

ALLTogether1: Protocol voor de behandeling van kinderen en jongvolwassenen (0-45 jaar) met nieuw gediagnosticeerde Acute Lymfatische Leukemie (ALL)

Gepubliceerd: 16-12-2019 Laatst bijgewerkt: 30-01-2025

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2022-501050-11-01 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Het doel van het onderzoek is het verbeteren van de overleving en van de kwaliteit van leven van kinderen en jongvolwassenen met...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON55098

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ALLTogether1

Aandoening

- Leukemieën

Synoniemen aandoening

acute lymfatische leukemie, bloed kanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Karolinska University Hospital

Overige ondersteuning: Amgen, Inotuzumab Ozogamicin wordt door Pfizer gratis geleverd voor de studie; 6-Tioguanine wordt door Nova laboratories gratis geleverd voor de studie; Blinatumomab wordt door Amgen gratis geleverd voor de studie. Analyses nodig voor de Therapeutic Drug Monitoring van Asparaginase worden vergoed door Servier., Nova laboratories, Pfizer, Servier

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: acute lymfatische leukemie, kinderen

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaat voor het gehele protocol is event-free overleving (EFS).

Primaire uitkomstmaat voor de gerandomiseerde interventies is ziekte-vrije overleving (DFS).

Primaire uitkomstmaat voor de DS studie is Complete MRD respons (MRD niet-detecteerbaar).

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire uitkomstmaten voor het gehele protocol:

- Overall survival (OS)
- Sterfte in inductie
- Resistente ziekte
- cumulatief aantal recidieven (ciR)
- sterfte in eerste complete remissie (ciDCR1)
- cumulatief aantal tweede maligniteiten (ciSMN)
- Behandelings gerelateerde sterfte (TRM)
- Ziekte gerelateerde sterfte (LSM)

- optreden van specifieke adverse events
- incidentie van allo-SCT in CR1 en CR2
- Kwaliteit van leven, gemeten met EQ5D vragenlijsten voor, tijdens en na therapie

Secundaire uitkomstmaten R1 en R2:

- Overall survival
- ciR, ciDCR1 and ciSMN
- incidentie van allo-SCT in CR1 en CR2
- Aantal Febriele neutropenie
- Aantal schimmelinfecties
- Aantal ernstige virale reactivaties (EBV, VZV, HSV and CMV) en mucositis
- Aantal SAEs
- Aantal dagen tussen start van de de-intensificatie fase en de start van de volgende behandelfase.
- Optreden van hartfalen of ernstige aritmie (CTCAE $\geq$ graad 3)
- Aantal ziekenhuis opname dagen gedurende de gerandomiseerde fase tot start volgende behandelfase
- Aantal dagen iv antibiotica
- Aantal dagen antischimmelmedicatie
- Aantal dagen pijnmedicatie en/of parenterale voeding
- Body-mass index bij einde behandeling en 5 jaar na einde behandeling

Secundaire uitkomstmaten R2:

- Optreden van VCR-neuropathie Graad ≥ 3 volgens PdL
- Aantal gemiste giften VCR
- Optreden van symptomatische osteonecrose

Secundaire uitkomstmaten R3-InO

- OS, CIR
- Optreden van CD22 negatieve recidieven
- Aantal en ernst SOS/VOD
- Aantal en ernst van overige lever toxiciteit (verhoogt AST/ALT graad > 3 en bilirubine graad > 3)
- Aantal en ernst van infecties CTCAE graad > 3
- Aantal en duur van B-cel depletie, uitgedrukt in immunoglobuline levels/IV immunoglobuline toediening
- Mate van CD22 expressie op leukemische cellen in beenmerg samples bij diagnose en op TP2 (dat 71).

Secundaire uitkomstmaten DS:

- OS, CIR
- sterfte in CR1
- aantal tweede maligniteiten
- aantal CD19 negatieve recidieven
- EFS
- aantal Blina-refractaire ziekte

- aantal therapie falen

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Acute Lymfatische Leukemie (ALL) is de meest voorkomende kinderoncologische aandoening, met een incidentie van ongeveer 100 kinderen per jaar in Nederland.

De incidentie bij volwassenen is ongeveer een derde van de incidentie bij kinderen, de ziekte komt dus relatief vaker voor bij kinderen.

De behandeling van ALL is de afgelopen tijd sterk verbeterd, door de ontwikkeling van risico-gestratificeerde behandeling.

Belangrijkste problemen die volgens de deelnemende studiegroepen dienen te worden aangepakt zijn:

1) Genezing van de laatste 10% van de kinderen en 20-30% van de volwassenen die nog steeds overlijden ten gevolge van ALL:

De ontwikkeling van klinische en genetische risicofactoren en sterke verbetering van de bepaling van vroege respons op de behandeling door het meten van minimale restziekte (MRD) hebben de risico stratificatie en de daarop aangepaste behandelingen sterk verbeterd. Dit heeft tot gevolg gehad dat:

- echt resistente ziekte, die op geen enkele behandeling reageert, zeer zeldzaam is geworden bij kinderen en volwassenen met ALL;
- verdere intensificatie van de behandeling waarschijnlijk weinig verbetering zal geven in de uitkomsten; vermindering van het aantal recidieven betekent namelijk ook een toename van het aantal ongewenste effecten gerelateerd aan de behandeling, overlijden in eerste complete remissie, en tweede maligniteiten.

2) Over-behandeling:

Als de resultaten van de verschillende behandelingen gedurende lange tijd met elkaar vergeleken worden, wordt duidelijk dat een substantieel deel van de patiënten over-behandeld wordt. Dit heeft een aantal ernstige consequenties:

- toename van het aantal toxische doden
- ernstige lange termijn effecten bij de groep overlevers, die de levensverwachting en kwaliteit van leven sterk beïnvloeden;
- secundaire tumoren.

3) Identificatie van nieuwe biologische sub-groepen, waarvoor nieuwe targets voor therapie gevonden kunnen worden.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2022-501050-11-01 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Het doel van het onderzoek is het verbeteren van de overleving en van de kwaliteit van leven van kinderen en jongvolwassenen met ALL.

Onderzoeksopzet

Het ALLTogether behandelprotocol is een internationale multi-center prospectieve, open label fase III studie, met verschillende gerandomiseerde onderdelen en interventies.

Onderzoeksproduct en/of interventie

- R1: het medicijn Doxorubicine wordt weggelaten uit de Delayed Intensification kuur van de SR behandeling. - R2: het medicijn Doxorubicine wordt weggelaten uit de Delayed Intensification kuur, of Vincristine/Dexamethason worden weggelaten uit de onderhoudskuur van de IR-low behandeling. - R3: de medicijnen Inotuzumab Ozogamicin (InO arm) of 6 Tioguanine (TEAM arm) worden toegevoegd aan de standaard Onderhoudskuur van de IR-high behandeling. - TKI studie: toevoegen van het medicijn Imatinib in ABL-class fusion positieve ALL aan de standaard behandeling; afname van extra beenmerg en bloed tijdens standaard afnames. - DS studie: 2 consolidatiekuren worden vervangen door 2 kuren met Blinatumomab in de IR/HR behandeling van patiënten met Down Syndroom - vragenlijsten over kwaliteit van leven. - Onderzoek naar Asparaginase topspiegels: afname van extra bloed tijdens standaard bloedafnames. - CSF-FLOW onderzoek: afname van extra liquor tijdens standaard liquor afnames. - Extra MRD onderzoek: eenmalig afname van extra beenmerg aan het einde van de Consolidatie, tijdens standaard BM afname. - Maintenance, TDM MTX/6MP: tijdens onderhoudsbehandeling elke 1-3 maanden afname van extra bloed tijdens standaard bloedafnames. - Brain studie: doen van een aantal computerspelletjes na beëindiging van de behandeling, ter evaluatie van het cognitief functioneren

Inschatting van belasting en risico

Het ALLTogether1 protocol is ontwikkeld door een consortium van studiegroepen uit 14 verschillende Europese landen. De behandeling volgens dit protocol is de standaard behandeling voor kinderen en jong volwassenen met ALL in deze Europese landen. In Nederland worden kinderen van 0 t/m 18 jaar volgens dit protocol behandeld in het Prinses Máxima Centrum. Patiënten van 19 t/m 25 jaar zullen in het UMC Utrecht volgens dit protocol behandeld worden.

De belangrijkste risico's zijn standaard in een (kinder)oncologische behandeling, de afnames van extra bloed/beenmerg/liquor tijdens de standaard afnames geeft geen extra risico voor de deelnemers. Extra bloed wordt afgenomen uit de reeds aanwezige PAC wanneer deze al is aangeprikt voor een standaard bloedafname, deelnemers hoeven niet extra geprikt te worden.

In R1 en R2 betreft het het risico van een verminderde therapie.

In R3 betreft het extra risico met name de bijwerkingen van inotuzumab ozogamicine of 6-tioguanine, inclusief tot op heden onbekende bijwerkingen. Zie hiervoor ook het InO subprotocol (hfdst 13-Structured Risk Analysis), en het TEAM subprotocol.

In de TKI studie betreft het extra risico met name de bijwerkingen van Imatinib.
In de DS studie betreft het extra risico met name de bijwerkingen van
Blinatumomab.

Contactpersonen

Publiek

Karolinska University Hospital

Tomtebodavägen 18 A
Stockholm 17177
SE

Wetenschappelijk

Karolinska University Hospital

Tomtebodavägen 18 A
Stockholm 17177
SE

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)

Pasgeborenen

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Patiënten met nieuw gediagnosticeerde T-cel of precursor B-cel ALL
2. Leeftijd bij diagnose > 0 dagen en <46 jaar.
3. Patiënten met oppervlakte IG negatieve BCP-ALL en een IG::MYC herschikking, tenzij ze een concurrerende BCL2/6 herschikking hebben. T-ALL patiënten met MYC translocaties.
4. Toestemmingsformulier getekend door ouders/verzorgers en/of patiënt voordat een studie-specifieke handeling wordt uitgevoerd
5. Diagnose ALL moet bevestigd worden door een gecertificeerd laboratorium in een deelnemend kinderoncologisch centrum of centrum voor volwassen hematologie
6. De patiënt moet behandeld worden in een deelnemend kinderoncologisch centrum of centrum voor volwassen hematologie. Sommige gedeelten van de behandeling en follow up mogen ook plaatsvinden in een shared care centrum onder supervisie van een studie centrum
7. De patiënt moet een permanent inwoner zijn van één van de deelnemende landen, of de intentie hebben zich daar te vestigen
8. Negatieve zwangerschapstest bij alle vrouwelijke patiënten in de vruchtbare leeftijd binnen 2 weken voor start van de behandeling

Aanvullende inclusie criteria voor elke interventie/randomisatie, zie verder protocol.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Leeftijd <365 dagen bij diagnose met KMT2A-rearranged (KMT2A-r) BCP ALL (gedocumenteerde aanwezigheid van een KMT2A-split door FISH en/of een KMT2A-transcript). Deze patiënten worden overgeplaatst naar een toepasselijke studie voor KMT2A-r BCP infant ALL, indien beschikbaar.
2. Leeftijd >45 jaar bij diagnose (vanaf de 46ste verjaardag en verder).
3. Eerder maligne aandoening. Patiënten met in het verleden huidkanker (met uitzondering van melanoom) waarvoor alleen lokale behandeling zijn wel eligible
4. Recidief ALL
5. Mature B-cel ALL, op basis van translocatie van t(8;14)(q24;q32), t(2;8)(p12;q24) of t(8;22)(q24;q11), met betrokkenheid van het MYC gen en breekpunt als in mature B-NHL/ALL, of patiënten met een IG::MYC en een concurrerende BCL2/6 herschikking.
6. Ph+ ALL
7. Eerder bekend met een syndroom gevoelig voor het ontwikkelen van ALL (bijv. Li-Fraumeni syndroom, ETV6 mutatie), met uitzondering van Down Syndroom. Verkenning van dergelijke ALL syndromen is niet verplicht en patiënten waarbij nieuwe germline mutaties (index gevallen) worden gevonden tijdens genetisch

onderzoek blijven in de studie.

8. Behandeling met systemische corticosteroïden gedurende meer dan een week en/of een chemotherapeutisch middel gedurende de 4 weken voor diagnose

9. Reeds bestaande contra-indicaties voor behandeling volgens (delen van) het ALLTogether protocol

10. Ziekte of aandoening die interfereert met de studiedeelname volgens het ALLTogether protocol , of met de mogelijkheid van de patiënt om de studieprocedures te ondergaan

11. Zwangerschap op het moment van diagnose

12. Patiënten die seksueel actief zijn en geen adequate voorbehoedsmiddelen gebruiken

13. Patiënten die borstvoeding geven op het moment van diagnose

14. Ontbreken van essentiële gegevens

Aanvullende exclusie criteria voor elke interventie/randomisatie, zie verder protocol.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	14-07-2020
Aantal proefpersonen:	565
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
--------	--------------

Merknaam:	Besponsa
Generieke naam:	inotuzumab ozogamicine
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Dexamethason
Generieke naam:	Dexamethason
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Doxorubine
Generieke naam:	Doxorubicine
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	methotrexaat
Generieke naam:	methotrexaat
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Vincristine
Generieke naam:	Vincristine
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-12-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-05-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-07-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	

Datum:	30-09-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-10-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-11-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-12-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-02-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-03-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-03-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-06-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-09-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	

Datum:	18-12-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-06-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-12-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-12-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-08-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-01-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec

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	CTIS2022-501050-11-01
EudraCT	EUCTR2018-001795-38-NL
ClinicalTrials.gov	NCT04307576
CCMO	NL71370.041.19