

Adaptación del tratamiento selectivo para el linfoma de Hodgkin avanzado en función de una respuesta muy temprana en la TEP-FDG: estudio fase II de un solo grupo

Estado No iniciado	Tipo de Participantes Población especialmente vulnerable , Pacientes	Rangos de Edad Adultos (18 - 64)
Género Ambos	Fases Fase II	Participantes esperados 150
Resultados Sin resultados	Bajo nivel intervención No	Enfermedad rara No

Información

Identificador

2017-000498-35

Enfermedad investigada

Linfoma

Título Científico

Adaptación del tratamiento selectivo para el linfoma de Hodgkin avanzado en función de una respuesta muy temprana en la TEP-FDG: estudio fase II de un solo grupo

Justificación

Con este ensayo, creemos que podemos agregar información importante sobre la mejor terapia de primera línea, que contiene Brentuximab vedotin, para el linfoma de Hodgkin avanzado (LH). Este ensayo investiga la efectividad y la tolerabilidad de un tratamiento para el HL avanzado que se adaptará a lo largo de tiempo basada en los resultados de una tomografía de emisión de positrones/tomografía axial computarizada (TEP). Todos los pacientes recibirán un ciclo de Brentuximab vedotina y medicamentos de quimioterapia seguidos de una TEP. Los pacientes con resultados negativos de la TEP continuarán con cinco ciclos más de Brentuximab vedotin y quimioterapia doxorubicina, vinblastina and dacarbazina. Y los pacientes con resultados positivos de la TEP recibirán seis ciclos de Brentuximab vedotina y quimioterapia etoposido, ciclofosfamida, doxorubicina y dacarbazina con dexametasona.

Con el medicamento Brentuximab vedotina, nuestro objetivo es mejorar la eficacia y disminuir los efectos secundarios del tratamiento estándar para el LH avanzado. La Brentuximab vedotina se ha probado ampliamente en pacientes con linfoma de Hodgkin, teniendo resultados favorables. Estudios con muchos pacientes que examinaron la combinación de este medicamento con quimioterapia en pacientes con LH recibieron

diagnosticado han demostrado un efecto beneficioso al agregar este medicamento.

La TEP es una parte estándar del manejo del LH antes y después del tratamiento. La elección para evaluar la sensibilidad al tratamiento mediante la TEP después de un solo ciclo de Brentuximab vedotina y medicamentos de quimioterapia doxorubicina, vinblastina and dacarbazina se basa en los resultados de un reciente estudio multicéntrico internacional. Este estudio comparó la TEP después de uno y dos ciclos de los medicamentos de quimioterapia doxorubicina, bleomicina, vinblastina y dacarbazina en el LH. No hay ninguna razón para creer que la TEP sería menos eficaz a proporcionar un diagnóstico en este ensayo.

Objetivo Principal

El objetivo principal de este ensayo es evaluar si la adaptación del tratamiento basada en los resultados de una tomografía de emisión de positrones/tomografía axial computarizada con fluorodesoxiglucosa (TEP/TAC-FDG) muy temprana produce una mejora de la eficacia, al tiempo que se minimiza la toxicidad del tratamiento en los pacientes con linfoma de Hodgkin (LH) en estadio avanzado tratados con regímenes que contienen brentuximab vedotina.

Variables de Evaluación Primaria

Tasa de supervivencia sin progresión modificada a los 2 años (SSPm-2a), estimada a partir de la curva de Kaplan Meier de SSP modificada (SSPm). La SSP modificada (SSPm) se define como el periodo transcurrido entre la fecha de inicio del tratamiento y la fecha de la primera de las siguientes circunstancias:

- ¿ Progresión de la enfermedad (PE);
- ¿ Inicio de un nuevo tratamiento para el LHc sin tener respuesta completa (RC) al final del tratamiento del estudio;
- ¿ Muerte debida a cualquier causa.

Momentos temporales de evaluación primaria

- ¿ Progresión de la enfermedad (PE);
- ¿ Inicio de un nuevo tratamiento para el LHc sin tener respuesta completa (RC) al final del tratamiento del estudio; en este caso, la fecha de SSPm será la fecha de la exploración por TEP/TAC-FDG al final del tratamiento del estudio. El cambio de tratamiento antes de acabar el tratamiento del estudio por motivos distintos a la PE no se considera un acontecimiento para la SSPm. El ¿final del tratamiento del estudio¿ hace referencia al término del tratamiento previsto con no más de 1 ciclo omitido, lo que incluye la radioterapia en las lesiones positivas según la TEP, si se administra.
- ¿ Muerte debida a cualquier causa.
- ¿ Los pacientes que no presenten ninguno de estos acontecimientos se censurarán en la fecha de la última evaluación de la respuesta.

Objetivo Secundario

Los objetivos secundarios son:

- Evaluar la proporción de TEP/TAC-FDG negativo (puntuación Deauville 1-3)
- Evaluar la respuesta según Criterio Lugano después del término de tratamiento ej. después de quimioterapia y antes de radioterapia (si administrada), como definido por TEP/TAC-FDG
- Evaluar la seguridad y tolerabilidad a los diferentes regímenes con BV
- Evaluar la seguridad y tolerabilidad a radioterapia en el contexto de BrDVD y BrECDDD
- Evaluar la eficacia a respecto de Supervivencia sin progresión y Supervivencia general

Variables de Evaluación Secundaria

Los criterios de valoración secundarios:

- ¿ Proporción de pacientes con resultados negativos en la TEP-FDG después de 1 ciclo de BrDVD.
- ¿ Tasa de respuesta según los Criterios de Lugano al final del tratamiento del protocolo, es decir, tanto después de la quimioterapia como después de la radioterapia (si se administra), en el mes 24 después de iniciar el tratamiento.
- ¿ Supervivencia sin progresión (donde la progresión, la recaída y la muerte por cualquier causa se consideran acontecimientos).
- ¿ Supervivencia general.
- ¿ Tasa de respuesta según RECIL 2017.

Momentos temporales de evaluación secundaria

Hasta la muerte

Criterios de Inclusión

- ¿ Linfoma de Hodgkin clásico confirmado histológicamente, sin tratamiento previo;
- ¿ Estadificado mediante TEP con TAC de calidad diagnóstica (contraste i.v.).
- Estadios clínicos según Lugano 2014 y basados en TEP/TAC-FDG: estadio IIB con gran masa mediastínica >1/3 del diámetro transversal máx. del tórax y/o una o varias lesiones extraganglionares (Grupo Alemán para el Estudio del Linfoma de Hodgkin [German Hodgkin Study Group, GHSg])
- Estadio III - IV
- ¿La participación en la investigación traslacional es obligatoria y, por lo tanto, el paciente debe dar su consentimiento para ello. Debe estar disponible el siguiente material:
 - Tejido tumoral de archivo disponible (15 muestras de tejido sin teñir fijadas con formol e incluidas en parafina, montadas en portaobjetos con 3-aminopropiltriétoxissilano [APES] o en un bloque de tejido);
 - Permitir la obtención de muestras secuenciales de sangre durante el transcurso del ensayo.
- ¿ Edad ¿18 y ¿60 años.
- ¿ Estado general según la OMS de 0-2.
- ¿ Paciente que muestre una funcionalidad orgánica adecuada como ejemplificado en el protocolo.
- ¿ Las mujeres en edad fértil (MEF) deben obtener una prueba de embarazo en suero negativa dentro de las 72 horas previas a la primera dosis del tratamiento del estudio.
- ¿ Las pacientes en edad fértil/con capacidad reproductiva deben utilizar dos métodos anticonceptivos establecidos por el investigador desde el momento de firmar el formulario de consentimiento informado, a lo largo de todo el estudio y hasta 6 meses después de la última dosis del tratamiento.
- ¿Las pacientes que estén en periodo de lactancia deben interrumpirlo antes de la primera dosis del tratamiento del estudio y hasta 6 meses después del último tratamiento del estudio.
- ¿Ausencia de cualquier afección médica, psicológica, familiar, sociológica o geográfica que pudiera potencialmente afectar al cumplimiento del protocolo del estudio y el calendario de seguimiento; estas afecciones deben comentarse con el paciente antes de llevar a cabo el registro en el ensayo.
- ¿Antes del registro del paciente, se debe dar el consentimiento informado por escrito conforme a las ICH/BPC y a los reglamentos nacionales/locales.

Criterios de Exclusión

- ¿ Antecedentes conocidos de enfermedad cerebral o meníngea (por LH o cualquier otra etiología), incluidos signos o síntomas de leucoencefalopatía progresiva multifocal.
- ¿ Enfermedad neurológica sintomática que afecte a las actividades normales de la vida diaria o que requiera medicación.
- ¿ Neuropatía periférica sensorial o motora superior o igual a grado 2 de acuerdo con los criterios CTCAE, versión 5.0.
- ¿ Cualquiera de las siguientes afecciones o valores cardiovasculares:
 - Dentro de los 6 meses anteriores al registro:
 - ¿ Fracción de eyección ventricular izquierda <50 % (en el momento del registro).
 - ¿ Insuficiencia cardíaca de clase III o IV según la Asociación del Corazón de Nueva York (New York Heart

Association, NYHA).

¿ Indicios de afecciones cardiovasculares en curso no controladas, como arritmias cardíacas, insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), angina de pecho o indicios electrocardiográficos de isquemia aguda o de anomalías activas del sistema de conducción.

¿ Cardiopatía coronaria sintomática (se permite la angina de pecho estable).

¿ Hipertensión grave no controlada, definida como presión arterial (PA) >150/100 mmHg a pesar de un tratamiento antihipertensivo óptimo.

Dentro de los 2 años anteriores al registro:

¿ Infarto de miocardio.

¿ Pacientes con diabetes mellitus mal controlada (HbA1c >7,5 % o glucemia en ayunas >200 mg/dl).

¿ Cualquier infección vírica, bacteriana o fúngica sistémica activa que requiera antibióticos sistémicos dentro de las 2 semanas anteriores al registro en el estudio.

¿ Infección conocida por VIH, hepatitis C crónica activa, positividad para el VHB (pacientes HBsAg+; pacientes HBsAg-/HBcAb+/ADN VHB+).

Nota: los pacientes HBsAg-/ADN VHB- son aptos; los pacientes seropositivos por estar vacunados son aptos.

¿ Neoplasias malignas simultáneas o anteriores en los últimos 5 años, a excepción del carcinoma cervicouterino in situ y del cáncer de piel no melanoma que hayan sido tratados debidamente.

¿ Tratamiento previo con anticuerpos anti-CD30.

¿ Hipersensibilidad conocida a cualquier excipiente incluido en la formulación de brentuximab vedotina y de otros fármacos del estudio.

¿ Tratamiento antineoplásico simultáneo o uso de cualquier fármaco en investigación.

Calendario

(Última actualización: 11/07/2019)

Autorización 18/06/2019	Inicio de Ensayo No aportado	Inclusión Primer Paciente No aportado	Interrumpido No aportado	Reiniciado No aportado
--	---	--	---	---

Fin de reclutamiento No aportado	Fin prematuro (España) No aportado	Fin prematuro (Global) No aportado	Fin del ensayo en España No aportado	Fin del ensayo global No aportado
---	---	---	---	--

Promotor

European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Bélgica

Avenue E. Mounier 83/11 1200 Brussels

Contact Person

European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) - Clinical Operation Department

+32 27741542

+32 27727063

regulatory@eortc.org

Monetary support: Millennium Pharmaceuticals, Inc|EORTC|

Centros

No iniciado (18/06/2019)

COMPLEJO HOSPITALARIO A (ANTIGUO HOSPITAL DE NAVARRA)*

Pamplona/Iruña

NAVARRA

Hematology

No iniciado (18/06/2019)

INSTITUT CATALÀ D'ONCOLOGIA - HOSPITAL DURAN I REYNALS

Hospitalet de Llobregat, L'

BARCELONA

Hematology

Medicamentos

Vinblastine

Solución inyectable y para perfusión

Código ATC: L01CA01 - VINBLASTINA

Principios Activos: VINBLASTINE|

Experimental

Etoposide

Concentrado para solución para perfusión

Código ATC: L01CB01 - ETOPOSIDO

Principios Activos: Etoposide|

Experimental

Adcetris

Powder for concentrate for solution for injection/infusion

Código ATC: L01XC12 - BRENTUXIMAB VEDOTINA

Principios Activos: Brentuximab vedotin|

Huérfano

Experimental

Cyclophosphamide

Powder for solution for injection/infusion

Código ATC: L01AA01 - CICLOFOSFAMIDA

Principios Activos: CYCLOPHOSPHAMIDE|

Experimental

Dacarbazine

Solución inyectable y para perfusión

Código ATC: L01AX04 - DACARBAZINA

Principios Activos: DACARBAZINE|

Experimental

Adriamycin

Solución inyectable y para perfusión

Código ATC: L01DB01 - DOXORUBICINA

Principios Activos: DOXORUBICIN|

Experimental

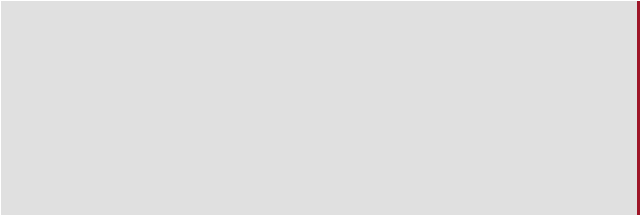
Dexamethasone

Comprimido

Código ATC: S02BA06 - DEXAMETASONA

Principios Activos: DEXAMETHASONE|

Experimental



Sin resultados

Very early FDG-PET-response adapted targeted therapy for advanced Hodgkin lymphoma: a single-arm phase II study

State Not initiated	Type of participants Population especially vulnerable , Patient	Age Ranges Adults (18 - 64)
Gender Both	Phases Phase II	Expected Participants 150
Results No results	Low level of intervention No	Rare disease No

Information

Identifier

2017-000498-35

Investigated Disease

Lymphoma

Scientific Title

Very early FDG-PET-response adapted targeted therapy for advanced Hodgkin lymphoma: a single-arm phase II study

Rationale

With this trial, we believe we can add important information about the optimal first-line treatment containing Brentuximab vedotin for advanced Hodgkin lymphoma (HL). This trial investigates the effectiveness and tolerability of a treatment for advanced HL that will be adapted overtime depending on the result of a imaging modality called PET CT scan. All patients will receive one cycle of Brentuximab vedotin and chemotherapy drugs followed by an exam PET CT scan. Patients with a negative PET CT scan results will continue with five more cycles of Brentuximab vedotin and chemotherapy drugs adriamycine, vinblastine and dacarbazine. And patients with a positive PET CT scan results will receive six cycles of Brentuximab vedotin and chemotherapy drugs Etoposide, Cyclophosphamide, Adriamycin, Dacarbazine with dexamethasone.

With the drug Brentuximab vedotin we aim to improve the effectivity and decrease the side-effects of the standard treatment for advanced Hodgkin Lymphoma. Brentuximab vedotin has extensively been tested in patients with Hodgkin lymphoma with favorable results. Large studies examining the combination of this drug with chemotherapy in patients with newly diagnosed Hodgkin lymphoma have shown a beneficial effect of adding this drug.

PET CT scanning is now a standard part of Hodgkin lymphoma management before and after treatment. The choice to assess the treatment sensitivity by the exam PET CT scan after a single cycle of Brentuximab vedotin and chemotherapy drugs (adriamycine, vinblastine and dacarbazine) is based on results from a recent international multicenter study comparing PET CT scan after one and two cycles of the chemotherapy drugs adriamycine, bleomycin, vinblastine and dacarbazine in Hodgkin lymphoma. There is no reason to believe that the exam PET CT scan would be less effective in providing a diagnosis after patients receive the treatment used in this trial.

Main Objective

The main objective of this trial is to assess whether treatment adaptation based on a very early FDG-PET/CT results in improved efficacy while minimizing treatment toxicity in advanced stage HL patients treated with BV-containing regimens, BrAVD and BrECADD. This will be primarily assessed by modified progression-free survival.

Primary Endpoints

Modified progression-free survival rate at 2 years after start of treatment (2yr-mPFS). The following are considered events for the primary endpoint: progression/relapse; start of new treatment for cHL when not in CR after completing protocol treatment; death from any cause.

Temporary moments of secondary assessment

Modified progression-free survival rate at 2 years (2yr-mPFS). Modified PFS is defined as the time interval between the treatment start date and the date of the first of:

- ¿ Progressive disease (PD)
- ¿ Start of new treatment for cHL when not in CR at the end of protocol treatment; in this case, the date of mPFS is the date of the FDG-PET/CT scan at the end of protocol treatment. Switching therapy prior to end of protocol treatment for reasons other than PD is not considered an event for mPFS. "End of protocol treatment" refers to completion of the planned protocol treatment with no more than 1 missed cycle, including radiotherapy on PET positive lesions if administered
- ¿ Death due to any cause

Patients without any of these events will be censored at the last response assessment date.

Secondary Objective

The secondary objectives are:

- ¿ To assess the rate of FDG-PET negativity (Deauville score 1-3) after 1 cycle of BrAVD
- ¿ To assess response according to Lugano Criteria at end of protocol treatment i.e. after chemotherapy and after radiotherapy (if administered), as defined by FDG-PET/CT
- ¿ To assess the safety and tolerability of the different BV containing regimens
- ¿ To assess the safety and tolerability of radiotherapy in the context of BrAVD and BrECADD
- ¿ To assess efficacy in terms of PFS and OS

Secondary Endpoints

The secondary endpoints are:

- ¿ Proportion of patients with negative FDG-PET after 1 cycle of BrAVD (central assessment)
 - ¿ Response rate according to Lugano Criteria at end of protocol treatment i.e. after chemotherapy and after radiotherapy (if administered),
 - ¿ Progression-free survival (where progression, relapse and death from any cause are considered events).
 - ¿ Overall survival
 - ¿ Safety and tolerability
 - ¿ Response rate according to RECIL 2017
-

Temporary moments of secondary assessment

Until death

Inclusion criteria

- ¿ Previously untreated, histologically proven classical Hodgkin lymphoma;
- ¿ Staged by PET with diagnostic-quality CT (i.v. contrast).
- Clinical stages according to Lugano 2014 and based on FDG/PET CT: Stage IIB with large mediastinal mass > 1/3 max transverse diameter thorax and/or extranodal lesion(s) (GHSG)
- Stage III - IV
- ¿ Participation in translational research is mandatory and therefore patient must consent for it. The following material must be available:
 - Archival tumor tissue available (15 blank formalin fixed paraffin embedded tissue samples mounted on APES slides or a tissue block);
 - To allow sequential sampling of blood during the course of the trial.
- ¿ Age ¿18 and ¿60
- ¿ WHO performance status 0-2
- ¿ Patient demonstrates adequate organ function as defined in the protocol.
- ¿ Women of child bearing potential (WOCBP) must have a negative serum pregnancy test within 72 hours prior to the first dose of study treatment.
- ¿ Patients of childbearing / reproductive potential should use two birth control methods, as defined by the investigator, from the time of signing the informed consent form, and throughout the entire study and for 6 months after the last dose of treatment.
- ¿ Female subjects who are breast feeding should discontinue nursing prior to the first dose of study treatment and until 6 months after the last study treatment.
- ¿ Absence of any medical, psychological, familial, sociological or geographical condition potentially hampering compliance with the study protocol and follow-up schedule; those conditions should be discussed with the patient before registration in the trial
- ¿ Before patient registration, written informed consent must be given according to ICH/GCP, and national/local regulations.

Exclusion criteria

- ¿ Known cerebral or meningeal disease (HL or any other etiology), including signs or symptoms of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy
- ¿ Symptomatic neurologic disease compromising normal activities of daily living or requiring medications
- ¿ Sensory or motor peripheral neuropathy greater than or equal to grade 2 according to CTCAE version 5.0
- ¿ Any of the following cardiovascular conditions or values: - within 6 months before registration:
 - ¿ A left-ventricular ejection fraction <50%
 - ¿ New York Heart Association (NYHA) Class III or IV heart failure (see Appendix D).
- ¿ Evidence of current uncontrolled cardiovascular conditions, including cardiac arrhythmias, congestive heart failure (CHF), angina, or electrocardiographic evidence of acute ischemia or active conduction system abnormalities
- ¿ symptomatic coronary heart disease (stable angina pectoris is allowed) ¿ severe uncontrolled hypertension defined as blood pressure (BP) >150/100 mmHg despite optimal antihypertensive treatment - within 2 years before registration:
 - ¿ Myocardial infarction
 - ¿ Patients with poorly controlled diabetes mellitus (HbA1c > 7.5 % or a fasting blood sugar > 200 mg/dL).
- ¿ Any active systemic viral, bacterial, or fungal infection requiring systemic antibiotics within 2 weeks prior to registration.
- ¿ Known HIV infection, chronic active hepatitis C, HBV positivity (HBsAg + patients; HBsAg -/HBcAb+/HBV DNA+ patients). Note: HBsAg-/HBV DNA ¿ patients are eligible; patients who are seropositive due to vaccination are eligible ¿ Concomitant or previous malignancies within the past 5 years with the exception of adequately treated carcinoma in situ of the cervix, nonmelanoma skin cancer.
- ¿ Previous treatment with anti CD30 antibodies ¿ Known hypersensitivity to any excipient contained in Brentuximab

Vedotin formulation and other study drugs. Refer to Summary Product Characteristics for list of excipients.
 ¿ Concurrent anti-cancer treatment or use of any investigational agent(s)

Calendar

(Last Update: 11/07/2019)

Authorization 18/06/2019	Start of Trial Not aported	First patient inclusion Not aported	Halted Not aported	Restarted Not aported
End of recruitment Not aported	Premature end (Spain) Not aported	Premature End (Global) Not aported	Trial end (Spain) Not aported	Trial end (Global) Not aported

Sponsor

European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Bélgica

Avenue E. Mounier 83/11 1200 Brussels

Contact Person

European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) - Clinical Operation Department

+32 27741542

+32 27727063

regulatory@eortc.org

Monetary support: Millennium Pharmaceuticals, Inc|EORTC|

Sites

not initialized (18/06/2019)	COMPLEJO HOSPITALARIO A (ANTIGUO HOSPITAL DE NAVARRA)*	
	Pamplona/Iruña	
	NAVARRA	
		Hematology
not initialized (18/06/2019)	INSTITUT CATALÀ D'ONCOLOGIA - HOSPITAL DURAN I REYNALS	
	Hospitalet de Llobregat, L'	
	BARCELONA	
		Hematology

Medication

Vinblastine

Solución inyectable y para perfusión

ATC code: L01CA01 - VINBLASTINA

Active Principles: VINBLASTINE|

Experimental

Etoposide

Concentrado para solución para perfusión

ATC code: L01CB01 - ETOPOSIDO

Active Principles: Etoposide|

Experimental

Adcetris

Powder for concentrate for solution for injection/infusion

ATC code: L01XC12 - BRENTUXIMAB VEDOTINA

Active Principles: Brentuximab vedotin|

Orphan

Experimental

Cyclophosphamide

Powder for solution for injection/infusion

ATC code: L01AA01 - CICLOFOSFAMIDA

Active Principles: CYCLOPHOSPHAMIDE|

Experimental

Dacarbazine

Solución inyectable y para perfusión

ATC code: L01AX04 - DACARBAZINA

Active Principles: DACARBAZINE|

Experimental

Adriamycin

Solución inyectable y para perfusión

ATC code: L01DB01 - DOXORUBICINA

Active Principles: DOXORUBICIN|

Experimental

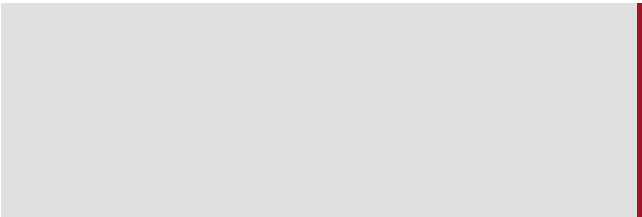
Dexamethasone

Comprimido

ATC code: S02BA06 - DEXAMETASONA

Active Principles: DEXAMETHASONE|

Experimental



No results