

Een dubbelblind, placebo gecontroleerd gerandomiseerd fase 3 multicentra, onderzoek, waarbij de veiligheid en effectiviteit van Lenalidomide (Revlimid®) als onderhoudsbehandeling na 1e lijns behandeling wordt onderzocht bij patiënten met hoog risico chronisch lymfatische leukemie (CLL)

Gepubliceerd: 04-04-2013 Laatste bijgewerkt: 25-04-2024

het onderzoeken naar de veiligheid en de effectiviteit van lenalidomide onderhoudsbehandeling ten opzichte van de standaardbehandeling na 1e-lijns therapie bij patiënten met een hoog risico CLL.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Leukemieën
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON44081

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

HOVON 121 CLLM1/GCLLSG

Aandoening

- Leukemieën

Synoniemen aandoening

Chronische Lymfatische Leukemie, CLL

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: HOVON

Overige ondersteuning: Celgene Corporation, De Duitse CCL werkgroep: GCLLSG

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Chronische Lymfatische Leukemie, Lenalidomide, Onderhoudsbehandeling

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Progressievrije overleving (PFS), gebaseerd op onafhankelijke beoordeling van commissie

Secundaire uitkomstmaten

- Progressie-vrije overleving (PFS), gebaseerd op de beoordeling onderzoeker
- Progressie-vrije overleving op basis van de beoordeling door de onderzoeker te censureren proefpersonen die gestart zijn nieuwe anti-leukemische therapie voor progressie van de ziekte
- Totale overleving (OS)
- Veiligheid [type, de frequentie en de ernst van de bijwerkingen (AE's) en relatie van bijwerkingen ten opzichte van lenalidomide of placebo], voortijdige terugtrekking
- MRD niveaus (Evaluatie van *minimal residual disease (MRD)* door flowcytometrie en vergelijking van de MRD niveaus onmiddellijk na de voltooiing van de eerstelijns therapie ten op zichte van de niveaus 6,12, 18 en 24 cycli en vervolgens jaarlijks tijdens de behandeling met lenalidomide of placebo).

Verwacht wordt dat bij sommige patiënten die gerandomiseerd zijn naar de arm met lenalidomide, MRD niveaus verder zal afnemen gedurende de duur van de behandeling in tegenstelling tot de gerandomiseerde patiënten in de placebo-arm.

- Gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven door EORTC QLQ C30 en EQ-5D
- Tijd tot volgende behandeling
- Event-vrije overleving
- De behandelingsvrije overleving na tweedelijns behandeling

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Zie "doel van het onderzoek".

Doel van het onderzoek

het onderzoeken naar de veiligheid en de effectiviteit van lenalidomide onderhoudsbehandeling ten opzichte van de standaardbehandeling na 1e-lijns therapie bij patiënten met een hoog risico CLL.

Onderzoeksopzet

Fase III, multicentra, dubbelblind en placebo gecontroleerd.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten worden behandeld met placebo (standaardbehandeling) of lenalidomideonderhoud in een cyclus van 28 dagen

Inschatting van belasting en risico

Risico's voor de patient zijn de specifieke bijwerkingen van de medicatie met name tumor flare, reactie tumor lysis en neutropene sepsis.

Contactpersonen

Publiek

HOVON

's-Gravendijkwal 230
Rotterdam 3015 CE
NL

Wetenschappelijk

HOVON

's-Gravendijkwal 230
Rotterdam 3015 CE
NL

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. patiënten moeten het patiënteninformatieblad begrepen hebben en vrijwillig ondertekend hebben.
2. ouder dan 18 jaar bij het tekenen van het informed consent.
3. moet in staat zijn om zich te houden aan de studievizites en andere eisen van de studie.
4. moet een gedocumenteerde diagnose van CLL (volgens IWCLL richtlijnen) hebben.
5. moeten behandeld zijn met een van de volgende eerstelijns therapieën:
fludarabine/cyclophosphamide/rituximab, of bendamustine/rituximab of

fludarabine/rituximab of fludarabine/cyclophosphamide, (in geval van overgevoeligheidsreacties voor Rituximab).

6. moet een response van ten minste PR hebben bereikt na het voltooien van de 1ste lijn inductietherapie (minimaal 4 cycli) voor randomisatie (documentatie van response status moet aanwezig zijn) en een van het volgende hebben:

a. MRD levels in perifeer bloed bij uiteindelijke herstagering $\geq 10^2$ of
b. MRD levels in perifeer bloed $\geq 10^4$ - $< 10^2$ gecombineerd met tenminste een van de volgende factoren:

- een ongemuteerde IGHV-status
- 17p deletie of
- TP53 mutatie

7. moet de laatste cyclus van tenminste 4 cycli van de eerstelijns inductietherapie voltooid hebben niet eerder dan 8 weken (56 dagen) en niet meer dan 20 weken (140 dagen) voor de randomisatie.

8. van patiënten die de eerstelijns inductietherapie hebben voltooid met minder dan 6 cycli en met tenminste 4 cycli moeten de redenen van vroegtijdige beëindiging opgeven.

9. ECOG score ≤ 2 .

10. Negatieve hepatitis B, hepatitis C en HIV test binnen 6 weken voor registratie.

11. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten:

- 2 negatieve zwangerschapstesten hebben, onder medisch toezicht, voor aanvang van de studie. Zij gaat ermee akkoord om gedurende de studie en aan het einde van de studie zwangerschapstesten te ondergaan.
- patiënten moeten zich committeren tot algehele heteroseksuele onthouding (welke op maandelijkse basis moet worden gecontroleerd) of bereid en in staat zijn om twee adequate contracepties tegelijk te gebruiken tijdens de behandeling om een PEARL-Index < 1 zonder interruptie te bereiken. Zie hoofdstuk 4.5.1 voor uitgebreide uitleg.

12. mannelijke patiënten moeten:

- instemmen met het gebruik van een condoom tijdens seksueel contact met een vruchtbare vrouw gedurende de behandeling met studiemedicatie, gedurende een dosis interruptie en na stopzetten van de de behandeling met studiemedicatie, zelf als zij al een vasectomie hebben ondergaan.
- instemmen met het niet doneren van zaad tijdens de de behandeling met studiemedicatie en voor een periode na het einde van de behandeling met studiemedicatie.

13. alle patiënten moeten:

- begrijpen dat de studiemedicatie een potentiële teratogene risico kan hebben.
- toestemmen met het afzien van bloeddonatie ten tijde van de behandeling van studiemedicatie en volgend op de beëindiging van de behandeling van studiemedicatie.
- toestemmen de studiemedicatie niet te delen met andere personen.
- geadviseerd worden over zwangerschap preventiemaatregelen en risico voor blootstelling van foetus.

14. bereidwilligheid om de huisarts te informeren.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Een CIRS Score van meer dan 6 of een enkele score van 4 voor een orgaanstelsel die de mogelijkheid om een intensieve therapie voor CLL te ontvangen verminderd.
2. Actieve infecties waarvoor systemische antibiotica nodig zijn.
3. Systemische infectie CTC graad 3 of 4 die niet opgelost is > 2 maanden voorafgaand aan de randomisatie, ondanks adequate anti-infectieuze therapie.
4. Autologe of allogene beenmerg transplantatie als eerstelijns behandeling.
5. Zwangere of borstvoedinggevende vrouwen.
6. Systemische behandeling voor CLL in het interval tussen het voltooien van de laatste cyclus van de eerstelijns inductie therapie en de randomisatie.
7. Deelname aan een klinische studie of gebruik van een andere onderzoekstherapie voor een andere ziekte dan CLL, die zou kunnen interfereren met de studie geneesmiddel binnen 28 dagen voorafgaand aan de start onderhoudsbehandeling.
8. Bekend zijn met alcohol en / of drugsmisbruik.
9. CLL infiltraat in het centraal zenuwstelsel (CNS) vastgelegd door cytologie van het ruggemervloeistof of beeldvorming. Patiënten die tekenen vertonen of symptomen hebben die wijzen op leukemische meningitis of een voorgeschiedenis van leukemische meningitis hebben, moeten een lumbaalpunctie procedure ondergaan die wordt uitgevoerd binnen twee weken voorafgaand aan de randomisatie.
10. Voorgeschiedenis van maligniteiten, anders dan CLL, tenzij de patiënt vrij was van de ziekte gedurende ≥ 5 jaar. Uitgezonderd zijn:
 - Basaalcelcarcinoom van de huid
 - Plaveiselcelcarcinoom van de huid
 - Cervixcarcinoom in situ
 - Borstcarcinoom in situ
 - Incidentele histologische bevinding van prostaat kanker (TNM stadium T1a of T1b);
11. Geschiedenis van nierfalen waarvoor dialyse nodig is.
12. Eerdere behandeling met lenalidomide.
13. Een van de volgende afwijkingen van de laboratoriumwaarden:
 - Berekend creatinineklaring (methode van Cockcroft-Gault) van < 60 ml / min
 - Absoluut aantal neutrofielen (ANC) < 1.000 / μ l ($1,0 \times 10^9$ / l)
 - Aantal trombocyten < 50.000 / μ l (50×10^9 / L)
 - Serum aspartaat aminotransferase (AST) / serum glutamicoxaloacetic transaminase (SGOT) of alanine transaminase (ALT) / serum glutamaat pyruvaat transaminase (SGPT) $> 3,0$ maal de bovengrens van normaal (ULN)
 - totaal serum bilirubine $> 2,0$ mg / dL (met uitzondering van het Syndroom van Gilbert)
14. Ongecontroleerde hyperthyreoïdie of hypothyreoïdie
15. Veneuze trombo-embolie minder dan een jaar geleden
16. $\geq$ graad-2 neuropathie
17. Ongecontroleerde auto-immune hemolytische anemie of trombocytopenie
18. Ziekte transformatie (actief) (dwz Richter's syndroom, prolymphocytic leukemie)
19. Bekende allergie voor allopurinol, als de patiënt bulky disease heeft.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	25-11-2013
Aantal proefpersonen:	23
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	allopurinol
Generieke naam:	allopurinol
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:	04-04-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-08-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-03-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-03-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-03-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-03-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-04-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-10-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-10-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-09-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-01-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	

Datum:	13-02-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-11-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-12-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-01-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-03-2018
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	EUCTR2011-004698-98-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01556776

Register

CCMO

ID

NL42261.018.13

Resultaten

Einddatum onderzoek: 02-10-2020

Totaal aantal deelnemers: 5

Samenvatting resultaten

Trial ended prematurely