

# CHIP-AML22 Master protocol: Onderzoek naar de behandeling van kinderen en jongeren met nieuw gediagnosticeerde AML - een onderzoek van het NOPHO-DB-SHIP consortium.

Gepubliceerd: 10-01-2023 Laatst bijgewerkt: 08-02-2025

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-504999-25-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Onderzoeken of de behandeling van kinderen en jongeren met AML verbeterd kan worden door middel van:1) Een verbeterde aangepaste...

|                             |                       |
|-----------------------------|-----------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO       |
| <b>Status</b>               | Werving gestart       |
| <b>Type aandoening</b>      | Leukemieën            |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Interventie onderzoek |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON53580

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

CHIP-AML22/Master

### Aandoening

- Leukemieën

### Synoniemen aandoening

Acute Myeloïde Leukemie (AML), bloedkanker

### Betreft onderzoek met

Mensen

## Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Prinses Máxima Centrum voor Kinderoncologie

**Overige ondersteuning:** Ministerie van OC&W, Een deel van het onderzoek wordt gefinancierd vanuit een EU-grant.

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** Acute Myeloide Leukemie (AML), Initiële / nieuw gediagnosticeerd, Jongeren, Kinderen

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

Overkoepelende primaire doelstelling:

- Het verbeteren van de overall Event Free Survival (EFS) voor kinderen en jongeren met nieuw gediagnosticeerde AML, in vergelijking met NOPHO\_DBH AML-2012

\* Uitkomstmaat: EFS

Primaire doelstelling Randomisatie Consolidatie:

- Het aantonen van non-inferioriteit in disease-free survival van 2 kuren consolidatietherapie, door middel van het weglaten van HA3E, vergeleken met 3 kuren, in de gehele standaard-risicogroep die geschikt is voor deze randomisatie.

\* Uitkomstmaat: DFS

### Secundaire uitkomstmaten

Gehele studiepopulatie:

Het verbeteren van korte-termijn effectiviteit door verschillende eindpunten, overall survival (OS), ziekte-vrije survival (DFS) en de cumulatieve relapse-incidentie (CIR).

Eindpunten:

- Telling van blasten in beenmerg door middel van morfologie en multi-color flow cytometry (MFCM) na kuur #1 en #2 en voor allogene SCT; Overall Response Rate (CR, CRp, and CRi) en morfologische leukemie-vrije staat (MLFS) rates na kuur #1 en #2; MRD negativiteit na kuur #1 en #2 en voor allogene SCT; absolute MRD levels na kuur #1 en #2 en voor allogene SCT.
- OS
- DFS
- CIR

Gehele studiepopulatie:

Het verminderen van behandelings-gerelateerde toxiciteit.

Eindpunten:

- Cumulatieve toxiciteit, gedefinieerd als het totaal van alle graden AEs na verloop van tijd, gecodeerd volgens NCI CTCAE versie 5.0
- Non-relapse sterfte (NRM)

Randomisatie Consolidatie:

Het verbeteren van veiligheid van de consolidatiebehandeling

Eindpunten:

- Cumulatieve toxiciteit, gedefinieerd als het totaal van graad  $\geq 3$  AESIs na verloop van tijd, gecodeerd volgens NCI CTCAE versie 5.0
- Non-relapse sterfte (NRM)

# Toelichting onderzoek

## Achtergrond van het onderzoek

De behandeling van AML bij kinderen bestaat uit intensieve chemokuren, en soms nog een stamcel transplantatie. Om te bepalen hoe de behandeling er precies uit moet zien, worden patiënten verdeeld in verschillende risicogroepen. Deze worden onder andere bepaald door te kijken naar de kenmerken van de AML cellen die bij de diagnose gezien worden, en hoe goed de ziekte in het begin van de behandeling reageert.

Het protocol dat tot nu toe gebruikt werd voor de behandeling van kinderen en jongeren met AML liet goede resultaten zien: 70-80% van de kinderen overleeft de ziekte met deze behandeling. Als de ziekte niet goed reageert op de behandeling, of later weer terugkomt, zijn de vooruitzichten slechter. Het is daarom belangrijk om te voorkomen dat de AML niet goed reageert of weer terugkomt.

In dit nieuwe onderzoek wordt in grote lijnen dezelfde behandeling gegeven als eerder werd gedaan. Met de informatie die is verkregen uit eerder onderzoek is het nu wel nog beter mogelijk om te kijken naar de kenmerken die de risicogroep voor de behandeling bepalen. Ook zijn er voor specifieke groepen extra behandel mogelijkheden aan de standaard behandeling toegevoegd. Het doel is om de behandeling van kinderen en jongeren met AML te kunnen verbeteren.

## Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-504999-25-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Onderzoeken of de behandeling van kinderen en jongeren met AML verbeterd kan worden door middel van:

- 1) Een verbeterde aangepaste behandeling voor risicogroepen
- 2) Verminderde behandelingstoxiciteit door een verkorte consolidatietherapie

## Onderzoeksopzet

Dit betreft een Master protocol bestaande uit een complex klinisch onderzoek met verschillende gerandomiseerde onderdelen en interventies die beschreven staan in het Master protocol of de gelinkte trials.

## Onderzoeksproduct en/of interventie

In de randomisatie studie wordt gekeken of de behandeling van kinderen en jongeren met Standaard Risico AML met 2 consolidatiekuren net zo goed is als de behandeling met 3 consolidatiekuren.

## **Inschatting van belasting en risico**

De behandeling volgens dit protocol wordt beschouwd als de standaard behandeling voor kinderen en jongeren met AML.

In de randomisatie studie wordt gekeken of de behandeling van kinderen en jongeren met Standaard Risico AML met 2 consolidatiekuren net zo goed is als de behandeling met 3 consolidatiekuren.

De extra belasting ten opzichte van de standaard behandeling bestaat uit het invullen van vragenlijsten. Ouders / patiënten worden in totaal op 4 momenten tijdens de studie gevraagd om vragenlijsten naar de Kwaliteit van Leven in te vullen. Dit duurt ongeveer 10 minuten per keer.

De belangrijkste risico's zijn standaard in een kinderoncologische behandeling. Een risico van deelname aan de consolidatie randomisatie kan zijn dat door het weglaten van één van de consolidatiekuren de therapie minder effectief is. Op basis van eerder onderzoek wordt dit echter niet verwacht, en daarnaast wordt verwacht dat de bijwerkingen verminderen. Dat laatste is een belangrijk voordeel, er is zelfs een kans op overlijden door de laatste kuur.

## **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

Adolescenten (12-15 jaar)

Adolescenten (16-17 jaar)

Volwassenen (18-64 jaar)

Kinderen (2-11 jaar)

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

Pasgeborenen

Prematuren (< 37 weken zwangerschap)

## Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- 1) Nieuw gediagnosticeerde AML zoals gedefinieerd in het studieprotocol. Merk op dat verschillende blastdrempels kunnen gelden voor verschillende genetische afwijkingen in geval van lage blastpercentages. De oorsprong van AML moet de novo zijn (niet secundair aan beenmergfalen of therapie-gerelateerd).
- 2) Leeftijd  $\geq 1$  dag en  $\leq 18$  jaar oud bij initiële diagnose
- 3) Getekend toestemmings-/instemmingsformulier van patiënten en/of ouders of voogden voor minderjarige patiënten, volgens lokale wet- en regelgeving. Een getekend toestemmingsformulier moet idealiter worden verkregen voor dag 7 van inductiekuur 1, omdat patiënten die in aanmerking komen voor de gelinkte quizartinib trial geïnccludeerd moeten zijn voor het einde van inductiekuur 1, en gezien de geplande Mylotarg® randomisatie. De inductie behandeling volgens standaard zorg mag dus worden gestart voordat een getekend toestemmingsformulier is verkregen.
- 4) In staat om te voldoen aan de geplande Follow-up en verdragen van de toxiciteit.

Additionele inclusie criteria voor de Rc randomisatie:

- 1) Patiënten geïnccludeerd in het CHIP-AML22-protocol en gestratificeerd naar standaardrisicogroep volgens het stratificatie-algoritme van het protocol
- 2) Geïnformeerde toestemming voor deelname aan randomisatie Rc

## Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- 1) Eerdere chemotherapie of radiotherapie. Dit betreft ook patiënten met therapie-gerelateerde AML na eerdere kankerbehandeling. Deze patiënten mogen behandeld worden volgens het Master protocol maar zullen niet deel uitmaken van de formele studiepopulatie, en daarom wordt data van deze patiënten niet

verzameld.

2) Patiënten met een (bekende) kiembaan predispositie voor beenmergfalen, zoals Fanconi anemie.

3) Down syndroom (DS) myeloïde leukemie. Het wordt aangeraden deze patiënten te behandelen volgens het internationale ML-DS protocol. Patiënten met AML en DS ouder dan 5 jaar waarbij vaak een GATA1 mutatie ontbreekt en die niet een typische DS myeloïde leukemie hebben mogen behandeld worden volgens het Master protocol maar zullen niet deel uitmaken van de formele studiepopulatie, en daarom wordt data van deze patiënten niet verzameld.

4) Acute promyelocytenleukemie (APL)

5) Myelodysplastisch syndroom (MDS)

6) juveniele myelomonocyttaire leukemie (JMML)

7) Bekende intolerantie voor een van de chemotherapeutische medicijnen in het protocol

8) Bewijs voor cardiale dysfunctie (verkortingsfractie onder 28%)

9) Zwangere of lacterende patiënten, of seksueel actieve vrouwelijke patiënten in de vruchtbare leeftijd die geen zeer effectieve anticonceptiemethode willen gebruiken tijdens de duur van de studie en tot 7 maanden na beëindiging van alle studiemedicatie.

10) Seksueel actieve, vruchtbare mannen die niet effectieve anticonceptie methode willen gebruiken voor de duur van de studiemedicatie en tot 6 maanden na beëindiging van alle studiemedicatie.

11) Gelijktijdige toediening van enig ander experimenteel geneesmiddel dat wordt onderzocht, of gelijktijdige behandeling met anti-kankertherapie anders dan in dit protocol staat beschreven of in een van de trials gelinked aan dit Master protocol, is niet toegestaan.

12) Patiënten die, naar de mening van de onderzoeker, niet in staat zijn om te voldoen aan de vereisten van de studie.

13) Patiënten met bekende actieve hepatitis B, hepatitis C of HIV-infectie.

## Aanvullende informatie over anticonceptiemaatregelen

### Vrouwen:

Een vrouwelijke deelnemer wordt geacht zwanger te kunnen worden, d.w.z. vruchtbaar, na de menstruatie en totdat ze postmenopauzaal wordt, tenzij ze permanent onvruchtbaar is. Permanente sterilisatiemethoden omvatten hysterectomie, bilaterale salpingectomie en bilaterale ovariëctomie. Als anticonceptie raden we het gebruik van een van de zeer effectieve anticonceptiemethoden aan, zoals hieronder beschreven.

Zeer effectieve anticonceptiemethoden volgens de CTFG-2020-richtlijnen zijn anticonceptiemethoden die, alleen of in combinatie, resulteren in een uitvalpercentage van minder dan 1% per jaar bij consistent en correct gebruik (d.w.z. perfect gebruik). Anticonceptie is geïndiceerd ten minste 4 maanden na de laatste dosis mitoxantron, ten minste 6 maanden na de laatste dosis cytarabine, etoposide, fludarabine of methotrexaat, en ten minste 7 maanden na de laatste dosis quizartinib, afhankelijk van welke periode het langst is.

## Mannen:

Een mannelijke patiënt wordt na de puberteit als vruchtbaar beschouwd, tenzij permanent steriel door bilaterale orchidectomie. Als de man seksueel actief is, moet hij een condoom gebruiken tijdens geslachtsgemeenschap en ermee instemmen geen kind te verwekken of sperma te doneren tijdens de therapie. Aanbevelingen voor anticonceptie moeten ook worden overwogen voor een niet-zwangere vrouwelijke partner die zwanger kan worden (zie hierboven). Anticonceptie is geïndiceerd ten minste 6 maanden na de laatste dosis mitoxantron, cytarabine, etoposide, daunorubicine, fludarabine en ten minste 4 maanden na de laatste dosis quizartinib, afhankelijk van welke periode het langst is.

## Onderzoeksopzet

### Opzet

|                  |                         |
|------------------|-------------------------|
| Fase onderzoek:  | 3                       |
| Type:            | Interventie onderzoek   |
| Onderzoeksmodel: | Parallel                |
| Toewijzing:      | Gerandomiseerd          |
| Blinding:        | Open / niet geblindeerd |
| Controle:        | Actieve controle groep  |
| Doel:            | Behandeling / therapie  |

### Deelname

|                         |                       |
|-------------------------|-----------------------|
| Nederland               |                       |
| Status:                 | Werving gestart       |
| (Verwachte) startdatum: | 18-09-2023            |
| Aantal proefpersonen:   | 120                   |
| Type:                   | Werkelijke startdatum |

### In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

|                 |                                                        |
|-----------------|--------------------------------------------------------|
| Soort:          | Geneesmiddel                                           |
| Merknaam:       | Cytarabine                                             |
| Generieke naam: | Cytarabine                                             |
| Registratie:    | Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering |
| Soort:          | Geneesmiddel                                           |



|                 |                                                        |
|-----------------|--------------------------------------------------------|
| Merknaam:       | Etoposide                                              |
| Generieke naam: | Etoposide                                              |
| Registratie:    | Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering |
| Soort:          | Geneesmiddel                                           |
| Merknaam:       | Methotrexaat                                           |
| Generieke naam: | Methotrexaat                                           |
| Registratie:    | Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering |

## Ethische beoordeling

|                     |                  |
|---------------------|------------------|
| Goedgekeurd WMO     |                  |
| Datum:              | 10-01-2023       |
| Soort:              | Eerste indiening |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec      |
| Goedgekeurd WMO     |                  |
| Datum:              | 17-03-2023       |
| 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

ID: 19921  
Bron: Nationaal Trial Register  
Titel:

### In overige registers

| Register | ID                     |
|----------|------------------------|
| CTIS     | CTIS2023-504999-25-00  |
| EudraCT  | EUCTR2022-002885-34-NL |

**Register**

CCMO

**ID**

NL82495.041.22