

Fase III onderzoek waarin bij patiënten met een nieuw gediagnostiseerd hoog-risico Burkitt lymfoom behandeling met R-CODOX-M/R-IVAC vergeleken wordt met behandeling met DA-EPOCH-R

Gepubliceerd: 26-03-2014 Laatste bijgewerkt: 21-09-2024

Primair:- In een multi-center setting bevestigen dat DA-EPOCH-R de Progressie Vrije Overleving (PFS) op 2 jaar verhoogt naar 85% in patiënten met een nieuw gediagnostiseerd hoog risico Burkitt lymphoma, in vergelijking met een verwachte PFS van 70%...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON53047

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

HOVON 127 BL / SAKK 37/16

Aandoening

- Non-Hodgkin B-cel lymfomen

Synoniemen aandoening

Burkitt Lymfoom

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: HOVON

Overige ondersteuning: KWF Kankerbestrijding; Stichting HOVON

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Burkitt lymfoom, DA-EPOCH-R, R-CODOX-M/R-IVAC

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

-Progressie Vrije Overleving (PFS) op 2 jaar; gedefinieerd als de tijd vanaf registratie tot progressie (relapse of dood). Patiënten die nog leven of lost to follow zijn worden gecensureerd op de datum waarop voor het laatst bekend was dat ze nog leven.

Secundaire uitkomstmaten

- ORR op moment van einde behandeling
- Event Vrije Overleving (EFS): gedefinieerd als de tijd vanaf de registratie tot eerste event (dood ongeacht de oorzaak, geen CR, relapse, wat het eerst optreedt).
- Algehele overleving op 2 jaar; gedefinieerd als de tijd vanaf registratie tot dood ongeacht de oorzaak. Patiënten die nog leven of lost to follow zijn worden gecensureerd op de datum waarop voor het laatst bekend was dat ze nog leven
- Bijwerkingen CTCAE graad ≥ 3
- Aantal dagen van ziekenhuisopname

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Het Burkitt lymfoom is een agressief B cel lymfoom dat in Nederland bij ongeveer 40 volwassen patiënten per jaar gediagnosticeerd wordt. Standaard behandeling van Burkitt lymfoom met hoge dosis combinatie chemotherapie (R-CODOX-M/R-IVAC) is effectief (Progressie Vrije Overleving (PFS) 70% op 2 jaar) maar gaat gepaard met hoge morbiditeit (gedefinieerd als CTCAE graad III/IV toxiciteit en hospitalisatie).

In deze gerandomiseerde fase III studie wordt R-CODOX-M/R-IVAC vergeleken met een ander schema: DA-EPOCH-R. Dit is een relatief nieuw schema gebaseerd op 2 farmacotherapeutische principes.

- Ten eerste wordt langdurig (96 uur) laag gedoseerde chemotherapie gegeven. snel delende tumorcellen zoals Burkitt lymfoom cellen hebben namelijk een verhoogde gevoeligheid voor langdurige blootstelling aan lage concentraties chemotherapie.
- Ten tweede wordt in dit schema per kuur de dosering van chemotherapie aangepast op geleide van bloedwaarden (het zogenaamde dose-adjustment) omdat gebleken is dat er verschillen bestaan tussen patiënten in metabolisme en klaring van chemotherapie.

Met deze verschillen in klaring van chemotherapie wordt in dit schema rekening gehouden.

Behandeling met DA-EPOCH-R met dosis-adjustment heeft in een fase II studie in de VS een hoge effectiviteit laten zien (PFS 85% op 2 jaar et weinig morbiditeit) (Dunleavy K, et al, Blood (ASH 2015) 126:324).

De hypothese van dit onderzoek is dat de resultaten uit onderzoek van de VS reproduceerbaar zijn in een fase III onderzoek en dat DA-EPOCH-R effectiever, minder toxisch is dan behandeling met R-CODOX- M/R-IVAC, en na afloop van de studie de nieuwe standaardbehandeling wordt. Deze behandeling is dan effectiever (meer complete remissie), minder toxisch, en kan poliklinisch gegeven worden i.p.v. klinisch. Hierdoor zal de kwaliteit van leven voor de patiënt tijdens behandeling verbeteren en zullen meer patiënten genezen.

Doel van het onderzoek

Primair:

- In een multi-center setting bevestigen dat DA-EPOCH-R de Progressie Vrije Overleving (PFS) op 2 jaar verhoogt naar 85% in patienten met een nieuw gediagnostiseerd hoog risico Burkitt lymphoma, in vergelijking met een verwachte PFS van 70% op 2 jaar voor een controle groep die behandeld wordt met R-CODOX-M/R-IVAC

Secundair:

- Het evalueren van de Overall Response Rate (ORR) aan het einde van de behandeling, Event Vrije Overleving (EFS) en Overall Survival (OS) op 2 years
- Het evalueren van beide behandelingsschema's met betrekking tot toxiciteit CTCAE graad ≥ 3
- Het evalueren van beide behandelingsschema's met betrekking tot opname dagen

Onderzoeksopzet

Fase III, prospectief, multi-center, gerandomiseerd

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patienten worden gerandomiseerd tussen behandeling met 2 kuren R-CODOX-M en 2 kuren R-IVAC (afwisselend) of 6 kuren DA-EPOCH-R

Inschatting van belasting en risico

Deelname aan dit onderzoek brengt geen extra onderzoeken met zich mee (zoals scans, bloed onderzoek of biopsies). Patienten die gerandomiseerd worden voor behandeling B zouden kunnen profiteren van een minder toxisch en meer effectief schema. Daarnaast zal naar verwachting deze behandeling poliklinisch gegeven kunnen worden, wat het aantal opname dagen zal reduceren.

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)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Nieuwe diagnose hoog risico Burkitt lymfoom (sporadisch en HIV geassocieerd), histologisch bevestigd volgens de WHO classificatie 2008; Indien beschikbaar, moet de WHO 2016 classificatie gebruikt worden om de WHO 2008 classificatie te vervangen.

- Hoog risico ziekte: 1 van de volgende: verhoogd LDH, WHO performance status ≥ 2 , Ann Arbor stadium III / IV, tumor massa ≥ 10 cm;
- Leeftijd 18 tot en met 75 jaar;
- WHO performance status (PS) 0-3, WHO PS 4 alleen indien ziekte gerelateerd
- Schriftelijk informed consent.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Alle histopathologische diagnoses anders dan Burkitt lymfoom volgens de WHO classificatie 2008, onafhankelijk van de aanwezigheid van een MYC rearrangement; Indien beschikbaar, moet de WHO 2016 classificatie gebruikt worden om de WHO 2008 classificatie te vervangen.
- Patiënten met endemisch Burkitt lymfoom;
- Patiënten met laag risico Burkitt lymfoom (normal LDH EN WHO performance status 0 / 1 EN Ann Arbor stage I / II EN geen tumor massa ≥ 10 cm);
- Patiënten met CNS localisatie van Burkitt lymfoom;
- Eerdere behandeling anders dan lokale bestraling (max. 10 Gy) of een korte kuur (max 7 dagen) van steroïden ≤ 1 mg/kg voor acute symptomen; of ≤ 100 mg prednisolon (welke ook groter is, of gelijkwaardige corticosteroïde); of 1 cycle R-CHOP
- Creatinine clearance < 50 ml/min tenzij lymfoom gerelateerd;
- Slechte lever functie: bilirubine $> 2.5 \times$ ULN (totaal) behalve patiënten met

Gilbert's syndroom gedefinieerd als > 80% unconjugated;

- ANC < $1 \times 10^9/l$ en trombocyten < $75 \times 10^9/l$ tenzij lymfoom gerelateerd;
- Ernstige pulmonale dysfunctie (CTCAE grade 3-4);
- Ernstige neurologische of psychiatrische ziekte ;
- Actieve symptomatische ischaemische hart ziekte, myocard infarct, of congestief hart falen in het afgelopen jaar. Als een echo of MUGA scan is gedaan dan moet de LVEF meer dan 45% zijn;
- Alle mannen en alle vrouwen in de vruchtbare leeftijd, die niet in staat of bereid zijn om adequate contraceptie te gebruiken gedurende de studie en 1 jaar na het voltooien van de behandeling;
- Zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven;
- Invasieve maligniteiten in de voorgeschiedenis gedurende de laatste 5 jaar met uitzondering van basaal cel carcinoom van de huid of stadium 0 cervix carcinoom;
- Ernstige bijkomende ziekten die ervoor kunnen zorgen dat de patiënt de behandeling niet redelijk veilig kan ontvangen, inclusief actieve hepatitis B (HBV, zie ok paragraaf 9.3) of hepatitis C (HCV) infectie;
- Deelname aan een andere klinisch onderzoek op hetzelfde moment als het deelname aan Ho127 in de weg staat;
- Iedere psychologische, familiale, sociale en geografische conditie die de compliance van de patiënt aan protocol en follow up schema in gevaar kan brengen.

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:	19-06-2014

Aantal proefpersonen: 90
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: doxorubicin
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: n.v.t.
Generieke naam: methotrexaat
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen 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: 26-03-2014
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 13-05-2014
Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-09-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-09-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-10-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-11-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-07-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-07-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-08-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-09-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-02-2018
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-02-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-03-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-05-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-03-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-04-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-06-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-09-2024
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	EUCTR2013-004394-27-NL
CCMO	NL47525.029.14