

Een fase III studie naar lenalidomide onderhoudsbehandeling na debulking met gemcitabine of liposomaal doxorubicine +/- radiotherapie bij patienten met voortgeschreden stadia cutaan T-cel lymfoom die nog niet eerder zijn behandeld met intraveneuze chemotherapie.

Gepubliceerd: 09-04-2010 Laatste bijgewerkt: 02-05-2024

Bepalen of een onderhoudsbehandeling met Lenalidomide de progressie vrije overleving kan verlengen bij patienten met ver voortgeschreden stadia mycosis fungoides en Sezary syndroom die eerder niet zijn behandeld met intraveneuze chemotherapie...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Non-Hodgkin T-cel lymfomen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON38396

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Lenalidomide onderhoudsbehandeling bij patienten met cutaan T-cel lymfoom.

Aandoening

- Non-Hodgkin T-cel lymfomen
- Huidneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

Cutaan lymfoom, Mycosis Fungoides

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: European Organisation for Research in Treatment of Cancer (EORTC)

Overige ondersteuning: Celgene Corporation, EORTC

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Cutaan T-cel lymfoom, Fase III, Lenalidomide

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

Uitgebreidheid van de ziekte wordt elke 8 weken geevalueerd volgens de EORTC-ISCL criteria.

Het primaire (effectiviteit) eindpunt is de progressie vrije overleving.

Secundaire uitkomstmaten

Toxiciteit word geevalueerd als secundair eindpunt. Deze studie zal de International Common Terminology Criteria (CTCAE), version 4.0, gebruiken om de toxiciteit en bijwerkingen vast te leggen.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Primair cutane T-cel lymfomen (CTCL) zijn een heterogene en zeldzame groep lymfomen met een totale incidentie van 1-2/100.000 per jaar. Ongeveer 50% van de patienten met een CTCL wordt geclassificeerd als mycosis fungoides het meest voorkomende type CTCL. De meeste patienten met mycosis fungoides kennen een langzaam progressief beloop maar ver voortgeschreden stadia van de ziekte hebben een slechte prognose. Ook erythroderma mycosis fungoides patienten met variabele bloed-involvement en patienten met een Sezary syndroom hebben een

meer aggressief beloop.

Afhankelijk van de uitgebreidheid en stadium van de ziekte, de leeftijd en fysieke conditie van de patient, en bijkomende ziekten kan behandeling bestaan uit topische dan wel systemische therapie. Mogelijke topische behandelingen zijn onder andere glucosteroiden, retinoiden, Carmustine of HN2, systemische behandeling kan bestaan uit interferon alpha, orale re(x/t)inoiden, en lage doseringen methotrexaat of andere chemotherapeutica, hetzij als monotherapie dan wel als polychemotherapie. Deze behandelingen kunnen gecombineerd worden met lichttherapie, radiotherapie of fotofereze bij erythroderme patienten.

Als gevolg van de zeldzaamheid van mycosis fungoides en Sezary syndroom, zijn slechts enkele gerandomizeerde trials uitgevoerd. De behandeling van ver voortgeschreden stadia van deze ziekte is daarom grotendeels empirisch, of gebaseerd op kleine niet-gerandomizeerde, niet gecontroleerde studies. In patienten met ver voortgeschreden stadia van de ziekte induceert behandeling vaak slechts een partiele response of een slechts kort durende complete response waarbij al na enkele maanden nieuwe tumoren ontstaan. De prognose van deze patienten wordt hierbij steeds slechter. Recent ontwikkelde behandelingen zijn onder andere histon deacetylase inhibitors, proteosomische inhibitors, monoclonale antilichamen en lenalidomide.

Lenalidomide is gerelateerd aan thalidomide, en net als thalidomide heeft het immunomodulatorische en anti-angiogene eigenschappen die een antitumor en antimetastatisch effect kunnen sorteren. Lenalidomide is een sterkere regulator van de cellulaire immuniteit en cytokine responsen, terwijl het een beter klinisch risk-benefit profiel heeft dan thalidomide. In vroege fase II trials, leek Lenalidomide meer anti-tumor activiteit te hebben dan thalidomide. Het effect van Lenalidomide is bestudeerd in een aantal klinische trials, voornamelijk voor de indicatie multiple myeloma (MM), maar ook voor myelodysplastisch syndroom (MDS), lymfomen, ziekte van Crohn en solide tumoren. Alleen al voor multiple myeloom zijn meer dan 5,000 patienten met Lenalidomide behandeld.

Lenalidomide is geselecteerd voor deze studie omdat het activiteit liet zien in andere hematologische maligniteiten (multiple myeloma en 5q- myelodysplastisch syndroom), het redelijk wordt getolereerd, en in een open fase 2 trial met 25 CTCL patienten activiteit liet zien waarbij in 28% een partiele response werd bereikt. In die studie werd lenalidomide oraal poliklinisch voorgeschreven. De eerste 15 patienten kregen 25 mg dagelijks gedurende 21 dagen met 7 dagen rust in een 28-daagse cyclus, hetzelfde schema dat in de huidige studie wordt voorgesteld. De resterende 10 patienten in dat protocol begonnen met een dosis van 10 mg waarbij de dosis met stappen van 5 mg werd verhoogd tot de maximum getolereerde dosis met een maximum van 25 mg. De mediane leeftijd van de patienten was 60 jaar (range, 47-83) en de patienten kregen een mediaan van 6 eerdere behandelingen (range, 2-9). Achttien van de 25 patienten had een ver gevorderd stadium van de ziekte. Alle responsen werden gezien in de groep die begonnen was met 25 mg dd. Zeven patienten in deze studie bereikten een partiele response gedefinieerd als een Composite Assessment of Index Lesion Disease Severity ratio kleiner of gelijk aan 0.5, zonder nieuwe klinisch afwijkende lymfeklieren, geen progressie van bestaande klinisch afwijkende

lymfeklieren, en geen nieuwe huidtumoren. Bij de patienten waar een respons optrad was dit het geval na een mediaan van 9 cycli behandeling, met een mediane tijd tot de beste response van 6 maanden. Zeven patienten moesten de studie stoppen in verband met bijwerkingen. De meest voorkomende bijwerkingen waren anemie, vermoeidheid / malaise, branden van de huid, pruritis, diarrhea, en oedeem aan de onderbenen.

Deze prospectieve, multi-center studie zal het voordeel bepalen van onderhoudsbehandeling met lenalidomide bij deze moeilijk te behandelen groep patienten. Het belang van deze studie is dat de effectiviteit van een onderhoudsbehandeling geobjectiveerd zal worden. Mocht deze onderhoudsbehandeling inderdaad effectief zijn dan zal dit een aanwinst zijn bij de behandeling van deze moeilijk te behandelen groep patienten.

Doel van het onderzoek

Bepalen of een onderhoudsbehandeling met Lenalidomide de progressie vrije overleving kan verlengen bij patienten met ver voortgeschreden stadia mycosis fungoides en Sezary syndroom die eerder niet zijn behandeld met intraveneuze chemotherapie behalve de chemotherapie behorende bij de debulking stage. Patienten worden gerandomiseerd en krijgen wel of niet de onderhoudsbehandeling met Lenalidomide en tussen deze twee armen van de studie wordt de progressie vrije overleving vergeleken.

Onderzoeksopzet

Het onderzoek is als volgt opgebouwd:

1. Debulking

Alle patienten moeten een van de twee toegestane debulking behandelingen krijgen:

- * Gemcitabine op dag 1, 8, en 15 van een 28-daagse cyclus met een dosis van 1000 tot 1200 mg/m² intraveneus gedurende 30 minuten bij een totaal van vier cycli.

(of)

- * Liposomaal Doxorubicine gegeven op dag 1 en 15 van een 28-daagse cyclus met een dosis van 20 mg/m² intraveneus gedurende een uur met een totaal van vier cycli.

- * Locale laag-gedoseerde radio therapie mag gebruikt worden als onderdeel van het debulking behandeling om laesies te behandelen die niet reageren na drie cycli van debulking chemotherapie.

2. Onderhoudsbehandeling met Lenalidomide

De studie richt zich op de mogelijkheid om met onderhoudsbehandeling lenalidomide de response verkregen met de debulking behandeling te verlengen.

Arm 1: Observatie

Arm 2: Lenalidomide, 25mg po d1-21, q 28 dagen.

Behandeling met Lenalidomide wordt voortgezet tot progressie van de ziekte, toxiciteit van de behandeling, weigering van de patient om de studie voort te zetten of overlijden van de patient, of maximale behandelduur is bereikt.

Maximale behandel duur is 560 dagen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De onderzoekspopulatie gebruikt Lenalidomide. In het kader van de behandeling wordt routinematig bloed afgenomen om te controleren voor toxiciteit.

Inschatting van belasting en risico

Belasting van de patienten bestaat uit de polikliniekbezoeken, zwangerschapstests en bloedafnames.

Polikliniekbezoeken

De polikliniekbezoeken bestaan uit een bezoek voor starten van de behandeling (met complete work-up: lichamelijk onderzoek, anamnese, bepalen van WHO performance status, zwangerschapstest, bloedgetallen, bloed chemie, schildklierfunctie, 12 lead ECG, bepalen van uitgebreidheid van de ziekte), daarna elke 4 weken (bepalen om bijwerkingen), elke 8 weken (lichamelijk onderzoek, anamnese, bepalen van WHO performance status, zwangerschapstest, bloedgetallen, bloed chemie, bepalen van uitgebreidheid van de ziekte) en na afloop van de behandeling (complete work-up met: lichamelijk onderzoek, anamnese, bepalen van WHO performance status, zwangerschapstest, bloedgetallen, bloed chemie).

Zwangerschapstests

Voor elke cyclus en ook een keer na stoppen van de behandeling wordt een zwangerschapstest gedaan (geldt alleen voor lenalidomide arm)

Bloedafnames

Routine matig wordt bloed afgenomen op de volgende dagen:

Cyclus 1: dag 1,2,4,8,15, 22.

Cyclus 2: dag 1,8,15,22.

Cyclus 3: dag 1,15.

Cyclus 4 en alle daaropvolgende cycli: dag 1.

Risico's waaraan de patienten worden blootgesteld zijn de mogelijke bijwerkingen van Lenalidomide:

Bijwerkingen van elke ernst die bij 10% of meer van de patienten voorkomen:

- * Fatigue;
- * Anemie;

- * Neutropenie;
- * Thrombocytopenie;
- * Constipatie of infrequente of moeizame ontlasting;
- * Diarrhee of dunne/frequente ontlasting;
- * Misselijkheid;
- * Verlies van eetlust;
- * Rugpijn;
- * Gewrichtspijn;
- * Spierkrampen;
- * Zwelling van de armen en benen;
- * Problemen om in slaap te vallen en door te slapen;
- * Koorts;
- * Hoesten;
- * Kortademig of moeite om op adem te komen;
- * Bovenste luchtweginfectie;
- * Huiduitslag;
- * Jeuk en droge huid;
- * Krachtsverlies;
- * Duizelig;
- * Hoofdpijn.

Ernstige bijwerkingen die bij ongeveer 1% of meer van de patienten optreden en die niet hierboven al genoemd zijn:

- * Longembolie;
- * Diepe veneuze trombose;
- * Atriumfibrillatie;
- * Progressie van de ziekte die onderzocht wordt;
- * Pneumonie;
- * Sepsis;
- * Dehydratie;
- * Nierfalen.

Zelden zijn de volgende bijwerkingen gerapporteerd:

- * Angioedeem- een allergische huid reactie gekarakteriseerd door zwellingen van de huid en/of neusslijmvies, in de mond of van het maagdarmsstelsel.
- * Stevens-Johnson syndrome en toxische epidermale necrolyse- een ernstige huidreactie die begint als een uitslag op een plek en zich uitbreidt waarbij de oppervlakkige loslating van de huid ontstaat (hierbij kan de gehele huid loslaten).
- * Tumor lysis syndroom- metabole complicatie die kan ontstaan tijdens behandeling van een maligniteit. Deze complicatie wordt veroorzaakt door afbraakproducten van kankercellen die te gronde gaan en gaat gepaard met hyperkaliemie (hoog kalium), hyperfosfaatemie (hoog fosfor), hyperuricemie en hyperuricosemie (hoog urinezuur in bloed en urine) , hypocalcemie (laag calcium), en als gevolg hiervan acute nierbeschadiging door urinezuur en acute nierinsufficiëntie (nier schade).
- * Rhabdomyolysis, een ernstige complicatie waarbij destructie van spierweefsel

kan leiden tot een acute nierinsufficiëntie. Symptomen hierbij zijn onder andere donkere, rode, of cola kleurige urine en spierpijn, stijfheid, myalgia en spierzakte.

Mogelijk is er een licht verhoogd risico op het ontstaan van tweede maligniteiten.

Contactpersonen

Publiek

European Organisation for Research in Treatment of Cancer (EORTC)

E Mouonierlaan 83/11
Brussel 1200
BE

Wetenschappelijk

European Organisation for Research in Treatment of Cancer (EORTC)

E Mouonierlaan 83/11
Brussel 1200
BE

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)

Bij registratie

- * Ver voortgeschreden stadium mycosis fungoides (stage IIB-IV), of Sézary Syndrome.
- * Eerdere debulking behandeling met ofwel gemcitabine of liposomaal doxorubicin, resulterend in een complete of partiele respons zoals gedefinieerd in de "Evaluation criteria" van dit protocol. Bij registratie, geven patienten goedkeuring voor het verzamelen van deze pre/post debulking informatie.
- * Voor patienten met Sezary syndrome, moet het aantal Sezary cellen met tenminste 50 procent afnemen na debulking.; Alle patienten moeten een van de twee toegestane debulking behandelingen krijgen:
 - * Gemcitabine op dag 1, 8, en 15 van een 28-daagse cyclus met een dosis van 1000 tot 1200 mg/m² intraveneus gedurende 30 minuten bij een totaal van vier cycli.
 - (of)
 - * Liposomaal Doxorubicine gegeven op dag 1 en 15 van een 28-daagse cyclus met een dosis van 20 mg/m² intraveneus gedurende een uur met een totaal van vier cycli.
- * Locale laag-gedoseerde radio therapie mag gebruikt worden als onderdeel van het debulking behandeling om laesies te behandelen die niet reageren na drie cycli van debulking chemotherapie.
- * Andere medicatie mag niet deel uitmaken van de debulking behandeling. Gebruik van lage dosis corticosteroiden is als premedicatie toegestaan op basis van de inschatting van de behandelend onderzoeker.
- * Uitgebreidheid van de ziekte niet geschikt voor op de huid gerichte behandeling volgens de standaard van het locale instituut.
- * Patienten mogen niet eerder behandeld zijn met intraveneuze chemotherapie (behalve voor de toegestane debulking therapie, direct voor dit protocol gebruikt zoals hierboven beschreven).
- * Voor dit protocol worden naast antineoplastische cytotoxische medicatie ook de volgende medicamenten beschouwd als intraveneuze chemotherapie:
 - * Denileukin diftitox
 - * Antilichamen of antilichaam conjugaten
- * Leeftijd > 18 jaar.
- * WHO performance status 0-2.
- * Levensverwachting langer dan 12 maanden
- * Adequate orgaan functie:
 - * Cardiovasculaire status ≤ New York Heart Association (NYHA) categorie II.
 - * Hepatisch: Totaal Bilirubine ≤ 1.5 x UNL, alkaline phosphatase (ALP) ≤ 3 x UNL, alanine aminotransferase (ALT, SGPT) ≤ 3 x UNL, aspartate aminotransferase (AST, SGOT) ≤ 3 x UNL
 - * Renaal: Electrolyten inclusief natrium, kalium, chloor, ureum (allen creatinine < UNL, creatinine klaring ≥ 60 ml/min (gemeten of berekend volgens methode Cockcroft en Gault), urinezuur, fosfaat, calcium (allen * Hematologie: Hemoglobine ≥ 10 g/dl, absoluut aantal neutrofielen ≥ 1.5 x 10⁹/L, bloedplaatjes ≥ 60 x 10⁹ /L.
- * Thyroid test: vrij T4 en TSH antistollings behandeling (e.g. Vitamine K) om de International normalized ratio (INR) tussen de 2-3 te houden; * Afwezigheid van elke psychologische, familiale, sociologische of geografische conditie die potentieel compliance met het studie

protocol en follow-up schema hinderen; deze voorwaarden moeten met de patient worden besproken voor registratie in de trial.;

- * Vrouwen die zwanger kunne worden (gedefinieerd als elke vrouw tenzij ze aan ten minste een van de volgende voldoet: leeftijd ≥ 50 years en fysiologische amenorrheu gedurende ≥ 1 jaar {amenorrheu na oncologische therapie sluit mogelijkheid van een zwangerschap niet uit), premature ovarium falen bevestigd door een gynaecoloog, eerdere bilaterale salpingo-oophorectomy of hysterectomy, XY genotype, Turner syndrome of uterine agenesis.) en moeten;

- * Begrijpen dat de studie medicatie een verwacht teratogeen risico heeft

- * Toestemmen om, en de mogelijkheid hebben om, effectieve anticonceptie te gebruiken, zonder onderbreking vanaf 4 weken voorafgaande aan de studie, tijdens de studie (inclusief onderbrekingen van de studie medicatie) en 4 weken na stoppen van de studie, ook als er sprake is van amenorrheu. Dit voorafgaande is alleen niet van toepassing als de patiente een absolute en continue abstinentie betracht die maandelijks wordt bevestigd. Merk op: Combinatie anticonceptie pillen worden niet aangeraden. Als de patiente gecombineerde orale anticonceptie gebruikt, moet ze deze omzetten naar een van onderstaande methoden. Het toegenomen risico op tromboembolische events duurt tot 4 a 6 weken na stoppen van de gecombineerde orale anticonceptie. De volgende methoden worden als effectieve methoden van anticonceptie beschouwd:

1. Implantaten of levonorgestrel-releasing intrauterine devices (IUD). Merk op: voor beide moet profylactische antibiotica worden overwogen op moment van insertie met name bij patienten met neutropenie in verband met risico op infectie.

2. Medroxyprogesterone acetaat depot

3. Tuba sterilizatie

4. Alleen sexueel contact met een manlijke partner met een vasectomie; vasectomy moet worden bevestigd door twee negatieve semen analyses

5. Ovulatie remmende alleen progesteron bevattende pillen (i.e., desogestrel)

- * Instemmen met medisch gesuperviseerde zwangerschapstest met een minimale sensitiviteit van 25 mIU/ml niet meer dan 3 dagen voor begin van de studie medicatie waarbij de patient ten minste 4 weken effectieve contraceptie gebruikt. Deze voorwaarde is ook van toepassing op vrouwen die zwanger kunnen worden en complete en continue abstinentie betrachten.

- * Er mee instemmen om elke 4 weken een medisch gesuperviseerde zwangerschapstest te ondergaan waaronder een test 4 weken na beëindigen van de lenalidomide behandeling, behalve bij patienten met een bevestigde tubale sterilizatie.

Deze testen moeten niet meer dan 3 dagen voor het starten van de volgende lenalidomide behandeling worden uitgevoerd. Deze voorwaarde is ook van toepassing op vrouwen die zwanger kunnen worden en complete en continue abstinentie betrachten.;

- * Mannen moeten:
- * Instemmen om hun vrouwlijke partners de Brochure te geven bestemd voor vrouwen die in kontakt komen met lenalidomide.

- * Instemmen om condooms te gebruiken gedurende het gebruik van lenalidomide, tijdens onderbrekingen van het gebruik van lenalidomide en een week na stoppen van het gebruik van lenalidomide als hun partner zwanger kan worden en geen contraceptie gebruikt.

- * Instemmen om geen semen te doneren gedurende het gebruik van lenalidomide tot en met een week na stoppen van het gebruik van lenalidomide. ;*
- * Alle patienten moeten:

- * Instemmen om geen bloed te doneren tijdens gebruik van lenalidomide tot en met een week na stoppen van het gebruik van lenalidomide.

- * Instemmen om geen lenalidomide te delen met andere personen en alle niet gebruikte

medicatie aan de onderzoeker terug te geven. ;* Voor de patienten geregistreerd worden, een geschreven toestemmingsverklaring geven overeenkomstig de ICH/GCP, en nationale/locale regulaties.

Bij randomizatie

* Bij randomizatie, zullen de voorgaande criteria zoals geevalueerd bij registratie opnieuw worden geverifieerd. Daarbij moet worden gecontroleerd dat er geen progressie is opgetreden in de tijd tussen registratie en randomizatie.

* Patienten kunnen maar een keer worden gerandomiseerd in deze trial.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

* Tumorlocalisatie in centrale zenuwstelsel.

* Ongecontroleerde infectieziekte, autoimmuun ziekte, immuundeficiëntie, of voorgeschiedenis hiervan, splenectomy dan wel een bestraling van de milt.

* Aanwezigheid van secundaire maligniteiten in de 3 jaren voorafgaande aan de studie met uitzondering van curatief geopereerde carcinoma in situ van de cervix, in situ mammacarcinoom, toevalsbevinding van een stadium T1a or T1b prostaat carcinoom, en basaal/plaveisel cel carcinoom van de huid.

*Zwangerschap of geven van borstvoeding.

*Lapp lactase deficiency of voorgeschiedenis van glucose-galactose malabsorptie.

* Bestraling of medicamenteuze therapie (inclusief corticosteroiden) tussen registratie en randomizatie.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Open / niet geblindeerd

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Zal niet starten
(Verwachte) startdatum:	20-12-2010

Aantal proefpersonen: 10
Type: Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Caelyx
Generieke naam: doxorubicine in gepegyleerde liposomen
Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Revlimid
Generieke naam: lenalidomide
Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 09-04-2010
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO
Datum: 30-05-2012
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO
Datum: 07-08-2012
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO
Datum: 18-10-2012
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO
Datum: 16-05-2013
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-07-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-08-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)

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	EUCTR2009-011020-65-NL
CCMO	NL31427.058.10