

Een gerandomiseerd onderzoek, waarbij onderhoudsbehandeling met Ofatumumab wordt vergeleken met observatie bij patiënten met een recidief CLL en een goede respons op inductietherapie

Gepubliceerd: 12-02-2010 Laatste bijgewerkt: 02-05-2024

Het doel van deze studie is om het effect van onderhoudsbehandeling met ofatumumab te evalueren op de duur van de remissie. Het primaire doel is om het effect op de progressie vrije overleving te evalueren van ofatumumab onderhoud versus geen...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON34951

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

HOVON101 CLL/OMB112517

Aandoening

- Leukemieën

Synoniemen aandoening

Chronische Lymfatische Leukemie; CLL

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: GlaxoSmithKline

Overige ondersteuning: GlaxoSmithKline

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: CLL, ofatumumab, onderhoudsbehandeling, recidief

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

progressievrije overleving

Secundaire uitkomstmaten

- overall respons en totale overleving
- eventvrije overleving
- effectiviteit en veiligheid van Ofatumumab
- kwaliteit van leven
- prognostische marker in relatie tot klinische respons
- pharmokinetiek bij proefpersonen in onderhoudsarm

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Chronische lymfatische leukemie is een chronische leukemie waarbij er clonale B-cellen accumuleren. Het is de meest voorkomende vorm van leukemie in de Westerse wereld bij de oudere patient (>65 jaar). De overleving varieert van enkele maanden tot decaden. Gemiddeld is de overleving ongeveer 10 jaar maar het is slechts 18 maanden voor patiënten met uitgebreide ziekte en 9-13 maanden voor CLL patiënten die refractair zijn voor fludarabine. Ongeveer 50% van de patiënten zijn asymptomatisch bij presentatie en kunnen meerdere jaren geen behandeling nodig hebben.

De afgelopen jaren is er veel aandacht geweest voor moleculaire markers zoals abnormale cytogenetica, CD38, ZAP-70, beta-2-microglobuline, IgVH mutatiestatus en p53 deletie welke geassocieerd zijn met het ziektebeloop.

Daar waar vroeger de behandeling louter palliatief was is er tegenwoordig een verschuiving om de ziekte zo lang mogelijk stabiel te houden en daardoor een langere overleving te kunnen bereiken. Op dit moment lijkt FCR de beste combinatiechemotherapie zowel in onbehandelde patiënten als bij recidieven. Echter meestal worden oudere patiënten (65 plus) en als gevolg van morbiditeit niet geïncludeerd in klinische studies. Hierdoor weet men niet of deze behandelingen zijn geschikt voor de patiënten. Op dit moment is er nog geen curatieve therapie voor CLL beschikbaar ondanks dat de huidige behandeling wel leidt tot remissie zowel in onbehandelde, recidieven als refractaire CLL patiënten. Op dit moment is er geen onderhoudsbehandeling die het aantal recidieven vermindert en daardoor een gunstig effect heeft op de kwaliteit van leven of de uiteindelijke overleving verbeterd.

Biologisch gedraagt de ziekte zich als een folliculaire lymfoom welke eveneens gekenmerkt wordt door een hoog percentage recidieven en ongeneeslijk is. Recent is aangetoond dat onderhoud rituximab, een anti-CD 20 lichaam leidt tot een verlenging van de PFS in vergelijking tot geen onderhoudsbehandeling. Ondanks het feit dat er een lage CD20 expressie is op CLL cellen heeft een kleine studie aangetoond met rituximab consolidatie en onderhoud leidde tot een significant langer response duur in patiënten met minimale restziekte.

Ofatumumab is een volledig gehumaniseerd antilichaam gericht tegen CD20 welke tot expressie wordt gebracht op B-cellen. Dit leidt tot verhoogde celdood vooral ook in cellen met lage CD 20 expressie hetgeen het geval is bij CLL. In B-CLL het doel van de behandeling is om de abnormale B-cellen in het perifere bloed te elimineren en een objectief effect zien in de lymfeklieren. Fase I studies toonde aan dat de bijwerkingen beperkt waren tot graad1-2 infusiereacties welke zonder problemen verholpen werden door premedicatie. Graad 3-4 neutropenie trad op in 6 % van de patiënten. Niet-opportunistische infecties werden gezien in 51% van de patiënten.

Interim analyse van de Hx-CD20-406 studie bij patiënten refractair voor fludarabine en alemtuzumab en bij patiënten refractair voor fludarabine alleen toonde een objectief effect van ongeveer 50% waarvan 30% in de fludarabine en alemtuzumab refractaire patiënten . In de fludarabine refractaire patiënten werd een objectief effect bereikt van ongeveer 44% waarvan 1 complete respons en 34 partiële respons. In deze studie werd ofatumumab goed verdragen. De meest voorkomende bijwerkingen (>15%) waren jeuk, diarree, moeheid, hoesten, neutropenie, anemie en pneumonie. Er waren geen onverwachte ernstige bijwerkingen.

Deze studie en andere tonen aan dat monoklonale antilichamen een belangrijke rol spelen bij de behandeling van CLL. Anti-CD 20 antilichamen met weinig bijwerkingen kunnen op die manier gebruikt worden in patiënten die oa oww hoge leeftijd geen zware chemotherapie verdragen. Gezien ofatumumab beter effecten laten zien op CLL cellen in vergelijking met rituximab is de verwachting dat ofatumumab leidt tot langdurige effecten (responsen)

Doel van het onderzoek

Het doel van deze studie is om het effect van onderhoudsbehandeling met ofatumumab te evalueren op de duur van de remissie. Het primaire doel is om het effect op de progressie vrije overleving te evalueren van ofatumumab onderhoud versus geen behandeling na de remissie inductie. Secundaire eindpunten zijn de klinische effecten, veiligheid, verdraagzaamheid en gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven van de patiënten behandeld met ofatumumab versus geen behandeling. Een bijkomend doel is om de farmacokinetiek in CLL patiënten die onderhoudsbehandeling krijgen te bestuderen.

Onderzoeksopzet

Multicenter gerandomiseerd open fase III onderzoek met parallele groepen met een 1:1 randomisatie tussen onderhoudsbehandeling met Ofatumumab versus observatie. De behandelfase duurt 2 jaar en wordt gevolgd door een follow up fase van 5 jaar. In totaal zullen 532 patiënten worden geïncludeerd.

Stratificatie factoren:

- CR of PR
- andere inductie behandelingen
- eerdere behandelingsregiment

Onderzoeksproduct en/of interventie

Onderhoudsbehandeling met Ofatumumab. De 1ste cyclus bestaat uit week 1 300 mg IV gevolgd door 1000 mg IV week 2. Daarna elke 2 maanden gedurende 2 jaar een cyclus van 1000 mg IV.

Inschatting van belasting en risico

Bijwerkingen van Ofatumumab. Extra stralenbelasting. Per jaar wordt er één CT-scan in het kader van het onderzoek gedaan. Verder zijn alle handelingen standaard zorg. Voor de onderhoudsbehandeling krijgt de patiënt elke 2 maanden gedurende 2 jaar een infuus met Ofatumumab. Deze wordt poliklinisch gegeven. De EQ5D en QLQ-C30 en QIQ-CLL16 (kwaliteit van leven) en Health Change Questionnaire vragenlijst word op bij elke studie visite afgenomen. Bij de screening wordt er een ECG gemaakt. Bij patiënten in de onderhoudsarm wordt voor start infuus extra bloed (4 ml per keer) afgenomen voor farmokliniek. Bij alle patiënten wordt bij elke visite voor de studie extra bloed afgenomen voor MRD bepaling (6 ml per keer). Het extra materiaal wordt tegelijkertijd met bloedafname voor controle afgenomen (standaard patiëntenzorg). De patiënt wordt niet extra geprikt.

Contactpersonen

Publiek

GlaxoSmithKline

Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
NL

Wetenschappelijk

GlaxoSmithKline

Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
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)

- volwassenen met CLL gebaseerd op IWCLL updated NCI-WG guidelines
- CR of PR volgens de 2008 NCI-WG CLL criteria, bevestigd met CT scan na 2de of 3de lijns behandeling.
- Behandeling alvorens start studie: Minstens 4 maanden monotherapie met alkylerende middelen en/of 4 opeenvolgende cycli met polychemotherapie, fludarabine bevattende chemo of immunotherapie
- ECOG performance status 2
- Getekend informed consent

5 - Een gerandomiseerd onderzoek, waarbij onderhoudsbehandeling met Ofatumumab wordt ... 2-05-2025

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Primair of secundaire fludarabine refractaire patienten (=treatment failure: geen PR of CR) of progressie binnen 6 maanden van laatste anti kanker behandeling
- eerder behandeld met onderhoudstherapie
- CLL transformatie (Richter's syndroom)
- prolymfatische leukemie
- CNS lokalisaties
- AIHA tenzij geen gevaar voor patient, studie verloop of interpretatie data in de opinie van de arts en medical monitor
- Autologe of allogene stamcel transplantatie
- Chronische of actieve infecties
- Andere maligniteiten
- Significante cardiovasculaire ziekte
- Significante cerebrovasculaire ziekte met symptomen in het verleden
- Glucocorticosteroiden in een dosering van meer dan 100 mg hydrocortison of equivalent per dag
- HIV positief
- Screening lab waarden
- Overgevoeligheid voor ofatumumab
- Niet geregistreerde of experimentele behandeling binnen 5 terminale halfwaardetijden of 4 weken (langste periode geldt) voor start van de studie
- Niet in staat/ bereid het protocol te volgen (alcoholisme, drugs verslaving)
- zwangerschap en borstvoeding, mannen en vrouwen die niet bereid/ in staat zijn om de vereiste anticonceptiemaatregelen op te volgen

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 gestopt
(Verwachte) startdatum: 07-09-2010
Aantal proefpersonen: 50
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Ofatumumab
Generieke naam: Ofatumumab

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 12-02-2010
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 31-08-2010
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 03-08-2011
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 12-09-2011
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 05-09-2012
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum:	11-07-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-08-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-10-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-10-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-01-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-10-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-10-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-10-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-02-2018
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
Ander register	clinicaltrials.gov
EudraCT	EUCTR2009-012518-39-NL
CCMO	NL30218.018.10