

Vroegtijdige-PET gestuurde behandeling van gevorderd Hodgkin-lymfoom: een fase II-onderzoek

Gepubliceerd: 12-03-2019 Laatste bijgewerkt: 10-01-2025

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-508478-27-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Het primaire doel van de studie is om na te gaan of aanpassing van de behandeling op basis van een zeer-vroege PET scan de...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON50149

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

COBRA

Aandoening

- Hodgkin-lymfomen

Synoniemen aandoening

Hodgkin lymfoom, lymfeklierkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: European Organisation for Research in Treatment of Cancer (EORTC)

Overige ondersteuning: EORTC, Takeda

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Brentuximab, FDG-PET, Gevorderd Stadium, Hodgkin lymfoom

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaat:

* Modified progression-free survival rate 2 jaar na startbehandeling (2yr-mPFS).

Definitie van events voor PFS:

progressie / recidief HL

start nieuwe behandeling voor HL indien niet in complete remissie na
behandeling volgens protocol (inclusief evt. radiotherapie)

overlijden

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire uitkomstmaten:

- FDG-PET negatieve scans (Deauville score 1-3) na 1 cyclus BrAVD
- FDG-PET/CT vastgestelde response volgens Lugano Criteria aan einde van de
behandeling, d.w.z. chemotherapie en radiotherapie (indien gegeven),
- Veiligheid en verdraagzaamheid van de verschillende Brentuximab-vedotin
houdende schema's
- Veiligheid en verdraagzaamheid van radiotherapie in de context van BrAVD en
BrECADD
- Progressie vrije overleving (PFS)
- Algehele overleving (OS)

Exploratief:

- Response volgens RECIL 2017 criteria
- Mate van associatie tussen serum TARC spiegel and FDG-PET score na 1 cyclus BrAVD bij patient met verhoogde TARC spiegels voorafgaand aan de behandeling (zie translationeel onderzoek, hoofdstuk 10 van het protocol)
- Identificatie van markers die potentieel voorspellend zijn voor response of toxiciteit, dan wel markers die kunnen worden gebruikt voor monitoring van de response op behandeling (zie translationeel onderzoek, hoofdstuk 10 van het protocol)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Behandeling van gevorderd stadium Hodgkin lymfoom (HL) bestaat uit combinatiechemotherapie ABVD of escBEACOPP, zonodig gevolgd door radiotherapie op FDG-PET positieve restafwijkingen na chemotherapie.

Hoewel de progressie-vrije overleving na behandeling met escBEACOPP (85-90%) beter is dan die na ABVD (65-70%), zijn de korte- en lange termijn bijwerkingen van escBEACOPP ernstiger dan die van ABVD en een mogelijk verschil in lange termijn overleving tussen met ABVD of escBEACOPP behandelde patiënten staat ter discussie. Deze vergelijkende gegevens zijn afkomstige uit studies waarbij (nog) geen gebruik werd gemaakt van bijsturing van de behandeling op geleide van de metabole response van de tumor met behulp van de FDG-PET scan tijdens de behandeling wat tegenwoordig gebruikelijk is.

De huidige standaard behandeling van gevorderd HL wordt gestuurd op basis van het resultaat van een z.g.n. interim FDG-PET scan. Daarbij vindt aanpassing, d.w.z. escalatie of deëscalatie van behandelintensiteit plaats op geleide van de (metabole) tumor response vastgesteld met een FDG-PET scan na 2 cycli chemotherapie.

Recent onderzoek heeft aangetoond dat de metabole response gemeten met FDG-PET na 1 cyclus chemotherapie een nog betere negatieve (d.w.z. geen tumor activiteit meer aanwezig) voorspellende waarde heeft dan na 2 cycli (NPV PET1: 98%, PET2: 90%)

Brentuximab-vedotin, -een anti-CD30 Monoclonale antistof gekoppeld aan het

cytotoxische middel vedotin- is zeer effectief gebleken bij HL. Het middel is inmiddels geregistreerd voor de behandeling van recidief HL. Bij niet eerder behandelde patiënten met gevorderd HL is Brentuximab vedotin in combinatie met ABVD zonder Bleomycine, AVD (BrAVD), effectiever gebleken dan ABVD (fase III onderzoek); Brentuximab-vedotin gecombineerd met ECADD (BrECADD) is minder toxisch dan escBEACOPP, en even effectief als escBEACOPP (fase II onderzoek).

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-508478-27-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Het primaire doel van de studie is om na te gaan of aanpassing van de behandeling op basis van een zeer-vroege PET scan de effectiviteit van de behandeling verbeterd met minimalisering van de toxiciteit bij patiënten met gevorderd HL behandeld met Brentuximab-vedotin houdende chemotherapiecombinaties, BrAVD en BrECADD

Dit zal primair worden gemeten aan de hand van de " modified-progression-free survival" (zie voor definitie eindpunten verderop)

De hypothese is dat de effectiviteit van deze behandeling vergelijkbaar zal zijn met escBEACOPP en BrECADD, terwijl het intensievere BrECADD alleen wordt gegeven aan patiënten die na 1 kuur BrAVD geen negatieve FDG-PET bereiken (geschat 25% van de patiënten).

Onderzoeksopzet

(Zie ook figuur protocol chapter 4 " Trial design")

Dit is een internationale, open label, multi-center, een-armige fase II studie.

Patiënten die voldoen aan de inclusiecriteria zullen, nadat schriftelijke toestemming is verkregen, centraal worden geregistreerd bij de EORTC.

Alle patients krijgen 1 kuur BrAVD, gevolgd door een FDG-PET scan (PET1). De vervolgbehandeling zal worden gebaseerd op de resultaten van deze centraal gereviseerde PET1 scan, gescoord volgens de Deauville 5 punts score (DS) als volgt:

1. Als de PET1 scan negatief is (Deauville score: 1-3), dan krijgen patiënten aanvullend 5 cycli BrAVD
2. Als de PET1 scan positief is (Deauville score: 4-5), dan wordt de behandeling aangepast en krijgen patiënten aanvullend 6 cycli BrECADD

Radiotherapie zal alleen worden gegeven aan patiënten bij wie na chemotherapie nog resterende PET positieve laesies (Deauville score 4 or 5) aanwezig blijven.

Alleen de PET positieve restlaesies zullen dan worden bestraald.

Onderzoeksproduct en/of interventie

zie boven bij onderzoek opzet Alle patients krijgen 1 kuur BrAVD, gevolgd door een FDG-PET scan (PET1). De vervolgbehandeling zal worden gebaseerd op de resultaten van deze centraal gereviseerde PET1 scan, gescoord volgens de Deauville 5 punts score (DS) als volgt:

1. Als de PET1 scan negatief is (Deauville score: 1-3), dan krijgen patiënten aanvullend 5 cycli BrAVD
2. Als de PET1 scan positief is (Deauville score: 4-5), dan wordt de behandeling aangepast en krijgen patiënten aanvullend 6 cycli BrECADD

Radiotherapie zal alleen worden gegeven aan patiënten bij wie na chemotherapie nog resterende PET positieve laesies (Deauville score 4 or 5) aanwezig blijven. Alleen de PET positieve restlaesies zullen dan worden bestraald.

Inschatting van belasting en risico

De belasting is buiten de standaard diagnostiek en evaluatie van de behandeling (voor, tijdens en na behandeling) minimaal afwijkend van de standaard diagnostiek en evaluatie. De risico's van Brentuximab-Vedotin (BV) zijn grotendeels reversibele polyneuropathie. Hierop wordt nauwgezet gecontroleerd na elke cyclus en de dosis BV wordt eventueel bijgesteld volgens protocol (pag 36).

De meer intensievere BrECADD behandeling bij PET1 positiviteit na BrAVD komt in de plaats van de meer intensieve escBEACOPP die standaard wordt gegeven aan patiënten buiten studieverband die na 2 kuren ABVD nog FDG-PET positief zijn. BrECADD is minder toxisch als escBEACOPP gebleven in fase II onderzoek. Translationeel onderzoek betreft extra afname van samples tijdens reguliere bloedafnames waarmee een verwaarloosbaar extra risico.

Contactpersonen

Publiek

European Organisation for Research in Treatment of Cancer (EORTC)

Avenue E. Mounier 83/11
Brussel 1200
BE

Wetenschappelijk

European Organisation for Research in Treatment of Cancer (EORTC)

Avenue E. Mounier 83/11

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- Klassiek Hodgkin lymfoom, histologisch bewezen, niet eerder behandeld
- FDG-PET met diagnostische CT gestageerd (Lugano 2014 criteria):
 - > Stadium IIB met grote mediastinale massa (> 1/3 thorax diameter) en/of extranodale laesies
 - > Stadium III en IV
- Leeftijd 18 t/m 60 jaar
- WHO performance status 0-2
- Adequate orgaanfunctie (zie sectie 3.1.1 protocol blz 24 voor specificaties)
- Afwezigheid van medische, psychologische, familiale, sociologische of geografische redenen die deelname aan studie en follow-up kunnen verhinderen
- Bereidheid tot deelname translationele research gekoppeld aan dit protocol
- Negatieve serum zwangerschapstest < 72 uur voor 1e behandeling (vrouwen in vruchtbare leeftijd)
- Bereidheid de anticonceptie methoden volgens protocol (3.1.1) in acht te nemen tot 6 maanden na de laatste studie behandeling
- Getekende IC

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Ziekte van het centraal zenuwstelsel of meningeal ziekte, met inbegrip van tekenen van PML
- Symptomatische neurologische ziekte

- Perifere sensore- of motor neuropathie $\geq$ graad 2 CTAE
- Cardiovasculaire aandoeningen (voor specificaties zie protocol sectie 3.1.2. p 25-26)
- Slecht gecontroleerde diabetes mellitus
- Actieve infectieuze aandoening waarvoor systemische antibiotica noodzakelijk zijn < 2 wk voor registratie
- HIV infectie, chronische hepatitis C infectie, HBV positiviteit HBsAg + ; HBsAg -/HBcAb+/HBV DNA+). Patiënten met seropositiviteit door HBV vaccinatie komen wel in aanmerking voor inclusie
- Actieve maligniteit < 5 jaar voor registratie, uitgezonderd curatief behandeld cervixca in situ, non-melanoma huidca.
- Eerdere behandeling met CD-30 antistoffen
- Allergie voor enige stof deeluitmakend van de studiemedicatie
- Gelijktijdige andere anti-kanker behandeling of gebruik van experimentele medicatie

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	19-12-2019
Aantal proefpersonen:	38
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Adcetris
Generieke naam:	Brentuximab-vedotin

Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Dacarbazine
Generieke naam:	Dacarbazine
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Doxorubicine
Generieke naam:	Adriamycine
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Endoxan
Generieke naam:	Cyclophosphamide
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Vinblastine
Generieke naam:	Vinblastine
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-03-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-11-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-06-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-11-2021
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-01-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-03-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-08-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

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	CTIS2023-508478-27-00
EudraCT	EUCTR2017-000498-35-NL
ClinicalTrials.gov	NCT03517137
CCMO	NL67858.042.18