

Internationale fase 3 studie bij kinderen met Philadelphia chromosoom positieve acute lymfatische leukemie (Ph+ ALL) waarin imatinib in combinatie met 2 verschillende chemotherapie armen wordt onderzocht

Gepubliceerd: 22-03-2018 Laatste bijgewerkt: 10-01-2025

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-515499-12-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Het primaire doel van het onderzoek is het verminderen van de therapie-gerelateerde toxiciteit en mortaliteit zonder dat de DFS...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON52698

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

EsPhALL2017/COGAALL1631

Aandoening

- Leukemieën

Synoniemen aandoening

bloedkanker, leukemie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Università di Milano - Bicocca

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: ALL, jongeren, kinderen, Philadelphia chromosoom

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Vergelijken van de Disease-Free Survival (DFS) van patiënten met SR Ph+ ALL, behandeld met continue toediening van imatinib gecombineerd met 1) HR COG-ALL chemotherapie schema of 2) intensievere EsPhALL chemotherapie schema.

Secundaire uitkomstmaten

- Vergelijken van de Disease-Free Survival (DFS) van patiënten met SR Ph+ en ABL-klasse fusiegen ALL, behandeld met continue toediening van imatinib gecombineerd met 1) HR COG-ALL chemotherapie schema of 2) intensievere EsPhALL chemotherapie schema.
- Bepalen van de haalbaarheid van toediening van imatinib na SCT in patiënten met HR Ph+ ALL
- Bepalen van de Event-Free Survival (EFS) van patiënten met HR Ph+ ALL, behandeld met EsPhALL chemotherapie, SCT in CR1 en post-SCT imatinib
- Vergelijken van het aantal Graad 3 of hoger infecties in patiënten met SR Ph+ ALL tussen de twee gerandomiseerde armen
- Evalueren van de EFS en de Overall Survival (OS) van alle eligible Ph+ ALL patiënten in de studie.
- Evalueren van de OS in SR Ph+ ALL patiënten

- Evalueren van de OS in HR Ph+ ALL patiënten
- Evalueren van de EFS en OS van alle eligible ABL-klasse ALL patiënten in de studie.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Ongeveer 3-5% van de kinderen met ALL hebben het Philadelphia chromosoom (Ph+ ALL). Patiënten met Ph+ ALL hadden een slechte prognose en kregen een allogene stamceltransplantatie (SCT) in eerste remissie (CR1). Studies van de COG en het Europese EsPhALL consortium hebben laten zien dat de meerderheid van de kinderen met Ph+ ALL effectief behandeld kan worden met een combinatie van een tyrosine kinase remmer (TKI) en chemotherapie zonder SCT in CR1. Echter de chemotherapie in deze studies was intensiever dan de standaard kuren die worden gebruikt bij kinderen met ALL zonder Philadelphia chromosoom. Hierdoor was er veel therapie-gerelateerde toxiciteit en mortaliteit te zien, evenals een verhoogd risico op late effecten.

B-ALL met ABL-klasse fusiegen anders dan BCR-ABL1 lijkt in biologisch opzicht op Ph+ ALL. Deze patiënten blijken een slechtere prognose te hebben. De meeste patiënten worden behandeld met hoog-risico chemotherapie en HSCT in CR1, met een groter risico op treatment-gerelateerde sterfte. Deze patiënten lijken goed te reageren op behandeling met TKI. Zij zouden dus baat kunnen hebben bij de behandeling die ook wordt gegeven bij Ph+ ALL.

Een vermindering van de treatment-gerelateerde toxiciteit, zonder een verslechtering van de ziektevrije overleving (Disease-Free Survival DFS), zou een belangrijke verbetering zijn voor beide patiëntengroepen.

Het EsPhALL 2017 / COG AALL1631 protocol is een samenwerking tussen de COG en EsPhALL.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-515499-12-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Het primaire doel van het onderzoek is het verminderen van de therapie-gerelateerde toxiciteit en mortaliteit zonder dat de DFS negatief beïnvloed wordt, in Ph+ ALL patiënten geclassificeerd als Standaard Risico (SR) gebaseerd op lage minimale restziekte (MRD) na 10-12 weken behandeling (na einde protocol IB).

Omdat er grote verschillen zijn in het gebruik van TKIs post-SCT in Ph+ ALL, wordt er in dit onderzoek daarnaast ook gekeken naar de haalbaarheid en

werkzaamheid van de toediening van imatinib post-SCT in HR Ph+ ALL patiënten. Tevens worden diverse prognostische biologische factoren en de prognostische waarde van MRD onderzocht.

Onderzoeksopzet

Patiënten starten met de standaard ALL behandeling. Vanaf dag 15 van inductie IA worden Ph+ ALL patiënten behandeld volgens het EsPhALL 2017 / COG AALL1631 protocol en beginnen met dagelijks imatinib naast de chemotherapie.

Na Inductie 1B (week 10-12) wordt de MRD bepaald door Immunoglobuline/T-cel receptor (IgH-TCR) PCR. Op basis daarvan worden patiënten geclassificeerd als Standaard Risico (SR; MRD $<5 \times 10^{-4}$) of Hoog Risico (HR; MRD $>5 \times 10^{-4}$).

SR patiënten worden na inductie IB gerandomiseerd voor één van twee chemotherapie schema*s:

1) De standaard arm: Het EsPhALL schema zoals gebruikt in het vorige EsPhALL protocol (Arm A), of

2) De experimentele arm: Een minder intensief schema, vergelijkbaar met de therapie uit de COG protocollen voor non-Ph+ ALL HR patiënten (Arm B).

In beide armen krijgen de patiënten imatinib totdat alle geplande chemotherapie gegeven is (totale behandeling duurt 2 jaar).

Voor HR patiënten (ca. 15-20% van de patiënten) is een SCT in CR1 nog steeds de beoogde behandeling. Zij krijgen na protocol IB 3 HR consolidatiekuren gecombineerd met imatinib zoals in het vorige EsPhALL protocol standaard gegeven werd, gevolgd door een SCT waarbij imatinib tijdelijk wordt onderbroken. Alle HR patiënten krijgen imatinib van dag +56 tot dag +365 post-SCT.

Onderzoeksproduct en/of interventie

SR patiënten: imatinib gecombineerd met 1) EsPhALL chemotherapie schema of 2) HR COG-ALL chemotherapie schema. HR patiënten: krijgen standaard imatinib in combinatie met chemotherapie pre-SCT en krijgen imatinib post-SCT (standaard, geen interventie)

Inschatting van belasting en risico

De behandeling in de inductie, de standaardarm in SR patiënten en de behandeling van HR patiënten wordt door de kinderoncologen van het Prinses Máxima Centrum gezien als de best available treatment. Er is geen verhoogd risico of belasting ten opzichte van de standaard behandeling met chemotherapie. In de experimentele arm in de SR groep wordt minder intensieve chemotherapie gegeven, dit kan leiden tot minder toxiciteit, maar kan ook leiden tot een verhoogde recidief kans. Imatinib is standaard onderdeel van de behandeling van kinderen met Ph+ ALL en wordt ook standaard gegeven post-SCT in

HR patiënten.

Contactpersonen

Publiek

Università di Milano - Bicocca

Piazza dell'Ateneo Nuovo 1
Milaan 20126
IT

Wetenschappelijk

Università di Milano - Bicocca

Piazza dell'Ateneo Nuovo 1
Milaan 20126
IT

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)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Inclusie in nationale ALL protocol voor inclusie in EsPhALL2017/COGAALL1631.

2. Leeftijd >1 jaar en <21 jaar bij diagnose ALL
3. Nieuw gediagnosticeerde ALL:
 - a. type B or T of gemend fenotype acute leukemie (MPAL, volgens 2016 WHO definitie) met aangetoonde BCR-ABL1 fusiegen
 - b. type B, met aangetoonde ABL-klasse fusiegen (in Nederland worden deze patiënten volgens een ander protocol behandeld, en dus niet geïnccludeerd in de EsPhALL2017/COGAALL1631 studie)
4. Eerdere therapie voor patiënten met BCR-ABL1 fusiegen:
 - Inductie therapie met vincristine, een corticosteroid, PEG-L-Asparaginase, met of zonder anthracycline, en/of andere standaard cytotoxische chemotherapie
 - Niet meer dan 14 dagen Inductie therapie vanaf eerste dosis vincristine
 - Niet meer dan 14 dagen toediening van imatinib
5. Eerdere therapie voor patiënten met ABL-klasse fusiegen:
 - Moet 4 of 5 weken Inductietherapie gekregen hebben
 - Mag gestart zijn met imatinib gedurende Inductie IA, tegelijk met of na de eerste vincristine toediening
6. ECOG Performance Status van 0, 1, of 2
7. Adequate leverfunctie
8. Adequate hartfunctie
9. Adequate nierfunctie

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Bekend met chronische myeloïde leukemie (CML) in het verleden
2. ALL na eerdere vorm van kanker behandeld met cytotoxische chemotherapie
3. Actieve, ongecontroleerde infectie of actieve systemische aandoening die bloeddrukverhogende ondersteuning of mechanische beademing vereist
4. Syndroom van Down
5. Zwangerschap
6. Borstvoeding
7. Sexueel actieve patiënten in de vruchtbare leeftijd die gedurende de protocolbehandeling geen geschikte voorbehoedmiddelen gebruiken
8. Patiënten met congenitaal lange QT syndroom, een verleden met ventriculaire aritmie of hartaandoening
9. Eerdere behandeling met dasatinib, of een BCR-ABL1 remmer anders dan imatinib

Onderzoekopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	09-11-2018
Aantal proefpersonen:	28
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Cerubidine
Generieke naam:	Daunorubicine
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Cyclofosfamide Sandoz
Generieke naam:	Cyclofosfamide
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Imatinib CF
Generieke naam:	Imatinib
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Methotrexaat Sandoz
Generieke naam:	Methotrexaat
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel

Merknaam: Vincristinesulfaat Pharmachemie
Generieke naam: Vincristine
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 22-03-2018
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 17-07-2018
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 24-06-2020
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 02-07-2020
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 25-03-2021
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 09-02-2022
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum:	11-03-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-07-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

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	CTIS2024-515499-12-00
EudraCT	EUCTR2017-000705-20-NL
ClinicalTrials.gov	NCT03007147
CCMO	NL64484.078.18