

Fase 3 gerandomiseerd, dubbelblind, placebo-gecontroleerd, multicenter onderzoek ter vergelijking van de werkzaamheid en veiligheid van lenalidomide (CC-5013) plus R-CHOP-chemotherapie (R2-CHOP) versus placebo plus R-CHOP-chemotherapie bij proefpersonen met niet eerder behandeld diffuus grootcellig B-celtype

Gepubliceerd: 08-12-2014 Laatste bijgewerkt: 21-04-2024

De werkzaamheid en veiligheid evalueren van chemotherapie met lenalidomide, rituximab, cyclofosfamide, doxorubicine, vincristine en prednison (R2-CHOP) ten opzichte van chemotherapie met placebo, rituximab, cyclofosfamide, doxorubicine, vincristine...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON45071

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ROBUST

Aandoening

- Non-Hodgkin B-cel lymfomen

Synoniemen aandoening

Niet eerder behandeld geactiveerd B-cel type diffuus grootcellig B-lymfoom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Celgene Corporation

Overige ondersteuning: Sponsor/farmaceut

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: ABC type, Diffuus grootcellig B-cellymfoom, Lenalidomide, R2-CHOP

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Progressievrije overleving (PFS)

Secundaire uitkomstmaten

Belangrijkste secundaire eindpunten :

- Voorvalvrije overleving (EFS)

Overige secundaire eindpunten:

- Algehele overleving (OS)

- Volledige responsratio (CR)

- Duur van CR

- Tijd tot volgende lymfoombehandeling (time to next lymphoma therapy , TTNLT)

- Objectieve responsratio (ORR)

- Gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven (HRQoL) gemeten met

gestandaardiseerde metingen van de gezondheidstoestand, nl. de EuroQol 5 Dimension Scale (EQ-5D) en de Functional Assessment of Cancer Therapy for Patients with Lymphoma (FACT-Lym)

Verkennde eindpunten

- Progressievrije overleving 2 (PFS2)
- Correlatie van MRD-status met metingen van klinische resultaten zoals PFS en OS, en gevoeligheid en specificiteit van de MRD NGS-test
- Correlatie van prebehandelingsniveaus van moleculaire markers met klinisch resultaat
- Incidentie van mutaties van geselecteerde genen en correlatie met klinisch resultaat

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

CHOP chemotherapie in combinatie met de anti-CD20 monoklonaal antilichaam rituximab op een 21-dag-schema is in de meeste landen wereldwijd een standaardbehandeling in nieuw gediagnosticeerde gevallen. Hoewel ongeveer 50 tot 60% van de patiënten genezen, zijn er voor patiënten die refractair zijn of progressie krijgen na R-CHOP, weinig behandelingsopties en zijn de vooruitzichten slecht; de meeste sterven binnen de eerste twee jaar. Aangezien ongeveer 40% tot 50% van de patiënten niet genezen na initiële therapie, is evaluatie van andere frontlinie behandelingsopties gerechtvaardigd. Andere pogingen ter verbetering van de genezingratio, onder andere R-ACVBD, CHOEP, dosis dichte regimes (R-CHOP14), en hoge doseringsschema (DA-EPOCH), hebben R-CHOP21 als een standaardbehandeling niet vervangen.

Gegevens over de werkzaamheid van R2-CHOP uit eerdere studies zijn gunstig in vergelijking met historische gegevens van de R-CHOP21; met een betere complete respons (CR) ratio aan het eind van inductietherapie en betere progressievrije overleving (PFS). Bovendien zijn veelbelovende resultaten m.b.t. werkzaamheid

aangetoond in het niet-GCB subtype, dat over het algemeen een slechtere uitkomst heeft wanneer behandeld met R-CHOP alleen. Klinisch zinvolle verbeteringen, aangetoond d.m.v. hogere CR en langere PFS in niet-GCB DLBCL patiënten, worden als belangrijk beschouwd in deze moeilijk te behandelen subpopulatie. De toevoeging van lenalidomide zou het effect van de slechte prognose van het ABC fenotype en de behandelingsuitkomst in deze deelgroep van patiënten kunnen verbeteren.

Deze combinatie is vanuit het oogpunt van veiligheid aanvaardbaar, zonder onverwachte toxiciteiten. De Grade 3 en 4 toxiciteiten zijn voornamelijk van hematologische aard, en beheersbaar met ondersteunende zorg.

Doel van het onderzoek

De werkzaamheid en veiligheid evalueren van chemotherapie met lenalidomide, rituximab, cyclofosfamide, doxorubicine, vincristine en prednison (R2-CHOP) ten opzichte van chemotherapie met placebo, rituximab, cyclofosfamide, doxorubicine, vincristine en prednison (placebo-R-CHOP) bij proefpersonen die nog onbehandeld DLBCL van het type ABC hebben.

Primaire doelstelling

De primaire doelstelling van de studie is de werkzaamheid van R2-CHOP te vergelijken met placebo-R-CHOP.

Secundaire doelstelling

De secundaire doelstelling van de studie is de veiligheid van R2-CHOP te vergelijken met placebo- R-CHOP.

Verkennde doelstellingen

De verkennde doelstellingen van deze studie zijn de progressievrije overleving 2 en genetische mutaties te vergelijken bij proefpersonen die R2-CHOP krijgen ten opzichte van placebo-R-CHOP, het verkennen van de minimale residuele ziekte en klonale heterogeniteit/aaneenschakeling bij proefpersonen die R2-CHOP krijgen ten opzichte van placebo-R-CHOP en die een CR behalen, en het verkennen van moleculaire markers in verband met het werkingsmechanisme van lenalidomide.

Onderzoeksopzet

Deze gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie is opgezet om de werkzaamheid en veiligheid van R2-CHOP chemotherapie te evalueren in vergelijking met placebo-R-CHOP chemotherapie bij nog onbehandeld DLBCL van het type ABC. De studie is opgedeeld in een screeningperiode, een behandelingsperiode en een opvolgingsperiode. Er zullen ongeveer 560 proefpersonen gerandomiseerd worden in een totale inschrijvingsperiode van ongeveer 34 maanden.

De screeningperiode voor geschiktheidsbepaling kan beginnen nadat de proefpersoon het formulier voor geïnformeerde toestemming ondertekend heeft. Tijdens de screeningperiode ondergaan proefpersonen veiligheids- en andere beoordelingen, waaronder bevestiging van DLBCL-diagnose en bepaling van het type ABC door een centraal pathologiecentrum. Na bevestiging van geschiktheid ondergaan proefpersonen randomisatie naar ofwel de experimentele ofwel de controlegroep in een verhouding van 1:1.

De behandelingsperiode begint bij de dosering op dag 1 van cyclus 1. Proefpersonen krijgen gedurende 6 cycli protocolspecifieke behandelingen. Behandeling gaat voort tot afronding of totdat het resultaat van de computertomografiescan (CT-scan) tussen week 9 - 12 (na cyclus 3 maar voor cyclus 4) een behandelingswijziging indiceert op basis van responsbeoordeling; ziekteprogressie; onaanvaardbare toxiciteit; overlijden; of intrekking van toestemming, naargelang welke situatie zich het eerst voordoet.

De follow-upperiode begint bij de afronding van de studiebehandeling of bij vroegtijdige beëindiging van studiebehandeling. Proefpersonen worden gevolgd voor eerste en tweede progressies, volgende lymfoombehandeling, ontwikkeling van tweede primaire maligniteiten (second primary malignancies, SPM*s), en algehele overleving volgens het schema in tabel 5 van het protocol.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Studiebehandelingen in een cyclus van 21 dagen zijn: lenalidomide / placebo dag 1 - 14; rituximab, cyclofosfamide, doxorubicine en vincristine dag 1; prednison dag 1 - 5. Zie tabel 7 van het protocol voor volledige details.

Inschatting van belasting en risico

De proefpersonen zullen de volgende procedures ondergaan:

- 1x CNS lymfoom evaluatie (indien van toepassing)
- 1x Hepatitis B test
- 1x creatinine klaring
- 1x ECG
- 2x MUGA/echocardiogram
- 1 of 2x beenmergpunctie
- 1x beenmergaspiraats (optioneel)
- 1x speekselmonster
- 1x tumorbiopsie
- 25x lichamelijk onderzoek
- 25x lichaamsfuncties
- 25x bloedonderzoek (niet alle parameters worden tijdens iedere visite bepaald)
- Maximaal 19x zwangerschapstest, afhankelijk van regelmaat cyclus
- 19x QoL vragenlijst
- 18x CT

2x PET

18x B symptomen

Bijwerkingen die zijn gemeld bij meer dan 10% van de patiënten die meedoen aan door Celgene gesponsorde onderzoeken naar lenalidomide:

- Laag aantal witte bloedcellen (met of zonder koorts)
- Anemie (bloedarmoede); afname van de cellen die uw bloed helpen stollen
- Wazig zien
- Diarree
- Pijn (pijn in de bovenbuik, pijn in de onderbuik, tand- of kiespijn)
- Obstipatie (verstopping)
- Indigestie (spijsverteringsklachten)
- Misselijkheid
- Overgeven
- Zich zwak en niet lekker voelen
- Vermoeidheid
- Zwelling
- Koorts
- Koude rillingen
- Pneumonie (longontsteking) of andere infecties
- Keelpijn
- Verstopte neus
- Gewichtsverlies
- Verminderde eetlust
- Hoge bloedsuiker
- Verstoorde chemische balans in het bloed
- Afwijkende uitslagen bij leverfunctietests
- Pijn (waaronder spierpijn, gewrichtspijn en pijn in de borstkas die niet hartgerelateerd is)
- Duizeligheid
- Veranderde smaakwaarneming
- Hoofdpijn
- Vertroebeling van de ooglenzen (cataract)
- Afwijkend tastgevoel
- Pijn en verminderd gevoel in de zenuwen
- Trillen
- Hoesten
- Kortademigheid
- Bloedneus
- Bloedstolsel in onderste ledematen, longen, hart, hersenen, en andere organen
- Droge huid
- Jeuk
- Allergische reactie
- Verdrietig gevoel
- Niet goed slapen

Daarnaast ondervinden de patienten mogelijke risico's van de studieprocedures: tumorbiopsie, beenmergaspiratie- en biopsie, afname van CSV-monster,

bloedafname, CT-Scan, PET-scan, MUGA. GEP-typingstest.

Contactpersonen

Publiek

Celgene Corporation

Morris Avenue 86
Summit NJ 07901
US

Wetenschappelijk

Celgene Corporation

Morris Avenue 86
Summit NJ 07901
US

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)

- Histologisch bevestigd diffuus grootcellig B-cel lymfoom (DLBCL), type ABC
- Nieuw gediagnosticeerde, niet behandelde diffuus grootcellig B-cel lymfoom (DLBCL)
- Meetbare diffuus grootcellig B-cel lymfoom (DLBCL) door middel van Computed Tomography (CT)

- Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) prestatie status 0 - 2.
- Leeftijd 18 -80 jaar

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Diagnose van lymfomen anders dan diffuus grootcellig B-cel lymfoom (DLBCL)
- Geschiedenis van maligniteiten anders dan diffuus grootcellig B-cel lymfoom (DLBCL), tenzij de patient sinds minimaal 5 jaar ziektevrij is
- Seropositief voor of bekende geschiedenis van actieve Human Immunodeficiency Virus (HIV) Hepatitis B Virus (HBV), Hepatitis C Virus (HCV)
- Contra indicatie voor een van de middelen van het chemotherapie regime, en specifiek: LVEF < 45% of perifere neuropathie graad > =2.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	03-12-2015
Aantal proefpersonen:	44
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	REVLIMID®

Generieke naam: Lenalidomide
Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-12-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-05-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-05-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-09-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-09-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-10-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-11-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-02-2016
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-02-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-03-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-07-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-11-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-05-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-05-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-07-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-06-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-07-2018
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-07-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-09-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-12-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-02-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-03-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-04-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-08-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-10-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-06-2020
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-07-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

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	EUCTR2013-004054-21-NL
CCMO	NL50402.029.14

Resultaten

Datum resultaten gemeld: 28-03-2023

Datum eerste publicatie onderzoek

01-01-1900