

Interfant-21: Internationaal gezamenlijk behandel protocol voor kinderen jonger dan 1 jaar met Acute Lymfatische Leukemie (ALL)

Gepubliceerd: 30-05-2022 Laatste bijgewerkt: 07-09-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2022-502503-30-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. De primaire doelstelling is de verbetering van het resultaat (in termen van event free survival als primair eindpunt) van nieuw...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON51982

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Interfant-21

Aandoening

- Leukemieën
- Leukemieën

Synoniemen aandoening

Leukemie; acute lymfatische leukemie (ALL)

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Prinses Máxima Centrum voor Kinderoncologie

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W,Amgen,Amgen;Maxima Foundation

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Acute lymfatische leukemie met KMT2A herschikking, Behandelprotocol, Blinatumomab, Zuigelingen

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt is 'Event Free Survival', gedefinieerd als de tijd tussen diagnose en resistentie tegen inductie, recidief, overlijden door welke oorzaak dan ook of tweede maligniteit (wat het eerst optreedt), of tijd tot laatste follow-up (gecensureerd) voor patiënten zonder gebeurtenissen.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten

1. De totale overleving wordt gedefinieerd als de tijd tussen de datum van diagnose en overlijden door welke oorzaak dan ook. Patiënten die in leven zijn, worden op de datum van de laatste follow-up geteld. De totale overleving zal worden geschat voor het gehele cohort van de studie en naar risicogroep
2. De eindpunten voor analyse per risicogroep zijn Event Free Survival, cumulatieve incidentie (of percentage) van resistentie tegen inductie, cumulatieve incidentie van relapse (CIR), overlijden in complete remissie en tweede maligniteit.
3. Het totale resultaat en het resultaat per risicogroep zullen worden geëvalueerd in termen van event free survival - protocol-specifiek, als volgt gedefinieerd: de tijd vanaf de diagnose tot, resistentie tegen het protocol, relapse, overlijden door enige oorzaak of tweede maligniteit (afhankelijk van

wat zich het eerst voordoet), of de tijd tot de laatste follow-up voor patiënten zonder events. Cumulatieve incidentie (of percentage) van resistentie, relapse (CIR), overlijden in complete remissie en tweede maligniteit zullen ook worden geschat.

4. MRD-respons zoals gedefinieerd in het protocol en frequenties van MRD-niveaus.

5. Percentage CD19-negatieve relapses in het gehele studiecohort en naar risicogroep

6. Percentage myeloïde lineage-switches in het gehele studiecohort en naar risicogroep

7. Percentage ongewenste voorvallen (AE's) van graad ≥ 3 tijdens de blinatumomabkuur(s). Percentage ongewenste voorvallen van bijzonder belang (AESI's) en ernstige ongewenste voorvallen (SAE's) in alle fasen van het protocol.

8. Percentage hartaandoeningen van graad ≥ 2 op 2 en 5 jaar na de diagnose

9. Overall survival na eerste relapse, gedefinieerd als de tijd tussen eerste relapse en overlijden door welke oorzaak dan ook, in het gehele studiecohort en naar risicogroep

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Acute lymfoblastische leukemie (ALL) bij kinderen jonger dan 1 jaar is een zeldzame ziekte en omvat ongeveer 4% van alle ALL bij kinderen. Terwijl de uitkomst van oudere kinderen met ALL is verbeterd tot $>90\%$ event free survival (EFS), hebben zuigelingen met ALL een slechte prognose.

ALL bij kinderen jonger dan 1 jaar wordt gekenmerkt door een hoge frequentie (~75%) van afwijkingen in chromosoom 11q23 die het histon lysine methyltransferase 2A (KMT2A) gen aantasten, vroeger bekend als het MLL (mixed lineage leukemia) gen. KMT2A-rearrangementen (KMT2A-r) komen bij slechts 2% van de oudere kinderen met ALL voor. KMT2A-r is geassocieerd met een slechte uitkomst.

ALL bij kinderen jonger dan 1 jaar heeft een zeer onvolgroeid CD19-positief B-cel fenotype (pro-B ALL) zonder CD10-expressie, en een hoge tumorbelasting bij diagnose. Hun ALL-cellen zijn resistenter tegen chemotherapie dan ALL-cellen van oudere kinderen, maar zijn in vitro gevoelig voor cytarabine. Daarom bevat het Interfant-behandelingsprotocol meer cytarabine dan een standaard ALL-regime voor oudere kinderen.

Helaas is het resultaat van de behandeling in de afgelopen decennia niet significant verbeterd. Dit ondersteunt de behoefte aan verbetering van de behandeling vooraf met innovatieve strategieën gericht tegen nieuwe doelwitten.

Daarom zullen in het kader van het Interfant-21 protocol verschillende belangrijke wijzigingen worden aangebracht in de Interfant-06 basisstructuur, zoals op minimaal residuele ziekte (MRD) gebaseerde behandelingstoewijzing, alsmede immunotherapie, met name blinatumomab en CAR T-celtherapie (zie sectie studieopzet).

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2022-502503-30-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

De primaire doelstelling is de verbetering van het resultaat (in termen van event free survival als primair eindpunt) van nieuw gediagnosticeerd KMT2A-gearrangeerd ALL bij kinderen jonger dan 1 jaar in vergelijking met de historische resultaten van het Interfant06-protocol.

De secundaire doelstellingen zijn:

1. Het schatten van de overall survival en het vergelijken met historische resultaten van de Interfant-06 protocol, in de gehele studie en per risicogroep.
2. Het bepalen van de uitkomst (in termen van eindpunt 2 genoemd in sectie 14.3 van het protocol) per risicogroep en deze vergelijken met overeenkomstige historische resultaten van het Interfant-06 protocol.
3. Het bepalen van de uitkomst (in termen van eindpunt 3 als genoemd in sectie 14.3 van het protocol), rekening houdend met de protocol-specifieke definitie van resistentie.
4. Evaluatie van de respons op verschillende behandelingsfasen in termen van minimale rest ziekte (MRD).
5. Evalueren van de incidentie van CD19 negatieve relapses.
6. Evalueren van de incidentie van myeloïde lineage switches
7. De toxiciteit van elke behandelingsfase beschrijven.

8. Om de lange termijn cardiotoxiciteit te beschrijven
9. De overleving na relapse evalueren, globaal en per risicogroep.

Onderzoeksopzet

Internationale multicenter open-label niet-gerandomiseerde fase 3 klinische studie, uitgevoerd in het Interfant-netwerk. Dit protocol is een masterprotocol dat in alle deelnemende landen en sites zal worden uitgevoerd, met een aantal deelstudies die slechts in een beperkt aantal landen en sites zullen worden uitgevoerd (op basis van haalbaarheid en interesse). Dit zal worden beschreven in een handleiding voor deelstudies, en de deelname aan deze studies zal duidelijk worden gedocumenteerd in het indieningspakket in elk land/op elke site. De doelstellingen en de opzet van de deelstudies worden in de protocollen voor de deelstudies uiteengezet.

In het Interfant-21-protocol zullen verscheidene belangrijke wijzigingen in de Interfant-06-basisstructuur worden aangebracht:

- Minder strikte aanpassing van de leeftijdsafhankelijke richtlijnen voor het verlagen van de dosering
- Toewijzing aan lymfoïde of myeloïde consolidatietherapie, gebaseerd op EO MRD bij patiënten met een gemiddeld risico
- Eén cyclus blinatumomab na inductie bij alle patiënten
- Een 2e cyclus blinatumomab ter vervanging van MARMA bij patiënten met middelhoog risico met een goede respons na de 1e cyclus blinatumomab
- Alle HR-patiënten en MR patiënten met onvoldoende MRD-respons komen in aanmerking voor HSCT zodra zij MRD-negatief of ten minste $< 0,01\%$ zijn geworden
- HR-patiënten en patiënten met een middelhoog risico met onvoldoende MRD-respons na inductie en blinatumomab zullen in aanmerking komen voor experimentele therapie, zoals CART-therapie, in afzonderlijke trials, als overbrugging naar HSCT.

De Interfant-21 studie zal geen randomisatie omvatten wegens de zeldzaamheid van de ziekte en het onbevredigende stabiele resultaat van behandeling zonder blinatumomab in de Interfant-99 en Interfant-06.

Onderzoeksproduct en/of interventie

1 of 2 cycli blinatumomab

Inschatting van belasting en risico

Terwijl de uitkomst van oudere kinderen met ALL $> 85\%$ verbeterde, hebben kinderen jonger dan 1 jaar met KMT2A-r ALL een EFS van minder dan 40%, vandaar dat er een duidelijke medische behoefte is in deze specifieke populatie.

1) Risico's en voordelen van toevoeging van blinatumomab

Binnen het Interfant consortium werd een fase 2 klinische studie met blinatumomab uitgevoerd, waarbij blinatumomab na inductie werd toegediend. De resultaten toonden hetzelfde gunstige veiligheidsprofiel en respons, als bij volwassenen en bij oudere kinderen (vdSluis #361 ASH2021). De 1-jaars EFS bedroeg 90,0%(SE 5,5) , wat opmerkelijk beter was dan Interfant-06 (1-jaars EFS 54,8%(SE 2,3)). Twee gerandomiseerde fase 3-studies in hoog-risico kinderen met relapse ALL toonden eveneens de superioriteit aan van één of twee cycli blinatumomab in consolidatie wanneer gerandomiseerd tegen chemotherapie, te wijten aan zowel een hogere klaring van de ziekte als een verminderde toxiciteit. Daarom zal blinatumomab worden toegevoegd aan de Interfant-06 back-bone voor alle patiënten.

Om de doeltreffendheid mogelijk verder te verhogen en de behandelingsgerelateerde toxiciteit te verminderen, zullen patiënten met een gemiddeld risico die goed hebben gereageerd op één cyclus blinatumomab, een tweede cyclus blinatumomab krijgen ter vervanging van het conventionele chemotherapieblok MARMA. Er kan een hoger risico zijn op relapse als de intensiteit van de conventionele chemotherapie wordt verlaagd, maar dit zal worden beperkt door alleen die patiënten op te nemen die een goede respons op de eerste cyclus blinatumomab hebben gekregen. Bovendien is deze strategie ook gebaseerd op de gegevens bij oudere kinderen met relapse ALL zoals hierboven vermeld. De resultaten zullen door het DSMC worden gecontroleerd om het Interfant-studieteam te waarschuwen wanneer er aanwijzingen zijn dat de resultaten afwijken van de historische resultaten van Interfant06. Er zijn stoprichtlijnen in de studie opgenomen, gebaseerd op het aantal voorvallen, om dit risico verder te beperken.

Alles bij elkaar verwachten wij dat de patiënten baat zullen hebben bij de toevoeging van blinatumomab en dat dit opweegt tegen het risico van behandeling met een experimenteel middel.

2) Risico's en voordelen van andere wijzigingen ten opzichte van Interfant-06.

a. Minder strikte aanpassing van leeftijdsafhankelijke medicijnreductie

In vergelijking met het vroegere Interfant-06-protocol zullen zuigelingen een minder strikte aanpassing van de leeftijdsafhankelijke medicijnreductie krijgen. Alle zuigelingen zullen dus hogere doses chemotherapeutische geneesmiddelen krijgen in vergelijking met Interfant-06. In Japanse trials (MLL-96 en MLL-10) wordt al tientallen jaren gebruik gemaakt van een minder strikte aanpassing van de leeftijdsafhankelijke medicijnreductie en in deze trials werd niet meer behandelingsgerelateerde mortaliteit gerapporteerd met deze aanpak. Er werden echter hogere moleculaire remissiepercentages bij EOI bereikt en er werd een hogere EFS waargenomen.

b. Toewijzing aan myeloïde consolidatietherapie op basis van hoge EOI MRD bij patiënten met een middelhoog risico

Patiënten met een hoge EOI MRD krijgen een intensievere, myeloïde consolidatietherapie, die gepaard gaat met meer behandelingsgerelateerde toxiciteit en mortaliteit (TRM 4,7%, tegenover 0% in de lymfoïde

consolidatiefase). De overleving van patiënten met een hoge EOI MRD was echter verbeterd met >20% in Interfant-06 (6-y DFS 45,9% met myeloïde stijl consolidatie versus 23,2% met lymfoïde stijl consolidatie) bij patiënten met een hoge EOI MRD. Dus het risico van hogere toxiciteit en TRM wordt aanvaard in een subgroep van patiënten met zeer slechte uitkomst, om de overleving te verhogen

c. Bredere en eerdere geschiktheid voor HSCT

Alle HR-patiënten en MR met onvoldoende MRD-respons zullen in aanmerking komen voor HSCT zodra zij MRD-negatief of ten minste < 0,01% zijn geworden. In Interfant-06 had ongeveer 50% van de HR-patiënten een event vóór de geplande HSCT, waarvan 41% te wijten was aan refractaire ziekte of relapse. Daarom zullen HR en in aanmerking komende MR patiënten in aanmerking komen voor HSCT zodra hun MRD < 0,01% is geworden om relapse vóór HSCT te vermijden. TRM van HSCT was ongeveer 14,4% in Interfant-06 (JCO 2019 Pieters), echter in de afgelopen jaren is de TRM van HSCT gedaald tot ongeveer 5% (ref Pieters, JCO 2019). Het voordeel van HSCT om een relapse te voorkomen lijkt daarom op te wegen tegen de risico's van HSCT.

d. Experimentele gerichte therapieën in een onderzoeksvenster

Hoog-risico (HR) patiënten en midden-risico patiënten met onvoldoende MRD respons na inductie en blinatumomab hebben zeer slechte uitkomsten met conventionele chemotherapie, daarom zullen deze patiënten in aanmerking komen voor experimentele therapie in aparte trials in een onderzoeksvenster, als overbrugging naar HSCT. De risico's en voordelen van deze trials zullen in de protocollen van deze trials worden vermeld.

Contactpersonen

Publiek

Prinses Máxima Centrum voor Kinderoncologie

Heidelberglaan 25
Utrecht 3584 CS
NL

Wetenschappelijk

Prinses Máxima Centrum voor Kinderoncologie

Heidelberglaan 25
Utrecht 3584 CS
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

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

Pasgeborenen

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- Patiënten met nieuw gediagnosticeerd precursor B cell acute lymfatische leukemia (ALL) of B cel gemengde fenotype acute leukemie (MPAL) volgens de WHO classificatie voor hematologische maligniteiten (revisie 4e editie, 2017), met KMT2A herschikking.
- ≤ 365 dagen oud op het moment van de diagnose ALL
- Schriftelijke toestemming van de ouders of andere wettelijke vertegenwoordiger van de patiënt, volgens lokale wet - en regelgeving.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- KMT2A germline patienten
- patiënten met T-ALL
- Ouder dan 365 dagen op het moment van de diagnose ALL
- Teruggekeerde ALL
- Behandeling met systemisch gebruik van corticosteroïden (gelijk aan prednisone >10 mg/m²/dag) langer dan 1 week en/of chemotherapie tijdens de 4 weken voor de diagnose. Patienten die corticosteroiden via inhalatie hebben gekregen mogen meedoen aan de studie.

Aanvullende exclusie criteria voor blinatumumab:

- CD19 negatieve B precursor acute lymfatische leukemie ten tijde van de diagnose
- Bewijs van CNS betrokkenheid van ALL (CNS2/CNS3/TLP+ status) aan het eind van de inductie fase. Patiënten met CNS aandoening ten tijde van diagnose mogen meedoen als een CNS1 status is verkregen voor de start van de 1e cyclus

blinatumomab (lumbaal punctie op ~ dag 33 van de inductie)

- Bewezen overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de hulpstoffen in blinatumomab

-Patienten die een levend vaccin hebben gekregen 28 dagen voor de blinatumomab toediening of een levend vaccin gaan krijgen voordat de B cellen hersteld zijn na de laatste dosering van blinatumomab

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	13-01-2023
Aantal proefpersonen:	12
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Blinicyto
Generieke naam:	Blinatumomab
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-05-2022
Soort:	Eerste indiening

Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-09-2022
Soort:	Eerste indiening
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	CTIS2022-502503-30-00
EudraCT	EUCTR2021-000213-16-NL
ClinicalTrials.gov	NCT05327894
CCMO	NL76396.041.22