/30; doi: 10.1007/s00277-013-1769-2
- Herrmann MD, Lennerz JK, Bullinger L, Bartholomae S, Holzmann K, Westhoff MA *et al*. Transitory dasatinib-resistant states in KIT(mut) t(8;21) acute myeloid leukemia cells correlate with altered KIT expression. *Exp Hematol* 2014; **42**(2): 90-100. e-pub ahead of print 2013/11/12; doi: 10.1016/j.exphem.2013.10.006
- Irwin MS, Naranjo A, Zhang FF, Cohn SL, London WB, Gastier-Foster JM *et al*. Revised Neuroblastoma Risk Classification System: A Report From the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2021; **39**(29): 3229-3241. e-pub ahead of print 2021/07/29; doi: 10.1200/JCO.21.00278
- London WB, Castel V, Monclair T, Ambros PF, Pearson AD, Cohn SL *et al*. Clinical and biologic features predictive of survival after relapse of neuroblastoma: a report from the International Neuroblastoma Risk Group project. *J Clin Oncol* 2011; **29**(24): 3286-3292. e-pub ahead of print 2011/07/20; doi: 10.1200/JCO.2010.34.3392
- Villablanca JG, Ji L, Shapira-Lewinson A, Marachelian A, Shimada H, Hawkins RA *et al*. Predictors of response, progression-free survival, and overall survival using NANT Response Criteria (v1.0) in relapsed and refractory high-risk neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 2018; **65**(5): e26940. e-pub ahead of print 2018/01/20; doi: 10.1002/pbc.26940
- Kushner BH, Kramer K, Modak S, Cheung NK. Irinotecan plus temozolomide for relapsed or refractory neuroblastoma. *J Clin Oncol* 2006; **24**(33): 5271-5276.
- Wagner LM, Villablanca JG, Stewart CF, Crews KR, Groshen S, Reynolds CP *et al*. Phase I trial of oral irinotecan and temozolomide for children with relapsed high-risk neuroblastoma: a new approach to neuroblastoma therapy consortium study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2009; **27**(8): 1290-1296. e-pub ahead of print 2009/01/28; doi: 10.1200/JCO.2008.18.5918
- DuBois SG, Granger MM, Groshen S, Tsao-Wei D, Ji L, Shamirian A *et al*. Randomized Phase II Trial of MIBG Versus MIBG, Vincristine, and Irinotecan Versus MIBG and Vorinostat for Patients With Relapsed or Refractory Neuroblastoma: A Report From NANT Consortium. *J Clin Oncol* 2021; **39**(31): 3506-3514. e-pub ahead of print 2021/07/17; doi: 10.1200/JCO.21.00703
- Mody R, Naranjo A, Van Ryn C, Yu AL, London WB, Shulkin BL *et al*. Irinotecan-temozolomide with temsirolimus or dinutuximab in children with refractory or relapsed neuroblastoma (COG ANBL1221): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017; **18**(7): 946-957. e-pub ahead of print 2017/05/28; doi: 10.1016/S1470-2045(17)30355-8

14. Mody R, Yu AL, Naranjo A, Zhang FF, London WB, Shulkin BL *et al.* Irinotecan, Temozolomide, and Dinutuximab With GM-CSF in Children With Refractory or Relapsed Neuroblastoma: A Report From the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2020; **38**(19): 2160-2169. e-pub ahead of print 2020/04/29; doi: 10.1200/JCO.20.00203
15. Corbacioglu S, Kilic M, Westhoff MA, Reinhardt D, Fulda S, Debatin KM. Newly identified c-kit receptor tyrosine kinase ITD in childhood AML induces ligand independent growth and is responsive to a synergistic effect of imatinib and rapamycin. *Blood* 2006; **108**(10): 3504-3513.
16. Waetzig R, Matthes M, Leister J, Penkivech G, Heise T, Corbacioglu S *et al.* Comparing mTOR inhibitor Rapamycin with Torin-2 within the RIST molecular-targeted regimen in neuroblastoma cells. *Int J Med Sci* 2021; **18**(1): 137-149. e-pub ahead of print 2021/01/05; doi: 10.7150/ijms.48393
17. Fulda S. The PI3K/Akt/mTOR pathway as therapeutic target in neuroblastoma. *Current cancer drug targets* 2009; **9**(6): 729-737. e-pub ahead of print 2009/09/17;
18. Opel D, Poremba C, Simon T, Debatin KM, Fulda S. Activation of Akt predicts poor outcome in neuroblastoma. *Cancer research* 2007; **67**(2): 735-745. e-pub ahead of print 2007/01/20; doi: 10.1158/0008-5472.CAN-06-2201
19. King D, Yeomanson D, Bryant HE. PI3King the lock: targeting the PI3K/Akt/mTOR pathway as a novel therapeutic strategy in neuroblastoma. *J Pediatr Hematol Oncol* 2015; **37**(4): 245-251. e-pub ahead of print 2015/03/27; doi: 10.1097/MPH.0000000000000329
20. Chesler L, Schlieve C, Goldenberg DD, Kenney A, Kim G, McMillan A *et al.* Inhibition of phosphatidylinositol 3-kinase destabilizes Mycn protein and blocks malignant progression in neuroblastoma. *Cancer Res* 2006; **66**(16): 8139-8146. e-pub ahead of print 2006/08/17; doi: 10.1158/0008-5472.CAN-05-2769
21. Kling MJ, Griggs CN, McIntyre EM, Alexander G, Ray S, Challagundla KB *et al.* Synergistic efficacy of inhibiting MYCN and mTOR signaling against neuroblastoma. *BMC Cancer* 2021; **21**(1): 1061. e-pub ahead of print 2021/09/28; doi: 10.1186/s12885-021-08782-9
22. Dong Y, Gong W, Hua Z, Chen B, Zhao G, Liu Z *et al.* Combination of Rapamycin and MK-2206 Induced Cell Death via Autophagy and Necroptosis in MYCN-Amplified Neuroblastoma Cell Lines. *Front Pharmacol* 2020; **11**: 31. e-pub ahead of print 2020/03/03; doi: 10.3389/fphar.2020.00031
23. Kang MH, Reynolds CP, Maris JM, Gorlick R, Kolb EA, Lock R *et al.* Initial testing (stage 1) of the investigational mTOR kinase inhibitor MLN0128 by the pediatric preclinical testing program. *Pediatr Blood Cancer* 2014; **61**(8): 1486-1489. e-pub ahead of print 2014/03/14; doi: 10.1002/pbc.24989
24. Johnsen JI, Segerstrom L, Orrego A, Elfman L, Henriksson M, Kagedal B *et al.* Inhibitors of mammalian target of rapamycin downregulate MYCN protein expression and inhibit neuroblastoma growth in vitro and in vivo. *Oncogene* 2008; **27**(20): 2910-2922. e-pub ahead of print 2007/11/21; doi: 10.1038/sj.onc.1210938