

Allogene Stamcel Transplantatie (SCT) voor kinderen en adolescenten met Acute Lymfatische Leukemie (ALL)

Gepubliceerd: 08-07-2014 Laatste bijgewerkt: 10-01-2025

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-512657-24-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Stratum 1:Aantonen dat conditionering met Flu/Thio/ivBu zonder totale lichaams bestraling (TBI) leidt tot even goede...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON54836

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ALL SCTped 2012 FORUM

Aandoening

- Leukemieën

Synoniemen aandoening

bloedkanker, leukemie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: St, Anna Kinderkrebbsforschung

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: conditionering, kinderen, leukemie, SCT

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Stratum 1: Overall Survival (OS)

Stratum 2: Event Free Survival (EFS)

Secundaire uitkomstmaten

Stratum 1: Event Free Survival (EFS)

Stratum 2: Overall Survival (OS)

Stratum 1 en 2:

- Cumulatieve Incidentie van aan behandeling gerelateerde mortaliteit (TRM)
- Cumulatieve Incidentie van terugval
- Acute en late bijwerkingen
- Acute Graft versus Host Disease (aGVHD) en chronische GVHD (cGVHD)
- Secondaire maligniteiten

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Patiënten met hoog risico acute lymfatische leukemie (ALL) of een terugval na ALL hebben een slechte prognose. Voor deze patiënten is intensieve behandeling noodzakelijk wanneer zij remissie hebben bereikt door middel van multimodale chemotherapie. Allogene hematopoïetische stamcel transplantatie (HSCT) kan op een effectieve manier zorgen voor immunologische antileukemische controle voor patiënten met ALL door het graft-versus-leukemie effect (GvL), maar aan behandeling gerelateerde mortaliteit (TRM), morbiditeit en late effecten blijven ernstige nadelen van deze behandeling.

In het laatste decennium is het korte termijn resultaat van allogene HSCT bij kinderen met ALL verbeterd, dankzij het gebruik van donor stamcellen, die beter gematcht zijn door HLA-typering (Human leukocyte antigen). Dit heeft minder ernstige gevallen van graft vs host disease (GvHD) en betere supportive care tot gevolg. Toch blijft het risico op levenslange complicaties bij alle kinderen bestaan.

Bovendien krijgt de groep patiënten waarvoor geen HLA passende donor kan worden gevonden nog steeds te maken met een hoog risico op levensbedreigende complicaties ten gevolge van de transplantatie. Daarom onderzoekt deze studie of kinderen met een indicatie voor allogene HSCT baat kunnen hebben bij het weglaten van bestraling en of kinderen zonder identieke donor een succesvolle transplantatie kunnen ondergaan met stamcellen van alternatieve donors.

Update 21-05-2019: Interim analyse van deze studie heeft aangetoond dat patiënten behandeld met TBI/VP16 een superieure EFS en OS hebben. Sindsdien is de randomisatie gesloten. TB/VP16 is sindsdien de standaard behandeling in Nederland.

Totale Lichaams Bestraling (TBI): al tientallen jaren is TBI de meest toegepaste procedure voor myeloablatieve en immunoablatieve conditionering voorafgaand aan HSCT bij patiënten met ALL. De meeste centra gebruiken gefractioneerde TBI om acute bijwerkingen, zoals misselijkheid en braken en late effecten, zoals staar te verminderen. Bescherming van de longen wordt ook op grote schaal toegepast om ernstige niet-infectueuze pneumonitis te voorkomen. In Europa worden kinderen onder 2 jaar in de meeste centra niet bestraald vanwege de schadelijke effecten op het zich ontwikkelende brein. Toch is de grootste belasting voor kinderen, die TBI hebben ondergaan, het risico op secundaire maligniteiten, groeivertraging (vooral wanneer er bestraald is voor de leeftijd van 10 jaar) en onvruchtbaarheid (meest voorkomend na bestraling tijdens of na de puberteit). Tot op heden is niet aangetoond dat TBI als conditionering voor ALL op de kinderleeftijd vervangen kan worden door chemotherapie.

Etoposide (VP16): voor veel behandelaars was de standaard chemotherapie conditionering cyclophosphamide in combinatie met TBI. Dopfer et al. en de recent BFM- en BFM internationale onderzoeken hebben betere resultaten aangetoond met conditionering bestaande uit TBI/VP16. Daarom is voor dit onderzoek conditionering met TBI/VP16 gekozen als standaard conditionering voor kinderen van 4 jaar en ouder.

Ook in Nederland is TBI/VP16 langdurig de voorbehandeling geweest bij allo HSCT bij kinderen.

Intraveneuze Busulfan (ivBU) bij kinderen:

IvBu is geregistreerd voor gebruik bij kinderen en is de meest gebruikte myeloablatieve chemoconditionering voor pediatrische HSCT bij niet kwaadaardige ziektes. Sinds het op de markt komen van ivBu is in verschillende onderzoeken

de veiligheid, de haalbaarheid en effectiviteit van engraftment vastgesteld bij kinderen met kwaadaardige en niet kwaadaardige ziektes. Sanz et al hebben hun ervaringen gepubliceerd over het gebruik van de combinatie van Busulfan, Fludarabine en Thiotepa bij patiënten met hematologische maligniteiten. De door hen gebruikte doseringen zijn de basis voor de doseringen in dit onderzoek.

Fludarabine (Flu):

Fludarabine, een purine met krachtige antitumor en immunosuppressieve werking, is een gangbare component van conditioneringsregimes voorafgaand aan allogene non-myeloablatieve HSCT bij kinderen. De immunosuppressieve eigenschappen bevorderen engraftment, de ontwikkeling van donor chimerisme en GvL effecten.

Thiotepa

Thiotepa is een bialkylerend hoog vetoplossend middel met zowel myeloablatieve als immunosuppressieve werking bij hematologische kwaadaardige ziektes. Het wordt in hoge doseringen gebruikt bij de behandeling van tumoren in het centrale zenuwstelsel. Tevens wordt het vaak gebruikt als een extra middel om engraftment na allogene transplantatie te bevorderen bij een groot aantal niet-kwaadaardige aandoeningen en ook ter bevordering van de antileukemische werking bij behandelregimes met TBI als basis. Zeer recent is door Sanz verslag gedaan van behandeling met een combinatie van Thiotepa met Busulfan en Fludarabine voor patiënten met maligniteiten.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-512657-24-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Stratum 1:

Aantonen dat conditionering met Flu/Thio/ivBu zonder totale lichaams bestraling (TBI) leidt tot even goede overlevingskansen in vergelijking met conditionering met TBI/Etoposide bij kinderen van 4 jaar en ouder na HSCT van een HLA (Human leucocyte antigen) identieke sibling donor (MSD) of een HLA gematchte donor (MD).

Update 21-05-2019; Randomisatie gerelateerde vraag afgerond in December 2018. Patiënten in actieve follow-up.

Update 21-05-2019: Stratum 1: Het verkennen van de impact van risicofactoren op de incidentie van adverse events van speciale interesse, op algehele overleving en event-vrije overleving in het gehele MSD/MD cohort

Stratum 2:

Verkennen van event free survival (EFS) na HSCT van HLA mismatched donors. Donors zijn mismatcht niet verwante donors (MMD), mismatcht navelstrengbloed of HLA haplo-identieke familieleden .

Onderzoeksopzet

Update 21-05-2019: Randomisatie gesloten. Deelnemers krijgen standaardbehandeling, registratie van behandeling, uitkomst, toxiciteit en late effecten.

De ALL SCTped 2012 FORUM studie is een internationale, multi-center, gerandomiseerde, gecontroleerde, prospectieve fase III studie voor therapie en therapie optimalisatie bij kinderen en adolescenten met ALL in complete remissie, die een indicatie hebben voor Allogene Hematopoïetische Stam Cel Transplantatie (HSCT) met een myeloablatief conditioneringsregime. De stratificatie en randomisatie van patiënten in eerste en volgende remissie volgens de diverse transplantatie methodes is afhankelijk van een indicatie voor allogene HSCT EN van de beschikbaarheid van een geschikte donor binnen de verschillende transplantatie centra.

Randomisatie wordt uitgevoerd door middel van de web-based studie database. Kinderen komen in aanmerking voor randomisatie (TBI of alleen chemotherapie) als is voldaan aan de volgende criteria:

- voldoet aan alle criteria voor studiedeelname, inclusief ondertekend informed consent voor randomisatie
- Leeftijd 48 maanden en ouder (jonger dan 48 maanden - alleen chemotherapie als conditionering)
- Donor is MSD of MD donor (MMD donor - alleen chemotherapie als conditionering)
- Blootstelling aan bestraling van de hersenen in het verleden met:
18Gy of minder indien meer dan 24 maanden geleden OF
12Gy of minder indien minder dan 24 maanden geleden
- Geen actieve ziekte van het centrale zenuwstelsel
- Geen extramedullaire ALL met een indicatie voor bestraling
- Geen trisomie 21

Wanneer de randomisatie geweigerd wordt, wordt de patiënt behandeld volgens de standard arm (i.e. TBI/VP16).

Onderzoeksproduct en/of interventie

In alle gevallen moet conditionering plaats vinden; het onderzoek richt zich op de wijze van conditionering.

Inschatting van belasting en risico

Acute en late bijwerkingen van bestraling in combinatie met Etoposide zijn uiteenlopend bij opgroeiende kinderen. Hieronder vallen ernstig dysfunctioneren of falen van organen ten gevolge van toxiciteit. Hoewel de transplantatie gerelateerde sterfte na allogene stamceltransplantatie (HSCT) in het laatste decennium is verminderd dankzij betere matching van de donor door middel van

Human Leucocyte Antigen (HLA) typing en de preventie en controle van infecties blijft de last van late complicaties nog steeds een bron van zorg. Groeivertraging, hormonale afwijkingen, onvruchtbaarheid en het risico op een andere vorm van kanker zijn bekende late effecten van bestraling bij kinderen. Daarentegen heeft tot nu toe geen enkele prospectief onderzoek dezelfde uitkomsten bij ALL op de kinderleeftijd laten zien, wanneer chemotherapie als conditionering voor HSCT werd gebruikt.

Daarom heeft dit onderzoek ten doel de doelmatigheid en efficiëntie van een combinaties van chemotherapie als conditionering (Fluradabine/Thiotepa met intraveneuze Busulfan) te vergelijken met de standaard conditionering (bestraling met Etoposide).

Mogelijke voordelen voor kinderen en adolescenten die niet bestraald worden, zijn minder ernstige acute orgaan toxiciteit vanwege verminderde ontstekingsprocessen, minder ernstige schade betreffende de geslachtshormonen en in het bijzonder een verminderd risico op secundaire maligniteiten. Het mogelijke risico voor patiënten die niet bestraald worden voor zeer agressieve leukemie is een terugkeer van de ziekte na HSCT. We gaan echter uit van immunologische ziekte controle door de donorcellen, omdat de meeste patiënten een transplantaat met behoud van T-cellen ontvangen. Bovendien bestaat de mogelijkheid om patiënten met een terugkeer van ALL na conditionering met chemotherapie alleen wel te bestralen voorafgaand aan de tweede transplantatie. Hoewel alle componenten van de conditionering met chemotherapie al jaren zijn gebruikt bij kinderen, die een HSCT moeten ondergaan, is de combinatie van Fluradabine, Thiotepa met intraveneuze Busulfan nog niet onderzocht in grotere trials voor kinderen met ALL. Daarom moeten de bijwerkingen zorgvuldig gevolgd worden.

Contactpersonen

Publiek

St, Anna Kinderkrebbsforschung

Zimmermanplatz 10
Wenen A-1090
AT

Wetenschappelijk

St, Anna Kinderkrebbsforschung

Zimmermanplatz 10
Wenen A-1090

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)

Patiënten met ALL (met uitzondering van mature B-ALL) die aan de volgende criteria voldoen:

- leeftijd ten tijde van diagnose ≤ 18 jaar of leeftijd ten tijde van HSCT ≤ 21 jaar.
- indicatie voor allogene HSCT
- complete remissie (CR) voorafgaand aan SCT
- schriftelijke toestemming van de ouders/voogd en indien van toepassing van de minderjarige patiënt zelf
- geen zwangerschap
- geen secundaire maligniteit
- geen eerdere HSCT
- HSCT wordt uitgevoerd in een deelnemend studiecentrum

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- patiënten die niet voldoen aan de inclusie criteria
- Non Hodgkin-Lymphomen
- het hele protocol of essentiële onderdelen worden afgewezen door hetzij de patiënt zelf hetzij door de wettelijke vertegenwoordigers

- geen toestemming wordt gegeven voor het bewaren en uitwisseling van anonieme medische gegevens voor onderzoeksdoeleinden
- ernstige bijkomende ziekte die behandeling volgens het protocol niet mogelijk maakt ter beoordeling van de onderzoeker (bijv. misvormingen, hartafwijkingen, metabolische ziekten)
- Karnofsky / Lansky score < 50%
- niet bereid of niet in staat tot het volgen van de onderzoeksprocedures

Onderzoekopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	12-10-2016
Aantal proefpersonen:	35
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Busilvex
Generieke naam:	Busulfan
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:	Etopophos 100mg poeder voor oplossing voor injectie
Generieke naam:	Etopophos
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Fludara
Generieke naam:	Fludarabine
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Tepadina
Generieke naam:	Thiotepa
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-07-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-08-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-02-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-02-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	26-04-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-06-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-06-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-07-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-01-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-02-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-03-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-03-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

(Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 19-05-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 10-03-2023

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 18-04-2023

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	CTIS2024-512657-24-00
EudraCT	EUCTR2012-003032-22-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01949129
CCMO	NL45280.078.13