

Effectiviteit van alternerende immunochemotherapie bestaande uit R-CHOP + R-HAD versus R-CHOP alleen, gevolgd door onderhoudstherapie bestaande uit lenalidomide met rituximab versus rituximab alleen, voor oudere patiënten met mantelcellymfoom.

Gepubliceerd: 27-11-2014 Laatste bijgewerkt: 20-04-2024

Primair eindpunt: Uitmaken of de toevoeging van lenalidomide aan rituximab-onderhoud de progressievrije overleving (PFS) verbetert in vergelijking met standaard rituximab onderhoud na respons op inductie chemotherapie bij oudere patiënten met...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON54774

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

HOVON 119 MCL R2 Elderly

Aandoening

- Non-Hodgkin lymfomen, niet gespecificeerde histologie

Synoniemen aandoening

Mantelcel lymfoom

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: LYSARC (The Lymphoma Academic Research Organisation)

Overige ondersteuning: Celgene Corporation, Hoffmann-La Roche, KWF

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Lenalidomide, Mantelcel lymfoom, oudere patiënten, Rituximab

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Progressievrije overleving (PFS) van randomisatie voor onderhoud aan progressie
of overlijden door welke oorzaak

Secundaire uitkomstmaten

- Tijd tot event:
 - De algehele overleving van de inductie randomisatie tot overlijden door welke oorzaak dan ook
 - De algehele overleving van de maintenance randomisatie tot overlijden door welke oorzaak dan ook
 - Tijd tot falen van de behandeling, progressievrij overleving vanaf inductie randomisatie, remissieduur
- PR/CRu naar CR en PR naar CRu conversie tijdens maintenance
- Minimale residuele ziekte (MRD) status en niveaus in perifeer bloed en beenmerg bij tussentijds en aan het einde van de inductie, na één en twee jaar vanaf einde van de inductie en gedurende follow-up tot progressie of tot 2,5 jaar follow-up wat het eerst komt

- Volledige en totale respons (gebaseerd op Cheson 1999 criteria) bij

tussentijds en einde van inductie,

- De veiligheid volgens de NCI CTCAE (v 4.0)
- Secundaire primaire maligniteiten ratio na lenalidomide versus geen

lenalidomide

- Verkennende: response evaluatie volgens Cheson 2007 criteria waaronder de FDG-PET evaluatie

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Op basis van een aantal gerandomiseerde studies en een systematische Cochrane review, is immuno-chemotherapie de huidige standaard zorg in Mantelcellymfoom (MCL, ESMO richtlijnen). Maar ook na immunochemotherapie, is er nog geen curatie bereikt, en treedt vroeg of laat een recidief op, na mediaan 3 jaar. Gebaseerd op de voorlopige resultaten van de afgesloten fase III MCL ouderen studie uitgevoerd binnen de Europese MCL Network, (en met ook deelname van veel Nederlandse centra, in de Hovon 55 studie) verlengt Rituximab onderhoudsbehandeling na 8 cycli R-CHOP inductiebehandeling de remissieduur en totale overleving en vertegenwoordigt daarom de huidige standaard van zorg voor oudere patiënten met MCL. Toch is er geen plateau waargenomen, wat suggereert dat onderhoud met rituximab niet voldoende is. Wel zijn de resultaten zodanig, dat rituximab onderhoudsbehandeling nu wordt beschouwd als standaard zorg in MCL patiënten die geen hoge dosis therapie met SCT consolidatie kunnen krijgen.

Het verbeteren van de uitkomst kan worden bereikt door het verbeteren van respons voor onderhoudsbehandeling. Bij jongere patiënten hebben recente gegevens van de MCL jongeren studie de superioriteit van afwisselende R-CHOP/R-DHAP (met een hoge dosis Ara-C) in vergelijking met R-CHOP alleen, bewezen. Deze gegevens suggereren dat het opnemen van cytarabine als inductie therapie ook de uitkomst bij oudere patiënten met MCL kan verbeteren. Een internationale fase II studie suggereerde een langdurig effect van lenalidomide in relapse MCL. Deze gegevens suggereren dat de toevoeging van lenalidomide aan onderhoudstherapie met rituximab de uitkomst in MCL patiënten die ongeschikt zijn om HDT consolidatietherapie te ontvangen, verder kan verbeteren.

Doel van het onderzoek

Primair eindpunt:

Uitmaken of de toevoeging van lenalidomide aan rituximab-onderhoud de progressievrije overleving (PFS) verbetert in vergelijking met standaard rituximab onderhoud na respons op inductie chemotherapie bij oudere patiënten met mantelcellymfoom die niet geschikt zijn voor autologe stamceltransplantatie

Secundaire eindpunten:

- om de werkzaamheid en veiligheid van het onderhoudsbehandeling te vergelijken in termen van secundaire eindpunten
- om te beoordelen of de introductie van cytarabine tijdens de inductie de klinische uitkomst verbetert in vergelijking met standaard R-CHOP bij oudere patiënten met mantelcellymfoom niet geschikt voor autologe stamceltransplantatie

Onderzoeksopzet

gerandomiseerde fase III studie, internationaal, multicenter, open label voor inductie en onderhoudsbehandeling.

Onderzoeksproduct en/of interventie

toevoeging van lenalidomide aan onderhoudsbehandeling

Inschatting van belasting en risico

Alle studiebehandelingen hebben hun doeltreffendheid bewezen bij behandeling van MCL. De verwachting is dat patiënten met snelheid een hoge response zullen behalen in elk van de inductiearmen bestaande uit 8 kuren R-CHOP of 3 kuren R-CHOP afgewisseld met 3 kuren R-HAD. Het is te hopen dat de inductie met afwisselend 3 kuren van RCHOP en 3 kuren van RHAD de uitkomst zal verbeteren. Voor de onderhoudsbehandeling, bij patiënten die ten minste een gedeeltelijke respons op inductie in eerste instantie te bereiken, is het te hopen dat de toevoeging van lenalidomide aan standaard rituximab onderhoud gunstig voor de patiënten in termen van PFS zal zijn. Het is mogelijk dat sommige patiënten geen klinische respons bereiken met de studiebehandeling en andere behandelingen buiten dit protocol nodig zullen hebben.

In totaal, in deze oudere populatie MCL patiënt wordt het voordeel van deze behandeling programma verwacht superieur te zijn aan de potentiële korte en lange termijn toxiciteit. Deze studie zal helpen bij kennisvergaring over deze innovatieve behandeling strategie in MCL op basis van nieuwe inductie en onderhoud strategieën.

Contactpersonen

Publiek

LYSARC (The Lymphoma Academic Research Organisation)

Centre Hospitalier Lyon-Sud Bâtiment 2D
Lyon-Sud 69495
FR

Wetenschappelijk

LYSARC (The Lymphoma Academic Research Organisation)

Centre Hospitalier Lyon-Sud Bâtiment 2D
Lyon-Sud 69495
FR

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)

Randomisatie 1:

1. ondertekend informed consent-formulier
2. Biopsie bewezen mantelcellymfoom volgens de WHO-classificatie, met inbegrip van het bewijs van cycline D1 overexpressie of de translocatie t (11; 14) (q13; q32),
3. ≥ 60 jaar oud en niet in aanmerking voor autologe transplantatie
4. Ann Arbor stadium II-IV
5. niet eerder behandeld (behalve bij patienten direct gerandomiseerd voor

5 - Effectiviteit van alternerende immunochemotherapie bestaande uit R-CHOP + R-HAD ... 1-05-2025

onderhoudsbehandeling die 8 kuren RCHOP ontvangt voor registratie van deze studie)

6. ECOG performance status ≤ 2

7. Mannelijke proefpersonen moeten:

- akkoord gaan met een condoom te gebruiken bij seksueel contact met een vrouw in de vruchtbare leeftijd, zelfs als ze hebben gehad een vasectomie, heel lenalidomide therapie
- instemmen met niet sperma doneren tijdens lenalidomide therapie.

8. Alle proefpersonen moeten:

- Inzicht te hebben dat de lenalidomide kan een potentiële teratogene risico.
- Komen overeen zich te onthouden van het doneren van het bloed tijdens het gebruik van lenalidomide therapie
- Verbindt zich ertoe geen studiemedicatie te delen met een andere persoon.
- Worden begeleid over zwangerschap voorzorgsmaatregelen en risico's van blootstelling van de foetus., Randomisatie 2:

Om te randomiseren voor maintenance, de patient moet voldoen aan alle inclusie / exclusie criteria voor randomisatie 1 en de volgende criteria:

9. CR, CRu of PR na inductietherapie, bepaald volgens Cheson 1999 criteria onderzoeker

10. Tijdens de run-in periode van 6 maanden te rekenen vanaf de datum van de eerste randomisatie, in het geval van directe randomisatie in onderhoudsfase, moeten deze patiënten zijn behandeld in de eerste lijn met 6-8 kuren R-CHOP.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Randomisatie 1: 1. Vrouw van de vruchtbare leeftijd (zonder natuurlijke menopauze ten minste 24 opeenvolgende maanden, een hysterectomie of bilaterale ovariectomie) 2. Een van de volgende afwijkende laboratoriumwaarden, als niet gerelateerd aan lymfoom: - Absolute aantal neutrofielen (ANC) $< 1.000 / \text{mm}^3$ ($1,0 \times 10^9 / \text{l}$), zo niet gevolg van een BM infiltratie. - Het aantal trombocyten $< 75.000 / \text{mm}^3$ ($75 \times 10^9 / \text{l}$), zo niet gevolg van een BM infiltratie. - Serum aspartaat transaminase (AST / SGOT) of alanine transaminase (ALT / SGPT) $> 3,0$ maal de bovengrens van normaal. - Serum totaal bilirubine $> 1,5$ ULN (behalve als gevolg van het syndroom van Gilbert) 3. Berekende creatinineklaring (Cockcroft-Gault formule van MDRD) $< 30 \text{ ml} / \text{min}$. 4. Centraal zenuwstelsel betrokkenheid van lymfoom 5. Contra-indicatie voor medicamenteuze DVT profylaxe voor patiënten met een hoog risico op DVT 6. Voorgeschiedenis van maligniteiten, anders dan MCL, tenzij de proefpersoon vrij was van de ziekte ≥ 5 jaar (uitzonderingen: Basaal of plaveiselcelcarcinoom van de huid, Carcinoma in situ van de cervix of van de borst, Incidentele histologische bevindingen van prostaatkanker (TNM stadium van T1a of T1b). 7. Elke ernstige medische aandoening, laboratoriumafwijking of psychiatrische ziekte die de patiënt zou verhinderen om de studie medicatie ontvangen zoals gepland. 8. Slechte hartfunctie (LVEF $< 50\%$) op echocardiogram 9. Seropositiviteit voor

humaan immunodeficië*ntie virus (HIV, verplicht test) seropositiviteit voor hepatitis C-virus (HCV, verplicht test), actieve virale infectie met het hepatitis B-virus (HBV, verplicht test): - HBsAg-positief - HBsAg negatief, anti-HBs-positief en anti-HBc-positief Patie*nten met eerdere hepatitis B moeten antivirale profylaxe krijgen en HBV-DNA worden gemonitord. N.B.: Patie*nten die HBsAg-negatief, anti-HBs-positief en / of anti-HBc-positief maar viraal DNA-negatief zijn eligible. 10. Ongecontroleerde ziekte waaronder, maar niet beperkt tot: - Actieve infectie waarvoor parenterale antibiotica - Ongecontroleerde diabetes mellitus - Chronische symptomatisch congestief hartfalen (NYHA klasse III of IV). - Instabiele angina pectoris, angioplastiek, stenting, of myocardinfarct binnen 6 maanden - Klinisch significante hartritmestoornissen die symptomatisch is of vereist behandeling, of asymptomatische aanhoudende ventriculaire tachycardie. 11. Eerdere $\geq$ graad 3 allergische overgevoeligheid aan thalidomide. 12. Eerdere $\geq$ graad 3 uitslag of desquamatie (blaarvorming) uitslag tijdens het gebruik van thalidomide. 13. Patie*nten met $\geq$ graad 2 neuropathie. 14. Bekende anti-muis antilichaam (HAMA) reactiviteit of bekende overgevoeligheid voor muizenantilichamen 15. Eerder gebruik van lenalidomide. 16. Deelneming in een ander klinisch onderzoek binnen drie weken voor randomisatie in deze studie., Randomisatie 2: De aanwezigheid van eventuele uitsluitingscriteria van randomisatie 1 of van de volgende aanvullende criteria zorgt voor uitsluiting van de patient voor deelname aan de onderhoudsfase: 17. SD of PD na inductietherapie bepaald volgens Cheson 1999 criteria beoordeeld door onderzoeker. 18. Patie*nten niet behandeld met ten minste 6 cycli van R-CHOP21 of 2 cycli R-CHOP21 / 2 cycli R-HAD28 (afwisselend) 19. Patie*nten met een ernstige onderliggende medische aandoeningen, die de mogelijkheid om het onderhoudsbehandeling te ontvangen zouden kunnen aantasten 20. Berekende creatinineklaring (Cockcroft-Gault-formule of MDRD) van <30 ml / min bij screening voor de onderhoudsfase. 21. ANC <1.000 cellen / mm^3 ($1,0 \times 10^9$ / l); 22. Aantal trombocyten <50.000 cellen / mm^3 (50×10^9 / L).

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland
Status: Werving gestart
(Verwachte) startdatum: 14-12-2015
Aantal proefpersonen: 75
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Mabthera
Generieke naam: Rituximab
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Revlimid
Generieke naam: Lenalidomide
Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 27-11-2014
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 11-05-2015
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 26-11-2015
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum:	30-11-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-01-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-01-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-08-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-08-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-11-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-01-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-02-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

(Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 13-03-2019

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 26-08-2019

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 25-09-2019

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 23-12-2019

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 21-01-2020

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 13-10-2020

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 09-11-2020

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 15-11-2022

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	17-03-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	19-04-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	02-08-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	16-08-2023
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

EudraCT

ClinicalTrials.gov

CCMO

ID

EUCTR2012-002542-20-NL

NCT01865110

NL43749.078.14