

Behandelprotocol voor kinderen en adolescenten met Acute Promyelocyten Leukemie

Gepubliceerd: 07-02-2023 Laatst bijgewerkt: 10-01-2025

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-518669-83-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Primaire doelstelling: Bepalen van de effectiviteit (event free survival, EFS) van de behandeling met een combinatie van ATA en...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Leukemieën
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON54336

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ICC APL Study 02

Aandoening

- Leukemieën

Synoniemen aandoening

acute promyelocyten leukemie; bloed kanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: AIEOP- Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W, Pfizer

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Acute Promyelocyten Leukemie, Kinderen

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt van de studie is event-free survival (EFS). Hierbij wordt gekeken naar de volgende events:

- geen hematologische complete remissie na inductie therapie;
- geen moleculaire remissie na drie consolidatie kuren (moleculaire resistentie);
- recidief (hematologisch/moleculair);
- overlijden, inclusief vroege overlijdens, bij 2 jaar na diagnose

Secundaire uitkomstmaten

- Percentage hematologische complete remissies (CR) na inductie
- Percentage vroege en aplastische overlijdens gedurende inductie
- Totale overleving (Overall Survival, OS)
- Cumulatieve incidentie van hematologische en moleculaire recidieven (CIR)
- Incidentie van hematologische en non-hematologische toxiciteit
- MRD klaring
- Percentage moleculaire remissies na 3 consolidatie kuren
- Bepalen van de daling van het PML/RAR α transcript level gedurende behandeling
- Toxiciteit (hematologisch en non-hematologisch)
- Supportive care behoeften
- Totaal aantal ziekenhuis opname dagen gedurende behandeling, en de

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Acute Promyelocyten Leukemie (APL) is een subtype van Acute Myeloïde Leukemie (AML). APL wordt klinisch vaak gekarakteriseerd door een abnormale coagulatie, meestal met hyperfibrinolyse, gedissemineerde intravasculaire coagulatie (CID), en niet-specifieke proteolyse.

APL wordt gezien in ongeveer 4-8% van de kinderen met AML.

Bij kinderen met APL wordt vaker hyperleukocytose gezien in vergelijking met volwassen patiënten. Ongeveer 35-40% van de kinderen met APL vallen in de HR groep (WBC bij diagnose $\geq 10 \times 10^9/L$), met een slechtere prognose. Dit is het gevolg van zowel een verhoogd risico op overlijden in inductie, vooral als gevolg van een bloeding, en een significant hoger aantal recidieven.

De meeste huidige behandelingen voor APL zijn gebaseerd op de combinatie van ATRA en een anthracycline-bevattende chemotherapie. De introductie van ATRA in de behandeling van volwassenen en kinderen met APL heeft geleid tot een verhoging van het aantal remissies tot 98%, en tegelijkertijd een reductie van morbiditeit en mortaliteit (meestal als gevolg van vroege ernstige coagulopathie).

Ondanks de sterke verbetering die bereikt is door de behandeling met ATRA en anthracycline-bevattende therapieën, krijgt nog steeds ongeveer 20% van de patiënten een recidief. Daarbij wordt er bij deze therapieën ook ernstige toxiciteit gezien als gevolg van de beenmergonderdrukking, vaak resulterend in levensbedreigende infecties en mogelijke late effecten zoals secundaire MDS/AML en anthracycline-gerelateerde myocardiopathie.

In een recent gerandomiseerd onderzoek bij volwassenen met SR APL (WBC bij diagnose $< 10 \times 10^9/L$, APL0406 trial) liet een combinatie van arseen trioxide (ATO) en ATRA een betere overleving en EFS zien met significant minder toxiciteit, in vergelijking met de standaard ATRA + idarubicine (AIDA) therapie. Eerstelijns behandeling met ATO is echter nog maar in een beperkt aantal kinderen getest.

Vanwege de resultaten van zowel de ICC APL01 studie en de APL0406 studie bij volwassenen, zal in dit onderzoek de eerste chemotherapie-vrije behandeling van kinderen met APL getest worden, door een combinatie van ATRA/ATO +/- GO gebaseerd op risico-stratificatie. We verwachten hierbij minder ernstige hematologische toxiciteit en therapie gerelateerd overlijden, en daarmee dus een verbeterde uitkomst voor deze kinderen.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-518669-83-00 raadpleeg het CTIS

register voor de actuele gegevens.

Primaire doelstelling:

Bepalen van de effectiviteit (event free survival, EFS) van de behandeling met een combinatie van ATA en ATRA van nieuw gediagnosticeerde kinderen en jongeren met SR APL, en het onderzoeken van de veiligheid en effectiviteit van een combinatie therapie bestaande uit ATRA/ATO met GO in HR APL.

Secundaire doelstellingen:

- Evaluatie van de korte- en langetermijn toxiciteit van ATO gecombineerd met ATRA (SR APL) of ATRA + GO (HR APL) bij de behandeling van kinderen en jongeren met APL
- Vergelijken van de minimale restziekte (MRD) met die van de vorige AIDA-protocollen, COG protocollen en ICC APL study01
- Schatten van de cumulatieve incidentie van zowel moleculaire als hematologische recidieven
- Bepalen van de totale overleving en aantal vroege overlijdens
- Prospectieve evaluatie van de impact van FLT3-ITD in deze patiënten populatie
- Vergelijken van de duur van ziekenhuisopnames en kwaliteit van leven met die in de vorige AIDA-protocollen en ICC APL study01

Onderzoeksopzet

De ICC APL study02 is een internationale, multi-center niet-gerandomiseerde studie, met een behandeling gebaseerd op risico-stratificatie zoals in ICC APL study01, en de ervaringen bij volwassen patiënten met SR APL met betrekking tot effectiviteit van de combinatie van ATRA plus ATO.

Het HR deel van de studie is gestart na een safety run-in fase waarin 6 patiënten werden geïncubeerd. De toxiciteits data van deze 6 patiënten is beoordeeld, en daarbij zijn geen problemen geconstateerd.

Inschatting van belasting en risico

De introductie van ATRA in de behandeling van APL is cruciaal geweest vanwege zowel de antileukemische effectiviteit, als in het verminderen van de toxiciteit en het aantal patiënten dat in een vroeg stadium overlijdt. Recenter is ATO voor het eerst geïntroduceerd in de behandeling van volwassen patiënten met resistente of gerecidiveerde PML/RAR α positieve APL. Hierbij werd een hoog genezingspercentage gezien, en minder toxiciteit.

In een recente gerandomiseerde klinische studie bij volwassen SR APL patiënten die werden behandeld met een combinatie van ATO en ATRA werd een groter overlevingspercentage gezien, met significant minder toxiciteit en een betere kwaliteit van leven, in vergelijking met de standaard AIDA behandeling.

Bijwerkingen van GO zijn beenmergonderdrukking, allergische reacties en lever toxiciteit, inclusief sinusoidal obstruction syndrome (SOS). GO heeft een sterk

antileukemische werking laten zien, in het bijzonder ook bij APL, vanwege een hoge expressie van het CD33 antigeen in APL cellen.

Omdat wij denken dat dit de best beschikbare behandeling is voor kinderen en jongeren met APL, is behandeling volgens dit protocol de standaardbehandeling van kinderen en jongeren met APL. Wij verwachten dat er met deze behandeling minder bijwerkingen zullen zijn.

Contactpersonen

Publiek

AIEOP- Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica

Via Massarenti 11
Bologna 40138
IT

Wetenschappelijk

AIEOP- Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica

Via Massarenti 11
Bologna 40138
IT

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)

Adolescenten (16-17 jaar)

Kinderen (2-11 jaar)

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

Pasgeborenen

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- Nieuw gediagnosticeerde APL, bevestigd door de aanwezigheid van het PML/RAR α fusie gen
- Leeftijd <18 jaar
- Toestemmingsformulier getekend door ouders/verzorgers en/of patiënt
- Indien van toepassing: negatieve zwangerschapstest bij vrouwelijke patiënten in de vruchtbare leeftijd
- Vrouwelijke patiënten in de vruchtbare leeftijd, en mannelijke patiënten die een kind kunnen verwekken, dienen adequate voorbehoedsmiddelen te gebruiken vanaf inclusie in de studie tot 3 maanden na de laatste infusie.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Patiënten met een klinische diagnose van APL, maar waarbij geen PML/RAR α rearrangement kan worden aangetoond, gaan uit de studie en dienen volgens een ander protocol behandeld te worden;
- Verslechterde leverfunctie (serum bilirubine >3 mg/dL, ALT/AST > 5x normaal waarde);
- Serum Creatinine >2 x normaal waarde voor leeftijd;
- Significante arrhythmie, ECG afwijkingen, overige cardiale contraindicaties (L-FEV $\leq$ 50% of LV-FS $\leq$ 28%)
- Neuropathie graad 2 of hoger
- Andere maligniteit
- Ongecontroleerde levensbedreigende infecties
- Zwangere vrouwen, of vrouwen die borstvoeding geven;
- Patiënten die voorbehandeld zijn met andere therapie (in eerste instantie niet verdacht voor APL, ATRA en/of ATO niet beschikbaar)

Onderzoekopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland
Status: Werving gestart
(Verwachte) startdatum: 15-07-2024
Aantal proefpersonen: 5
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

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

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

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

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Mylotarg
Generieke naam: Gemtuzumab Ozogamicin
Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Vesanoid
Generieke naam: Tretinoïne
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum:	07-02-2023
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-05-2023
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

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
CTIS	CTIS2024-518669-83-00
EudraCT	EUCTR2017-002383-40-NL
CCMO	NL72509.041.21