

INTERGROUP STUDIE VOOR KINDEREN EN ADOLESCENTEN MET B-CEL NHL OF B-AL: EVALUATIE VAN RITUXIMAB WERKZAAMHEID EN VEILIGHEID BIJ HOGE RISICO PATIENTEN

Gepubliceerd: 20-02-2012 Laatste bijgewerkt: 29-04-2024

Primaire doelstellingenPhase III studie: Voor de patiënten met advanced stage B-cell NHL/B-AL (stage III met LDH > Nx2; alle stage IV of B-AL) onderzoeken of het toevoegen van 6 injecties rituximab aan de standaard LMB chemotherapie de EFS...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON55528

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Inter-B-NHL ritux 2010

Aandoening

- Non-Hodgkin B-cel lymfomen

Synoniemen aandoening

Non-Hodgkin Lymfoom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Institut Gustave Roussy

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W, Hoffmann-La Roche, Institut Gustave Roussy; Paris; France

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: NHL, Pediatrie, Rituximab

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Uitgangspunten:

Rituximab (antiCD20) in combinatie met chemotherapie heeft de overleving van volwassen patiënten met diffuus grootcellig B-cellymfoom (DLBCL) verlengd en is de standaardbehandeling van B cellymfoom bij volwassen patiënten geworden. Er is echter nog nooit een doorslaggevend klinisch onderzoek uitgevoerd naar de werkzaamheid en veiligheid van rituximab in combinatie met chemotherapie bij de behandeling van B cellymfoom bij kinderen. Van de resultaten van volwassenen met B-lymfoom kan niet worden aangenomen dat ze van toepassing zijn op kinderen, omdat er verschillen zijn in het biologische mechanisme van DLBCL bij kinderen en omdat meer dan 75% van de gevallen van B-lymfoom bij kinderen van het Burkitt-type is, waarbij de werkzaamheid van rituximab nooit definitief beoordeeld is (bij volwassenen noch kinderen). Omdat de overleving zonder voorvallen (Event-Free Survival, EFS) bij kinderen met het huidige intensieve chemotherapieregime al hoog is en omdat rituximab een kostbaar medicijn is dat ernstige bijwerkingen kan veroorzaken (bijvoorbeeld langdurige lymfatische B celdepletie), is een grootschalig gerandomiseerd onderzoek noodzakelijk om te beoordelen of rituximab waarde toevoegt aan het huidige chemotherapieregime.

Twee pilotonderzoeken met kinderen bieden voorlopig bewijs van de veiligheid en werking van rituximab in dit ziektestadium en bieden daarmee steun voor een dergelijk onderzoek. Bij een onderzoek van de BFM-groep (Berlijn-Frankfurt-Münster), waarbij voorafgaand aan de chemotherapie een enkelvoudige dosis rituximab werd toegediend, zijn tumorreacties aangetoond. Bij een pilotonderzoek van de Children's Oncology Group (COG) werd de veiligheid en verdraagbaarheid onderzocht van de combinatie van rituximab met LMB-chemotherapie. Bij het laatstgenoemde onderzoek is geen verhoogde kortetermijntoxiciteit aangetoond. Hoewel de EFS bij zowel het LMB- als het BFM-regime 90 procent bedraagt, bedraagt de EFS circa 84 procent in stadium III met LDH niveau > Nx2 en in stadium IV en B-AL. Hieruit blijkt de noodzaak van betere therapie en blijkt dat er sprake is van een populatie met een hoger risico waarvoor het potentiële voordeel van rituximab kan worden beoordeeld. Patiënten met primair mediastinaal grootcellig B cellymfoom (PMLBL) vormen een tweede groep met hoog risico, waarvan bij eerdere pediatrische onderzoeken is aangetoond dat er sprake is van een slechter resultaat. Bij volwassenen komt er steeds meer bewijs dat rituximab bij deze ziekte voordeel oplevert, onder meer uit een onderzoek van het National Cancer Institute (NCI) waarbij 100% progressievrije overleving (Progression-Free Survival, PFS) is gemeld bij een regime van rituximab en DA-EPOCH. Vanwege deze overtuigende resultaten bij volwassenen en omdat PMLBL bij kinderen en volwassenen als dezelfde ziekte wordt beschouwd, moet rituximab worden overwogen voor de behandeling van deze ziekte. Hoewel het niet passend wordt geacht om patiënten te randomiseren in

een onderzoeksarm zonder rituximab, is het desondanks van belang om een regime

op basis van rituximab te beoordelen in het kader van een klinisch fase-II-onderzoek teneinde het veiligheidsprofiel en de EFS bij kinderen te bepalen. Hoewel PMLBL zal worden behandeld in een afzonderlijk fase-II-onderzoek behoort deze omwille van de uitvoerbaarheid tot hetzelfde protocol als het fase-III-onderzoek, gezien de kleine populatie en omdat alle patiënten vormen van B-cellymfoom hebben en op vergelijkbare wijze zullen worden behandeld en gevolgd.

Secundaire uitkomstmaten

In Phase III en phase II studies:

- complete remission (CR) rate en overall survival (OS) nagaan
- Safety in alle studie-armen nagaan: toxische dood, bijwerkingen, cardiale toxiciteit, aantal dagen met bloedplaatjes transfusie, aantal dagen met rode bloedcellen transfusie, rituximab infusie reacties en intensive care opname.
- Het aantal patiënten met een abnormaal laag Ig (IgM, IgA, IgG) niveau en abnormaal laag aantal lymfocyten nagaan na 1 jaar en tot vijf jaar na einde van de studie; de noodzaak van immunoglobuline-toedieningen en het niveau van antilichamen na vaccinatie bestuderen na 1 jaar.

In Phase III studie:

Bestuderen van lange termijn risico*s bij het gebruik van rituximab plus chemotherapie in vergelijking met enkel LMB chemotherapie bij kinderen en jong volwassenen met advanced stage B-NHL/B-AL.

In Phase II studie:

Bestuderen van lange termijn risico*s van de DA-EPOCH-R therapie, meer bepaald

het cardiaal risico verbonden aan doxorubicine gegeven aan een hogere dosis dan gebruikelijk bij kinderen, maar toegediend over 96 uren.

Aanvullend onderzoek in de fase II & III and studies:

- De mogelijk toegevoegde waarde van PET(-CT) beeldvorming bij B-cell NHL evalueren. (Op basis van scans die gemaakt worden vanuit de standaardbehandeling)

In de fase III studie:

- Het evalueren van de voorspellende waarde van Minimal Dissiminated Disease (MDD) en Minimal Residual disease (MRD) in correlatie met het ziekteverloop.
- Een economische studie waarin de kosteneffectiviteitsratio tussen de 2 therapeutische armen: LMB chemotherapie met of zonder Rituximab.
- Het bestuderen van de farmacokinetiek van rituximab in combinatie met LMB chemotherapie in een subgroep patiënten.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

See Dutch Summary

Zie nummer 4 in het protocol pagina 21 tot 34.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstellingen

Phase III studie:

Voor de patiënten met advanced stage B-cell NHL/B-AL (stage III met LDH > Nx2; alle stage IV of B-AL) onderzoeken of het toevoegen van 6 injecties rituximab aan de standaard LMB chemotherapie de EFS verbetert vergeleken met de LMB chemotherapie alleen.

November 2015: De eerste tussentijdse analyse toonde een voordeel van rituximab

5 - INTERGROUP STUDIE VOOR KINDEREN EN ADOLESCENTEN MET B-CEL NHL OF B-AL: EVALUATI ...

3-05-2025

aan naast de chemotherapie. Daarom werd de randomisatie stopgezet op 20 november 2015.

Phase II studie:

Bij kinderen en adolescenten met PMLB, de doeltreffendheid van DA-EPOCH-R op het vlak van EFS onderzoeken.

Secundaire doelstellingen

In Phase III en phase II studies:

- complete remission (CR) rate en overall survival (OS) nagaan
- Safety in alle studie-armen nagaan: toxische dood, bijwerkingen, cardiale toxiciteit, aantal dagen met bloedplaatjes transfusie, aantal dagen met rode bloedcellen transfusie, rituximab infusie reacties en intensive care opname.
- Het aantal patiënten met een abnormaal laag Ig (IgM, IgA, IgG) niveau en abnormaal laag aantal lymfocyten nagaan na 1 jaar en tot vijf jaar na einde van de studie; de noodzaak van immunoglobuline-toedieningen en het niveau van antilichamen na vaccinatie bestuderen na 1 jaar.

In Phase III studie:

Bestuderen van lange termijn risico*s bij het gebruik van rituximab plus chemotherapie in vergelijking met enkel LMB chemotherapie bij kinderen met advanced stage B-NHL/B-AL.

In Phase II studie:

Bestuderen van lange termijn risico*s van de DA-EPOCH-R therapie, meer bepaald het cardiaal risico verbonden aan doxorubicine gegeven aan een hogere dosis dan gebruikelijk bij kinderen, maar toegediend over 96 uren.

Onderzoeksopzet

Protocol pagina 19 en 20.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Rituximab

Inschatting van belasting en risico

C.5. Risico's verbonden aan het gebruik van Rituximab

Zie rituximab label (Mabthera SmPC in Europa; USPI in de VS) voor meer informatie over veiligheid.

C.5.1. Het risico van progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML)

Rituximab toediening kan verhogen risico op het ontwikkelen van PML. PML is een zeldzame en vaak dodelijke

demyeliniserende aandoening van het centrale zenuwstelsel die vooral van invloed op de patiënten van wie het immuunsysteem zijn

aangetast door ziekte of medische behandelingen. Het wordt veroorzaakt door reactivatie van het JC-virus, dat

blijft latent in maximaal 80% van de gezonde patiënten. Er zijn geen bekende effectieve behandelingen voor PML.

Onderzoekers wordt geadviseerd om een **hoge mate van verdenking van PML te houden bij patiënten die rituximab therapie, met name degenen die het ontwikkelen van nieuwe neurologische tekenen of symptomen.

Onhandigheid kan het 1ste symptoom zijn. Hemiparese is de meest voorkomende bevinding. Afasie, dysartrie, en hemianopia zijn ook vaak voor. Multifocale corticale schade veroorzaakt cognitieve stoornissen in 2 / 3 van patiënten. Sensorische, cerebellaire, en de hersenstam tekorten aanwezig kunnen zijn. Hoofdpijn en epileptische aanvallen zijn zeldzaam.

In het geval van suggestieve symptomen van PML, onderzoeker's moeten:

- * schorten de behandeling met rituximab

- * Voer herhaalde neurologische onderzoeken en aanvullende tests waaronder MRI-en JC-virus

polymerase chain reaction (PCR)-test

De behandeling kan worden hervat pas na het sluiten van de diagnose van PML.

Elke PML of het vermoeden van PML moet worden gemeld aan de geneesmiddelenbewaking eenheid binnen 48 uur.

C.5.2. Infusie-gerelateerde reacties

Rituximab kan leiden tot ernstige, waaronder fatale, infusiereacties. Ernstige reacties meestal tijdens

de eerste infusie met de tijd tot de aanvang van 20-120 minuten. Incidentie van infusie gerelateerde reacties afneemt

substantieel na volgende infusies. Rituxan-geïnduceerde infusiereacties en late gevolgen omvatten

urticaria, hypotensie, angioedemea, hypoxie, bronchospasmen, pulmonale infiltraten acute respiratoire

distress syndrome, myocardinfarct, ventrikelfibrilleren, cardiogene shock, anafylactoïde reacties,

of de dood. Andere symptomen van infusiereacties zijn koorts, koude rillingen, rillingen, misselijkheid, vermoeidheid, hoofdpijn,

irritatie van de keel, rhinitis, braken en tumor pijn.

C.5.3. Tumorlyssyndroom (TLS) in CLL

Rituximab bemiddelt de snelle lysis van goedaardige en kwaadaardige CD20-positieve cellen. Teken en symptomen

(Bijv. hyperurikemie, hyperkaliëmie, hypocalciëmie, hyperfosfatemie, acuut nierfalen, verhoogde

LDH) in overeenstemming met tumorlyssyndroom (TLS) zijn gemeld optreden na de eerste rituximab

infusie in patiënten met een hoge aantallen circulerende maligne lymfocyten (CLL). Profylaxe voor TLS

moet worden overwogen voor patiënten met een risico van het ontwikkelen van snelle tumorlysis (bijvoorbeeld patiënten met een hoge tumor

belasting of een hoog aantal circulerende maligne cellen). Deze patiënten moeten nauwgezet worden gevolgd en

geschikte laboratorium controle uitgevoerd. Passende medische behandeling dient

te worden voorzien voor de patiënten die de ontwikkeling van tekenen en symptomen die overeenkomen met een snelle tumorlysis.

C.5.4. Infecties

Ernstige infecties, waaronder fatale gevallen, kunnen optreden tijdens de behandeling met rituximab. Rituximab mag niet worden toegediend aan patiënten met een actieve en / of ernstige infectie (bijv. tuberculose, sepsis en opportunistische infecties).

Gevallen van hepatitis B reactivatie zijn gemeld bij patiënten die rituximab, waaronder plotseling optredende hepatitis met fatale afloop. De meerderheid van deze patiënten was ook blootgesteld aan cytotoxische chemotherapie.

Patiënten met een voorgeschiedenis van hepatitis B infectie of met een positieve serologie zijn uitgesloten van deze studie.

Infecties gemeld voor te komen in een hogere frequentie bij NHL patiënten behandeld met rituximab in aanvulling op chemotherapie zijn bronchitis, herpes zoster, sinusitis en infecties van de luchtwegen. Zeer zeldzame gevallen van progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML) zijn gemeld tijdens post-marketing gebruik van rituximab in NHL en CLL.

C.5.5. Cardiovasculaire

Angina pectoris of hartritmestoornissen, zoals atriale flutter en fibrilleren, hartfalen of myocardinfarct myocardinfarct zijn voorgekomen bij met MabThera behandelde patiënten. Daarom dienen patiënten met een voorgeschiedenis van hart- ziekte en / of cardiotoxische chemotherapie moeten nauwlettend worden gecontroleerd. Omdat hypotensie kan optreden tijdens MabThera infusie, zou moeten worden besteed aan de roerende anti-hypertensieve middelen 12 uur voorafgaand aan de MabThera infusie.

C.5.6. Darmobstructie en perforeren

Buikpijn, darmobstructie, en perforatie, in sommige gevallen, leiden tot de dood werden waargenomen bij patiënten die rituximab in combinatie met chemotherapie voor DLBCL. Klachten van buikpijn, vooral vroeg in de loop van de behandeling, moet onmiddellijk een grondige diagnostische evaluatie en een passende behandeling.

C.5.7. Hematologische bijwerkingen

B-cel depletie na monotherapie blijft over het algemeen gedurende 6 maanden na de behandeling, met herstel van 12 maanden. B-cel depletie na rituximab in combinatie met chemotherapie kan leiden tot langere perioden van

B-cel depletie. De incidentie van neutropenie en febriele neutropenie is hoger bij patiënten behandeld NHL

met rituximab en chemotherapie dan met chemotherapie alleen.

C.5.8. Immunisatie

Levende vaccins dienen niet te worden toegediend aan patiënten terwijl de B-cel depletie. De respons op dood vaccins wordt verminderd en het beschermende effect van de vaccinatie is niet bekend.

C.5.9. Reproductieve toxiciteit

De lange-termijn effecten van rituximab zijn onbekend.

Anticonceptie is vereist tot 12 maanden na het stoppen van de behandeling met rituximab voor vrouwen met vruchtbare leeftijd.

Contactpersonen

Publiek

Institut Gustave Roussy

Rue Edouard Vaillant 114
Villejuif F94805
FR

Wetenschappelijk

Institut Gustave Roussy

Rue Edouard Vaillant 114
Villejuif F94805
FR

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)

9 - INTERGROEP STUDIE VOOR KINDEREN EN ADOLESCENTEN MET B-CEL NHL OF B-AL: EVALUATI ...
3-05-2025

Adolescenten (16-17 jaar)
Kinderen (2-11 jaar)
Baby's en peuters (28 dagen - 23 maanden)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Algemene criteria

- Kinderen en adolescenten met onbehandeld advanced B-cel NHL of B-AL
- 6 maanden tot < 18 jaar op het tijdstip van getekend Informed consent
- Mannelijke en vrouwelijke patiënten met reproductief potentieel moeten akkoord gaan met het gebruik van effectieve anticonceptie tijdens en na het einde van de behandeling, gedurende twaalf maanden voor vrouwelijke patiënten
- Volledig initiële workup binnen 8 dagen vóór de start van de behandeling
- In staat om te voldoen aan geplande follow-up en aan management van toxiciteit
- Getekend Informed Consent van patiënt en/of ouders of voogd

Phase III studie

- Histologisch of cytologisch bevestigde B-cel maligniteiten, ofwel Burkitt lymfoom, B-AL, diffuus grootcellig B-cel NHL of niet verder gespecificeerd of onspecificeerbaar agressief rijpe B-cel NHL
- Stage III met verhoogde LDH waarden ($> \text{Nx}2$) of elk stage IV of B-AL

Phase II studie

- Histologisch of cytologisch bevestigde PMLBL
- PMLBL zonder CZS lokalisatie

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Exclusie criteria

- Folliculair lymfoom, MALT en nodaal marginale zone B-cel lymfoom maken geen deel uit van deze studie
- In de phase II studie (PMLBL) komen patiënten met CZS lokalisaties niet in aanmerking.
- Congenitale immuundeficiënties, chromosomaal breakage syndroom, vroegere orgaantransplantaties, eerdere maligniteiten van elk type, of gekende positieve HIV serologie
- Bewezen zwangerschap of periode van borstvoeding
- Er zijn geen exclusie criteria op basis van orgaanfunctie
- Vroegere of huidige antikanker behandeling met uitzondering van corticosteroïden gedurende < één week

Exclusie criteria met betrekking tot rituximab:

- Tumorcel negatief voor CD20 (de afwezigheid van een resultaat als gevolg van technische problemen, met andere kenmerken die wijzen op BL/DLBCL, inclusief genetische en fenotypische kenmerken, is geen exclusie criterium)

- Eerdere toedieningen van rituximab
- Ernstige actieve virale infecties, meer bepaald hepatitis B. Ernstige infecties (sepsis, pneumonie, etc..) moeten klinisch opgevolgd worden op het moment van randomisatie
- Hepatitis B carrier of historie van HBV of positieve serologie

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	29-07-2014
Aantal proefpersonen:	18
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	MabThera / Rituxan
Generieke naam:	Rituximab
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-02-2012
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

11 - INTERGROUP STUDIE VOOR KINDEREN EN ADOLESCENTEN MET B-CEL NHL OF B-AL: EVALUATI ...
3-05-2025

Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-02-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-07-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-10-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-07-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-09-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-09-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-10-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-12-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-03-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum:	11-04-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-01-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-09-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-09-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-12-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-10-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-03-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-04-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-10-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	

Datum: 16-10-2021
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	EUCTR2010-019224-31-NL
CCMO	NL37584.018.11