

Protocol ALL-11: Protocol voor diagnostiek en behandeling van kinderen en adolescenten (1-19 jaar) met Acute Lymfatische Leukemie.

Gepubliceerd: 13-07-2012 Laatste bijgewerkt: 15-05-2024

1. Verbeteren van de overleving in vergelijking met de eerdere protocollen van de SKION, in het bijzonder ALL-9 and ALL-10. Doelstelling is om therapie te verminderen voor een deel van de patiënten (TEL/AML1, Down syndroom, geïsoleerd slechte...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON47149

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

PROTOCOL ALL-11

Aandoening

- Leukemieën
- Lever- en galwegneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

bloedkanker, Leukemie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Stichting Kinderoncologie Nederland

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W,bedrijven;stichting Go4Children en KIKa fonds,Sanquin (leveren Ivlg als studiemediatie)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: adolescenten, ALL, behandeling, kinderen

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

1. Primaire eindpunten zijn overleving, EFS, CIR, dood in inductie, dood in remissie en toxiciteit.
2. Primaire eindpunt bij ASP studie is het aantal allergische reacties/silent inactivation; secundaire eindpunt is toxiciteit, EFS and survival.
3. Primaire eindpunt bij de IVIG studie is het aantal infectieuze episodes waarvoor de patienten opgenomen moeten worden in het ziekenhuis om antibiotica of anit-schimmelmedicatie te ontvangen.
4. Primaire eindpunt is het aantal patienten met een allergische reactie of silent inactivation op PEGasparaginase en die om deze reden een wijziging in behandeling kregen, switched tot Erwinase. Secundaire eindpunt is de gemiddelde cummulatieve dosering van PEGasparaginase die toegediend is aan patienten behandeld in de MR arm A in vergelijking met de historische controles van de ALL-10 MR study.

Secundaire uitkomstmaten

Niet van toepassing.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Sinds 1999 worden kinderen jonger dan 1 jaar met diagnose ALL behandeld met specifieke protocollen van de Interfant collaborative group. Patienten die positief zijn voor het Philadelphia chromosoom worden behandeld met specifieke protocollen gebaseerd op de bevindingen van de EsPhALL group sinds 2004.

Alle andere ALL patienten werden behandeld volgens het ALL-10 protocol dat startte in 2004. Het ALL11 protocol is gebaseerd op het ALL10 protocol. In deze behandeling zitten 3 verschillende stratificatie armen (standaard risico, medium risico en hoog risico) die verschillend zijn in intensiteit van behandeling. De factoren die gebruikt werden voor risico stratificatie in het ALL-10 protocol waren de aanwezigheid van t[4;11], een slechte respons op initiële therapie, als gemeten in het perifere bloed als response op prednison en één intrathecale dosis van methotrexate (MTX) na een week therapie (zgn. prednison respons), falen van inductie therapie na 33 dagen van combinatie chemotherapie en de minimale residuale ziekte als gemeten met PCR op day 33 and day 79. Het ALL-10 protocol was het eerste SKION protocol waar therapie stratificatie was gebruikt middels analyse van MRD. MRD wordt gebruikt omdat een eerdere studie heeft aangetoond dat MRD een sterke prognostische waarde heeft: patienten met lage MRD waarden (standard risk group) hadden een excellente outcome, patienten met hoge waarden MRD (high risk group) hadden een slechte outcome en patienten met gemiddelde MRD waarden (medium risk group) hadden een gemiddelde outcome.

In protocol ALL-11 worden diverse verbeteringen doorgevoerd naast het stellen van bovengenoemde gerandomiseerde vragen, Het gaat hier om aanpassingen in risico-classificatie, het langer behandelen van patienten met IKAROS-deleties, het aanpassen van stamceltransplantatie criteria, etc.

Doel van het onderzoek

1. Verbeteren van de overleving in vergelijking met de eerdere protocollen van de SKION, in het bijzonder ALL-9 and ALL-10.

Doelstelling is om therapie te verminderen voor een deel van de patienten (TEL/AML1, Down syndroom, geïsoleerd slechte prednison response), en intensivering van therapie voor IKZF1 gemuteerde patienten, vermindering van de cumulative dosis van anthracyclines, het niet geven van craniële bestraling en totale lichaamsbestraling en individualisering van asparaginase therapie voor alle patienten.

2. Zal een continu doseringsschema van Asparaginase leiden tot minder allergische reacties/inactivatie van Asparaginase dan het gebruikelijke discontinue doseringsschema van Asparaginase?

Patienten worden gerandomiseerd voor discontinue toediening van PEGasparaginase in IA (induction) en intensificatie van de Medium Risico group (standaard arm A) of om continue toediening van PEGasparaginase te ontvangen in IA, IB, M and intensificatie, (continuous arm B) met hetzelfde cummulative aantal doseringen van PEGasparaginase.

3. Zal profylactische toediening van intraveneuze immuunglobulines het aantal

infecties verminderen gedurende intensieve behandelingsfases?

Patienten worden gerandomiseerd in de inductie-fase en MR groep, om al dan niet profylactische immuunglobulines te ontvangen.

4. Individualisering van doseringsschemas van asparaginase door middel van therapeutische spiegelbepaling met als doel "silent inactivation" van asparaginase te detecteren, om allergische/anaphylactische reacties te voorkomen, op tijd te switchen naar een andere Asparaginase bereiding en om te hoge spiegels met te hoge toxiciteit te voorkomen.

Onderzoeksopzet

National multicenter open-label gerandomiseerde klinische trial (Fase III)

1) Stratificatie in risicogroepen, gebaseerd op risicofactoren.

Standaard risico (SR) groep:

- * MRD-negatief op TP1 (dag 33) en op TP2 (dag 79 voor de start van Protocol M) EN

- * geen CZS betrokkenheid of testis betrokkenheid bij diagnose EN

- * geen slechte prednison response op dag 8 EN

- * afwezigheid van enig HR criterium

Medium risico (MR) groep

- * onduidelijke/missende MRD resultaten of MRD-positiviteit op TP1 (dag 33) en/of op TP2 (dag 79 voor start protocol M), maar MRD level op dag 79 $< 10^{-3}$ EN

- * afwezigheid van enig HR criterium

Hoog Risico (HR) groep:

- * MRD level $> 10^{-3}$ of onbekend op TP1 en MRD level $> 10^{-3}$ op TP2, OF

- * aanwezigheid van t(4;11)(q11;q23) translocation of het corresponderende fusie gen MLL/AF4, OF

- * geen complete remission op dag 33

- * Note: kinderen met Down syndroom die aan de HR criteria voldoen, worden ingedeeld in de MR groep

2) Randomisations:

A. Leidt een continue toediening van Asparaginase tot minder allergische reaction/inactivation van Asparaginase dan de standaard non continue toediening van Asparaginase?

Patienten worden gerandomiseerd om noncontinu PEGasparaginase in IA (induction) en intensificatie van de Medium Risk groep (standaard arm A) of om continu PEGasparaginase in IA, IB, M en intensificatie te verkrijgen, (continuous arm B) met hetzelfde cumulatieve aantal doseeringen van PEGasparaginase.

B. Leidt een prophylactische toediening van intraveneuze immunoglobulines tot een reductie van het aantal infecties gedurende de intensieve behandel fase?

Patienten worden gerandomiseerd in de inductie en MR behandelgroep om al dan niet prophylactische toediening van immunoglobulines te verkrijgen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Twee randomisaties: 1) Zal een continu doseringsschema van Asparaginase leiden tot minder allergische reacties/inactivatie van Asparaginase dan het gebruikelijke discontinue doseringsschema van Asparaginase? Patienten worden gerandomiseerd voor discontinue toediening van PEGasparaginase in IA (induction) en intensificatie van de Medium Risico group (standaard arm A) of om continue toediening van PEGasparaginase te ontvangen in IA, IB, M and intensificatie, (continuous arm B) met hetzelfde cummulative aantal doseringen van PEGasparaginase. 2) Zal profylactische toediening van intraveneuze immuunglobulines het aantal infecties verminderen gedurende intensieve behandelingsfases? Patienten worden gerandomiseerd in de inductie-fase en Medium Risk groep, om al dan niet profylactische immuunglobulines te ontvangen.

Inschatting van belasting en risico

Met name in de immunoglobuline studie kan extra risico en belasting ontstaan gerelateerd aan de extra IVIg toedieningen. Deze studie beoogt echter het aantal infecties te reduceren, die met ernstige morbiditeit en mortaliteit gepaard kunnen gaan, wat ons inziens de extra belasting rechtvaardigt.

Contactpersonen

Publiek

Stichting Kinderoncologie Nederland

Heidelberglaan 25
Utrecht 3584 CS
NL

Wetenschappelijk

Stichting Kinderoncologie Nederland

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)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Nieuw gediagnostiseerde patienten met T- of precursor B ALL (patienten met Mature B-ALL zijn niet eligible)
2. Leeftijd tussen > 1 and < 19 years
3. Informed consent van ouders/verzorgers en patient (als 12 jaar of ouder)
4. Diagnose bevestigd door SKION laboratorium
5. Patient wordt behandeld binnen Kinderoncologisch centrum
6. Patient is > 3 maanden woonachtig in Nederland

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Leeftijd * 19 jaar bij diagnose
2. Leeftijd < 366 dagen bij diagnose (infant ALL)
3. Patienten met secundaire ALL
4. Patienten met mature B-ALL (immunologisch bevestigd of aanwezigheid van karyotype t(8;14), t(2;8), t(8;22) en fusieproduct als in B-ALL
5. Patienten met recidief ALL
6. Pre-existente contra-indicaties voor behandeling met (delen) protocol ALL11
7. Essentiële data ontbreken (in overleg met protocol Voorzitter)
8. Systemische behandeling met corticosteroiden en/of cytostatica in de 4-weken voorafgaand aan diagnose. Uitzondering is het gebruik van corticosteroiden als 'noodbehandeling'.
9. Patienten met Ph-positieve ALL (aanwezigheid t(9;22)(q34;q11) en/of aanwezigheid BCR-ABL fusietranscript). Deze patienten zullen behandeld worden volgens het EsPhALL protocol in de inductie, volgens de richtlijnen van het EsPhALL protocol.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	09-11-2012
Aantal proefpersonen:	770
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Nanogam 50 mg/ml, oplossing voor intraveneuze infusie
Generieke naam:	Humaan Immunoglobulinen
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Oncaspar
Generieke naam:	PEG-L-asparaginase

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-07-2012
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-10-2012
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-11-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-12-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-10-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-12-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-07-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-09-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-12-2016
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-03-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-03-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-10-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-11-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-09-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-10-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-04-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	27-03-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-02-2021
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

ID: 29675

Bron: Nationaal Trial Register

Titel:

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2012-000067-25-NL
CCMO	NL39400.078.12
OMON	NL-OMON29675