

Onderzoek naar het effect van de toevoeging van lenalidomide aan immunochemotherapie (R-CHOP) bij patiënten met een diffuus grootcellig B-cel lymfoom (of B-cel lymfoom ongeclassificeerd) met een bewezen afwijking van het MYC gen

Gepubliceerd: 26-01-2015 Laatste bijgewerkt: 21-04-2024

Primair eindpunt: Het evalueren van de CR ratio van MYC+ DLBCL en MYC+ BCL-U patiënten beoordeeld door het einde van de studie behandeling negatieve 18F-FDG PET-CT en BMSecundaire eindpunten:- Het evalueren van de ziektevrije overleving (DFS) na 2...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON47340

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

HOVON 130 NHL

Aandoening

- Non-Hodgkin B-cel lymfomen

Synoniemen aandoening

Difuus grootcellig B-lymfoom, Lymfeklierkanker

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: HOVON

Overige ondersteuning: KWF Kankerbestrijding en Stichting HOVON

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: BLC-U, DLBCL, Lenalidomide, R-CHOP

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Complete remissie ratio bepaald door

- Einde-van-behandeling PET-CT-scan
- Negatieve beenmergonderzoek bij lokalisatie van DLBCL en BLC-U bij diagnose

Secundaire uitkomstmaten

- Gebeurtenis vrije overleving (EFS), gedefinieerd als de tijd van registratie tot er geen CR op protocol, recidief of overlijden door welke oorzaak dan ook optreedt, wat het eerst komt

- De totale overleving (OS), berekend op basis van registratie tot overlijden door welke oorzaak dan ook. Patiënten die nog in leven zijn of lost to follow-up worden gecensureerd op de laatste datum bekend in leven te zijn.

- Ziektevrije overleving (DFS) van tijd van een complete remissie. DFS is gedefinieerd als de duur van het begin van de CR tot recidief of overlijden door welke oorzaak dan ook, wat het eerst komt, en alleen van toepassing op patiënten die CR hebben bereikt.

- De relatie tussen tussentijdse-behandeling 18F-FDG PET-CT resultaat en

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Het diffuus grootcellig B cel lymfoom (DLBCL) is een heterogene ziekte. Er zijn onderliggende genetische variaties bekend, die gecorreleerd zijn met verschillende genezingspercentages op standaard eerstelijns therapie met R-CHOP. Hiervan zijn het subtype DLBCL (ABC of GCB subtype; celtype waaruit het lymfoom ontstaat of waaraan het gerelateerd is) en de aanwezigheid van een translocatie van het MYC gen op dit moment de twee sterkst voorspellende factoren. Patiënten met een ABC subtype DLBCL hebben na eerstelijns therapie met R-CHOP een slechtere prognose dan patiënten met een GCB subtype DLBCL. Daarnaast is de aanwezigheid van een MYC translocatie een belangrijke negatieve prognostische factor (Overall Survival na 2 jaar 35% vs. 61% voor patiënten met en zonder MYC translocatie respectievelijk). Ook in de recidief setting hebben DLBCL patiënten met een MYC translocatie een significant slechtere prognose dan patiënten met zonder MYC translocatie.

MYC translocaties worden gevonden in 5-15% van alle de novo DLBCL patiënten. MYC translocaties worden ook in 35-58% van de patiënten gevonden met een de novo BCL-U (B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between diffuse large B-cell lymphoma and Burkitt lymphoma). Zowel bij het DLBCL als BCL-U betreft het meestal cytogenetisch complexe afwijkingen waarbij naast de MYC translocatie ook andere translocaties worden gevonden, dan *dubbel hit* (DH) of *triple hit* (TH) lymfoom genoemd.

Voor patiënten met een ABC subtype lymfoom lopen op dit moment trials waarbij aan R-CHOP een middel toegevoegd wordt. De meeste patiënten met een MYC translocatie zijn echter van het GCB subtype. In deze HOVON 130 studie zullen patiënten met bewezen MYC translocatie geïnccludeerd worden voor behandeling met R-CHOP en lenalidomide. Lenalidomide is een immuunmodulerend middel dat effectief is gebleken bij de novo en recidief lymfoom patiënten, en het lijkt de eiwitten die door de MYC translocatie worden ongereguleerd te kunnen normaliseren. De combinatie van lenalidomide met R-CHOP is veilig gebleken. Deze studie heeft tot doel te onderzoeken of de prognose van patiënten met een DLBCL of BCL-U met een MYC translocatie verbeterd kan worden door de toevoeging van lenalidomide aan R-CHOP. Het primaire eindpunt is complete remissie op PET-CT scan na 6 kuren.

Doel van het onderzoek

Primair eindpunt:

Het evalueren van de CR ratio van MYC+ DLBCL en MYC+ BCL-U patiënten beoordeeld door het einde van de studie behandeling negatieve 18F-FDG PET-CT en BM

Secundaire eindpunten:

- Het evalueren van de ziektevrije overleving (DFS) na 2 jaar, gemeten vanaf het tijdstip van complete remissie
- Het evalueren van de totale overleving (OS) en de gebeurtenis-vrije overleving (EFS) vanaf het begin van de behandeling cyclus 1
- Het evalueren van de waarde van de tussentijdse 18F-FDG PET-CT-scan in het voorspellen van 18F-FDG PET-CT resultaat aan het einde van de behandeling.

Onderzoeksopzet

Fase 2, multicenter, prospectieve, niet gerandomiseerde studie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

toevoeging van lenalidomide aan de standaardbehandeling met R-CHOP. De behandeling bestaat uit 6 kuren R-CHOP met Lenalidomide gevolgd door 2 kuren rituximab. De kuren worden om de 3 weken gegeven

Inschatting van belasting en risico

De prognose van patiënten met DLBCL en BCL-U met een MYC translocatie na eerstelijns behandeling met R-CHOP is somber. Momenteel bestaat er geen andere standaard eerstelijns behandeling voor deze patiënten. Lenalidomide heeft veelbelovende activiteit in DLBCL in zowel in de eerste lijn en na relapse. De toevoeging van lenalidomide aan R-CHOP is veilig, hoewel meer hematopoietische toxiciteit is beschreven, welke beheersbaar is. De hypothese van deze studie is dat de combinatie behandeling met R2CHOP een betere respons induceert welke resulteert in een hogere CR rate en langdurige ziektevrije en totale overleving.

Contactpersonen

Publiek

HOVON

VUMC, HOVON Centraal Bureau, De Boelelaan 1117
Amsterdam 1031 HV
NL

Wetenschappelijk

HOVON

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)

1. Histologisch bevestigde DLBCL of BCL-U volgens de WHO classificatie 2008 met een MYC herschikking zoals bepaald door FISH omvattende:
 - Enkele hit (SH MYC + lymfoom, niet voldoende aan de criteria voor het Burkitt lymfoom) of
 - Dubbele hit lymfoom (DH) MYC + / BCL2 + of MYC + / BCL6 + of
 - Triple hit lymfoom (TH) MYC + / BCL2 + / BCL6 +
2. Leeftijd $\geq$ 18 jaar
3. Geen voorafgaande behandeling behalve
 - Lokale bestraling of korte kuur (max 7 dagen) steroïden (maximaal 100 mg / dag)
 - 1 kuur van R-CHOP in geval MYC positiviteit tijdens de eerste cyclus van de behandeling duidelijk wordt
4. WHO performance status (PS) 0-3, de status 4 alleen als aandoening gerelateerd (zie bijlage C)
5. Ann Arbor stadium II-IV
6. Meetbare ziekte: op contrast-enhanced CT scan minstens 1 laesies / nodule met een lange as van $> 1,5$ cm en ten minste 1 positieve lesie op 18-F-FDG-PET scan.
7. Negatieve zwangerschapstest bij aanvang van de studie
8. Patiënt is bereid en in staat om zich te houden aan de eisen van de lenalidomide Risk Management Program
9. Schriftelijke informed consent

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Alle histopathologische diagnoses anders dan DLBCL of BCL-U volgens de WHO classificatie 2008 (zoals Burkiet lymfoom, DLBCL geassocieerd met chronische ontsteking), ongeacht de aanwezigheid van MYC herschikking
2. Bekende geschiedenis met folliculair lymfoom, of aanwezigheid van een folliculair lymfoom in de diagnostische lymfeklier. Indien bij screening een folliculaire haard in het beenmerg wordt gevonden, komt de patiënt in aanmerking.
3. Afwezigheid van een contrast-enhanced CT scan (nek, thorax, abdomen, heup) en 18F-FDG PET scan uitgevoerd voor de eerste R-CHOP cyclus
4. Onvoldoende nierfunctie of een creatinineklaring <30 ml / min (na rehydratie)
5. Onvoldoende leverfunctie: bilirubine > 3 maal de bovengrens van normaal (totaal), behalve bij patiënten met het syndroom van Gilbert, zoals gedefinieerd door $> 80\%$ niet-geconjugerd bilirubine
6. Onvoldoende hematologische functie: ANC $<1.0 \times 10^9$ / l of trombocyten $<75 \times 10^9$ / L, tenzij gerelateerd aan lymfoom
7. CNS lokalisatie van het lymfoom. Liquor analyse voor start van behandeling alleen nodig in geval van vermoeden.
8. Vrouwelijke patiënt die zwanger is of borstvoeding geeft
9. Geschiedenis van actieve maligniteit in de afgelopen 5 jaar met uitzondering van basaal carcinoom van de huid of fase 0 cervixcarcinoom
10. Actief symptomatische ischemische hartziekte, myocardinfarct, of congestief hartfalen in het afgelopen jaar. Als echo of MUGA wordt gedaan, dan moet de LVEF hoger zijn dan 40%
11. Concurrent zware en / of ongecontroleerde aandoening (bv ongecontroleerde diabetes, infectie, hoge bloeddruk, kanker, enz.) dat het vermogen van de patiënt om de therapie met normale veiligheids- ontvangen in gevaar brengt
12. HIV positiviteit
13. Actieve hepatitis B of C infectie gedefinieerd als positieve serologie en transaminitis. Niet actieve hepatitis B dragers kunnen geïnccludeerd worden als ze worden beschermd met lamivudine
14. Ernstige pulmonale dysfunctie (CTCAE graad III-IV, zie bijlage D)
15. Ernstige neurologische of psychiatrische ziekte
16. Huidige deelname in een andere klinische studie bemoeien met deze proef
17. Elke psychologische, familiale, sociologische en geografische kenmerk potentieel belemmeren naleving van het onderzoeksprotocol en follow-up schema
18. Claustrofobie in zoverre dat PET-CT onmogelijk is

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	14-04-2015
Aantal proefpersonen:	82
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:	26-01-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-02-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-06-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	

Datum:	06-07-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-07-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-05-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-05-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-08-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-08-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-07-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-07-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-07-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	

Datum: 19-07-2018
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	EUCTR2014-002654-39-NL
CCMO	NL50964.029.14