

Een fase II-onderzoek naar SAR245409 bij patiënten met recidief of refractair mantelcellymfoom, folliculair lymfoom of chronische lymfatische leukemie/klein lymfocytair lymfoom

Gepubliceerd: 02-08-2011 Laatste bijgewerkt: 29-04-2024

Primair: Evalueren van effectiviteit van SAR245409 door het bekijken van de "Objective Response Rate" in patiënten met 1 van de volgende recidief of refractair lymfoom/leukemie subtypes: mantelcel lymfoom, folliculair lymfoom, chronische...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON36096

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ARD12130

Aandoening

- Leukemieën
- Non-Hodgkin B-cel lymfomen

Synoniemen aandoening

chronische lymfatische leukemie (CLL), non Hodgkin lymfoom (NHL)

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Sanofi-aventis

Overige ondersteuning: sanofi-aventis

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: chronische lymfatische leukemie, non-Hodgkin lymfoom, recidief, refractair

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Objective Response Rate (ORR), percentage patiënten bij wie "Complete response"

of "Partial response" optreedt, zoals gedefinieerd door de IWRC and aangepaste

IWCLL guidelines. Alle patiënten met MCL, FL of SLL doen voldoen aan de

criteria voor CR, ondergaan binnen 6 weken een PET-scan om dit te bevestigen.

Patiënt waarbij voorafgaand aan behandeling het beenmerg was aangedaan

(vastgesteld door biopsie, flowcytometrie of IHC) worden beschouwd als PR,

tenzij CR is bevestigd door middel van een beenmergbopsie, inclusief

moleculaire analyse

Secundaire uitkomstmaten

- mediane progressie vrije overleving, percentage patiënten zonder progressie

na 6 maanden, duur van response

- veiligheid

- plasma concentraties van SAR245409 worden gemeten in cycli 1, 3 en 6

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Ondanks verbetering in behandel mogelijkheden blijft de prognose van patiënten

met recidief of refractair MCL, FL of CLL/SLL slecht.

Onderzoek heeft aangetoond dat remming van de PI3K/mTOR/Akt pathway een positief effect heeft op deze ziekten (zie sectie 4.1.3 van het protocol)

SAR245409 is een nieuwe duale PI3K/mTOR remmer, die goed werd verdragen door tenminste 10 patiënten met non-hodgkin lymfoom in fase I onderzoek.

In dit onderzoek wordt de volgende dosering onderzocht: tweemaal daags 50 mg

Dit is de maximaal verdraagbare dosering, voorgekomen uit een fase I onderzoek waaraan patiënten met solide tumoren deelnamen. Een cohort van lymfoom patiënten neemt momenteel deel aan een fase 1 onderzoek, waarbij de dosering tweemaal daags 50 mg wordt onderzocht. Tot dusver nemen aan dit onderzoek 10 patiënten deel en treden geen dosis-limiterende toxiciteiten op.

Doel van het onderzoek

Primair:

Evalueren van effectiviteit van SAR245409 door het bekijken van de "Objective Response Rate" in patiënten met 1 van de volgende recidief of refractair lymfoom/leukemie subtypes: mantelcel lymfoom, folliculair lymfoom, chronische lymfatische leukemie of kleine lymfocytair lymfoom

Secondair:

Onderzoeken van de duur van response, progressie-vrije overleving, percentage patiënten met progressie-vrije overleving na 6 maanden

Evalueren van veiligheid en verdraagbaarheid van SAR245409

Verder karakteriseren van farmacokinetiek van SAR245409

Exploratoir;

Onderzoeken van farmacodynamische effecten van SAR245409

Definitieren van voorspellende markers van response of resistentie van SAR245409, gebaseerd op moleculaire profilering van het tumorweefsel

Onderzoeksopzet

Multicenter, multinational, niet gerandomiseerd, open-label, tweestaps, fase II klinisch onderzoek met SAR245409 (tweemaal daags 50 mg, gedurende 28 dagen per cyclus) in patiënten met resistent of teruggekeerd MCL, FL of CLL/SLL, waarbij tenminste 2 eerdere behandelingen geen/onvoldoende resultaat hebben opgeleverd.

Patiënten worden onderverdeeld in 3 groepen:

Groep 1: R/R MCL

Groep 2: R/R FL (stadium 1,2 of 3a)

Groep 3: R/R CLL of SLL

Simons minimax tweestaps opzet wordt gebruikt om de potentiële effectiviteit van SAR245409 vast te stellen en het onderzoek in één of meerdere van bovengenoemde groepen voort te zetten

De response wordt door de onderzoekers vastgesteld m.b.v. de IWL en IWCLL

criteria

Onderzoeksproduct en/of interventie

Telefonische consulten op diverse tijdstippen tussen 2 ziekenhuisbezoeken. Onderzoek t.b.v. veiligheid (AE, vitale functies, ECG, oogonderzoek, laboratoriumonderzoek, comediatie) wordt uitgevoerd voorafgaand aan de eerste inname van SAR245409 en verder zoals vastgelegd in het visiteschema. Tumoronderzoek vindt plaats aan het eind van cyclus 2 en hierna elke 3 cycli voor een periode van 2 jaar, totdat progressie optreedt of de patiënt niet langer wil deelnemen. Patiënt die na 2 jaar nog deelnemen, ondergaan tenminste elke 6 cycli een tumoronderzoek. De plasmaconcentratie van SAR245409 wordt geanalyseerd op diverse tijdstippen en in geval van een gerelateerde SAE Bloed-, haar- en tumorweefselmonster worden afgenomen voor een aantal PD biomarkers volgens een vasttaand schema (zie sectie 1.2 en 9.4 van het protocol). Indien mogelijk worden deze monsters tegelijk afgenomen met de monsters t.b.v. PK analyse. Optioneel kunnen biopsies van tumoren worden genomen, van patiënten die hiervoor toestemming hebben gegeven, op de tijdstippen zoals vermeld in sectie 1.2 van het onderzoeksprotocol. Dit gebeurt maximaal 3 keer, inclusief baseline. In deze monsters worden biomarkers geanalyseerd, gerelateerd tot het actiemechanisme van SAR245409. Bijbehorende bloed- en haarmonster zijn vereist indien optionele biopsies worden uitgevoerd. Optioneel wordt een bloedmonster afgenomen, voorafgaand aan de eerste inname van SAR245409, van patiënten die hiervoor toestemming hebben gegeven. Dit PG monster wordt getest op varianten van het enzym DME en/of transporteiwitten. Voor CLL patiënten worden daarnaast wangslimvliesmonsters genomen voor PG analyse, van patiënten die hiervoor toestemming hebben gegeven. PG bloed- en wangslimvliesmonsters kunnen ook worden gebruikt voor genotypering en/of sequencing van het tumorgenoom.

Inschatting van belasting en risico

M.b.t. de belasting: zie paragraaf "Interventie"

De verwachte gemiddelde studieduur per patiënt is 4-12 maanden.

De benodigde testen kunnen enig ongemak met zich meebrengen. Bloedafnames kunnen pijn, blauwe plekken, flauwvallen en een verhoogd infectierisico met zich meebrengen. Een tumorbiopsie kan leiden tot pijn, bloeding, zwelling of een infectie op de plek van het biopt. Een CT scan stelt de patiënt bloot aan een kleine hoeveelheid straling en mogelijk krijgt de patiënt een contrastvloeistof toegediend.

De ziekte van de deelnemende patiënten is teruggekeerd of resistent voor eerdere behandelingen. Het is mogelijk dat de ziekte vermindert en de patiënt minder pijn en symptomen ervaart van de kanker bij behandeling met het onderzoeksmiddel.

Het onderzoek kan veel informatie opleveren die in de toekomst van belang kan zijn voor de behandeling van andere patiënten met lymfoom of leukemie.

Contactpersonen

Publiek

Sanofi-aventis

Kampenringweg 45 D-E
2803 PE Gouda
NL

Wetenschappelijk

Sanofi-aventis

Kampenringweg 45 D-E
2803 PE Gouda
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)

- * Beschikbaar weefsel van een eerdere biopsie of nieuw tumormonster
- * Perifeer bloed buffy coat monster van patiënten met CLL/SLL
- * Patiënt heeft mantelcel lymfoom (MCL), folliculair lymfoom (FL) of chronische lymfatische leukemie (CLL/SLL)
- * Patiënt is 18 jaar of ouder
- * ECOG performacne status is kleiner of gelijk aan 2
- * Adequate aantal witte bloedcellen en hemoglobine

- * Goede nier- en leverfunctie
- * Nuchtere bloedglucose waarde is kleiner dan 160 mg/dL
- * Geen andere maligniteiten
- * Gebruik van adequate anticonceptie

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- * Behandeling met cytotoxische chemotherapie, met biologische medicatie, met andere onderzoeksprodukten in de 4 voorafgaande weken, met nitrosourea of mitomycine C in de 4 weken voorafgaand aan studiedeelname
- * Behandeling met een kinase remmer in de 2 voorafgaande weken aan studiedeelname, of 5-maal de halfwaardetijd van het produkt of actieve metabolieten voorafgaand aan studiedeelname
- * Eerdere behandeling met een PI3K, mTOR of Akt remmer. Eerdere behandeling van MCL met temsirolimus is toegestaan in landen waar dit produkt hiervoor geregistreerd is
- * Stralingstherapie in de 2 weken voorafgaand aan studiedeelname
- * Autologe stamceltransplantatie in de 2 weken voorafgaand aan studiedeelname
- * Eerdere allogene transplantatie
- * Leptomeningeale betrokkenheid of betrokkenheid van het centrale zenuwstelsel
- * Positieve hepatitis B antigeen of hepatitis C antilichaam serologie

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	01-11-2011
Aantal proefpersonen:	10
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: SAR245409
Generieke naam: SAR245409

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 02-08-2011
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 21-11-2011
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 17-04-2012
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 15-05-2012
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

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

Goedgekeurd WMO
Datum: 28-09-2012
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 21-02-2013
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 22-10-2013
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	EUCTR2011-001616-57-NL Het onderzoek wordt vermeld op de website www.clinicaltrials.gov en Ander register www.clinicaltrialsregister.eu . Zodra de eerste goedkeuring binnen is van 1 deelnemend land; op z'n laatst bij het eerst getekend Informed Consent.
CCMO	NL36867.018.11