

Transplant BRaVE NHL: een fase I-II onderzoek, waarbij Brentuximab Vedotin in combinatie met tweedelijns chemotherapie (R-DHAP) wordt onderzocht bij patiënten met een CD30 positief diffuus grootcellig B-cel lymfoom die niet op de eerstelijns chemotherapie hebben gereageerd, of die een eerste recidief hebben ontwikkeld en die fit genoeg zijn om hoge dosis chemotherapie te ondergaan gevolgd door een autologe stamceltransplantatie.

Gepubliceerd: 18-04-2017 Laatste bijgewerkt: 10-01-2025

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-510556-22-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Fase 1 deel Primair doel • Het vaststellen van de haalbaarheid en de aanbevolen dosis van de brentuximab vedotin in combinatie met...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON46902

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Aandoening

- Non-Hodgkin B-cel lymfomen

Synoniemen aandoening

agressief B-cel lymfoom, Diffuus grootcellig B-cel lymfoom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: HOVON

Overige ondersteuning: Subsidie aangevraagd bij KWF;Takeda,Takeda

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Brentuximab vedotin, CD30, DLBCL, Recidief

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Fase 1 deel

Primair eindpunt

- Het percentage patienten met ernstige toxiciteit tijdens cycle 1-2 van de combinatie BV-R-DHAP

Fase 2 deel

Primair effectiviteits eindpunt

- Metabool CR percentage (PET-CT) na de derde kuur BV-R-DHAP salvage therapie

Primair haalbaarheids/toxiciteits eindpunt

- Percentage graad 3/4 niet-hematologische toxiciteit, inclusief

neurotoxiciteit na iedere kuur BV-R-DHAP

Secundaire uitkomstmaten

Fase 1 deel

Secundaire eindpunten

- (Ernstige) ongewenste voorvallen tijdens combinatie behandeling
- Tijd tot hematologisch herstel na iedere kuur BV-R-DHAP
- Tijd tot herstel van niet-hematologische toxiciteit na iedere kuur BV-R-DHAP
- Toediening van de behandeling: dosis reducties, interval tussen kuren, uitval percentage
- Percentage succesvol PBSC verzameling ($\geq 2 \times 10^6$ CD34+ cellen/kg) na de derde kuur BV-R-DHAP

Fase 2 deel

Secundaire effectiviteits eindpunten

- Totale respons (PR + CR) na de derde kuur BV-R-DHAP salvage therapie (gebaseerd op de resultaten van de FDG-PET/CT scan)
- Totale respons (PR + CR) na ASCT (gebaseerd op de resultaten van de FDG-PET/CT scan)
- Metabool CR percentage (PET-CT) na ASCT
- Fractie van patienten (in CR/PR), in aanmerking komend voor ASCT, die ASCT daadwerkelijk ondergaan
- Progressie vrije overleving (PFS), Event vrije overleving (EFS), Algehele overleving (OS)

Secundaire haalbaarheids/toxiciteits eindpunten

- (Ernstige) ongewenste voorvallen tijdens combinatie behandeling
- Tijd tot hematologisch herstel na iedere kuur BV-R-DHAP
- Toediening van de behandeling: dosis reducties, interval tussen kuren, uitval percentage
- Percentage succesvol PBSC verzameling ($\geq 2 \times 10^6$ CD34+ cellen/kg) na de tweede of derde kuur BV-R-DHAP
- Tijd tot hematologisch herstel na ASCT
- (Ernstige) ongewenste voorvallen na ASCT

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Patienten met primair refractair of recidief diffuus grootcellig B-cel lymfoom (DLBCL) na R-CHOP hebben een slechte prognose. Maar 25% van de patienten overleeft langdurig na salvage behandeling met hoge dosis chemotherapie gevolgd door autologe stamceltransplantatie (ASCT). CD30 expressie wordt gezien in 30% van de gevallen van refractair/relapsed DLBCL. Monotherapie met brentuximab vedotin is effectief in relapsed CD30 positieve DLBCL. De toevoeging van brentuximab vedotin zou de prognose van deze patienten kunnen verbeteren.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-510556-22-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Fase 1 deel

Primair doel

- Het vaststellen van de haalbaarheid en de aanbevolen dosis van de brentuximab vedotin in combinatie met R-DHAP

Secundair doel:

- Het vaststellen van de toxiciteit van de brentuximab vedotin in combinatie met R-DHAP
- Het bepalen van het succes percentage van autologe perifere bloed stamcel oogst na brentuximab vedotin-R-DHAP

Fase 2 deel

Primair doel:

- Het evalueren van de effectiviteit van de combinatie van brentuximab vedotin en R-DHAP als salvage behandeling bij patiënten met recidief/refractair DLBCL in termen van metabool CR percentage na de derde kuur
- Het vaststellen van het percentage graad 3-4 niet-hematologische toxiciteit, inclusief neurotoxiciteit, na iedere kuur brentuximab vedotin-R-DHAP

Secundair doel:

- Het vaststellen van de totale response na 3 kuren en na ASCT
- Het vaststellen van het toxiciteits profiel van brentuximab vedotin in combinatie met R-DHAP
- Het vaststellen van het hematologisch herstel na iedere kuur brentuximab vedotin-R-DHAP
- Het vaststellen van het succes percentage van het oogsten van autologe perifere bloed stam cellen
- Het vaststellen van het aantal patiënten (in CR/PR), die in aanmerking komen voor ASCT, en dat daadwerkelijk ASCT ondergaat
- Het vaststellen van herstel van neutrofielen en bloedplaatjes in perifeer bloed na ASCT
- Het evalueren van de progressie vrije overleving (PFS), event vrije overleving (EFS), en algehele overleving (OS)
- Het identificeren van voorspellende factoren voor respons, PFS, EFS and OS (exploratorieve analyse)

Onderzoeksopzet

Fase I-II, multicenter, prospectief, niet gerandomiseerd

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten krijgen brentuximab vedotin in combinatie met R-DHAP, in responderende patiënten gevolgd door hoge dosis chemotherapie en ASCT

Inschatting van belasting en risico

Patiënten met een primair refractair of recidief diffuus grootcellig B-cel lymfoom (DLBCL) hebben een slechts prognose. Slechts 25% van de jongere patiënten overleeft langdurig na tweedelijsbehandeling met Rituximab-DHAP gevolgd door een hoge dosis chemotherapie en autologe stamcel transplantatie (ASCT).

CD30 expressie wordt gezien in 30% van de recidief/refractaire DLBCL.

Monotherapie met brentuximab vedotin is effectief gebleken bij recidief CD30 positief DLBCL. De toevoeging van brentuximab vedotin aan Rituximab-DHAP kan de

prognose van deze patiënten verbeteren. De hypothese van deze studie is dat door de gecombineerde behandeling met brentuximab vedotin en Rituximab-DHAP er meer patiënten een complete metabole respons zullen bereiken. De verwachting is dat hierdoor meer patiënten een ASCT kunnen ondergaan en dat daardoor de uitkomst van de patiënten zal verbeteren (toename van progressie vrije overleving en totale overleving).

Het risico voor de patient bestaat uit bijwerkingen van de brentuximab vedotin, met name hematologische toxiciteit en een verhoogd risico op polyneuropathie. Patiënten ondergaan extra diagnostisch procedures, zoals extra laboratoriumcontroles (bloedbeeld en chemie), een extra PET-CT scan en 2 extra CT scans.

Contactpersonen

Publiek

HOVON

VUMC, HOVON Centraal Bureau, De Boelelaan 1117
Amsterdam 1081 HV
NL

Wetenschappelijk

HOVON

VUMC, HOVON Centraal Bureau, De Boelelaan 1117
Amsterdam 1081 HV
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)

- CD30 positief DLBCL, meer dan 1 % van DLBCL cellen is CD30 positief, volgens de WHO classificatie 2008:
- CD30 positief DLBCL, inclusief EBV positief DLBCL
- CD30 positief primair mediastinaal B-cel lymfoom
- Primair refractair of in eerste recidief na eerstelijns behandeling met R-CHOP of R-CHOP-achtige behandeling
- Leeftijd $\geq$ 18 jaar (bovengrens voor ASCT volgens richtlijnen van deelnemend centrum)
- Meetbare ziekte: op CT tenminste 1 lesie/klier met een grootste diameter van 1,5 cm en ten minste 1 positieve lesie op de 18F-FDG PET scan
- WHO performance status 0-2
- Adequate lever functie
- Adequate nier functie
- Adequate beenmerg functie
- HB $\geq$ 8 g/dL (5.0 mmol/L), transfusie is toegestaan
- In aanmerking komen voor hoge dosis chemotherapie en ASCT
- Toxiciteit van de eerstelijns behandeling opgelost
- Levensverwachting van meer dan 3 maanden met behandeling.
- Indien van toepassing negatieve zwangerschapstest bij aanvang studie.
- Vrouwelijke patienten zijn ten minste 1 jaar post- menopausaal of gesteriliseerd, of stemmen in met gebruik van 2 methoden van adequate anticonceptiva vanaf tekenen van informed consent tot 12 maanden na laatste studiemedicatie
- Mannelijke patienten gebruiken adequate anticonceptiva tijdens de studieperiode en tot 12 maanden na laatste studiemedicatie, ook wanneer gesteriliseerd.
- Schriftelijke geïnformeerde toestemming
- Patient is in staat toestemming te geven

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Perifere sensorische of motorische neuropathie graad $\geq$ 2
- Bekende cerebrale of meningeale ziekte (NHL of andere oorsprong), incl signalen en symptomen van PML
- Symptomatische neurologische ziekte die de dagelijkse activiteiten beïnvloedt of medicatie nodig heeft.
- Getransformeerd lymfoom
- DLBCL na orgaan transplantatie
- Immunodeficientie geassocieerde B-cell lymfoproliferatieve ziekte
- Gebruik van andere studiemedicatie binnen tenminste 5 keer de halfwaardetijd van het meest recent gebruikte middel voor studie entry

- Behandeling met myelosuppressieve middelen binnen ≤ 4 weken voor studie entry
- Vrouwelijke patienten die borstvoeding geven
- Andere maligniteit in de voorgeschiedenis minder dan 3 jaar voor study entry of eerder gediagnostiseerd met een andere maligniteit en aantoonbare rest ziekte, met uitzondering van non-melanoma huidkanker, volledig verwijderde melanoom TNMpT1 en baarmoederhalskanker in situ
- Bekende overgevoeligheid voor recombinante eiwitten, murine eiwitten of ieder ander bestanddeel van brentuximab vedotin
- Actieve hepatitis B of C infectie
- HIV positiviteit
- Bestraling binnen 8 weken voor start van de behandeling. Bestraling in geval van nood is toegestaan, zolang meetbare ziekte (in niet bestraald gebied) blijft bestaan.
- Ernstige psychiatrische aandoening die deelname potentieel in de weg kan staan
- Ernstige orgaan dysfunctie, tenzij ziekte gerelateerd
- Patienten met een ernstige en/of ongecontroleerde medische aandoening die deelname aan de studie kan beïnvloeden
- Schildklier afwijking als de schildklierfunctie niet met medicijnen binnen de normale grenzen gehouden kan worden
- gelijktijdige deelname aan een ander klinisch onderzoek dat potentieel interfereert met dit onderzoek
- Iedere psychologische, familiale, sociologische en geographische conditie die potentieel het nakomen van studieprotocol en follow up schema in de weg staat
- Ernstige claustrofobie die PET-CT onmogelijk maakt

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	07-07-2018
Aantal proefpersonen:	25
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Adcetris
Generieke naam:	Brentuximab Vedotin
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-04-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-09-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-10-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-06-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-06-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-11-2024
Soort:	Amendement

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	CTIS2023-510556-22-00
EudraCT	EUCTR2016-001211-21-NL
CCMO	NL58172.078.16