

HOVON 133 MCL/ TRIANGLE: Autologe stamceltransplantatie na rituximab/ibrutinib/ara-C bevattende inductie voor behandeling van gegeneraliseerd mantelcellymfoom - een gerandomiseerde studie van het Europese MCL netwerk.

Gepubliceerd: 18-04-2017 Laatste bijgewerkt: 10-01-2025

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-511235-10-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Om een van de drie studie armen, R-CHOP/R-DHAP gevolgd door ASCT (controle arm A), R-CHOP + ibrutinib / R-DHAP gevolgd door ASCT...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON55612

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

HOVON 133 MCL / TRIANGLE

Aandoening

- Non-Hodgkin B-cel lymfomen

Synoniemen aandoening

Mantelcellymfoom, MCL

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Klinikum der Universitat Munchen

Overige ondersteuning: Janssen-Cilag, KWF subsidie aangevraagd

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Autologe transplantatie, Ibrutinib, Mantelcellymfoom

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

FFS (failure-free survival) gedefinieerd als tijd vanaf randomisatie tot stabiele ziekte aan het einde van de immuno-chemotherapie, progressieve ziekte, of overlijden ongeacht de oorzaak.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire werkzaamheidseindpunten:

- Totale overleving (overall survival, OS)
- Progressievrije overleving (progression-free survival, PFS) vanaf randomisatie, vanaf het einde van de inductie met immuno-chemotherapie bij patiënten met complete respons (CR) of partiële respons (PR) aan het einde van de inductie met immuno-chemotherapie, en vanaf de stadiëring 6 weken na het einde van de inductiebeoordeling (bij maand 6)
- Percentages totale respons en complete remissie halverwege, aan het einde van de inductie, 3 maanden na het einde van de inductie met immuno-chemotherapie (bij maand 6)
- Percentage conversie PR naar CR gedurende de follow-up na het einde van de inductie met immuno-chemotherapie

Secundaire toxiciteitseindpunten:

- Percentages AE's, SAE's en SUSAR's naar CTC-graad (versie 4.03) tijdens de inductie met immuno-chemotherapie en gedurende de perioden van follow-up na respons op immuno-chemotherapie
- Cumulatieve incidentiepercentages van SPM*s (second primary malignancy, tweede primaire maligniteit)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Volgens de huidige Europese richtlijnen bestaat de standaardzorg voor jongere patiënten met mantelcellymfoom (MCL) uit een hooggedoseerde aanpak met cytarabinebevattende immuno-chemotherapie als inductie, gevolgd door autologe transplantatie. Ibrutinib heeft onlangs indrukwekkende werkzaamheidsgegevens laten zien bij recidief MCL, met een tamelijk gunstige verdraagbaarheid.

Op basis van deze noodzakelijke voorwaarden bestuderen we bij ons onderzoeksvoorstel of de huidige standaardzorg beter kan met de vraag of de toevoeging van ibrutinib (arm A+I) aan de standaard (controlearm A) leidt tot een superieure klinische uitkomst. Daarnaast onderzoeken we of autologe stamceltransplantatie (ASCT), wat soms wordt belemmerd door toxiciteit op korte en lange termijn, nog steeds superieur is aan een (hopelijk veel beter verdraagbare) conventionele behandeling zonder ASCT en met de toevoeging van ibrutinib bij inductie en onderhoud (duur 2 jaar, arm I en A+I). Tot nu toe zijn er uitsluitend combinatiegegevens beschikbaar met het R-CHOP-schema, maar niet voor het afwisselende R-DHAP-schema.¹⁶ Ibrutinib zal alleen worden gegeven tijdens het R-CHOP-schema, en tijdens een initiële veiligheidsinloophase worden 50 gerandomiseerde patiënten nauwlettend gecontroleerd op de waargenomen toxiciteiten gedurende de inductiebehandeling.

De analyse van minimale restziekte (minimal residual disease, MRD) zal een belangrijke rol spelen bij het identificeren van specifieke patiëntensubpopulaties die in het bijzonder gevoelig kunnen zijn voor een van de drie behandelingsstrategieën.

Tot slot, het recent volledig gerekruteerde LyMa-onderzoek heeft een voordeel aangetoond van onderhoud met rituximab na een ASCT. Daarom zal in Nederland onderhoud met rituximab worden toegevoegd aan alle 3 onderzoeksarmen.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-511235-10-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Om een van de drie studie armen, R-CHOP/R-DHAP gevolgd door ASCT (controle arm A), R-CHOP + ibrutinib / R-DHAP gevolgd door ASCT en ibrutinib onderhoudsbehandeling (experimentele A + I), en R-CHOP + ibrutinib / R-DHAP gevolgd door ibrutinib onderhoudsbehandeling (experimentele arm I) als toekomstige standaardbehandeling vast te stellen gebaseerd op de vergelijking van de investigator-assessed failure-free survival (FFS).

Onderzoeksopzet

Gerandomiseerd, open-label, internationaal fase III-onderzoek met drie parallelle armen ter vergelijking van zes afwisselende kuren R-CHOP/R-DHAP (één cyclus om de 21 dagen) gevolgd door ASCT versus de combinatie met ibrutinib bij inductie en onderhoud (2 jaar) of de experimentele arm zonder ASCT.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Arm A: standaardbehandeling. Afwisselend 3 cycli R-CHOP / 3 cycli R-DHAP inductie gevolgd door ASCT. Experimentele arm A+I. Afwisselend 3 cycli R-CHOP+Ibrutinib / 3 cycli R-DHAP inductie, gevolgd door ASCT en 2 jaar Ibrutinib-onderhoud. Experimentele Arm I. Afwisselend 3 cycli R-CHOP + Ibrutinib / 3 cycli R-DHAP inductie, gevolgd door 2 jaar ibrutinib-onderhoud.

Inschatting van belasting en risico

Deelname aan de studie zal gepaard gaan met een aantal extra onderzoeken in vergelijking met een standaardbehandeling.

Hoewel meeste onderzoeken standaard zorg zijn, zullen de patienten toch vaker het ziekenhuis moeten bezoeken.

Tijdens onderhoud/observatie zal regelmatig een CT-scan worden gemaakt.

In het geval van consent, bestaan extra onderzoeken uit MRD metingen in bloed en beenmerg.

Het is mogelijk dat de patient andere bijwerkingen ervaart dan bij de standaard behandeling.

Contactpersonen

Publiek

Klinikum der Universitat Munchen

Marchioninstr. 15

Munchen 81377
DE

Wetenschappelijk

Klinikum der Universitat Munchen

Marchioninstr. 15
Munchen 81377
DE

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Alle patiënten moeten voldoen aan de volgende criteria:

- Histologisch bevestigde diagnose van MCL (mantelcellymfoom) volgens de WHO-classificatie
- Geschikt voor behandeling met hoge doses, met inbegrip van hoge doses Ara-C
- Stadium II-IV (Ann Arbor)
- Leeftijd ≥ 18 jaar en ≤ 65 jaar
- Niet eerder behandeld MCL
- Ten minste 1 meetbare laesie; in geval van alleen beenmerginfiltratie zijn beenmergaspiratie en beenmergbiopsie verplicht voor alle stadiëringsevaluaties.
- ECOG/WHO-performancestatus ≤ 2
- De volgende laboratoriumwaarden bij de screening (tenzij gerelateerd aan MCL):
 - Absoluut neutrofielenaantal (absolute neutrophil count, ANC) ≥ 1.000 cellen/ μ l
 - Bloedplaatjes ≥ 100.000 cellen/ μ l
 - Transaminasen (ASAT en ALAT) ≤ 3 x bovengrens van normaal (upper limit of normal, ULN)
 - Totaal bilirubine ≤ 2 x ULN tenzij als gevolg van bekende ziekte van

Gilbert [morbus Meulengracht])

- Creatinine ≤ 2 mg/dl of berekende creatinineklaring ≥ 50 ml/min
- Ondertekend formulier voor geïnformeerde toestemming volgens ICH/EU GCP-richtlijnen en nationale regelgeving
- Seksueel actieve mannen en vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten akkoord gaan met het gebruik van een zeer effectieve anticonceptiva (bijv. gecombineerde orale anticonceptiva van twee hormonen, implantaten, injecties, spiraaltjes, gesteriliseerde partner) in combinatie met een van de barrière methodes (bijv. condooms, pessariums) tijdens het onderzoek en tot en met 90 dagen na de laatste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel en 12 maanden na de laatste dosis van rituximab.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Grote operatie binnen 4 weken vóór randomisatie.
- Antistolling nodig met warfarine of equivalente vitamine K-antagonisten (bijv. fenprocoumon).
- Voorgeschiedenis van beroerte of intracraniale bloeding binnen 6 maanden vóór randomisatie.
- Behandeling met sterke CYP3A4/5-remmers nodig.
- Alle levensbedreigende ziekten, medische aandoeningen of orgaansysteemdisfuncties die volgens de onderzoeker de veiligheid van de proefpersoon in gevaar zouden kunnen brengen, de absorptie of het metabolisme van ibrutinib capsules kunnen beïnvloeden of een te groot risico voor de uitkomsten van het onderzoek kunnen betekenen.
- Gevaccineerd met levend verzwakte vaccins binnen 4 weken vóór randomisatie.
- MCL met bekende betrokkenheid van het CZS.
- Klinisch relevante overgevoeligheid (bijv. anafylactische of anafylactoïde reacties op de verbinding ibrutinib zelf of de hulpstoffen in de formulering ervan).
- Bekende antimuis-antilichaam (HAMA) -reactiviteit of bekende overgevoeligheid voor muizenantilichamen
- Eerdere behandeling van lymfoom met bestraling, cytostatica, anti-CD20 antilichamen of interferon, met uitzondering van de prefase-behandeling vermeld in dit onderzoeksprotocol
- Ernstige gelijktijdige ziekte met invloed op een reguliere behandeling volgens het onderzoeksprotocol:
- Cardiaal (klinisch relevante cardiovasculaire ziekte zoals ongecontroleerde of symptomatische aritmieën, congestief hartfalen, of myocardinfarct binnen 6 maanden vóór de screening, of een hartziekte van klasse 3 (matig) of klasse 4 (ernstig) zoals gedefinieerd door de New York Heart Association Functional Classification of een LVEF onder de ondergrens van normaal (lower limit of normal, LLN)
- Pulmonaal (chronische longziekte met hypoxemie)

- Endocrinologisch (ernstige diabetes mellitus die niet voldoende onder controle is)
- Nierinsufficiëntie (tenzij veroorzaakt door het lymfoom): creatinine $> 2 \times$ normale waarde en/of creatinineklaring < 50 ml/min)
- Verminderde leverfunctie (tenzij veroorzaakt door het lymfoom): transaminasen $> 3 \times$ normaal of bilirubine $> 2,0$ mg/dl tenzij als gevolg van de ziekte van Gilbert (Morbus Meulengracht)
- Positieve testresultaten voor chronische HBV (gedefinieerd als positief HBsAg serologie). Patiënten met een occulte of eerdere HBV infectie (gedefinieerd als negatief HBsAg en positief totaal HBcAb) mogen worden geïnccludeerd als HBV DNA niet detecteerbaar is, op voorwaarde dat zij bereid zijn om maandelijks DNA tests te ondergaan. Patiënten met beschermende titers van hepatitis B oppervlakte antilichaam (HBsAb) na vaccinatie zijn eligible.
- Positieve testresultaten voor hepatitis C (verplichte test op hepatitis C virus [HCV] antilichaam serologie). Patiënten positief voor HCV antilichaam zijn alleen eligible als PCR negatief is voor HCV RNA.
- Patiënten met bekende HIV-positiviteit (verplichte test)
- Eerdere orgaan-, beenmerg- of perifeerbloedstamceltransplantatie
- Gelijktijdige of eerdere andere maligniteiten dan basaalcelcarcinoom van de huid of in situ baarmoederhalskanker in de afgelopen 3 jaar
- Zwangerschap of borstvoeding
- Psychologische, familiale, sociologische of geografische situatie die de naleving van het onderzoeksprotocol en het follow-upschema zou kunnen belemmeren
- Proefpersonen die niet in staat zijn om toestemming te geven
- Proefpersonen zonder handelingsbekwaamheid die niet in staat zijn om de aard, het doel, het belang en de gevolgen van dit klinisch onderzoek te begrijpen
- Deelname aan een ander klinisch onderzoek binnen 30 dagen vóór randomisatie in dit onderzoek.

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: 03-11-2017
Aantal proefpersonen: 140
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Imbruvica
Generieke naam: Ibrutinib
Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 18-04-2017
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 28-07-2017
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 23-01-2018
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 09-02-2018
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum:	27-11-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-12-2018
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:	25-03-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-01-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-01-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-04-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-06-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

(Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 01-07-2020

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 22-12-2020

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 05-01-2021

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 24-11-2021

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 09-12-2021

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 23-06-2022

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 05-07-2022

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 18-12-2023

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-01-2024
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
CTIS	CTIS2024-511235-10-00
EudraCT	EUCTR2014-001363-12-NL
CCMO	NL56406.078.16