

Ibritumomab gevolgd door een niet-myeloablatieve, gedeeltelijk T cel gedepleteerde allogene stamceltransplantatie en immuunmodulatie met lenalidomide en DLI in patiënten met relapse diffuus grootcellig B cel Non-Hodgkin lymfoom

Gepubliceerd: 04-08-2011 Laatste bijgewerkt: 27-04-2024

Primaire doel: Het bepalen van de haalbaarheid (gemeten door de niet-relapse mortaliteit na 7 maanden) van het regime ibritumomab, gevolgd door een niet-myeloablatieve, deels T cel gedepleteerde allogene stamcel transplantatie en immuunmodulatie met...

Ethische beoordeling	Afgewezen
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Non-Hodgkin B-cel lymfomen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON36669

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

allogene stamceltransplantatie gevolgd door immuuntherapie bij DLBCL

Aandoening

- Non-Hodgkin B-cel lymfomen

Synoniemen aandoening

Diffuus grootcellig B cel lymfoom, lymfeklierkanker

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Utrecht

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: DLBCL, immuuntherapie, stamceltransplantatie, zevalin

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire doel:

Het bepalen van de haalbaarheid (gemeten door de niet-relapse mortaliteit na 7 maanden) van het regime ibritumomab, gevolgd door een niet-myeloablatieve, deels T cel gedepleteerde allogene stamcel transplantatie en immuunmodulatie met lenalidomide en DLI in patienten met relapse diffuus grootcellig B cel

Non-Hodgkins lymfoom

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire doelen:

Het bepalen van de haalbaarheid van het voorgestelde regime door meting van
Graft versus host ziekte

Het bepalen van de haalbaarheid van het voorgestelde regime door meting van
infecties * graad 3 volgens CTCAE 4.0.

Het bepalen van de haalbaarheid van het voorgestelde regime door meting van het
percentage graft falen

Het beschrijven van de progressie vrije en overall survival van patienten

Het uitzoeken van het effect van lenalidomide en DLI na T cel gedepleteerde

stamcel transplantatie op T en NK cellen

Het uitzoeken van relatie tussen verschillende subtypes van

DLBCL/immuunhistochemische markers en progressie vrije overleving/GvHD

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Diffuus grootcellig B-cel lymfoom

Diffuus grootcellig B-cel lymfoom (DLBCL) is het meest voorkomende subtype (30-40%) van het non-Hodgkin lymfoom met een incidentie van ongeveer 700 patiënten per jaar in Nederland. Het is een klinisch en biologisch heterogene ziekte. Op basis van genetische analyse worden verschillende subtypes erkend, zoals de geactiveerde B-cel-achtige (ABC) type en het centrum van Germinal B-cel-achtige type (GCB), met verschillende prognose. Cyclofosfamide, doxorubicine, vincristine, en prednison (CHOP) chemotherapie is al jaren de standaard van de behandeling sinds de jaren 1970 met een lange termijn overleving (OS) van ongeveer 40%. Toevoeging van rituximab, een monoklonaal antilichaam tegen de B-cel transmembraan eiwit CD20, met CHOP (R-CHOP), gaf een verbetering van de algehele overleving met 10 tot 15%. Nog steeds een aanzienlijk aantal patiënten zal niet worden genezen door eerste en tweede lijnsbehandeling.

Autologe stamceltransplantatie

Behandeling van een eerste relapse na hoge dosis chemotherapie gevolgd door autologe stamceltransplantatie (ASCT) kan bij 45% van de patienten nog steeds tot curatie lijden. De succeskans van deze salvage therapie bleek echter veel lager, slechts 23%, bij patiënten die reeds in eerste lijn behandeld zijn met rituximab. Dit suggereert dat de verbetering van de genezing door de toevoeging van rituximab in de eerste lijn heeft geresulteerd in het feit dat patiënten bij een recidief meer chemotherapie-resistente ziekte hebben. Daarmee is het lastiger om een tweede remissie te bereiken. Afgezien van het gebruik van ASCT bij relapse zijn er patiënten met ongunstige prognostische kenmerken die zijn opgenomen in meer agressieve behandelingsprotocollen met upfront autologe stamceltransplantatie. Voor patiënten die een recidief hebben na autologe stamceltransplantatie is er slechts palliatie mogelijk, met-in het beste geval een korte respons. De mediane overleving bij recidief na autologe stamceltransplantatie is tussen de 3 en 4 maanden.

Allogene stamceltransplantatie (allogene SCT) is de enige potentieel curatieve optie na relapse na intensieve chemotherapie en autologe transplantatie voor DLBCL met behulp van het graft-versus-lymfoom effect. Vorige studies waarin gekeken werd naar allogene stamceltransplantatie toonde een verbetering van de

progressievrije en totale overleving in vergelijking met historische controles, maar ten koste van veel toxiciteit en sterfgevallen als gevolg van de behandeling (Non-relapse mortality (NRM)).

Dit is de eerste studie waarin radioimmunotherapie wordt gecombineerd met een T cel gedepleteerde niet-myeloablatieve stamceltransplantatie gevolgd door immunotherapie met donor lymfocyten infusie (DLI) en lenalidomide in DLBCL. Met dit nieuwe concept hopen we om de toxiciteit te verminderen door T-cel depletie, het aantal voortijdige relapsen te verminderen met ibritumomab, en verbetering van de progressievrije overleving (PFS) en algehele overleving te bewerkstelligen door het gebruik van immunotherapie met lenalidomide en vooraf geplande DLI. Bij deze studie wordt gekeken naar de haalbaarheid van het concept, en als het haalbaar blijkt zal dit concept worden uitgetest in een grotere multicenter gerandomiseerde fase III trial.

Doel van het onderzoek

Primaire doel:

Het bepalen van de haalbaarheid (gemeten door de niet-relapse mortaliteit na 7 maanden) van het regime ibritumomab, gevolgd door een niet-myeloablatieve, deels T cel gedepleteerde allogene stamcel transplantatie en immuunmodulatie met lenalidomide en DLI in patiënten met relapse diffuus grootcellig B cel Non-Hodgkins lymfoom

Secundaire doelen:

Het bepalen van de haalbaarheid van het voorgestelde regime door meting van Graft versus host ziekte

Het bepalen van de haalbaarheid van het voorgestelde regime door meting van infecties * graad 3 volgens CTCAE 4.0.

Het bepalen van de haalbaarheid van het voorgestelde regime door meting van het percentage graft falen

Het beschrijven van de progressie vrije en overall survival van patiënten

Het uitzoeken van het effect van lenalidomide en DLI na T cel gedepleteerde stamcel transplantatie op T en NK cellen

Het uitzoeken van relatie tussen verschillende subtypes van

DLBCL/immuunhistochemische markers en progressie vrije overleving/GvHD

Onderzoeksopzet

De studie is een niet geblindeerde in 1 centrum plaatshebbende tweede fase studie waarin gekeken wordt naar haalbaarheid, met als eindpunt niet ziekte gerelateerde mortaliteit. Het is de eerste fase van een eerste fase van een one-stage Simon design. De verwachte patiëntenwerving voor deze studie is 1 patiënt per 2 maanden. Dus is de verwachte werving compleet binnen 24 maanden. Additionele tijd is nodig om de data te doen rijpen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Middel Dosis/dag toediening Dagen rituximab 250 mg/m² Intraveneus -14 Ibritumomab 0,4 mCi/kg Intraveneus -14 Cyclophosphamide 1200 mg/m² Intraveneus -5 -4,-3,-2 Fludarabine 30 mg/m² Intraveneus -5 -4,-3,-2 Ciclosporine 6 mg /kg in 2 dosis Oraal -1 (taper from wk 4, stop wk 8) Stam cel infusie CD3/CD19 gedepleteerd 5-10 x 10⁶ CD34 cellen Intraveneus day 0 Lenalidomide 10 mg, 21 dagen per 28 dagen Oraal Week 10 tot 30 DLI 0,5 x 10⁶ CD3 cellen/kg Intraveneus Week 18 In geval van een MUD donor wordt ATG toegevoegd

Inschatting van belasting en risico

In deze patiëntenpopulatie met een extreem sombere prognose wordt een potentieel curatieve therapie aangeboden. Patiënten hebben een risico op aan de behandeling gerelateerde sterfte, maar door het gebruik van T-cel depletie zal dit hopelijk minder zijn dan in eerdere gepubliceerde studies. (Tussen 21 en 32% na 2-4 jaar). Patiënten moeten vaak naar het ziekenhuis tijdens de studie, en zullen ook een aantal dagen worden opgenomen. Zij hebben een risico op GvHD en infecties ondermeer als gevolg van het gebruik van immunosuppressiva.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Heidelberglaan 100
3584 CX Utrecht
Nederland

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Heidelberglaan 100
3584 CX Utrecht
Nederland

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Relapse van een histologisch bevestigd CD20+ DLBCL de novo, na autologe stam cel transplantatie.

Ten minste partiele respons volgens de Cheson criteria na chemotherapie, voordat patienten aan het protocol deel kunnen nemen
leeftijd 18-65

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

folliculair lymfoom in voorgeschiedenis
primair cerebraal lymfoom of cerebrale localisatie

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Zal niet starten
Aantal proefpersonen:	10
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Generieke naam:	Somatische cellen allogeen
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Revlimid
Generieke naam:	Lenalidomide
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Zevalin
Generieke naam:	ibritumomab tiuxetan
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-08-2011
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Afgewezen	
Datum:	23-08-2011
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

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
EudraCT	EUCTR2010-022047-38-NL
CCMO	NL33249.000.11