

LBL 2018 - Internationaal samenwerkingsprotocol voor kinderen en adolescenten met lymfoblastisch lymfoom

Gepubliceerd: 31-10-2019 Laatste bijgewerkt: 19-09-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-508101-24-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Het primaire doel van de eerste gerandomiseerde vraag (R1) die openstaat voor alle LBL-patiënten (pts) van de kern van het...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Hematopoëtische neoplasmata (excl. leukemieën en lymfomen)
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON54528

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

LBL 2018

Aandoening

- Hematopoëtische neoplasmata (excl. leukemieën en lymfomen)

Synoniemen aandoening

LBL, Lymfoblastisch lymfoom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: University Hospital Münster

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Adolescenten, Kinderen, Lymfoblastisch lymfoom

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- Randomisatie R1: cumulatieve incidentie van recidief met betrokkenheid van het centraal zenuwstelsel (CNS-recidief, pCICR). De tijd tot recidief is de tijd van randomisatie tot het 1e recidief of de datum van de laatste follow-up. Andere gebeurtenissen (non-respons, progressieve ziekte, recidief, tweede maligniteit of overlijden vóór en in CR) zullen als concurrerende events worden beschouwd.
- Randomisatie R2: geschatte waarschijnlijkheid van de event-free survival (pEFS). De pEFS is de tijd vanaf randomisatie tot het eerste event (non-respons, progressieve ziekte, recidief, tweede maligniteit of overlijden door welke oorzaak dan ook) of datum van laatste follow-up.

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire eindpunten van de LBL 2018 studie zijn de volgende:

- overleving (pOS) gedefinieerd als tijd van diagnose tot overlijden door iedere oorzaak of tot de datum van het laatste contact voor nog levende patiënten.
- frequentie van behandelingsgerelateerde toxiciteit en mortaliteit in het algemeen en in specifieke protocolelementen, gerandomiseerde armen en tijdens follow-up.
- frequentie van belang zijnde ongewenste voorvallen en ernstige ongewenste voorvallen in het geheel.
- aantal evalueerbare patiënten voor stratificatie van risicogroepen

- cumulatieve incidentie van relapses in associatie met moleculaire markers van de gepubliceerde genetische classificator (PTEN-mutaties en deleties, PIK3R1, PIK3CA, KRAS, NRAS, chromosoom 6q-veranderingen, status van TRG-locus) en targeted panel.
- cumulatieve incidentie van recidieven in combinatie met minimale restziektresultaten.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Non-Hodgkin-lymfoom (NHL) is het vierde meest voorkomende type maligniteit bij kinderen en adolescenten. Lymfoblastisch lymfoom (LBL) is goed voor ongeveer 25-35% van NHL in de kindertijd en adolescentie. Ongeveer 75-80% van de patiënten wordt gediagnosticeerd met een T-cel lymfoblastisch lymfoom (T-LBL) en 20-25% met een voorloper B-cel lymfoblastisch lymfoom (pB-LBL). Beide LBL-subtypen worden behandeld volgens dezelfde behandelingsstrategie. LBL delen morfologische, immunofenotypische en klinische kenmerken met acute lymfatische leukemie (ALL).

Hoewel de 5-jaars event-free-survival and overall survival voor pediatrische LBL-patiënten de afgelopen decennia aanzienlijk is toegenomen, blijft de prognose van recidiverende patiënten slecht. Aan de andere kant gaan de intensieve behandelingsregimes gepaard met hoge toxiciteit met aanzienlijke mortaliteit en morbiditeit.

De BFM-behandelingsstrategie voor lymfoblastisch lymfoom is gebaseerd op het behandelingsregime van het ALL-BFM-protocol. Het bestaat uit een inductie van 9 weken, een consolidatie van 8 weken en een re-inductiebehandeling van 7 weken gevolgd door een oraal onderhoud tot een totale therapieduur van 2 jaar. De beste resultaten werden behaald in de NHL-BFM 90 trial met pEFS van 90%.

De daaropvolgende EURO-LB 02 trial werd uitgevoerd door de European Inter-group Co-operation on childhood and adolescent NHL (eicnhi). Voor de EURO-LB 02 trial werd aanvaard dat het behandelingsregime van de NHL-BFM 90 trial zou dienen als de referentie-arm van het onderzoek.

Het 90% pEFS-percentages voor T-LBL dat werd getoond in de NHL-BFM 90 trial kon niet worden gerepliceerd, voornamelijk vanwege meer toxische sterfgevallen en CNS recidieven.

De conclusie van de internationale coöperatieve studie is dat dexamethason in inductie CNS recidieven effectiever kan voorkomen dan prednison, maar een hogere last van

toxiciteit geeft. Daarom is de duur van blootstelling aan dexamethason in dit onderzoek beperkt tot 14 dagen om het risico op toxiciteit te verminderen. Er werd besloten om prospectief te evalueren of een korte 14-daagse dexamethasonarm (experimentele arm) in vergelijking met standaard 21-daagse prednison (standaardarm) in de inductiefase la CNS recidieven kan verminderen. Er wordt overeengekomen dat prognostische parameters het meest dringend nodig zijn voor pediatrische LBL-patiënten om overbehandeling en daaropvolgende acute en langdurige toxiciteit te voorkomen, zoals b.v. osteonecrose bij patiënten met een laag risico. En aan de andere kant, zijn prognostische parameters die hoog risicopatiënten identificeren, die daaropvolgende intensivering van de behandeling mogelijk maken om vaak fatale recidieven te voorkomen, zeer gerechtvaardigd. Moleculaire studies en een internationale meta-analyse hebben geleid tot een nieuw stratificatiesysteem op basis van het mutatieprofiel van verschillende genen in (NOTCH1 en FBXW7) bij patiënten met T-LBL. Het doel van het introduceren van dit stratificatiesysteem parallel met de stratificatie volgens de CNS-status, het immunofenotype en het ziektestadium is het verbeteren van de pEFS en OS en het verminderen van het risico op CNS-gerelateerde recidieven bij pediatrische patiënten met LBL. Daarom wordt in dit onderzoek een nieuw stratificatiesysteem geïntroduceerd dat is gebaseerd op de NOTCH1- en FBXW7-mutatiestatus voor T-LBL en het ziektestadium voor pB-LBL. Bovendien profiteren patiënten met T-LBL op middellange termijn niet alleen van de voorgestelde risicogroep stratificatiesysteem met inbegrip van genetische markers, maar ook van de identificatie van potentiële aanvullende prognostische moleculaire markers die kunnen worden toegevoegd in vervolgstudies.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-508101-24-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Het primaire doel van de eerste gerandomiseerde vraag (R1) die openstaat voor alle LBL-patiënten (pts) van de kern van het studiecohort, is om te evalueren of de cumulatieve incidentie van recidieven in het centrale zenuwstelsel kan worden verlaagd door prednison te vervangen (60 mg/m²/d gedurende 21 dagen plus een tapering van 9 dagen) (standaardarm, SA) door dexamethason (10 mg/m²/d gedurende 14 dagen zonder tapering) (experimentele arm, EA) in inductietherapie. Het primaire doel van de tweede gerandomiseerde vraag (R2) open voor high-risk pts van de kern van het studiecohort, is te testen of de waarschijnlijkheid van pEFS kan worden verbeterd door een geïntensiveerde behandelingsarm (EA) in vergelijking met de standaard behandelingsarm (SA)). De EA pts ontvangen 2 extra doses PEG-asparaginase tijdens protocol Ib* en een geïntensiveerd protocol M bestaande uit één kuur voor hoog risico (HR) ALL (HR-1'), gevolgd door één standaard hoge dosis methotrexaat (MTX) kuur, gevolgd door nog een intensieve kuur voor HR ALL (HR-2') en een tweede standaard hoge dosis MTX-kuur.

Onderzoeksopzet

Internationale intergroep multicenter open-label gerandomiseerde, prospectieve klinische studie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

N.v.t.

Inschatting van belasting en risico

De primaire reden voor randomisatie 1 (prednison versus dexamethason) is het verminderen van het aantal terugvallen met betrokkenheid van het centraal zenuwstelsel. Inductie van dexamethason kan gepaard gaan met een verhoogd risico op behandelingsgerelateerde morbiditeit (infecties, hematologische toxiciteit, hepatische toxiciteit) en mortaliteit. Daarom is de duur van blootstelling aan dexamethason beperkt tot 14 dagen om het risico op toxiciteit te verminderen. De deelnemende groepen gaan ervan uit dat de potentiële voordelen van dexamethason in dit onderzoek opwegen tegen de potentiële risico's die aan studieparticipatie zijn verbonden.

De primaire reden voor randomisatie 2 met behandelintensificatie voor hoogrisicopatiënten met LBL via de introductie van ALLE hoogrisicocursussen in het geïntensiveerde protocol M is het verbeteren van de gebeurtenisvrije overleving en algehele overleving volgens de gevestigde ALL-BFM behandelstrategie voor hoge risicopatiënten. Vanwege de relevante toxiciteit van behandelplannen met 3 tot 6 opeenvolgende risicovolle kuren waargenomen bij ALL-patiënten met een hoog risico, is overeengekomen om 2 risicokuren in het protocol M te introduceren, maar om twee standaardkuren met hoge dosis methotrexaat van protocol M te behouden in de proef LBL 2018. Potentiële risico's zijn een toename van behandelingsgerelateerde morbiditeit en mortaliteit, evenals vertragingen in de behandeling. Verbetering van de overleving bij hoogrisicopatiënten zou echter de overweging van deze intensievere behandeling kunnen rechtvaardigen.

Een ander beoogd voordeel van de proef LBL 2018 met de prospectieve validatie van de nieuw geïntroduceerde stratificatie van de risicogroep is om de behandeling aan te passen aan het individuele risico op terugval. Op de middellange termijn kan dit een verdere verlaging van de behandelingsintensiteit mogelijk maken bij patiënten met een laag risico die de acute en langdurige toxiciteit bij deze patiënten verminderen.

Contactpersonen

Publiek

University Hospital Münster

Albert Schweitzer Campus 1
Münster 48149
DE

Wetenschappelijk

University Hospital Münster

Albert Schweitzer Campus 1
Münster 48149
DE

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)

Patiënten die aan de volgende criteria voldoen, komen in aanmerking voor het onderzoek (inclusiecriteria):

- nieuw gediagnosticeerd lymfoblastisch lymfoom
- leeftijd <18 jaar bij diagnose
- patiënt is ingeschreven in een deelnemend centrum

- schriftelijke geïnformeerde toestemming van de patiënt (> 14 jaar of volgens lokale wet- en regelgeving) en ouders voor participatie in de studie en overdracht en verwerking van gegevens
- Bereidheid van patiënten en de onderzoeker/patholoog om adequate slides/blocks ter beschikking te stellen voor referentie (moleculaire) pathologie en internationaal pathologiepanel en/of verse of vers ingevroren monsters voor genetische risicogroepstratificatie als deze monsters beschikbaar zijn na standaard diagnostische procedures

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Patiënten die aan de volgende criteria voldoen, komen niet in aanmerking voor het onderzoek (uitsluitingscriteria):

- lymfoblastisch lymfoom als secundaire maligniteit
- niet-lymfoom gerelateerde relevante medische, psychiatrische of sociale omstandigheden die onverenigbaar zijn met een onderzoeksbehandeling, waaronder onder andere:
 - voorafgaande orgaantransplantatie
 - ernstige immunodeficiëntie
 - demyelinisatie van het syndroom van Charcot-Marie-Tooth
 - ernstige acute of chronische infecties, zoals HIV, VZV en tuberculose
 - urineweginfectie, cystitis, urinaire uitstroomobstructie, ernstig nierinsufficiëntie (bijv. creatinineklaring minder dan 20 ml/min)
 - ernstige leverinsufficiëntie (bilirubine > 3 maal ULN, transaminasen > 10 keer ULN)
 - myocardiële insufficiëntie, ernstige aritmieën
 - zweren in de mondholte en bekende actieve gastro-intestinale ulcera ziekte
 - bekende overgevoeligheid voor een IMP en een excipiënt (vermeld in rubriek 6.1 van de betreffende SPC)
- steroïde-voorbehandeling met ≥ 1 mg/kg/dag gedurende de laatste maand vóór de diagnose gedurende meer dan twee weken
- vaccinatie met levende vaccins binnen 2 weken vóór aanvang van de protocolbehandeling
- behandeling gestart volgens een ander protocol of voorbehandeling met cytostatica (behalve INITIELE NOODGEVALLEN, zie pagina 73)
- deelname aan een andere klinische studie die interfereert met het protocol, behalve NHL-BFM Registry 2012 en trials met verschillende eindpunten, met aspecten van ondersteunende behandeling, die parallel kan lopen met LBL 2018 zonder de uitkomst van deze studie te beïnvloeden (bijv. trials over anti-emetica, antibiotica, strategieën voor psychosociale ondersteuning)
- bewijs van zwangerschap of borstvoeding
- seksueel actieve adolescenten die niet bereid zijn om een **zeer effectieve anticonceptiemethode (pearlindex <1) te gebruiken tot 12 maanden na het einde

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 gestart
(Verwachte) startdatum:	24-06-2021
Aantal proefpersonen:	42
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
Generieke naam:	Cyclofosfamide
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Cytarabine
Generieke naam:	Cytarabine
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

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

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-10-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-01-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-02-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-03-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-01-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 28-02-2023

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	CTIS2023-508101-24-00
EudraCT	EUCTR2017-001691-39-NL
CCMO	NL67395.078.19