

Een open-label, multicentrisch, driearmig gerandomiseerd, fase-III-onderzoek ter vergelijking van de werkzaamheid en veiligheid van RO5072759 + chlorambucil (GClb), rituximab + chlorambucil (RClb) of alleen chlorambucil (Clb) bij voorheen onbehandelde CLL-patiënten met comorbiditeiten.

Gepubliceerd: 01-12-2009 Laatste bijgewerkt: 04-05-2024

Hoofddoel van het onderzoek is vergelijken van de progressie-vrije overleving bij patiënten met CLL en co-morbiditeiten behandeld met standaardtherapie, nl. chloorambucil alleen, of met de combinatie chloorambucil en CD20 antilichamen (rituximab of...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Non-Hodgkin B-cel lymfomen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON39141

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

BO21004/CLL11

Aandoening

- Non-Hodgkin B-cel lymfomen
- Non-Hodgkin B-cel lymfomen

Synoniemen aandoening

bloedkanker, leukemie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Hoffmann-La Roche

Overige ondersteuning: Roche Nederland BV

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: B-cellen, chloorambucil, chronische lymfatische leukemie, rituximab

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

Progressie-vrije overleving.

Secundaire uitkomstmaten

Progressie-vrije overleving gebaseerd op onafhankelijke review commissie,

progressie-vrije overleving met uitsluiting van proefpersonen die andere

anti-leukemie therapie zijn gestart voordat er tekenen van progressie van de

ziekte optraden,

overall respons (CR, CRi, PR), complete respons (CR, CRi) en partiele respons

(PR) aan het einde van de behandelingsfase,

beste overall respons, complete respons en partiele respons tijdens de

behandelingsfase en tot 6 maanden na behandelingsfase,

moleculaire remissie (Minimal Residual Disease negatief),

event-vrije overleving,

ziekte-vrije overleving in CR/CRi proefpersonen,

duur van respons in CR/CRi en PR proefpersonen,

tijdsduur tot nieuwe anti-leukemie behandeling,
overall overleving,
farmacoeconomische analyse,
patient-reported outcomes (PRO) (vragenlijsten).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De meerderheid van CLL patienten zijn ouder dan 65 jaar. Deze patienten hebben door hun hogere leeftijd vaak ook andere medische problemen (co-morbiditeiten). De gangbare immunochemotherapie met fludarabine, cyclofosfamide en rituximab kan vaak niet worden ingezet bij CLL patienten met co-morbiditeiten door het verhoogde risico voor deze groep op ernstige cytopenie en infecties. Daarom worden deze patienten vaak behandeld met chloorambucil. Behandeling met chloorambucil leidt echter zelden tot een complete respons en remissie duurt meestal korter dan 1,5 jaar. Het effect van alternatieve behandelingen met een combinatie van immunotherapie en cytostatica, zoals de combinatie van CD20 antilichamen (rituximab en RO5072759) met chloorambucil, is nog niet onderzocht in CLL patienten met co-morbiditeiten.

Doel van het onderzoek

Hoofddoel van het onderzoek is vergelijken van de progressie-vrije overleving bij patienten met CLL en co-morbiditeiten behandeld met standaardtherapie, nl. chloorambucil alleen, of met de combinatie chloorambucil en CD20 antilichamen (rituximab of RO5072759).

Onderzoeksopzet

Fase III, open-label, multi-centrum, drie-armig gerandomiseerd, onderzoek. De studie is opgezet in twee delen. In deel 1 worden eerst 6 proefpersonen geincludeerd die allen worden behandeld met RO5072759 en chloorambucil (GClb). De veiligheid van deze combinatie zal worden geevalueerd door de sponsor en de German CLL Study GGroup (GCLLSG). Als de combinatie veilig blijkt te zijn, zullen proefpersonen worden gerandomiseerd in een van de drie studie-armen: behandeling met chloorambucil (Clb), RO5072759 en chloorambucil (GClb) of rituximab en Chloorambucil (RClb) (1:2:2). In deel 2 zullen alleen proefpersonen worden gerandomiseerd in de GClb en RClb armen (1:1). Het eind van deel 1 wordt bereikt als er tenminste 175 adverse events zijn opgetreden, en er minimaal 250 proefpersonen zijn geincludeerd en voor minimaal 12 maanden

zijn geobserveerd.

In totaal zullen ongeveer 118 proefpersonen worden gerandomiseerd in de Clb arm, ongeveer 331 proefpersonen in de GClb arm, en ongeveer 331 proefpersonen in de RClb arm. De recruitment periode zal 36 maanden duren.

(Zie ook figuur 2 op pagina 42 van het protocol BO21004 versie B, 24 augustus 2009.)

Alle proefpersonen zullen 6 behandelingscycli ondergaan. Elke cyclus duurt 28 dagen. Na de laatste behandeling volgt de follow up periode. Deze bestaat uit een follow up visite 28 dagen na de laatste behandeling, daarna op 3 maanden na de laatste behandeling, gevolgd door elke drie maanden tot 3 jaar na de laatste behandeling. Daarna elke 6 maanden tot 5 jaar na de randomisatiedatum van de laatste proefpersoon, gevolgd door eenmaal per jaar tot 8 jaar na de randomisatiedatum van de laatste proefpersoon.

Onderzoeksproduct en/of interventie

GClb: RO5072759 1000 mg via intraveneuze infusie op dag 1, 8 en 15 van cyclus 1, daarna op dag 1 van cyclus 2-6. Chloorambucil 0,5 mg/kg lichaamsgewicht per os op dag 1 en 15 van elke cyclus. RClb: Rituximab via intraveneuze infusie op dag 1 van elke cyclus. Cyclus 1 dosering 375 mg/m², cyclus 2-6 dosering 500 mg/m². Chloorambucil 0,5 mg/kg lichaamsgewicht per os op dag 1 en 15 van elke cyclus. Clb: Chloorambucil 0,5 mg/kg lichaamsgewicht per os op dag 1 en 15 van elke cyclus.

Inschatting van belasting en risico

De volgende verrichtingen zullen worden gedaan: intraveneuze toediening van medicatie, orale toediening van medicatie, lichamelijk onderzoek, meting van bloeddruk en hartslag, bloedonderzoek, zwangerschapstest (indien van toepassing), ECG, CT scan, beenmergpunctie (eventueel) en vragenlijsten (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-CLL16).

Het afnemen van bloedmonsters kan bloeduitstortingen veroorzaken en ongemak op en rond de prikplaats. Ook bestaat de mogelijkheid van infectie op de plaats waar het bloed is afgenomen.

Er is een mogelijk risico van stralingsblootstelling door CT-scans, maar het risico daarvan wordt als klein beschouwd. Ook is er een klein risico op reactie op het contrastmiddel dat wordt toegediend voor een CT scan.

Bij beenmergonderzoeken bestaat het risico van pijn, ongemak en (in zeer zeldzame gevallen) infectie op de plaats waar de naald is ingebracht.

Rituximab en RO5072759 kunnen infuusreacties veroorzaken; deze uiten zich in koorts, koude rillingen, beven, blaren en jeuk, misselijkheid, vermoeidheid, hoofdpijn, ademhalingsmoeilijkheden, het gevoel dat de tong en keel opzwellen, kriebelende loopneus, braken, roodheid in de hals en het gezicht, onregelmatige hartslag, tumorpijn. Ook is er bij gebruik van rituximab en RO5072759 een

verhoogd risico op infectie.

Chloorambucil kan verminderde aanmaak van witte bloedcellen, bloedplaatjes, en rode bloedcellen in het beenmerg, misselijkheid, braken, diarree en mondzweren veroorzaken. Afname van witte bloedcellen kan een verhoogde vatbaarheid voor infecties betekenen, afname van bloedplaatjes kan verlengde bloedingstijd veroorzaken, en afname van rode bloedcellen kan leiden tot vermoeidheid en kortademigheid.

Er kan een allergische reactie optreden tegen RO5072759 of rituximab.

Tevens is er kans op onbekende bijwerkingen.

Contactpersonen

Publiek

Roche Nederland B.V.

Beneluxlaan 2a
Woerden 3446GR
NL

Wetenschappelijk

Roche Nederland B.V.

Beneluxlaan 2a
Woerden 3446GR
NL

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)

Patienten met voorheen onbehandeld CD20+ B-CLL,
Totale CIRS score meer dan 6 en/of creatinine clearance kleiner dan 70 ml/min,
geen additionele beenmerg dysfunctie,
leeftijd 18 jaar of ouder,
levensverwachting langer dan 6 maanden

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Eerdere behandeling voor CLL gekregen,
transformatie van CLL naar aggressieve NHL (Richter's transformatie),
inadequate nierfunctie (creatinine clearance kleiner dan 30 ml/min,
inadequate leverfunctie,
Manifeste auto-immuun hemolytische anemie (AIHA) (behalve Coombs positief zonder
klinische symptomen van AIHA),
aanwezigheid van actieve bacteriele, virale of schimmel infectie die behandeld moet worden
met systemische therapie.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart

(Verwachte) startdatum: 30-11-2010
Aantal proefpersonen: 3
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Leukeran
Generieke naam: Chloorambucil
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Mabthera
Generieke naam: Rituximab
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: RO5072759/GA101
Generieke naam: RO5072759

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 01-12-2009
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO
Datum: 12-04-2010
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO
Datum: 17-06-2010
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum:	05-07-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-09-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-10-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-10-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-01-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-02-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-03-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-04-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United

(Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 12-06-2011

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 22-06-2011

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 11-08-2011

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 27-09-2011

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 21-10-2011

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 02-11-2011

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 14-11-2011

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 07-02-2012

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO Datum:	13-02-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO Datum:	06-04-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO Datum:	12-04-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO Datum:	26-10-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO Datum:	02-11-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO Datum:	06-11-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO Datum:	23-11-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-08-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-09-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-10-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-10-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-04-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-11-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-11-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-12-2015
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-10-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-11-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

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	EUCTR2009-012476-28-NL
CCMO	NL29672.100.09
Ander register	wordt in clinicaltrials.gov geregistreerd