

Een studie in fase 1/2 van de combinatie van pixantron, etoposide, bendamustine en, bij CD-20-positieve tumoren, rituximab bij patiënten met recidieve agressieve non-Hodgkinlymfomen van het B- of T-celfenotype - De P[R]EBEN-studie

Gepubliceerd: 14-05-2018 Laatste bijgewerkt: 13-04-2024

Primaire doelstellingen- Bepalen van de MTD van pixantron, rituximab (alleen bij CD20-positieve tumoren), etoposide en bendamustine bij 'fitte' patiënten met rel aNHL van B- of T-cel-fenotype.- Evalueren van ARP (algeheel responspercentage...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Non-Hodgkin lymfomen, niet gespecificeerde histologie
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON49078

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

HOVON 144 NHL / P[R]EBEN

Aandoening

- Non-Hodgkin lymfomen, niet gespecificeerde histologie

Synoniemen aandoening

NHL, Non-hodgkin lymfoom

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Aarhus University Hospital

Overige ondersteuning: Er is KWF subsidie aangevraagd

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: non-Hodgkin lymfoom, pixantrone, rituximab, terugval

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Fase 2:

-Objectief ARP bij zowel *fitte* als *zwakke* recidieve aNHL-patiënten

Secundaire uitkomstmaten

Fase 2:

- Veiligheid en verdraaglijkheid van de combinatie van pixantron, rituximab, etoposide en bendamustine

- VRR

- DVR

- Progressievrije overleving (PFS)

Algehele overleving (AO)

- Geslaagde overbrugging naar stamceltherapie (bijv. 2de auto- en/of 1ste allo-SCT) andere celtherapie (bijv. chimerische antigeenreceptor

[CAR]-T-celtherapie)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Patiënten met agressief non-Hodgkinlymfoom (aNHL) die recidiveren na eerstelijns therapie en te zwak zijn voor op platina gebaseerde reddingstherapie gevolgd door autologe stamceltransplantatie (ASCT), vertegenwoordigen die primaire refractaire tot op platina gebaseerde reddingsregimes van de patiënten die een 2de recidive ervaren na ASCT-consolidatie, een on vervulde medische behoefte. Er kunnen dus drie klinisch en biologisch gescheiden patiëntcategorieën worden geïdentificeerd: zwak, niet in aanmerking komend voor transplantatie (groep 1); fit, in aanmerking komend voor transplantatie maar refractair voor reddingstherapie (groep 2) en fit, in aanmerking komend voor transplantatie, chemogevoelig voor reddingsregime en ASCT, maar recidief na ASCT (groep 3). Op basis van populatiegebaseerde gegevens van het Deense lymfoomregister is de overlevingsverwachting op 1 jaar (vanaf het ogenblik van recidive) binnen bovengenoemde 3 groepen respectievelijk 33%, 21% en 42%. Pixantron is een aza-anthracenadion dat onlangs in Europa werd goedgekeurd voor patiënten met recidief/refractair aNHL op basis van gegevens in fase 3 waarin pixantron werd vergeleken met de beste keuze van de arts. Etoposide, bendamustine en, bij CD20-positieve tumoren, rituximab werden gekozen als vergezellende producten door beschikbare haalbaarheids- en doeltreffendheidsgegevens in combinatie met pixantron.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstellingen

- Bepalen van de MTD van pixantron, rituximab (alleen bij CD20-positieve tumoren), etoposide en bendamustine bij 'fitted' patiënten met rel aNHL van B- of T-cel-fenotype.
- Evalueren van ARP (algeheel responspercentage) en PVO (progressievrije overleving) door middel van de combinatie van pixantron, rituximab (alleen bij CD20-positieve tumoren), etoposide en bendamustine ofwel bij de geïdentificeerde MTD (P[R]EBEN-fit) bij *fitted* patiënten, ofwel aan het dosisniveau bij het uitgangspunt (P[R]EBEN-zwak) bij *zwakke* patiënten met rel aNHL.

Secundaire doelstellingen

- Evalueren van de CR, PR, duur van de respons, en AO door middel van de combinatie van pixantron, rituximab (alleen bij CD20-positieve tumoren), etoposide en bendamustine bij patiënten met B- of T-cel-NHL.
- Evalueren van de veiligheid en verdraaglijkheid van combinatietherapie met pixantron, rituximab (alleen bij CD20-positieve tumoren), etoposide en bendamustine bij patiënten met agressief B- of T-cel-NHL.
- Uitvoeren van moleculaire analyses op nucleïnezuur- (DNA, RNA, microRNA) en

eiwitniveau om te zien of specifieke moleculaire eigenschappen responder-versus non-responderstatus kunnen voorspellen.

Onderzoeksopzet

Een fase1/2 studie van de combinatie pixantrone, etoposide, bendamustine en, in CD-20 positieve tumoren, rituximab in patiënten met recidiverende agressieve non-Hodgkin lymfomen van het B- of T-cel fenotype.

Onderzoeksproduct en/of interventie

In het fase 2 deel van de studie wordt er onderscheid gemaakt tussen 'frail' patienten en fitte patienten. Fitte patienten zullen worden behandeld met de in het fase 1 deel van de studie bepaalde MTD van Pixantrone, Etoposide en Bendamustine. 'Frail' patienten zullen behandeld worden met basisniveau van Pixantrone, Etoposide en Bendamustine.

Inschatting van belasting en risico

Patiënten met agressief non-Hodgkin lymfoom (NHL) die recidief hebben na 1ste lijnsbehandeling en te zwak zijn voor platina-gebaseerd salvage therapie gevolg door een autologe stamceltransplantatie, hebben een slechte prognose en vormen een on vervulde klinische behoefte. De PREBEN regiem is een nieuwe combinaties van de chemotherapeutisch middelen pixantrone, bendamustine, etoposide en rituximab. In een kleine pilot studie gaf PREBEN regiem bemoedigende resultaten en werd goed verdragen in zwaar voorbehandelde patiënten populatie.

De belasting/risico voor de proefpersonen die deelnemen aan deze studie zijn bekend en zijn niet groter dan bij standaard behandelingen voor deze patiënten groep, behalve de 5 extra CT scans tijdens de follow-up fase. Indien de resultaten uit deze fase 2 studie goed zijn, dan zou de PREBEN regiem een goede nieuwe standaard behandeling kunnen zijn voor deze moeilijk te behandelen patiënten groep. Het PREBEN regiem zou ook goed als backbone kunnen dienen voor combinatie met nieuwe middelen. Sommige jongere patiënten zouden dan ook doorgeleid kunnen worden naar een in opzet curatieve allogene stamceltransplantatie

Contactpersonen

Publiek

Aarhus University Hospital

Tage Hansens Gade 2
Aarhus C DK-8000
DK

Wetenschappelijk

Aarhus University Hospital

Tage Hansens Gade 2
Aarhus C DK-8000
DK

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)

- Patiënten met een histologisch bevestigde recidive van agressief lymfoom van T- of B-celfenotype (inclusief folliculair lymfoom klasse 3b).
- Fase 1 + fase 2 *fitte* patiënten:
 - Leeftijd 18-70 jaar op het ogenblik van opname
 - ECOG prestatiescore (PS) 0-1 bij opname in protocol
 - *Fit* bevonden door de behandelend arts
- Fase 2 *zwakke* patiënten:
 - Leeftijd 71-85 jaar op het ogenblik van opname en/of
 - ECOG PS 2-3 bij opname in protocol
 - en/of
 - *Zwak* bevonden door de behandelend arts;- Minstens 6 maanden responsduur sinds het laatst toegediende behandelingstraject
- Geschatte levensverwachting van 3 maanden of langer
- Meetbare ziekte

- Hemoglobine ≥ 8 g/dL (≥ 5 mmol/l) (kan post-transfusie zijn)
- Bloedplaatjes $\geq 100 \times 10^9/L$; $\geq 75 \times 10^9/L$ toegestaan bij betrokkenheid van beenmerg
- Absoluut aantal neutrofielen $\geq 1,5 \times 10^9/L$; $\geq 1,0 \times 10^9/L$ toegestaan bij gedocumenteerde betrokkenheid van beenmerg
- Serumbilirubine $\leq 1,5 \times$ bovengrens van normaal (ULN); patiënten met bewezen syndroom van Gilbert ($\leq 5 \times$ ULN) kunnen worden ingeschreven.
- Serum glutamic-oxaloacetic transaminase (AST) en/of serum glutamic-pyruvic transaminase (ALT) $\leq 2,5 \times$ ULN, of $\leq 5 \times$ ULN als stijging te wijten is aan betrokkenheid van de lever door lymfoom
- Serumcreatinine $\leq 2 \times$ ULN
- Vrouwen die kinderen kunnen krijgen moeten veilige anticonceptie gebruiken (bijv. anticonceptiepil, spiraaltje, enz.) tijdens de studie en 12 maanden na de laatste toediening van studiegeneesmiddelen
- Mannelijke patiënten moeten anticonceptie gebruiken zolang de studie loopt en gedurende 6 maanden na de laatste toediening van studiegeneesmiddelen als hun partner kinderen kan krijgen
- Schriftelijke geïnformeerde toestemming

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Patiënten met primaire refractaire ziekte (die bijv. vooruitgang boeken met op platina gebaseerde of vergelijkbare reddingstherapie) gedefinieerd als < 6 maanden responsduur vanaf het laatst toegediende behandelingstraject.
 - Hooggedoseerde therapie met autologe stamcelredding binnen de laatste 6 maanden voorafgaand aan opname in de studie.
 - Volgende T-cellymfoomentiteiten:;o T-cellymfoblastisch lymfoom o Hepatosplenisch T-cellymfoom o Extranodaal NK/T, nasaal type o Subcutaan 'panniculitis-like';o Primair cutaan T-cellymfoom;o Primair leukemisch T-cellymfoom;• Volgende B-cellymfoomentiteiten:;o Getransformeerde indolente B-cellymfomen;o Post-transplantatie B-cellymfoproliferatieve ziekte;o Met HIV geassocieerd B-cellymfoom;• Zich gelijktijdig voordoende ernstige en/of ongecontroleerde medische aandoening die niet lymfoomgerelateerd is;• Linkerventrikel-ejectiefractie (LVEF) $< 45\%$;• Vermoede of gedocumenteerde betrokkenheid van het centraal zenuwstelsel door NHL;• Patiënten van wie bekend is dat ze antigeenpositief zijn voor HIV en/of hepatitis B en/of hepatitis C;• Patiënten met actieve, ongecontroleerde infecties;• Vaccinatie met levende, verzwakte vaccins binnen 4 weken na opname;• Zwangere vrouwen en/of vrouwen die borstvoeding geven;• Geschiedenis van actieve kanker tijdens de laatste 5 jaar, behalve basaal carcinoom van de huid of;baarmoedercarcinoom in stadium 0;• Bekende overgevoeligheid voor één of meer van de studiegeneesmiddelen;• Gebrek aan bereidheid of onmogelijkheid om het protocol te volgen

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:	28-11-2018
Aantal proefpersonen:	35
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Etoposide Sandoz
Generieke naam:	Etoposid
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Levact
Generieke naam:	Bendamustine
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Pixuvri
Generieke naam:	Pixantron
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Rituximab
Generieke naam:	Rituximab
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 14-05-2018

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 31-07-2018

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 07-12-2018

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 20-12-2018

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 18-01-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 06-02-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 16-09-2020

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

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	EUCTR2015-000758-39-NL
CCMO	NL60809.078.17