

Onderzoek naar het effect van DA-EPOCH-R kuren gevolgd door nivolumab kuren bij patiënten met een diffuus grootcellig B-cel lymfoom met een bewezen afwijking van het MYC gen en het BCL2 gen en/of het BCL6 gen

Gepubliceerd: 23-05-2018 Laatste bijgewerkt: 07-09-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2022-501038-48-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Primair:- Het verhogen van 12 maanden DFS van DH/TH-HGBL patiënten in CMR na DA-EPOCH-R kuur van 70% tot 85% in combinatie met...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON52523

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

HOVON 152 DLBCL

Aandoening

- Non-Hodgkin B-cel lymfomen

Synoniemen aandoening

Hooggradig B-cel Lymfoom (HGBL)

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: HOVON

Overige ondersteuning: stichting HOVON

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: BCL, DA-EPOCH-R, DLBCL, MYC

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

12 maanden DFS (gedefinieerd als tijd tussen registratie voor consolidatie tot ziekterelapse of dood, wat als eerst komt) van patiënten in CMR zoals geëvalueerd aan het einde van DA-EPOCH-R behandeling 18F-FDG PET-CT.

Secundaire uitkomstmaten

- CMR rate op 18F-FDG PET-CT na DA-EPOCH-R kuur
- 18 maanden PFS (gedefinieerd als tijd tussen registratie voor consolidatie tot ziekterelapse of dood, wat als eerst komt)
- 18 maanden OS (gedefinieerd als tijd tussen registratie voor consolidatie tot ziekterelapse of dood, wat als eerst komt)
- 12 maanden overall survival onder consolidatie (OSc), gedefinieerd als tijd tussen registratie voor consolidatie tot de dood. Patiënten die nog leven or lost to follow up zijn, worden gecensureerd tot het datum dat het bekend was dat ze leefden.
- Bijwerkingen CTCAE graad ≥ 2
- Rate of conversion tot MRD negativiteit tijdens consolidatie
- Het onderzoeken van voorspellend waarde van mid-behandeling 18F-FDG PET-CT met betrekking tot CMR aan het eind van DA-EPOCH-R

behandeling.

- Associatie van PD1/PDL1 expressie in relatie tot NGS, GEP en de outcomes
- Associatie MRD metingen met de circulerende tumor DNA en microRNA
- Associatie van T-cel subsets en clonaliteit tijdens nivolumab behandeling en van MRD

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De tegenvallende prognose van DH-DLBCL patiënten van patiënten behandeld met standaard behandeling R-CHOP (2 jaars overleving 35% voor MYC+ versus 61% voor MYC-) verantwoordt een nieuwe inductiebehandeling.

Pogingen zijn ondernomen om de prognose van DH-DLBCL patiënten te verbeteren door middel van meer intensieve chemotherapie schema's, zoals DA-EPOCH-R, R-CODOX-M/R-IVAC en autologe stamceltransplantatie. Deze behandelingen lijken de ziektevrije overleving te verbeteren maar recidieven komen voor en een verbeterde overleving is niet behaald. We verwachten met DA-EPOCH-R de hoeveelheid patiënten met een complete remissie te verhogen tot 65%, in vergelijking met 50% behaald met R-CHOP.

DA-EPOCH-R is een bekende kuurschema voor de behandeling van patiënten met Burkitt lymfoom, en is een van de behandel armen van het HOVON 127 protocol. Voor DH-DLBCL patiënten verwachten we een beter complete remissie percentage en een verlengde ziektevrije overleving, wanneer vergeleken met R-CHOP en zoals is aangetoond door verschillende retrospectieve studies. We verwachten met DA-EPOCH-R een diepere remissie te bereiken. Dit creert de kans voor nivolumab om de complete remissie te consolideren, ziektevrije overleving te verlengen, of een conversie van minimale restziekte positief naar minimale restziekte negatief te bewerkstelligen.

Onderliggend aan dit voorstel is de nieuwe aanpak om anti-tumor immuunreacties te versterken. Van maligniteiten met een MYC aberrantie werd lang gedacht dat ze onafhankelijk waren van de immuun reacties. Echter, recenterlijk is aangetoond dat muizen en humane cellijnen met MYC presenterende lymfomen en leukemien een verhoogde PDL1 ("vind mij niet" signaal) en CD47 ("eet mij niet" signaal) presenteren. Inactivatie van MYC versterkte tumor immuun responsen in vivo in muizen. Deze data suggereren dat tumoren met MYC overexpressie mogelijk met name gevoelig zijn voor behandeling met checkpoint inhibitoren; hetgeen de

rationale is voor behandeling met nivolumab.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2022-501038-48-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Primair:

- Het verhogen van 12 maanden DFS van DH/TH-HGBL patiënten in CMR na DA-EPOCH-R kuur van 70% tot 85% in combinatie met nivolumab behandeling.

Secundair:

- Het evalueren van CMR rate na DA-EPOCH-R kuur
- Het evalueren van 18 maanden event free survival (EFS) en overall survival (OS) van alle patiënten.
- Het evalueren van 12 maanden overall survival onder consolidatie (OSc) van patiënten die geregistreerd zijn voor consolidatie.
- Het evalueren van veiligheid van nivolumab behandeling.
- Het onderzoeken van de nauwkeurigheid van mid-behandeling 18F-FDG PET-CT om de metabole respons aan het eind van de behandeling te bepalen.
- Het onderzoeken van de efficacy van nivolumab met betrekking tot inductie van MRD negativiteit bij circulerende tumor DNA en extracellulaire vesicle microRNA.
- Het onderzoeken van PD1/PDL1 expressie in relatie tot NGS, GEP en de uitkomst
- Het onderzoeken van T- cel onderdelen en klonen tijdens de behandeling en in relatie tot MRD.

Onderzoeksopzet

Fase II, prospectief, multi-center, niet-gerandomiseerd

Onderzoeksproduct en/of interventie

5 kuren van DA-EPOCH-R consolidatie gevolgd door nivolumab 480 mg elk 4 weken 1 jaar lang.

Inschatting van belasting en risico

De prognose voor DH-DLBCL patiënten met MYC, BCL2 en/of BCL6 translocatie is somber vergeleken met de patiënten zonder deze afwijking. Op het moment is er geen andere standaard behandeling beschikbaar voor deze patiënten. DA-EPOCH-R en nivolumab zijn mogelijke alternatieven behandelingen voor deze patiënten. Nivolumab zou auto-immune reacties kunnen induceren en DA-EPOCH-R zou meer hematologische toxiciteit kunnen geven dan de behandeling met R-CHOP. De verwachting is dat door het toevoegen van nivolumab aan DA-EPOCH-R de

overlevingskans voor deze patiënten omhoog gaat.

Contactpersonen

Publiek

HOVON

VUMC, HOVON Centraal Bureau, De boelelaan 117
Amsterdam 1081 HV
NL

Wetenschappelijk

HOVON

VUMC, HOVON Centraal Bureau, De boelelaan 117
Amsterdam 1081 HV
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)

DA-EPOCH-R inclusie criteria:

- Hooggradig B-cel lymfoom, met een MYC en een BCL2 en/of BCL6 translocatie zoals bepaald door FISH volgens de WHO 2016 classificatie, inclusief hooggradig B-cel lymfoom met MYC en BCL translocatie van een eerder onbehandeld FL.

5 - Onderzoek naar het effect van DA-EPOCH-R kuren gevolgd door nivolumab kuren bij ... 18-05-2025

- Leeftijd ≥ 18 jaar
- Patiënt is begonnen met of heeft ontvangen één volledige kuur R-CHOP of DA-EPOCH-R (kuur 1). Starten met DA-EPOCH-R in kuur 1 is alleen toegestaan wanneer FISH (bevestiging DH/TH diagnose) resultaten direct beschikbaar zijn bij diagnose. [Omgekeerde R-CHOP (cyclophosphamide, vincristine and doxorubicine op dag 5) is toegestaan; lokale bestraling of een korte behandeling (max 7 dagen) met steroiden (max 100 mg/dag) voor de R-CHOP is toegestaan. Mini-R-CHOP is niet toegestaan].
- WHO performance status 0-3 gedurende of na de eerste inductiekuur (zie appendix C).
- Ann Arbor stage II-IV bij diagnose (zie appendix A).
- 18F-FDG PET scan met een diagnostische CT-scan gemaakt bij voorkeur binnen 28 dagen voor de start van de eerste inductiekuur. Wanneer de PET of CT-scan zijn gemaakt buiten de 28-dagen tijdslijn, overleg en schriftelijke goedkeuring van de Principal Investigator zijn noodzakelijk voor mogelijke patiënt inclusie.
- Meetbare ziekte: op de diagnostische CT-scan tenminste één laesie/ klier met een lange as van >1.5 cm en ten minste één 18F-FDG avide laesie te zien.
- Negatieve zwangerschapstest aan het begin van de studie
- Patiënt is bereid en in staat om adequate anticonceptie gebruiken tot en met 6 maanden na de laatste toediening.
- Schriftelijke informed consent
- Patiënt is in staat om informed consent te geven. ,

Inclusiecriteria nivolumab: , - Complete metabolische response gezien op de einde inductiebehandeling 18F-FDG PET-CT, geëvalueerd volgens de Deauville response criteria (or hoger wanneer inflammatoire reactie de oorzaak is, alleen mogelijk na schriftelijke goedkeuring van de Principal Investigator.

- Patiënt heeft tenminste 5 inductiekuren gekregen.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

DA-EPOCH-R exclusie criteria: , - Alle histopathologische diagnoses anders dan DH/TH-HGBL (zoals testiculaire grote B-cel lymfoom of primaire mediastinale B-cel lymfoom) volgens de WHO 2016 classificatie

- Bekende voorgeschiedenis met indolent lymfoom eerder al behandeld met immunochemotherapie.
- Ontoereikende nierfunctie of kreatinineklaring < 30 mL/min (na hydratatie)
Kreatinineklaring wordt uitgerekend met de Cockcroft-Gault formule: $CrCl = (140 - \text{age [in years]}) \times \text{weight [kg]} \times 0.85$ for females)
- Ontoereikende leverfunctie: bilirubine > 3 maal ULN (totaal) behalve bij patiënten met Gilbert's syndroom, gedefinieerd door $> 80\%$ ongeconjugeerde bilirubine.
- Ontoereikende hematologische functie: ANC $< 1.0 \times 10^9$ /l of trombocyten $< 75 \times 10^9$ /l voor inductiekuur 1 tenzij lymfoom gerelateerd.

- CZS lokalisatie van het lymfoom. Liquor analyse is alleen nodig in geval van een vermoeden van een CZS lokalisatie.
- Vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven.
- Geschiedenis van actieve maligniteit in de laatste 5 jaar, met uitzondering van basaalcelcarcinoom van de huid of stadium 0 cervixcarcinoom
- Actieve symptomatische ischemische hartziekte, myocardiaal infarct, of congestief hartfalen in het afgelopen jaar. In geval van een geschiedenis met hartaandoeningen moet een echo of MUGA worden uitgevoerd en moet de LVEF hoger dan 40% zijn, om includeerbaar te zijn.
- Ernstige bijkomende en/of ongecontroleerde medisch conditie (zoals ongecontroleerd diabetes, infectie, hypertensie, kanker etc.) welke de mogelijkheid om de studiebehandeling met redelijke veiligheid te ontvangen die in gevaar brengt.
- HIV positief
- Actieve hepatitis B of hepatitis C gedefinieerd door positieve serologie en transaminitis. Niet-actieve hepatitis B dragers mogen worden geïnccludeerd indien beschermd (zie 9.2.3).
- Ernstige pulmonale dysfunctie (CTCAE grade 3-4, zie appendix D)
- Patiënten met actieve, bekende of vermoedelijke auto-immuun ziekte. Patiënten met vitiligo, type 1 diabetes mellitus, residuaal hypothyroïdie als gevolg van de auto-immune ziekte waarbij alleen hormoon vervanging nodig is, psoriasis zonder noodzaak voor systemische behandeling, of condities waarvan terugkeren niet wordt verwacht in afwezigheid van een externe prikkel zijn toegestaan om deel te nemen.
- Patiënten met een conditie waarvoor systemische behandeling met corticosteroïden (> 10 mg daily prednison equivalent) nodig is, of andere immunosuppressiva in de 14 dagen na toediening van de studiemedicatie. Geïnhaleerde of topische steroïden, en bijnier vervanging dosering > 10 mg prednison equivalenten zijn toegestaan in de afwezigheid van een actieve auto-immuun ziekte.
- Eerdere behandeling met een anti-PD1, anti-PDL1, anti-PDL2, of anti-CTLA-4 antilichaam, of iedere andere antilichaam of medicijn dat zich specifiek richt op T-cell costimulatie of immuun checkpoint pathways.
- Ernstige neurologische of psychiatrische ziekte
- Deelname aan een andere klinische studie die interfereert met deelname aan deze studie .
- Iedere psychologische, familiale, sociale en geografische omstandigheid die de compliance van de patiënt aan het study protocol en follow up schema kan belemmeren.
- Claustrofobie die PET-CT uitsluit., Nivolumab exclusiecriteria : , -
- Ontoereikende nierfunctie of kreatinineklaring van < 30 ml/min (na hydratatie). Kreatinineklaring wordt uitgerekend met de Cockcroft-Gault formule: $CrCl = (140 - \text{age [in years]}) \times \text{weight [kg]} \times 0.85 \text{ for females}$
- Ontoereikende leverfunctie: bilirubine > 3 maal ULN (totaal) behalve bij patiënten met Gilbert's syndroom, gedefinieerd met > 80% ongeconjugeerde bilirubine.
- Patiënten met actieve, bekende of vermoedelijke auto-immuun ziekte. Patiënten

met vitiligo, type 1 diabetes mellitus, residuaal hypothyroïdie als gevolg van de auto-immuun ziekte waar alleen hormoon vervanging nodig is, psoriasis zonder noodzaak voor systemische behandeling, of condities waarvan terugkeren niet wordt verwacht in afwezigheid van een externe prikkel zijn toegestaan om deel te nemen.

- Patiënten met een conditie waarvoor systemische behandeling met corticosteroïden (> 10 mg daily prednison equivalent) nodig is of andere immunosuppressiva in de 14 dagen na toediening van de studie medicatie. geïnhaleerde of topische steroïden, en bijnier vervanging dosering > 10 mg prednison equivalenten zijn toegestaan in de afwezigheid van een actieve auto-immuun ziekte.

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:	01-08-2018
Aantal proefpersonen:	88
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	n.v.t
Generieke naam:	Cyclofosfamide
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	n.v.t

Generieke naam:	doxorubicine
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	n.v.t
Generieke naam:	Nivolumab
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	n.v.t
Generieke naam:	rituximab
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	n.v.t
Generieke naam:	vincristine
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-05-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-07-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-05-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-06-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-07-2020

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-08-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-02-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-03-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-09-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-09-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-12-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-12-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-06-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-09-2022

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
CTIS	CTIS2022-501038-48-00
EudraCT	EUCTR2017-003631-12-NL
CCMO	NL63247.029.17