

Risico- en respons evaluatie-gestuurd fase 2 open-label onderzoek met nivolumab + brentuximab vedotin (N + Bv) bij kinderen, adolescenten en jong volwassenen met recidief / refractair (R/R) CD30 positief klassiek Hodgkin-lymfoom (cHL), na falen van de eerste lijnsbehandeling, gevolgd door brentuximab vedotine + bendamustine (Bv + B) bij patiënten met een sub-optimale respons

Gepubliceerd: 05-04-2017 Laatst bijgewerkt: 04-01-2025

Het onderzoek bestaat uit twee behandelingsgroepen: één met deelnemers met laag risico op verslechtering en één met deelnemers met normaal risico op verslechtering. De primaire doelstelling voor elke groep wordt hieronder beschreven.- Groep met laag...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Hodgkin-lymfomen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON53072

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CA209-744

Aandoening

- Hodgkin-lymfomen

Synoniemen aandoening

het Hodgkin-lymfoom, lymfoom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Bristol-Myers Squibb

Overige ondersteuning: Pharmaceutical industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: nivolumab, ziekte van Hodgkin

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- Groep met laag risico: Het beschrijven van de patiëntenproportie die vrij blijft van bepaalde kankergerelateerde complicaties, voorvallen en overlijden na 3 jaar. Dit zal worden beoordeeld door een onafhankelijke, geblindeerde beoordelingsgroep.
- Groep met normaal risico: Het beschrijven van de patiëntenproportie die voorafgaand aan hooggedoseerde chemotherapie gevolgd door autologe stamceltherapie (HDC/ASCT) een complete metabolische respons bereikt (gemeten door medische beeldvorming). Dit zal worden beoordeeld door een onafhankelijke, geblindeerde beoordelingsgroep.

Secundaire uitkomstmaten

- Het meten van de totale respons (overall response rate, ORR) (de

patiëntenproportie met verminderde of verdwenen kanker na behandeling) na 4 cycli met nivolumab en brentuximab vedotin. Dit zal worden beoordeeld door een onafhankelijke, geblindeerde beoordelingsgroep.

- Het meten van de patiëntenproportie zonder ziekteprogressie na 3 jaar. Dit zal worden beoordeeld door een onafhankelijke, geblindeerde beoordelingsgroep.

- Responsduur (tijd van tumorrespons tot ziekteprogressie) zal worden geëvalueerd voor patiënten die een behandelingsrespons bereiken.

- Het veiligheidsprofiel van nivolumab en brentuximab vedotin zal worden beschreven voor kinderen en jongvolwassenen met klassiek hodgkinlymfoom en onsuccesvolle standaard eerstelijns chemotherapie.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Hoewel de behandeling van klassiek hodgkinlymfoom drastisch verbeterd is in de laatste 20 jaar, met voorvalvrije overlevingsratio's van bijna 90% na 5 jaar, is er nog steeds een groep patiënten die terugval ervaart of onsuccesvol is bij eerstelijnsbehandeling. Deze patiënten kennen op dit moment een matig resultaat en er is een huidige onbeantwoorde behoefte aan verbetering van de prognose voor deze patiëntengroep.

Dit is een onderzoek naar nivolumab en brentuximab vedotin voor kinderen, adolescenten en jongvolwassenen met klassiek hodgkinlymfoom die eerder onsuccesvol behandeling ondergingen, gevolgd door brentuximab en bendamustine voor de patiënten zonder optimale respons.

Er zullen wereldwijd ongeveer 100 patiënten deelnemen, waarvan 4 in Nederland. Het onderzoek wordt gesponsord door Bristol-Myers Squibb. Het doel van het onderzoek is het evalueren van de veiligheid en antitumoractiviteit van de combinatiebehandeling met nivolumab en brentuximab vedotin in een patiëntenpopulatie met onsuccesvolle standaard eerstelijns chemotherapie.

Na een screeningperiode zullen in aanmerking komende patiënten om de 3 weken nivolumab en brentuximab vedotin, en afhankelijk van de respons op de

behandeling vervolgens eventueel brentuximab vedotin en bendamustine ontvangen. De behandeling zal om de drie weken worden gegeven, in totaal 4 tot 8 keer. Ze kunnen verdere behandeling ontvangen, zoals bestralingstherapie van het getroffen gebied en hooggedoseerde chemotherapie, daarna gevolgd door autologe stamceltransplantatie. Patiënten zullen gedurende 3 jaar na beëindiging van de onderzoeksbehandeling worden opgevolgd.

Doel van het onderzoek

Het onderzoek bestaat uit twee behandelingsgroepen: één met deelnemers met laag risico op verslechtering en één met deelnemers met normaal risico op verslechtering. De primaire doelstelling voor elke groep wordt hieronder beschreven.

- Groep met laag risico: Het beschrijven van de patiëntenproportie die vrij blijft van bepaalde kankergerelateerde complicaties, voorvallen en overlijden na 3 jaar. Dit zal worden beoordeeld door een onafhankelijke, geblindeerde beoordelingsgroep.

- Groep met normaal risico: Het beschrijven van de patiëntenproportie die voorafgaand aan hooggedoseerde chemotherapie gevolgd door autologe stamceltherapie een complete metabolische respons bereikt (gemeten door medische beeldvorming). Dit zal worden beoordeeld door een onafhankelijke, geblindeerde beoordelingsgroep.

Onderzoeksopzet

Dit is een risicogebaseerd, op de respons aangepast, fase II-open-labelonderzoek bij kinderen, adolescenten en jongvolwassenen met terugvallend/refractair CD30+ klassiek hodgkinlymfoom (classic Hodgkin Lymphoma, cHL) na onsuccesvolle eerstelijnsbehandeling.

Het onderzoek bestaat uit drie perioden: screening, behandeling en opvolging.

SCREENINGPERIODE

De screeningsperiode van het onderzoek kan maximaal 28 dagen in beslag nemen. Er worden testen uitgevoerd om de geschiktheid van de patiënt voor deelname aan dit onderzoek te bepalen.

De screeningstests/-procedures omvatten:

- Medische voorgeschiedenis en lichamelijk onderzoek
- Meting van vitale functies
- Een beoordeling van de uitvoering van dagelijkse activiteiten
- Bloed- en urinetesten
- Een zwangerschapstest bij vrouwen die zwanger kunnen worden (urine- of bloedmonster)
- Aanvraag van originele monsters van een tumorbiopsie of het ondergaan van een

biopsie

- Tumorbeoordeling door PET-CT
- Indien nodig kan magnetische resonantiebeeldvorming (magnetic resonance imaging, MRI) van de hersenen worden uitgevoerd

BEHANDELINGSPERIODE

Als het met het oog op de resultaten van de bovengenoemde screeningtesten/-procedures veilig en gepast is voor de patiënt om deel te nemen aan het onderzoek, dan zal hij/zij naar het ziekenhuis terugkeren om behandeling te ontvangen.

Patiënten zullen initieel om de drie weken een dosis van 3 mg/kg nivolumab en een dosis van 1,8 mg/kg brentuximab vedotin ontvangen. Afhankelijk van de behandelingsrespons ontvangt de patiënt later eventueel om de drie weken brentuximab vedotin (1,8 mg/kg) en bendamustine (90 mg/m²). De behandeling zal in totaal bestaan uit 4 tot 8 doseringen. Daarna kunnen patiënten verdere behandeling ondergaan, zoals bestralingstherapie van het getroffen gebied en hooggedoseerde chemotherapie gevolgd door autologe stamceltransplantatie.

Er zal in deze periode een aantal testen en procedures worden uitgevoerd:

- Lichamelijk onderzoek
- Meting van vitale functies
- Beoordeling van eventueel genomen medicaties en eventueel ervaren bijwerkingen
- Een beoordeling van de uitvoering van dagelijkse activiteiten
- Een beoordeling van de symptomen van de ziekte
- Bloed- en urinetesten
- Een zwangerschapstest bij vrouwen die zwanger kunnen worden (urine- of bloedmonster)
- Tumorbeoordeling door PET-CT

OPVOLGINGSPERIODE

Als patiënten stoppen met de onderzoeksbehandeling of deze voltooien, dan begint het laatste deel van het onderzoek, de opvolgingsperiode. Tijdens deze periode zal de onderzoeker de gezondheidstoestand van de patiënt verder blijven beoordelen.

Zodra de behandeling ten einde is, krijgen de patiënten het verzoek om nog twee keer terug te komen naar het ziekenhuis; één keer ongeveer een maand na beëindiging van de onderzoeksbehandeling en de tweede keer ongeveer twee maanden na het eerste bezoek. Tijdens deze bezoeken kunnen bepaalde onderzoeksprocedures worden herhaald, waaronder bloedafname en scans.

Na de laatste twee bezoeken aan het ziekenhuis kunnen de bezoeken telefonisch worden afgehandeld. Deze zullen 6, 12, 18, 24 en 36 maanden na beëindiging van de onderzoeksbehandeling worden uitgevoerd. Patiënten dienen binnen deze bezoeken eventueel naar het ziekenhuis terug te keren voor scans.

Er zal een commissie voor gegevenscontrole (Data Monitoring Committee, DMC) worden gevormd, die regelmatig zal samenkomen tijdens het onderzoek om zorgvuldig toe te zien op patiëntveiligheid en toezicht te houden op de regels m.b.t. veiligheid en werkzaamheid.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Nivolumab, brentuximab vedotin, en bendamustine worden in deze studie beschouwd als onderzoeksmedicatie. Patiënten zullen in eerste instantie elke drie weken behandeld worden met nivolumab 3 mg/kg plus brentuximab vedotin 1.8 mg/kg. Afhankelijk van hoe de patiënt op de behandeling reageert kan mogelijk elke drie weken brentuximab vedotin (1.8 mg/kg) met bendamustine (90 mg/kg) gegeven worden. De totale behandeling zal bestaan uit 4 tot 8 kuren. Daarna worden patiënten mogelijk behandeld met andere behandelingsmethoden, zoals radiotherapie en hoge-dosis-chemotherapie / autologe stamceltransplantatie.

Inschatting van belasting en risico

Als onderdeel van het onderzoek wordt van de patiënten verwacht dat zij meermaals de kliniek bezoeken, waar zij lichamelijk onderzoek, metingen van de vitale functies, bloedtesten voor de beoordeling van de veiligheid, urinetesten, zwangerschapstesten (voor vrouwelijke patiënten die zwanger kunnen raken) en monitoring van ongewenste voorvallen zullen ondergaan. Patiënten dienen vragenlijsten in te vullen over de kwaliteit van leven. Bij bepaalde bezoeken zal ook bloed worden afgenomen voor onderzoeksdoeleinden. Er zal een tumorbeeldvorming worden uitgevoerd in de vorm van PET-CT en MRI. Als er geen gearhiveerd tumorweefsel beschikbaar is of het monster te lang geleden (langer dan 3 maanden) werd afgenomen, dan dienen patiënten verplicht een biopsie te ondergaan om deel te nemen. Patiënten kunnen ook bestralingstherapie van het getroffen gebied of hooggedoseerde chemotherapie ontvangen, gevolgd door autologe stamceltransplantatie.

De frequentie van de bezoeken en het aantal procedures dat tijdens dit onderzoek wordt uitgevoerd, worden over het algemeen beschouwd als meer dan de standaardbehandeling. De procedures worden uitgevoerd door getraind medisch personeel en alles zal in het werk worden gesteld om eventuele risico's of ongemakken voor de patiënt tot een minimum te beperken.

Behandelingen tegen kanker hebben vaak bijwerkingen, die soms levensbedreigend zijn. Om een doorgaand gunstige risico-batenbeoordeling te garanderen voor deelnemers aan het onderzoek, zal er een onafhankelijke commissie voor gegevenscontrole (DMC) worden gevormd om toezicht te houden op de regels m.b.t. veiligheid en werkzaamheid. Bovendien zal de DMC de sponsor van advies voorzien over maatregelen die de commissie noodzakelijk acht voor de voortdurende bescherming van deelnemers aan het onderzoek.

Nieuwe immuunsysteemgerichte behandelingen (immunotherapieën), zoals nivolumab,

kunnen mogelijk klinisch voordeel bieden en het resultaat voor patiënten met deze ziekte verbeteren (verbetering van progressievrije en algehele overleving). Er zijn echter, net als bij alle experimentele geneesmiddelen en klinische onderzoeken, bekende en onbekende risico's. Onderzoeksgeneesmiddelen en proceduregerelateerde risico's worden in het patiëntinformatieblad tot in detail beschreven om ervoor te zorgen dat de patiënten volledig op de hoogte zijn alvorens zij akkoord gaan met deelname aan het onderzoek.

Contactpersonen

Publiek

Bristol-Myers Squibb

Sanderson Road Uxbridge Business Park 1
Uxbridge UB8 1DH
GB

Wetenschappelijk

Bristol-Myers Squibb

Sanderson Road Uxbridge Business Park 1
Uxbridge UB8 1DH
GB

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)

Adolescenten (16-17 jaar)

Volwassenen (18-64 jaar)

Kinderen (2-11 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- Patiënten dienen schriftelijk geïnformeerde toestemming te geven, kinderen en adolescenten dienen eveneens in te stemmen
- Mannen en vrouwen van 5 tot en met 30 jaar. In Nederland wordt dit onderzoek enkel uitgevoerd bij kinderen in de leeftijd van 5 tot en met 18 jaar.
- Vrouwen die zwanger kunnen worden, dienen binnen 24 uur voorafgaand aan de start van de onderzoeksbehandeling een negatieve zwangerschapstest op serum of urine voor te leggen
- Patiënten dienen meetbaar klassiek hodgkinlymfoom te hebben, gedocumenteerd door pathologische en radiografische criteria
- Prestatieniveau: Karnofsky meer dan of gelijk aan 50 voor deelnemers > 16 jaar of Lansky 50 voor deelnemers gelijk aan of minder dan 16 jaar
- Patiënten dienen onsuccesvol eerstelijns kankerbehandeling te hebben ondergaan
- Patiënten dienen adequate beenmerg-, nier- en leverfunctie te hebben

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Actieve, bekende of verdenking van auto-immuunaandoening, immunodeficiëntie of infectie
- Actieve hersen-/hersenvliesaandoening, gerelateerd aan de onderliggende maligniteit
- Patiënten die onsuccesvol meer dan één lijn kankerbehandeling ondergingen of behandelingsnaïef zijn
- Patiënten die eerder een allogene en/of autologe stamceltransplantatie ondergingen voor klassiek hodgkinlymfoom
- Eerdere blootstelling aan een anti-PD1-, anti-PD-L1-, anti-PD-L2-, anti-CD137- of anti-CTLA-4-antilichaam, of een ander antilichaam of geneesmiddel dat specifiek gericht is op T-cel-co-stimulatie of checkpoint signaalpaden
- Eerdere blootstelling aan bendamustine

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek: 2

Type: Interventie onderzoek

Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	29-08-2017
Aantal proefpersonen:	4
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Adcetris
Generieke naam:	Brentuximab vedotin
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Bendamustine HEXAL
Generieke naam:	Bendamustine hydrochloride
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Opdivo
Generieke naam:	Nivolumab
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-04-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-08-2017
Soort:	Eerste indiening

Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-11-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-04-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-04-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-05-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-06-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-08-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-06-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	16-12-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-05-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-07-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-04-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-06-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-07-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-11-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-01-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

(Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 20-01-2022

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 24-02-2022

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 18-03-2022

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 23-05-2022

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 05-02-2023

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 10-03-2023

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 01-09-2023

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 12-12-2023

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	EUCTR2016-002347-41-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02927769
CCMO	NL60079.078.17

Resultaten

Einddatum onderzoek: 28-05-2024

Datum resultaten gemeld: 04-11-2024

Datum eerste publicatie onderzoek

01-01-1900