

Een klinische studie bij kinderen met syndroom van Down en myeloïde leukemia

Gepubliceerd: 22-12-2020 Laatste bijgewerkt: 15-05-2024

Primaire doelstelling: - Het behalen van een event-vrije overleving, welke niet inferieur is aan die van de ML-DS 2006 studie ($87 \pm 3\%$) Secundaire doelstellingen: - Reductie van toxiciteit en ernstige ongewenste voorvallen (...)

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Leukemieën
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON24912

Bron

NTR

Verkorte titel

ML-DS 2018

Aandoening

- Leukemieën

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: German Pediatric Oncology Group (GPOH)

Overige ondersteuning: Medication provided by Jazz Pharmaceuticals.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Toelichting

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Event-vrije overleving, gedefinieerd als tijd van diagnose tot het eerste event of laatste follow-up. Events zijn dood door welke oorzaak dan ook, het niet-bereiken van remissie, recidief, en een secundaire maligniteit. Het niet-bereiken van remissie wordt beschouwd als een event op dag 0.

Secundaire uitkomstmaten

- Algehele overleving, gedefinieerd als de tijd van diagnose tot overlijden door welke oorzaak dan ook, of tot laatste follow-up

- Ziekte-vrije overleving
- Vroege respons na inductie
- Behandeling gerelateerde mortaliteit
- Minimale restziekte (FACS en NGS)
- Ongewenste voorvallen (volgens NCI CTCAE v4.0)
- Duur van myelosuppressie (neutrofielen $<0,5 \times 10^9 / L$)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Kinderen met syndroom van Down en myeloïde leukemie (ML-DS) hebben een superieure overleving in vergelijking met kinderen zonder syndroom van Down, maar hebben een hogere gevoeligheid voor de cytotoxische geneesmiddelen. We hebben eerder de uitkomst van 170 pediatrische ML-DS patiënten geanalyseerd, welke geïnccludeerd waren in de prospectieve, multicenter, openlabel, niet gerandomiseerde ML-DS 2006 studie. In vergelijking met de historische controle arm was de intensiteit van de behandeling gereduceerd. De 5-jaars algehele overleving, event-vrije overleving en cumulatieve incidentie van recidief/geen reactie op behandeling verschilden niet significant tussen de ML-DS 2006 en de historische controle arm.

Een slechte vroege reactie op de behandeling werd geïdentificeerd als onafhankelijke prognostische factor die een slechtere eventvrije overleving voorspelde. Ondanks de te accepteren toxiciteit met minder ernstige ongewenste voorvallen dan bij kinderen met AML zonder syndroom van Down, overleden vijf patiënten ten gevolge de therapie, resulterend in een therapie gerelateerde

mortaliteit (TRM) van 2,9%. Ernstige ongewenste voorvallen deden zich met name voor tijdens/na de inductie en kuur 4 (hoge dosis cytarabine). Met daarbij de lage cumulatieve incidentie van recidief/geen reactie van $6\pm 2\%$ impliceren deze gegevens dat de therapie verder moet worden gereduceerd en aangepast voor kinderen met ML-DS én een goede vroege reactie op de

behandeling, om op die manier de behandeling gerelateerde mortaliteit te verlagen zonder de uitstekende uitkomst aan te tasten.

In de ML-DS 2018 studie zullen we een op minimal residual disease (MRD) na inductie gebaseerde risicostratificatie introduceren, waarbij we voor patiënten met een goede reactie op de behandeling de dosering van cytarabine tijdens kuur 4 reduceren van $3 \text{ g/m}^2/12 \text{ uur}$ tot $1 \text{ g/m}^2/12 \text{ uur}$. Daarnaast vervangen we tijdens kuur 1 en 2 idarubicine, cytarabine en/of etoposide door CPX-351

om daarmee een beter effectiviteits-/toxiciteits profiel te bereiken in kinderen met ML-DS. CPX-351 is een liposomale formulering van cytarabine en daunorubicine ingekapseld in een 5:1 molaire verhouding.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling:

- Het behalen van een event-vrije overleving, welke niet inferieur is aan die van de ML-DS 2006 studie ($87\pm 3\%$)

Secundaire doelstellingen:

- Reductie van toxiciteit en ernstige ongewenste voorvallen (CTCAEv4.0 graad III of hoger)
- Evaluatie van respons
- Identificatie van prognostische factoren (bijv. trisomie 8) betreffende het risico op recidief, toxiciteit en slechte uitkomst
- Het evalueren van de rol van verschillende methoden bij het doen van de minimale restziekte metingen

Onderzoeksopzet

De ML-DS 2018 is een prospectieve niet-gerandomiseerde, open-label, historisch gecontroleerde, internationale multicenter fase III studie voor kinderen met ML-DS. De één-armige, geen inferioriteits studie zal worden vergeleken met een historische controle (MLDS 2006 studie), met event-vrije overleving als primaire uitkomstmaat.

We zullen onderzoeken of het vervangen van de standaard ML-DS therapie (gedefinieerd als ML-DS 2006 protocol) tijdens kuur 1 en kuur 2 door CPX-351, en reductie van intensiteit van kuur 4 voor patiënten met een goede reactie op de behandeling (<0,1% blasten in beenmerg na kuur 1), niet resulteert in een inferieure event-vrije overleving.

Onderzoeksproduct en/of interventie

CPX-351 (Vyxeos)

Inschatting van belasting en risico

De belasting van deze behandeling is vergelijkbaar met de belasting van de standaard behandeling voor kinderen met syndroom van Down en myeloïde leukemie. We streven ernaar de belasting voor de patiënten en toxiciteit van de behandeling te verminderen. De duur van ziekenhuisopname zal niet worden verlengd. De belangrijkste risico's zijn gebruikelijk in een kideroncologische

behandeling. Alle bloedafnames, beenmergafnames en afnames van liquor zijn conform standaard zorg.

Een potentieel risico is het gebruik van een middel (CPX-351) wat nog niet eerder onderzocht is bij deze specifieke indicatie en hier nog niet voor geregistreerd is. Een tweede risico is een hogere kans op recidief, door de reductie van de intensiteit van de behandeling. Het risico is laag en is gerechtvaardigd gezien de mogelijke voordelen.

Contactpersonen

Publiek

Prinses Máxima Centrum
Dr. B.F. Goemans
Heidelberglaan 25
3584 CS
Utrecht
Nederland

088 972 72 72

Wetenschappelijk

Prinses Máxima Centrum
Dr. B.F. Goemans
Heidelberglaan 25
3584 CS
Utrecht

Deelname eisen

Leeftijd

Baby's en peuters (28 dagen - 23 maanden)

Baby's en peuters (28 dagen - 23 maanden)

Kinderen (2-11 jaar)

Kinderen (2-11 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- Myeloïde leukemie (ML) of Myelodysplastisch Syndroom (MDS), volgens de WHO.
- Trisomie 21: syndroom van Down of mosaic.
- Leeftijd: < 6 maanden en ≤ 4 jaar met/zonder GATA1 mutatie OF > 4 jaar en < 6 jaar met GATA1 mutatie.
- Morfologie/immunofenotypering: FAB M0, M6 of M7.
- Lansky performance score ten minste 50; of Karnofsky performance status ten minste 50, welke van beide van toepassing is.
- Begrepen en vrijwillig gegeven schriftelijke toestemming van ouders/juridisch vertegenwoordigers op in ICF voorafgaand aan het uitvoeren van een studie gerelateerde handeling, ook betreffende overdracht van data of tumormateriaal volgens ICH/GCP en nationale-/lokale wetgeving.
- In staat om te voldoen aan het studie visitschema en andere vereisten van het protocol.
- Acceptatie dat vaccinatie met levende vaccines niet mogelijk is tijdens deelname aan de studie

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen

(Exclusiecriteria)

- Kinderen met 'Transient Abnormal Myelopoiesis (TAM), volgens de WHO.
- Cytogenetica: AML met terugkerende genetische abnormaliteiten (WHO 2016).
- Eerdere allogene beenmerg-, stamcel- of orgaantransplantatie.
- Bewijs voor een invasieve schimmelinfectie of andere ernstige systemische infectie welke behandeling met systemische- of parentale therapie vereist, inclusief actieve virale infectie met humaan immunodeficiëntie virus (HIV), hepatitis type B en C.
- Symptomatische cardiale afwijkingen (CTCAE v4.0, graad 3 of 4).
- Gediagnosticeerd met Ziekte van Wilson
- Majeure chirurgie binnen 21 dagen voorafgaand aan de eerste toediening van studiemedicatie
- Enige antikanker therapie (bijvoorbeeld intensieve chemotherapie, radiotherapie) gedurende meer dan 14 dagen of binnen 4 weken voor start van de behandeling, met uitzondering van laag gedoseerde cytarabine voor de behandeling van TAM.
- Gelijktijdige behandeling met enige andere antikanker therapie tijdens het onderzoek, behalve de behandelingen die gespecificeerd zijn in het protocol tijdens de behandeling.
- Behandeld met een studiegeneesmiddel binnen een klinische studie binnen 4 weken voor aanvang van de onderzoeksbehandeling.
- Bekend met een overgevoeligheid voor het te onderzoeken geneesmiddel, of een ander geneesmiddel met vergelijkbare chemische structuur, of voor een andere hulpstof aanwezig in de farmaceutische vorm van het te onderzoeken geneesmiddel.
- Eerdere inclusie in deze studie.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Enkelvoudig
Toewijzing:	N.v.t. / één studie arm

Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Historische controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	28-09-2022
Aantal proefpersonen:	10
Type:	Werkelijke startdatum

Voornemen beschikbaar stellen Individuele Patiënten Data (IPD)

Wordt de data na het onderzoek gedeeld: Nog niet bepaald

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-07-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

ID: 55026
Bron: ToetsingOnline
Titel:

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register

NTR-new

EudraCT

CCMO

OMON

ID

NL9136

2018-002988-25

NL74566.041.20

NL-OMON55026

Resultaten