

ReBel studie: (HOVON 110) Een gerandomiseerd fase I/II onderzoek naar lenalidomide en rituximab met of zonder bendamustine bij patiënten > 18 jaar met een recidief folliculair lymfoom (HOVON 110). Een HOVON/GLSG/ NCRI studie.

Gepubliceerd: 10-06-2011 Laatste bijgewerkt: 24-05-2024

Het doel van het onderzoek is het onderzoeken van de haalbaarheid en effectiviteit van de gecombineerde behandeling van lenalidomide met rituximab met of zonder bendamustine bij patiënten met recidief FL.

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

Samenvatting

ID

NL-OMON47678

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

HOVON 110 FL / GLSG/ NCRI

Aandoening

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

Synoniemen aandoening

FL of non hodgkin lymfoom (NHL), Folliculair lymfoom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: HOVON

Overige ondersteuning: Celgene Corporation, KWF, Mundipharma

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Bendamustine, Folliculair lymfoom, Lenalidomide, Recidief

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Fase I

- Dosis-limiterende toxiciteit (DLT, dosis waarbij (te)veel bijwerkingen optreden)
- Aanbevolen (veilige) fase II dosis (RDL) van lenalidomide en bendamustine gegeven in combinatie met rituximab.

Fase II

- complete respons percentage
- ernstige bijwerkingen gedurende de 6 kuren.

Secundaire uitkomstmaten

- Overall response percentage na inductie behandeling en aan het einde van rituximab onderhoudsbehandeling;
- Moleculair response percentage;
- Event free survival (EFS; tijdsduur vanaf registratie tot inductie failure, progressie, recidief of overlijden, wat zich het eerste voordoet). Een patient telt als inductie failure wanneer geen PR of CR is bereikt na inductie;

- progressie vrije overleving (tijdspanne vanaf registratie tot progressie, recidief of overlijden, wat zich het eerste voordoet);
- ziekte vrije overleving (disease free survival,DFS;. duur vanaf CR tot recidief of overlijden, wat zich het eerste voordoet);
- tijdspanne tot de volgende antilymfom behandeling;
- overall survival (O.S.; tijdspanne vanaf registratie tot overlijden);
- relatieve dosis intensiteit van lenalidomide en, indien van toepassing, bendamustine.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Folliculair lymfom (FL) is een zogenaamde "niet-agressieve" of indolente vorm van lymfklierkanker. Na diffuus grootcellig lymfom is het de meest voorkomende vorm van lymfklierkanker. In Nederland zijn er elk jaar 800 nieuwe patiënten met deze aandoening. Hoewel de ziekte goed gevoelig is voor chemotherapie, immunotherapie en radiotherapie, is genezing niet mogelijk. Op dit moment is er geen standaardbehandeling voor patiënten met een recidief folliculair lymfom. Van lenalidomide, rituximab en bendamustine is aangetoond dat dit veelbelovende middelen zijn voor FL, zowel in de eerste lijn als bij recidief. Omdat de medicijnen relatief weinig bijwerkingen hebben, lijkt een combinatie van deze middelen een aantrekkelijke optie. De hypothese is dat beide behandelingen werkzaam zullen zijn met acceptabele bijwerkingen.

Doel van het onderzoek

Het doel van het onderzoek is het onderzoeken van de haalbaarheid en effectiviteit van de gecombineerde behandeling van lenalidomide met rituximab met of zonder bendamustine bij patiënten met recidief FL.

Onderzoeksopzet

Fase I/II trial; de fase II trial is een multicenter, prospectieve, gerandomiseerde fase II trial met twee experimentele armen

Onderzoeksproduct en/of interventie

6 maandelijks cycli lenalidomide en rituximab met of zonder bendamustine gevolgd door rituximab onderhoudsbehandeling 1 gift per 3 maanden gedurende 2 jr.

Inschatting van belasting en risico

De hele behandeling wordt poliklinisch gegeven. De meeste controles en polibezoeken zijn conform de standaardbehandeling. Extra is het bendamustine infuus op dag 1 en 2 in arm B van de studie gedurende 6 kuren. Dag 1 wordt gecombineerd met de toediening van Rituximab. n. Bij de screening wordt er een ECG gemaakt. Daarnaast wordt bij alle patiënten op vastgelegde tijdstippen 7x extra bloed voor de studie afgenomen. Het extra materiaal wordt tegelijkertijd met bloedafname voor controle afgenomen (standaard patiëntenzorg). Er worden geen extra beenmergpuncties gedaan.

2 PET-scans worden in combinatie gedaan met de CT-scan. De CT-scan is standaard patiëntenzorg.

Aan 20-30 patiënten wordt gevraagd om aan een aanvullend onderzoek mee te doen. Bij dit onderzoek wordt 1x een lymfeklierbiopsie en 2x een fine needle aspirate (FNA) verricht. De patiënt geeft hier apart toestemming voor.

Bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd wordt regelmatig een zwangerschapstest afgenomen conform het Lenalidomide Zwangerschaps Preventie Risico Management Programma dat geldt voor alle patiënten die behandeld worden met lenalidomide. Mannen die behandeld worden met bendamustine worden geadviseerd geen kind te verwekken tijdens en tot 6 maand na de laatste behandeling met bendamustine. Advies over het bewaren van sperma moet worden besproken voorafgaand aan behandeling vanwege de mogelijkheid van onomkeerbare onvruchtbaarheid door behandeling met bendamustine.

Te verwachten bijwerkingen van zowel lenalidomide als bendamustine zijn gebruikelijke bijwerkingen van chemotherapie zoals beenmergsuppressie, leidend tot anemie, trombopenie en leukopenie. Hierdoor ontstaat ook een verhoogd risico op infecties. Daarnaast is er sprake van een iets verhoogd tromboserisico t.g.v. de lenalidomide en een risico op huiduitslag t.g.v. beide middelen. Op de lange termijn is er een gering verhoogd risico op secundaire maligniteiten (vergelijkbaar met het risico van andere bij deze aandoening gebruikte cytostatica).

Rituximab kan de placenta passeren en kan ook in moedermelk terecht komen. Dit kan tijdelijke lymfopenie veroorzaken in het ongeboren kind, hoewel nog niet beschreven is dat het ongeboren kind een verhoogde kans heeft op infecties. Ook tijdens de behandeling met rituximab wordt vruchtbare vrouwen afgeraden zwanger te worden en wordt mannen aangeraden hun vrouwelijke partner niet zwanger te maken.

Contactpersonen

Publiek

HOVON

De Boelelaan 1117
Amsterdam 1007 MB
NL

Wetenschappelijk

HOVON

De Boelelaan 1117
Amsterdam 1007 MB
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)

- Recidief FL graad 1, 2, 3a;
- Ann Arbor stadium II-IV bij recidief;
- Het recidief lymfoom moet CD20+ zijn. Een biospie of FNA uitgevoerd na de meest recente therapie is acceptabel als het FL bevestigt en er geen klinische verdenking van een transformatie is. Als er klinische verdenking van transformatie is, dan is een biopsy op moment van study entry nodig om dit uit te sluiten;
- Maximaal vijf eerdere systemische behandeling regimes (patienten die een allogene SCT hebben gehad worden uitgesloten; eerdere autologe SCT (indien > 1 year geleden) is

toegestaan);

- voorbehandeling met bendamustine is toegestaan onder de volgende voorwaarden:
 - alleen 1 voorbehandeling (met een maximum van 6 cycli) met bendamustine is toegestaan
 - patiënten moeten een response van PR of CR hebben gehad
 - de voorbehandeling moet tenminste 24 maanden geleden zijn geweest (gemeten vanaf de start van de voorbehandeling met bendamustine, dus ongeveer tenminste 18 maanden vanaf het einde van de voorbehandeling met bendamustine)
- Personen moeten een behandelings indicatie hebben, gebaseerd op een of meer van de volgende criteria:
 - Betrokkenheid van tenminste 3 nodale locaties, ieder met een doorsnede > 3 cm
 - Symptomatische splenomegalie
 - Bulky disease bij inclusie in de studie volgens de GELF criteria: nodale of extranodale massa (met uitzondering van de milt) > 7 cm in de grootste doorsnede
 - B-symptomen (aan- of afwezigheid van koorts en/of nacht zweten en/of onverklaard verlies van $>10\%$ lichaamsgewicht in de 6 maanden voorafgaand aan diagnose)
 - Hb < 10 g/dl (6.2 mmol/l) (indien veroorzaakt door beenmerg infiltratie en niet anderszins verklaard)
 - thrombocytopenie: bloedplaatjes $< 100 \times 10^9/l$ veroorzaakt door been merg infiltratie
 - Ziekte/symptomen tgv weggedrukte organen. (e.g. hydronefrose veroorzaakt door lymphadenopathie)
 - Pleurale/peritoneale effusie
 - Symptomatische extranodale manifestaties;
- Meetbare ziekte zoals gedefinieerd in protocol appendix C (patienten met enkel aangedaan beenmerg zijn daarom niet eligible);
- Leeftijd ≥ 18 jaar;
- In staat om te voldoen aan het studie bezoek schema en andere protocol eisen;
- WHO performance status of 0-2;
- Laboratorium onderzoeks resultaten binnen de volgende waarden: absoluut neutrofiel gehalte $\geq 1.5 \times 10^9/l$, bloedplaatjes $\geq 100 \times 10^9/l$ (tenzij beenmerg infiltratie), kreatinine klaring ≥ 50 ml/min, totaal bilirubine $\leq 30 \mu\text{mol/l}$ (1,75 mg/dl), AST & ALT $\leq 3 \times \text{ULN}$;
- Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten een negatieve zwangerschapstest hebben binnen 10 - 14 dagen voor start en binnen 24 uur voor starten van lenalidomide;
- Patienten moeten in staat en bereid zijn om adequate contraceptie te gebruiken tijdens én na de behandeling (alle mannen en alle pre-menopauzale vrouwen; zie 10.2 en 12.5).
Patienten moeten in staat zijn om zich te houden aan de eisen van het Lenalidomide Pregnancy Prevention Risk Management Plan;;
- Schriftelijk informed consent.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

-patienten die ongevoelig zijn voor rituximab (definitie: progressie gedurende of binnen 6 maanden na immunochemotherapy met rituximab. Patiënten ongevoelig voor rituximab onderhoudsbehandeling komen wel in aanmerking voor deelname indien een beenmerg biopsie of FNA CD20 positief is);

- Klinische of histologische tekenen van transformatie. Patiënten met een eerdere transformatie, komen wel in aanmerking voor deelname INDIEN er ten tijde van screening (op basis van histologie) geen teken is van transformatie EN de eerdere transformatie langer dan 2 jaar geleden plaats vond.
- Eerdere allogene SCT;
- Eerdere autologe SCT minder dan een jaar geleden;
- eerder gebruik van een immunomodulerend medicijn als lenalidomide, pomalidomide of CC-122;
- gelijktijdig gebruik van andere anti-kanker middelen of behandelingen;
- Gebruik van prednisone voor andere indicaties dan lymfoom is toegestaan tot een maximale dosering van 20 mg.
- gelijktijdig gebruik van allopurinol, b.v. voor jicht. Patiënten met jicht worden geadviseerd over te gaan op andere medicijnen i.v.m. het risico op Stevens-Johnson Syndroom wat gezien is bij gelijktijdig gebruik van allopurinol en bendamustine;
- gebruik van andere experimentele medicijnen of behandelingen binnen 28 dagen voor start van de behandeling;
- Hepatitis B (inclusief HBcAb) positieve, Hepatitis C positieve en/of HIV positieve patiënten;
- Patiënten met ongecontroleerde Autoimmuun Hemolytic Anemia (AIHA) of autoimmuun thrombocytopenia (ITP);
- Actieve schimmel, bacterie, en/of virus infectie;
- Recente vaccinatie voor gele koorts (binnen 4 weken vóór registratie)
- Zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven (vrouwen die borstvoeding geven moeten instemmen dit niet te doen wanneer ze lenalidomide gebruiken);
- Bekende overgevoeligheid en /of een ernstige bijwerking bij gebruik van lenalidomide of een gelijksoortig geneesmiddel;
- Intolerantie voor exogeen toegediende eiwitten, of bekende allergie voor muizen producten;
- Ongecontroleerde hyperthyreoidie of hypothyreoidie;
- Neuropathie $\geq$ grade 2 op het moment van inclusie;
- Klinisch symptomatische ernstige hart afwijking (NYHA III-IV);
- Klinisch symptomatische ernstige long afwijking;
- Ernstige neurologische of psychiatrische ziekte;
- Gelijktijdige ernstige en/of ongecontroleerde medische conditie (bijv. ongecontroleerde diabetes, infectie);
- Gelijktijdig gebruik van allopurinol, bv voor jicht. Patiënten met jicht worden geadviseerd op andere medicatie over te gaan i.v.m. het risico op Stevens-Johnson Syndroom, wat gezien is in patiënten die bendamustine en allopurinol gebruiken;
- Geschiedenis van actieve maligniteit in de afgelopen 5 jaar met uitzondering van basaal carcinoom van de huid, plaveisel cel carcinoom van de huid, cervix carcinoom in situ, borstkanker in situ, of prostaatkanker (TNM stadium T1a of T1b);
- Een psychologische, familiale, sociologische en geografische conditie die het opvolgen van het studie protocol en follow up schema in de weg kan staan.

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:	27-09-2011
Aantal proefpersonen:	99
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Levact
Generieke naam:	Bendamustine
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	n.v.t.
Generieke naam:	rituximab
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:	10-06-2011
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-09-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-12-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-04-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-04-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-10-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-09-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-10-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-08-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-02-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	

Datum:	06-03-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-03-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-05-2019
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	EUCTR2011-000097-56-NL
CCMO	NL36781.018.11