

LBL 2018 - Protocolo de tratamiento cooperativo internacional para niños y adolescentes con linfoma linfoblástico

Estado	Tipo de Participantes	Rangos de Edad
No iniciado	Sujetos incapaces de otorgar consentimiento , Población especialmente vulnerable , Pacientes	Adolescentes , Niños , Lactantes y preescolar
Género	Fases	Participantes esperados
Ambos	Fase III	683

Información

Identificador

2017-001691-39

Enfermedad investigada

Linfoma linfoblástico

Título Científico

LBL 2018 - Protocolo de tratamiento cooperativo internacional para niños y adolescentes con linfoma linfoblástico

Justificación

El linfoma no Hodgkin (LNH) es el cuarto tipo de neoplasia maligna más común en niños y adolescentes. El linfoma linfoblástico (LBL) representa aproximadamente el 25-35% del LNH en la infancia y la adolescencia. Alrededor del 75-80% de los pacientes son diagnosticados con un linfoma linfoblástico de células T (T-LBL) y el 20-25% con un linfoma linfoblástico de células B precursoras (pB-LBL). Ambos subtipos de LBL se tratan de acuerdo con la misma estrategia de tratamiento. Las LBL comparten características morfológicas, inmunofenotípicas y clínicas con la leucemia linfoblástica aguda (LLA).

Aunque la supervivencia libre de eventos a 5 años y la supervivencia general para los pacientes pediátricos con LBL aumentaron sustancialmente durante las últimas décadas, el pronóstico de los pacientes con recaída sigue siendo pobre. Por otro lado, los regímenes de tratamiento intensivo están acompañados por una alta toxicidad con una mortalidad y morbilidad considerables.

Objetivo Principal

El objetivo primario de la primera cuestión aleatorizada abierta para todos los pacientes LBL del core de la cohorte de estudio es evaluar si la incidencia acumulativa de recaídas en el SNC puede ser disminuida mediante la sustitución de prednisona (60mg/m²/d durante 21d + 9d de reducción) (estándar) por dexametasona (10mg/m²/d durante 14d sin reducción) (experimental) en terapia de inducción. El objetivo primario de la segunda cuestión

aleatorizada abierta para los pacientes de AR del core de la cohorte de estudio es probar si la probabilidad de pSLE puede ser mejorada por un brazo experimental comparado con el brazo estándar. En el brazo experimental los pacientes reciben 2 dosis adicionales de PEG asparaginasa durante el protocolo Ib* y un protocolo M intensificado consistente en un curso para leucemia linfática aguda de AR, seguido de un curso de dosis elevada estándar de metotrexato, seguido por otro curso intenso para AR-LLA y un segundo curso de dosis elevada estándar de MTX.

Variables de Evaluación Primaria

Variables analíticas primarias de aleatorización 1:

Para la cuestión aleatorizada 1 la incidencia acumulada de recaída con implicación del SNC (pCICR) es la variable analítica primaria. El tiempo de recaída es el tiempo desde la aleatorización hasta la primera recaída o la fecha del último seguimiento. Otros eventos serán tenidos en cuenta como eventos competitivos.

Recaída de SNC definido como:

¿5/ μ l células nucleadas en LCR y morfológicamente evidencia inequívoca de linfoblastos

¿LBL probado histológicamente en casos de masa intracraneal sin evidencia de blastos en LCR

Variables analíticas primarias de la aleatorización 2:

Para la cuestión aleatorizada 2 la probabilidad estimada de supervivencia libre de eventos (pSLE) es la variable primaria. La pSLE es el tiempo desde la aleatorización hasta el primer evento o fecha del último seguimiento.

Los siguientes acontecimientos son definidos como un evento:

¿no-respuesta

¿progresión/recaída de la enfermedad

¿malignidad secundaria

¿muerte por cualquier causa

Momentos temporales de evaluación primaria

Análisis provisional:

- Primera aleatorización: se estima ser realizado después de 3 años

- Segunda aleatorización: se estima ser realizado después de 3 y 5 años

Análisis final:

- se estima ser realizado 3 años después de la aleatorización del último paciente

Objetivo Secundario

Analizaremos:

¿pSLE e incidencia acumulativa de recaída/recaída del SNC comparada con el estudio EURO-LB 02

¿supervivencia media en comparación con el estudio EURO-LB 02

¿mortalidad relacionada con el tratamiento en brazos aleatorizados y comparado con el estudio EURO-LB 02

¿AA y AAG específicos del protocolo o en brazos aleatorizados y durante el seguimiento y comparado con el estudio EURO-LB 02

¿viabilidad y resultados de la estratificación del grupo de riesgo

¿viabilidad de la evaluación de la EMR en niños y adolescentes con LBL

¿identificación de marcadores moleculares pronóstico de T-LBL que pueden ser añadidos al sistema de estratificación del grupo de riesgo en un siguiente ensayo (mutaciones y deleciones de PTEN, PIK3CA, PIK3R1, KRAS, NRAS, alteraciones 6q del cromosoma, estado del locus de TRG y otros marcadores moleculares identificados en el panel de marcadores moleculares de T-LBL).

Variables de Evaluación Secundaria

Las variables analíticas secundarias del ensayo LBL 2018 son las siguientes:

¿supervivencia (pSM) definida como el tiempo desde el diagnóstico hasta la muerte debida a cualquier causa o hasta la fecha del último contacto para pacientes vivos

¿frecuencia media de toxicidad y mortalidad relacionadas con el tratamiento y en elementos específicos del protocolo, brazos aleatorizados y durante el seguimiento

¿frecuencia media de eventos adversos de interés y eventos adversos serios

¿proporción de pacientes evaluables para la estratificación del grupo de riesgo

¿incidencia acumulativa de recaídas en asociación con marcadores moleculares del clasificador genético publicado (mutaciones y deleciones de PTEN, PIK3R1, PIK3CA, KRAS, NRAS, alteraciones en 6q del cromosoma, estado del locus de TRG) y el panel objetivo de marcadores moleculares para T-LBL.

¿incidencia acumulativa de recaídas en asociación con los resultados de la enfermedad mínima residual

Momentos temporales de evaluación secundaria

Análisis final: se estima ser realizado 3 años después de la aleatorización del último paciente

Criterios de Inclusión

Pacientes que cumplen los siguientes criterios son elegibles para el estudio (criterios de inclusión):

¿nuevamente diagnosticado de linfoma linfoblástico

¿edad <18 años

¿paciente reclutado en un centro participativo

¿consentimiento informado por escrito del paciente (>14 años de edad o según la ley y regulación locales) y los padres para la participación en el ensayo y la transferencia y procesamiento de datos

¿voluntad de los pacientes y del investigador/patólogo de proporcionar cortes/bloques adecuados para la patología (molecular) de referencia y el panel internacional de la patología y/o muestras frescas o frescas y congeladas para la estratificación del grupo de riesgo genético si estas muestras están disponibles después de los procedimientos estándares de diagnóstico.

Criterios de Exclusión

Pacientes que cumplen los siguientes criterios no son elegibles para el estudio (criterios de exclusión)

¿linfoma linfoblástico como malignidad secundaria

¿condiciones médicas, psiquiátricas o sociales no relacionadas con linfoma e incompatibles con el tratamiento del ensayo, incluidos entre otros

- trasplante de órgano previo

- inmunodeficiencia severa

- síndrome de desmielinización de Charcot-Marie Tooth

- infecciones serias agudas o crónicas, como VIH, virus varicela-zóster y tuberculosis

- infección del tracto urinario, cistitis, obstrucción del tracto urinario, discapacidad renal severa (bilirrubina >3 veces ULN, transaminasas >10 veces ULN)

- insuficiencia miocárdica, arritmias severas

- úlceras de la cavidad oral y enfermedad conocida de úlcera gastrointestinal activa

- hipersensibilidad conocida a cualquier producto medicinal en investigación y a cualquier excipiente (listado en la sección 6.1 del respectivo SmPC).

¿pre-tratamiento de esteroides con ≥ 1 mg/kg/d para más de dos semanas durante el último mes antes del diagnóstico

¿vacunación con vacunas vivas en las 2 semanas previas a comenzar el tratamiento del protocolo

¿tratamiento iniciado según otro protocolo o pre-tratamiento con fármacos citostáticos

¿participación en otro ensayo clínico que interfiere con el protocolo, excepto el Registro NHL-BFM 2012 y ensayos con diferentes variables analíticas, implicando aspectos de tratamiento de apoyo, lo que puede correr en paralelo con el LBL 2018 sin influenciar el resultado de este ensayo (ej: ensayos con antieméticos, antibióticos, estrategias para apoyo psicosocial, etc.)

¿evidencia de periodo de gestación o lactancia

¿adolescentes sexualmente activos no dispuestos a usar un método anticonceptivo altamente efectivo (índice de Pearl < 1) hasta 12 meses después del final de la terapia citostática

Calendario

(Última actualización: 19/03/2019)

Autorización 12/03/2019	Inicio de Ensayo No aportado	Inclusión Primer Paciente No aportado	Interrumpido No aportado	Reiniciado No aportado
--	---	--	---	---

Fin de reclutamiento No aportado	Fin prematuro (España) No aportado	Fin prematuro (Global) No aportado	Fin del ensayo en España No aportado	Fin del ensayo global No aportado
---	---	---	---	--

Promotor

University Hospital Münster Alemania

Albert-Schweitzer Campus 1, Gebäude D5 48149 Münster

Contact Person

Universitätsklinikum Münster - NHL-BFM study center

0049 251 8355696

0049 251 8343405

birgit.burkhardt@ukmuenster.de

Monetary support: Stiftung Deutsche Krebshilfe

Centros

No iniciado (12/03/2019)

HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DE VALENCIA

Valencia

VALENCIA

Pediatric Onco-hematology

No iniciado (12/03/2019)

HOSPITAL INFANTIL UNIVERSITARIO NIÑO JESUS

Madrid

MADRID

Onco-hematology

No iniciado (12/03/2019)

HOSPITAL UNIVERSITARI VALL D'HEBRON

Barcelona

BARCELONA

Pediatric Onco-hematology

No iniciado (12/03/2019)

HOSPITAL UNIVERSITARIO LA PAZ

Madrid

MADRID

Oncology-Hematology

No iniciado (12/03/2019)

HOSPITAL UNIVERSITARIO Y POLITÉCNICO LA FE

Valencia

VALENCIA

Onco-hematology

Medicamentos

NA
Not indicated

Principios Activos: DEXAMETHASONE|

Experimental

NA
Not indicated

Principios Activos: DOXORUBICIN|

Experimental

NA
Not indicated

Principios Activos: METHOTREXATE|

Experimental

NA
Not indicated

Principios Activos: METHOTREXATE|

Experimental

NA
Not indicated

Principios Activos: CYCLOPHOSPHAMIDE|

Experimental

NA
Not indicated

Principios Activos: CYTARABINE|

Experimental

NA
Not indicated

Principios Activos: PREDNISONE|

Experimental

NA
Not indicated

Principios Activos: PEGASPARGASE|

Experimental

NA
Not indicated

Principios Activos: VINCRISTINE|

Experimental

NA
Not indicated

Principios Activos: DAUNORUBICIN|

Experimental

NA
Not indicated

Principios Activos: MERCAPTOPYRINE|

Experimental

NA
Not indicated

Principios Activos: IFOSFAMIDE|

Experimental

NA

Not indicated

Principios Activos: METHOTREXATE|

Experimental

NA

Not indicated

Principios Activos: VINDESINE|

Experimental

NA

Not indicated

Principios Activos: TIOGUANINE|

Experimental

NA

Not indicated

Principios Activos: CYTARABINE|

Experimental

NA

Not indicated

Principios Activos: PREDNISOLONE|

Experimental

Sin resultados

LBL 2018 - International cooperative treatment protocol for children and adolescents with lymphoblastic lymphoma

State	Type of participants	Age Ranges
Not initiated	Incapable subjects of giving consent , Population especially vulnerable , Patient	Teens , Children , Infants and preschool
Gender	Phases	Expected Participants
Both	Phase III	683

Information

Identifier

2017-001691-39

Investigated Disease

Lymphoblastic lymphoma

Scientific Title

LBL 2018 - International cooperative treatment protocol for children and adolescents with lymphoblastic lymphoma

Rationale

Non-Hodgkin lymphoma (NHL) is the fourth most common type of malignancy in children and adolescents. Lymphoblastic lymphoma (LBL) accounts for about 25-35% of NHL in childhood and adolescence. About 75-80% of patients are diagnosed with a T-cell lymphoblastic lymphoma (T-LBL) and 20-25% with a precursor B-cell lymphoblastic lymphoma (pB-LBL).^{1,2} Both LBL subtypes are treated according to the same treatment strategy. LBL share morphological, immunophenotypic and clinical characteristics with acute lymphoblastic leukemia (ALL).

Although the 5-year event-free-survival and overall survival for pediatric LBL patients substantially increased during the last decades, the prognosis of relapsed patients remains poor. On the other hand the intensive treatment regimens are accompanied by high toxicity with considerable mortality and morbidity.

Main Objective

The primary objective of the first randomized question (R1) open for all LBL patients (pts) of the core study cohort, is to evaluate whether the cumulative incidence of relapses in the central nervous system can be decreased by

substituting prednisone (60 mg/m²/d for 21 days plus a 9 day tapering) (standard arm, SA) by dexamethasone (10 mg/m²/d for 14 days without tapering) (experimental arm, EA) in induction therapy. The primary objective of the second randomized question (R2) open for high-risk pts of the core study cohort, is to test whether the probability of pEFS can be improved by an intensified treatment arm (EA) compared to the standard treatment arm (SA). In the EA pts receive 2 additional doses of PEG asparaginase during protocol Ib* and an intensified protocol M consisting of one course for high-risk (HR) ALL (HR-1 ζ), followed by one standard high-dose methotrexate (MTX) course, followed by another intense course for HR ALL (HR-2 ζ) and a second standard high-dose MTX course.

Primary Endpoints

Primary endpoints of randomization 1:

For the randomized question 1 the cumulative incidence of relapse with involvement of the CNS (CNS-relapse, pCICR) is the primary endpoint. The time to relapse is the time from randomization to the first relapse or the date of last follow-up. Other events will be taken into account as competing events. CNS-relapse is defined as follows:

ζ ζ 5/ μ l nucleated cells in CSF and morphologically unequivocal evidence of lymphoblasts

ζ histologically proven LBL in cases of intracranial mass without evidence of blasts in CSF Primary endpoints of randomization 2

For the randomized question 2 the estimated probability of event-free survival (pEFS) is the primary endpoint. The pEFS is the time from randomization to the first event or date of last follow-up. The following occurrences are defined as an event

ζ non-response

ζ disease progression/relapse

ζ secondary malignancy

ζ death from any cause

Temporary moments of secondary assessment

Interim analysis:

- First randomization: intended to be performed after 3 years

- Second randomization: intended to be performed after 3 and 5 years

Final analysis:

- intended to be performed 3 years after randomization of the last patient

Secondary Objective

Here we aim to analyze:

ζ the pEFS and cumulative incidence of relapse/CNS-relapse as compared to study EURO-LB 02

ζ overall survival (pOS) defined as time from diagnosis to death of any cause or to date of last contact for patients alive as compared to study EURO-LB 02

ζ treatment related mortality in the randomized arms and compared to study EURO-LB 02

ζ adverse event and severe adverse event profile in specific protocol elements or randomized arms and during follow-up and compared to study EURO-LB 02

ζ feasibility and results of risk group stratification

ζ feasibility of minimal residual disease evaluation in children and adolescents with LBL

ζ identification of prognostic molecular markers for T-LBL which can be added to the risk group stratification system in a subsequent trial (PTEN mutations and deletions, PIK3CA, PIK3R1, KRAS, NRAS, chromosome 6q alterations, status of TRG locus and further molecular markers identified in the targeted panel of molecular markers for T-LBL).

Secondary Endpoints

The secondary endpoints of the trial LBL 2018 are the following

ζ survival (pOS) defined as time from diagnosis to death due to any cause or to the date of last contact for patients

alive

¿frequency of treatment-related toxicity and mortality overall and in specific protocol elements, randomized arms and during follow-up

¿frequency of adverse events of interest and severe adverse events overall

¿rate of evaluable patients for risk group stratification

¿cumulative incidence of relapses in association with molecular markers of the published genetic classifier in T-LBL patients and molecular markers identified in the targeted panel of molecular markers for T-LBL.

¿cumulative incidence of relapses in association with minimal residual disease results.

Temporary moments of secondary assessment

Final analysis: intended to be performed 3 years after randomization of the last patient

Inclusion criteria

Patients meeting the following criteria are eligible to the study (inclusion criteria):

¿newly diagnosed lymphoblastic lymphoma

¿age <18 years at diagnosis

¿patient enrolled in a participating center

¿written informed consent of patient (>14 years of age or according to local law and regulation) and parents to trial participation and transfer and processing of data

¿Willingness of patients and the investigator/pathologist to provide adequate slides/blocks for reference (molecular) pathology and international pathology panel and/or fresh or fresh frozen samples for genetic risk group stratification if these samples are available after standard diagnostic procedures

Exclusion criteria

Patients meeting the following criteria are not eligible to the study (exclusion criteria):

¿lymphoblastic lymphoma as secondary malignancy

¿non-lymphoma related relevant medical, psychiatric or social conditions incompatible with trial treatment including among others :

- prior organ transplant

- severe immunodeficiency

- demyelinating Charcot-Marie Tooth syndrome

- serious acute or chronic infections, such as HIV, VZV and tuberculosis

- urinary tract infection, cystitis, urinary outflow obstruction, severe renal impairment (creatinine clearance less than 20 ml/min)

- severe hepatic impairment (bilirubin >3 times ULN, transaminases >10 times ULN)

- myocardial insufficiency, severe arrhythmias

- ulcers of the oral cavity and known active gastrointestinal ulcer disease

- known hypersensitivity to any IMP and to any excipient ¿steroid pre-treatment with ¿ 1 mg/kg/d for more than two weeks during the last month before diagnosis

¿vaccination with live vaccines within 2 weeks before start of protocol Treatment

¿treatment started according to another protocol or pre-treatment with cytostatic drugs

¿participation in another clinical trial that interferes with the protocol, except NHL-BFM Registry 2012 and trials with different endpoints, involving aspects of supportive treatment, which can run parallel to LBL 2018 without influencing the outcome of this trial (e.g. trials on antiemetics, antibiotics, strategies for psychosocial support) ¿evidence of pregnancy or lactation period

¿sexually active adolescents not willing to use highly effective contraceptive method (pearl index < 1) until 12 months after end of cytostatic therapy

Calendar

(Last Update: 19/03/2019)

Authorization 12/03/2019	Start of Trial Not aported	First patient inclusion Not aported	Halted Not aported	Restarted Not aported
------------------------------------	--------------------------------------	---	------------------------------	---------------------------------

End of recruitment Not aported	Premature end (Spain) Not aported	Premature End (Global) Not aported	Trial end (Spain) Not aported	Trial end (Global) Not aported
--	---	--	---	--

Sponsor

University Hospital Münster Alemania

Albert-Schweitzer Campus 1, Gebäude D5 48149 Münster

Contact Person

Universitätsklinikum Münster - NHL-BFM study center

0049 251 8355696

0049 251 8343405

birgit.burkhardt@ukmuenster.de

Monetary support: Stiftung Deutsche Krebshilfe|

Sites

not initialized (12/03/2019)

HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DE VALENCIA

Valencia

VALENCIA

Pediatric Onco-hematology

not initialized (12/03/2019)

HOSPITAL INFANTIL UNIVERSITARIO NIÑO JESUS

Madrid

MADRID

Onco-hematology

not initialized (12/03/2019)

HOSPITAL UNIVERSITARI VALL D'HEBRON

Barcelona

BARCELONA

Pediatric Onco-hematology

not initialized (12/03/2019)

HOSPITAL UNIVERSITARIO LA PAZ

Madrid

MADRID

Oncology-Hematology

not initialized (12/03/2019)

HOSPITAL UNIVERSITARIO Y POLITÉCNICO LA FE

Valencia

VALENCIA

Onco-hematology

Medication

NA
Not indicated

Active Principles: DEXAMETHASONE|

Experimental

NA
Not indicated

Active Principles: DOXORUBICIN|

Experimental

NA
Not indicated

Active Principles: METHOTREXATE|

Experimental

NA
Not indicated

Active Principles: METHOTREXATE|

Experimental

NA
Not indicated

Active Principles: CYCLOPHOSPHAMIDE|

Experimental

NA
Not indicated

Active Principles: CYTARABINE|

Experimental

NA
Not indicated

Active Principles: PREDNISONE|

Experimental

NA
Not indicated

Active Principles: PEGASPARGASE|

Experimental

NA
Not indicated

Active Principles: VINCRIStINE|

Experimental

NA
Not indicated

Active Principles: DAUNORUBICIN|

Experimental

NA
Not indicated

Active Principles: MERCAPTOPURINE|

Experimental

NA
Not indicated

Active Principles: IFOSFAMIDE|

Experimental

NA

Not indicated

Active Principles: METHOTREXATE|

Experimental

NA

Not indicated

Active Principles: VINDESINE|

Experimental

NA

Not indicated

Active Principles: TIOGUANINE|

Experimental

NA

Not indicated

Active Principles: CYTARABINE|

Experimental

NA

Not indicated

Active Principles: PREDNISOLONE|

Experimental

No results