

Een fase-3, open-label, multicentrisch, gerandomiseerd onderzoek van sequentieel Zevalin (ibritumomab tiuxetan) versus observatie bij patiënten van minstens 60 jaar met nieuw gediagnosticeerd diffuus grootcellig B-cellymfoom die een PET-negatieve, complete remissie hebben bereikt na R-CHOP of een gelijkgestelde behandeling

Gepubliceerd: 03-04-2013 Laatste bijgewerkt: 23-04-2024

Het evalueren van de werkzaamheid en veiligheid van Zevalin in vergelijking met alleen observatie bij patiënten met PET-negatieve complete remissie (CR) na eerstelijnsbehandeling met R-CHOP of op R-CHOP-basis.

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

Samenvatting

ID

NL-OMON40206

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Zevalin in patiënten met diffuus grootcellig B-cellymfoom

Aandoening

- Non-Hodgkin B-cel lymfomen

Synoniemen aandoening

Bloedkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Spectrum Pharmaceuticals, Inc.

Overige ondersteuning: Spectrum Pharmaceuticals Inc.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: DGBCL, Observatie, Overleven, Zevalin

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Werkzaamheid: Primaire eindpunt is de algemene overleving.

Secundaire uitkomstmaten

Werkzaamheidzijn: algemene overleving 24 maanden na randomisatie en progressievrije overleving (PFS).

Veiligheid: Bijwerkingen die tijdens de behandeling optreden (AE*s), overlijden en andere ernstige bijwerkingen (SAE*s), bijwerkingen die resulteren in stopzetting van deelname, en afwijkingen in laboratoriumtesten.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De toevoeging van het antilichaam Rituximab aan een chemotherapieregime van R-CHOP, verbeterde het resultaat voor oudere DLBCL-patiënten (boven de leeftijd van 60 jaar) voor het eerst in meer dan 25 jaar en 6-8 cycli van R-CHOP is nu de standaardzorg geworden (Coiffier et al. 2002; 346:235-42). Ondanks deze ontwikkeling recidiveren veel patiënten en er zijn geen effectieve

reddingsopties voor oudere patiënten. Daarom zijn er verdere verbeteringen en nieuwe therapieën nodig om de resultaten nog meer te verbeteren.

De patiëntenpopulatie voor dit onderzoek bestaat uit patiënten met DLBCL van 60 jaar oud en ouder die een volledige respons hebben bereikt na R-CHOP therapie. Na voltooiing van 6 cycli van R-CHOP is het routinepraktijk de respons op behandeling met een PET-CT-scan te beoordelen. Patiënten die een volledige respons of CR hebben ondergaan, komen vervolgens in aanmerking voor randomisatie in de trial. Het onderzoeksgeneesmiddel wordt 90Y Ibritumomab tiuxetan of *Zevalin* genoemd en is een vorm van gerichte behandeling die radio-immunotherapie wordt genoemd.

Men heeft aangetoond dat er een niet-gerealiseerde restziekte is die bestaat in deze patiëntenpopulatie, ondanks dat zij een CR bereiken. Bij patiënten die een CR vertonen na R-CHOP-behandeling, heeft één onderzoek aangetoond dat het recidiefpercentage na 5 jaar 20 % is (Feugier et al. J Clin Oncol 2005;23:4117-26).

Fase-2 onderzoeken hebben de mogelijke werkzaamheid van Zevalin aangetoond bij de behandeling van deze patiëntenpopulatie (raadpleeg rubriek 3.2 van het protocol).

Bovendien wordt de beweegreden voor toevoeging van Zevalin aan de voltooiing van chemotherapie verschaft door een fase 3, multicentrisch onderzoek dat werd uitgevoerd bij 414 patiënten met folliculair NHL, waarin de toevoeging van Zevalin niet alleen veilig was, maar een verbetering bood in de mediane progressievrije overleving (PFS) van 38 maanden in de Zevalin-arm, in vergelijking met 18 maanden in de observatie-arm. Dit onderzoek leidde tot Amerikaanse en Europese goedkeuring van Zevalin-consolidatie bij patiënten met folliculair NHL die in eerste remissie zijn (Hagenbeek A et al., 2010: Blood).

Samengevat, is Zevalin uitgebreid getest bij andere NHL, bij DLBCL, waarin veelbelovende activiteit is aangetoond om potentieel het resultaat voor oudere patiënten te verbeteren. Bij het gebruik van Zevalin bij DLBCL zijn rigoureuze Fase III-tests nodig.

Doel van het onderzoek

Het evalueren van de werkzaamheid en veiligheid van Zevalin in vergelijking met alleen observatie bij patiënten met PET-negatieve complete remissie (CR) na eerstelijnsbehandeling met R-CHOP of op R-CHOP-basis.

Onderzoeksopzet

Methodologie:

De patiënten worden gestratificeerd volgens risicogroep op basis van de

age-adjusted International Prognostic Index (aIPI) (1, versus 2, versus 3 IPI-risicofactoren) en volgens geografische regio, en worden willekeurig toegewezen (1:1) aan het Zevalin-regime of observatie.

Duur van de behandeling:

Twee behandelingsdagen met 1 week ertussen gevolgd door een veiligheidsperiode van 13 weken. De patiënten worden opgevolgd totdat het vereiste aantal gebeurtenissen (overlijden of recidief) is waargenomen. De patiënten worden gedurende een gemiddelde observatieperiode van 5 jaar opgevolgd. De geschatte duur van het onderzoek, inclusief een rekruteringsperiode van 75 maanden.

Referentiebehandeling:
observatie-controlearm

Onderzoeksproduct en/of interventie

Doseringsregime - voorafgaande behandeling met rituximab gevolgd door een behandeling met Y-90 Zevalin Dag 1 Rituximab 250 mg/m² via intraveneuze infusie. Dag 7-9 Rituximab 250 mg/m² via intraveneuze infusie, 4 uur later gevolgd door Y-90-Zevalin 0,4 mCi/kg via een intraveneuze injectie van 10 minuten (0,3 mCi/kg bij patiënten met een bloedplaatjestelling van 100.000/microL tot 149.000/microL).

Inschatting van belasting en risico

Er zijn risico's en bijwerkingen voor de beenmergbiopsieprocedure die pijn, bloeding, bloeditstorting of infectie kunnen omvatten. Beenmergbiopsie is alleen nodig voor patiënten in de Zevalin-arm.

De elektrocardiogrampleisters die op de borst van de patiënt worden aangebracht voor een ECG kunnen kortstondige huidreactie, irritatie en/of huiduitslag op de plek van de pleister veroorzaken. ECG is nodig bij Zevalin- en observatie-armen.

Plaatsing van een naald in een ader in de arm voor het verkrijgen van bloedmonsters kan irritatie of perforatie van de ader, bloeding, bloeditstorting, duizeligheid of infectie veroorzaken. Venapunctie is nodig in zowel de observatie- als de Zevalin-armen.

Er kunnen bijwerkingen optreden bij zowel rituximab als Zevalin, maar patiënten zullen zorgvuldig worden gemonitord om bijwerkingen te verminderen. De volledige lijst van bijwerkingen wordt gegeven in de referentie veiligheidsinformatie (IB voor Zevalin en samenvatting van de productkenmerken voor rituximab). Behandeling met rituximab en Zevalin is alleen nodig in de Zevalin-arm.

CT-scans: Door contrastkleurstof kan de patiënt het warm krijgen, misselijk

worden of een metaalsmaak in de mond krijgen of een allergische reactie ontwikkelen. Bij patiënten met een lage nierfunctie kan deze kleurstof tijdelijk of permanent de nierfunctie verlagen. De frequentie van CT-scans is identiek in de observatie- en Zevalin-armen.

De Zevalin-toediening en CT-scans houden allemaal blootstelling aan straling in. Het risico van deze extra straling is dat het de kans van een patiënt op het ontwikkelen van kanker op een later tijdstip iets verhoogt. Voor deze patiëntenpopulatie wordt dit risico echter beoordeeld als te verwaarlozen.

Patiënten zullen nauwlettend worden gemonitord voor het identificeren en minimaliseren van bijwerkingen tijdens het hele onderzoek.

Mogelijke voordelen:

De patiëntenpopulatie voor dit onderzoek bestaat uit patiënten met DLBCL die een volledige respons hebben bereikt na R-CHOP-therapie. Men heeft aangetoond dat er een niet-gerealiseerde restziekte is die bestaat in de patiëntenpopulatie, ondanks dat deze patiënten een volledige respons bereiken. Bij patiënten die een volledige respons vertonen na R-CHOP behandeling, heeft één onderzoek aangetoond dat het recidiepercentage na 5 jaar 20 % is (Feugier et al. J Clin Oncol 2005;23:4117-26). Oudere patiënten die recidief ondervinden, hebben weinig beschikbare behandelingsopties.

Zevalin is goedgekeurd in Europa, de VS en andere landen voor consolidatietherapie bij patiënten met folliculair NHL die in eerste remissie zijn. Fase-2 gegevens tonen het potentieel aan van Zevalin bij de patiëntenpopulatie die betrokken is bij dit onderzoek (rubriek 3.2 van het protocol).

De gunstige resultaten van Fase-2 onderzoeken rechtvaardigen bevestiging in een Fase-3 randomisatietrial, waarin het effect van behandeling met Zevalin op de totale overleving wordt vergeleken met observatie.

Contactpersonen

Publiek

Spectrum Pharmaceuticals, Inc.

Technology Drive 157
Irvine CA 92618
US

Wetenschappelijk

Spectrum Pharmaceuticals, Inc.

Technology Drive 157
Irvine CA 92618
US

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)

1. De patiënt is ten tijde van de randomisatie 60 jaar oud of ouder
2. Histologisch bevestigd Ann Arbor stadium II, III of IV diffuus grootcellig B-cellymfoom (DLBCL); of FL Graad 3B conform de REAL/WHO-classificatie (op basis van de aanvankelijke diagnose die voorafgaand aan de start van R-chemotherapie werd gedaan).
3. Een H&E-gekleurd objectglasje en ongekleurde objectglasjes moeten beschikbaar zijn voor bevestigende pathologische beoordeling, volgens het afzonderlijke document Pathologische Richtlijnen. Patiënten kunnen gerandomiseerd worden op basis van de lokale diagnose.
4. De aanwezigheid van ten minste één IPI-risicofactor. De aalPI wordt gedefinieerd door één punt voor elke factor:
a. LDH > bovenlimiet van normaal (ULN); b. Stadium III of IV; en c. WHO/ECOG-performance status >1.
5. Eerstelijnsbehandeling moet 6 cycli standaard R-CHOP of chemotherapie op basis van R-CHOP (bijv. R-CHOP21, R-CHOP14 of DA-EPOCH-R) zijn geweest. Patiënten die initiële (pre-fase) therapie hebben ontvangen om de performance status te verbeteren voorafgaand aan het initiëren van R-CHOP komen in aanmerking. Standaard dosisverlagingen omwille van toxiciteit zijn toegestaan.
6. Volledige remissie (CR) conform de Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma (herziene responscriteria voor maligne lymfoom) na eerstelijnsbehandeling.

- a. Diagnostische CT-scans met contrastmiddel van borst, buik en bekken moeten binnen 8 weken na de eerste dosis van de laatste cyclus van R-chemotherapie zijn uitgevoerd. Elders eerder vóór en na R-CHOP verkregen PET-CT's zijn acceptabel voor het evalueren van de respons op R-CHOP, maar als referentie voor verandering van tussenpoos na randomisatie is een diagnostische prerandomisatie-CT noodzakelijk. Een CT-scan van de nek zal van toepassing zijn als de patiënt betrokkenheid van de nekregio had bij palpatie / lichamelijk onderzoek bij de aanvankelijke diagnose. Het CT-gedeelte van een FDG-PET die de nek omvat, zal acceptabel zijn wanneer betrokkenheid van de nek werd aangetoond.
 - b. Een negatieve FDG-PET-scan die binnen 8 weken na de eerste dosis van de laatste cyclus van R-chemotherapie werd uitgevoerd en CR bevestigde, waarbij negatief gedefinieerd wordt als een score van 1-3 op de 5-punts Deauville-schaal die wordt gebruikt voor het kwantificeren van radionucleotidedichtheid in PET-scans als lokaal gedetermineerd [23]. PET-positieve/onbepaalde laesies die volgens bevestiging op biopsie geen actief lymfoom herbergen, zullen worden gezien als negatief voor het determineren van de CR-status.
 - c. In geval van positieve betrokkenheid van het beenmerg bij aanvankelijke diagnose, moet de patiënt na R-chemotherapie een negatieve beenmergbiopsie hebben om de CR te bevestigen.
7. WHO/ECOG-performance status van 0, 1 of 2.
 8. Adequate hematopoëtische functies die niet worden ondersteund door transfusie in de afgelopen 2 weken: Absolute neutrofielentelling (ANC) $\geq 1,5 \times 10^9/l$, hemoglobine (Hgb) ≥ 9 g/dl, trombocyten $\geq 100 \times 10^9/l$. Patiënten met bloedceltellingen dicht bij herstel naar deze waarden na R-CHOP dienen te worden besproken met de medische onderzoeksmonitor voorafgaand aan randomisatie, maar bloedceltellingen moeten voorafgaand aan behandeling met Y-90 Zevalin hebben voldaan aan deze drempelwaarden.
 9. Bij patiënten bij wie na R-chemotherapie een beenmergbiopsie werd uitgevoerd, moet het merg een cellulariteit $>15\%$ vertonen. Voor patiënten zonder een beenmergbiopsie na R-chemotherapie (d.w.z. de patiënten met negatief merg bij diagnose), zal alleen voor patiënten die gerandomiseerd worden naar de Zevalin-behandeling een herhalingsbiopsie nodig zijn om beenmergcellulariteit van $>15\%$ te bepalen.
 10. Levensverwachting van 6 maanden of langer.
 11. Schriftelijke geïnformeerde toestemming verkregen in overeenstemming met de lokale richtlijnen.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Aanwezigheid van enige andere maligniteit of voorgeschiedenis van eerdere maligniteit binnen 5 jaar na toetreding tot het onderzoek. Binnen 5 jaar komen patiënten die werden behandeld met curatieve intentie voor kankers met Stadium I of II in aanmerking op voorwaarde dat zij een levensverwachting hebben van > 5 jaar. De exclusieregel van 5 jaar is niet van toepassing op niet-melanoom huidtumoren en cervicale kanker in situ.
2. Eerdere radio-immunotherapie, inclusief bestralingstherapie voor NHL of enige andere NHL-therapie.
3. De aanwezigheid van betrokkenheid van het centrale zenuwstelsel (CZS) of testislymfoom bij de eerste diagnose.

4. DLBCLas histologische transformatie van eerder gediagnosticeerd indolent B-cellymfoom. Patiënten met De Novo Getransformeerd DLBCL, gedefinieerd als DLBCL op lymfeklierbiopsie en een *discordant merg* met kleine cellen op aanvankelijke diagnose, komen in aanmerking.
5. Bekende seropositiviteit voor hepatitis C-virus (HCV) of hepatitis B-oppervlakteantigeen (HbsAg). Patiënten die positief zijn voor HbsAg, maar zonder actieve ziekte (Hep B PCR onder de detectielimieten) en die adequate profylaxe ontvangen, kunnen worden opgenomen, maar dienen gedurende ten minste 6 maanden na de laatste dosis rituximab of Zevalin door te gaan met profylaxe.
6. Bekende voorgeschiedenis van HIV-infectie.
7. Gestoorde leverfunctie: totaal bilirubine $> 2 \times \text{ULN}$ tenzij secundair aan de ziekte van Gilbert.
8. Gestoorde nierfunctie: serumcreatinine $> 2,0 \times \text{ULN}$.
9. Voortdurende toxische effecten van chemotherapie $>$ graad 2 en waarvan verwacht wordt dat dit de Zevalin-behandeling zal verstoren.
10. Bekende overgevoeligheid voor muriene of chimerische antilichamen of proteïnen.
11. Kolonie-stimulerende factor therapie, meer dan 8 weken na de laatste dosis van R-chemotherapie of binnen 4 weken voorafgaand aan geplande toediening van Zevalin toegediend.
12. Gelijktijdige ernstige en/of medisch ongecontroleerde ziekte (bijv. ongecontroleerde diabetes, congestief hartfalen, myocardiinfarct binnen 6 maanden voor het onderzoek, instabiele en ongecontroleerde hypertensie, chronische nierziekte of actieve ongecontroleerde infectie) die deelname aan het onderzoek zouden belemmeren.
13. Behandeling met een onderzoeksgeneesmiddel minder dan 4 weken voorafgaand aan randomisatie.
14. Grote chirurgische ingreep minder dan 4 weken voorafgaand aan randomisatie.
15. Gelijktijdig gebruik van systemische corticosteroïden om ongeacht welke reden behalve als premedicatie in geval van bekende of vermoedelijke allergieën voor contrastmiddelen of als premedicatie voor mogelijke bijwerkingen van behandeling met rituximab. Patiënten op een chronische dosis prednison voor een medische aandoening (bijv. astma of auto-immuunziekte) minder dan of gelijk aan 20 mg per dag, gedurende 4 weken stabiel, zijn toegestaan.
16. Onwil of onvermogen zich te houden aan het protocol.
17. Zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel

Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	05-05-2014
Aantal proefpersonen:	45
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	MabThera
Generieke naam:	Rituximab
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Zevalin
Generieke naam:	Ibritumomabtiuxetan

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-04-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-10-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-01-2014

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	30-01-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	07-03-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	17-03-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	16-05-2014
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

EUCTR2011-004916-51-NL

NCT01510184

NL42935.078.13