

Gerandomiseerd fase 4 onderzoek ter vergelijking van 2 behandelwijzen met intraveneus temsirolimus bij patiënten met een mantelcel lymfoom dat is teruggekeerd en niet reageert op andere behandeling.

Gepubliceerd: 19-11-2012 Laatste bijgewerkt: 24-04-2024

Primair:- Schatting van onafhankelijk beoordeelde PFS bij patiënten met recidief of refractaire MCL.Secundair:- Schatting OS.- Schatting objectief responspercentage (ORR), onafhankelijk en door de onderzoeker beoordeeld.- Schatting van door de...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON36865

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

B1771007

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

lymfeklierkanker, non-hodgkin lymfoom

Aandoening

Mantel Cel Lymfoma

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Pfizer

Overige ondersteuning: Pfizer

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Fase 4, Mantelcel lymfoom, Temsirolimus, Teruggekeerd

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

PFS gebaseerd op geblindeerde, onafhankelijke tumor beoordeling zal het primaire eindpunt van deze studie zijn. Een onafhankelijke radioloog zal worden gebruikt om dit eindpunt te bepalen.

Secundaire uitkomstmaten

Andere secundaire en experimentele eindpunten includeren ORR, OS, duur van de respons, tijd tot tumorprogressie, en beoordeling PFS door de onderzoeker.

Effectiviteit zal worden beoordeeld aan de hand van de gewijzigde internationale werkgroep respons criteria (Cheson Criteria versie 1999). Tumor - en klinische evaluaties zullen elke 6 weken voor de eerste 12 weken van de behandeling en daarna om de 8 weken voor de duur van het eerste jaar worden uitgevoerd. Evaluaties zullen worden uitgevoerd om de 12 weken tijdens het tweede jaar en verder.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Mantel cel lymfoom (MCL) is een relatief zeldzame lymfoom die goed is voor ongeveer 8% van alle non-Hodgkin lymfoom (NHL) gevallen.

- MCL heeft een slechte prognose met een relatief korte tijd tot tumor progressie en in het algemeen een slechte overlevingskans (OS) van ongeveer 3 tot 4 jaar.
- MCL wordt gekenmerkt door de aanwezigheid van chromosomale translocatie (11:14), hetgeen resulteert in een overexpressie van cycline D1 messenger ribonucleïnezuur (mRNA).
- Overdracht van cycline D1 mRNA is gereguleerd bij zoogdieren door rapamycine (mTOR) kinases.
- De gerandomiseerde fase 3 studie die 2 doseringen van temsirolimus (TEMSR) vergelijkt toonde een 127% verbetering in progressievrije overleving (PFS) versus keuze van de onderzoeker, 175 mg intraveneuze (IV) TEMSR die de eerste 3 weken gegeven wordt, gevolgd door 75 mg TEMSR IV wekelijks.
- Terwijl een significante verbetering van de PFS werd waargenomen in de 175/75 mg TEMSR arm, de aanvangsdosering van 175 mg werd in verband gebracht met aanzienlijk meer voorvallen van bijwerkingen (AE) ten opzichte van de keuze van de onderzoeker of wat is waargenomen voor TEMSR bij lagere doseringen.
- Een eerdere studie bij gezonde vrijwilligers heeft aangetoond dat TEMSR gegeven op 25 mg IV geen invloed had op de dispositie van het cytochroom P450 (CYP) 2D6 substraat desipramine, echter geen van deze beoordelingen heeft plaatsgevonden voor de 175 of 75 mg IV doseringen.
- Deze studie zal de werkzaamheid van geselecteerde parameters schatten alsook het vergelijken van het veiligheidsprofiel van 175/75 mg TEMSR versus 75 mg TEMSR bij patiënten met recidiverende, refractair mantelcellymfoom. Daarnaast worden de mogelijkheden voor TEMSR op de 175 en 75 mg IV doseringen tot dispositie van het CYP2D6 te wijzigen substraat desipramine in deze patiënten geevalueert.

Doel van het onderzoek

Primair:

- Schatting van onafhankelijk beoordeelde PFS bij patiënten met recidief of refractaire MCL.

Secundair:

- Schatting OS.
- Schatting objectief responspercentage (ORR), onafhankelijk en door de onderzoeker beoordeeld.
- Schatting van door de onderzoeker beoordeeld PFS.
- Beoordelen van de veiligheid, inclusief de bijwerkingen van infectie en bloedingen.
- Kwantificeer het potentiële effect van TEMSR om de dispositie van

desipramine, een substraat van CYP2D6 metabolisme te wijzigen.

Verkenkend:

- Schatting van de duur van de respons en de tijd tot tumor progressie, onafhankelijk en door de onderzoeker beoordeeld.
- Beoordeling van de farmacodynamische relatie tussen cycline D1 over expressie en activiteit van TEMSR.

Onderzoeksopzet

Dit is een fase 4, multicenter, gerandomiseerde, open-label studie van TEMSR. Patiënten worden gerandomiseerd in een 1:1 ratio om of een behandeling te ontvangen van TEMSR 175 mg eenmaal per week gedurende de eerste 3 weken gevolgd door 75 mg eenmaal per week, of 75 mg TEMSR eenmaal per week. Patiënten zullen verdeeld naar het histologische subtype van MCL (blastoid vs niet blastoid vs onbekende histologie). Alle patiënten ontvangen twee 25 mg tabletten desipramine oraal (of gelijkwaardig, dat wil zeggen een enkele 50 mg orale dosis van desipramine) 1 week voorafgaand aan de eerste dosis van TEMSR en een extra twee 25 mg desipramine tabletten oraal (of equivalent, dwz een enkele 50 mg orale desipramine dosis) additioneel met week 1 van TEMSR dosering.

Evaluatie van het potentieel voor TEMSR tot het wijzigen van de dispositie van CYP2D6 substraten zal worden bepaald met behulp van een gerandomiseerd, 1-sequentie, 2-behandelingen ontwerp waarbij de eerste periode van de behandeling (desipramine alleen) zal worden beoordeeld als een lead-in met de voorgestelde gerandomiseerde open-label studie component. De tweede periode van de behandeling begint op onderzoeksweek 1 met de start van TEMSR IV (175 - of 75-mg IV) die gelijktijdig wordt toegediend met desipramine.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Onderzoeksproduct (en) en toediening: Alle patiënten ontvangen oraal twee 25 mg tabletten desipramine (of equivalent, dwz een enkele 50 mg orale dosis van desipramine) 1 week voorafgaand aan de eerste dosis van TEMSR en twee extra 25 mg tabletten desipramine oraal (of equivalent, dwz een enkele 50 mg orale desipramine dosis) gelijktijdig met week 1 van de TEMSR dosering. In week 1 van de behandeling met TEMSR, zal desipramine 30 minuten voor aanvang van TEMSR IV infusie worden toegediend samen met een antihistaminicum. TEMSR zal worden gegeven via een intraveneuze infusie eenmaal per week. Patiënten kunnen worden behandeld tot gedocumenteerde progressie, mits TEMSR wordt getolereerd. De IV infusie van TEMSR zal worden toegediend gedurende 30 minuten. Een antihistaminicum (hetzij difenhydramine, 25 tot en met 50 mg of soortgelijke premedicatie) zal worden toegediend ongeveer 30 minuten vóór de start van de infusie. Doseringaanpassingen en continuatie van dosering zal worden toegestaan voor alle patiënten.

Inschatting van belasting en risico

Pagina 17 - 22 van het protocol (Amendment 2, 20 March 2012).

Contactpersonen

Publiek

Pfizer

Science Center Drive (CB10) 10555
San Diego CA 92121
US

Wetenschappelijk

Pfizer

Science Center Drive (CB10) 10555
San Diego CA 92121
US

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)

1. MCL lokaal bevestigd met histologie, immunofenotype en cycline D1 analyse.
2. Heeft 2 tot 7 voorafgaande therapieën ondergaan, welke hematopoietische

stamceltransplantatie kunnen includeren (dat wil zeggen, inductie + consolidatie + onderhoud).

3. Voorafgaande behandeling met een alkylerende stof en een anthracycline, rituximab, afzonderlijk of in combinatie, en een status van tenminste 1 van de onderstaande criteria:

- Primaire ziekte die ongevoelig voor tenminste 2 therapieën.
- Immuun voor tenminste 1 therapie na de eerste terugval.
- Immuun of niet behandeld na de tweede of meerdere terugval.
- Immuun voor de eerste lijn en terugval na de tweede lijn.

4. Voldoende orgaan- en mergfunctie, gemeten binnen 2 weken voor eerste toediening TEMSR

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Proefpersonen die minder dan 6 maanden verwijderd zijn van allogene hematopoietische stamceltransplantatie en die immunosuppressieve therapie ontvangen of tekenen van graft-host ziekte vertonen.

2. Voorafgaande onderzoekstherapie binnen 3 weken vóór de toediening van de eerste TEMSR infusie. Onderzoekstherapie wordt gedefinieerd als een behandeling zonder erkende indicatie.

3. Behandeling binnen het volgende tijdspad ten opzichte van de eerste toediening van TEMSR:

- chemotherapie, radiotherapie, immunotherapie of een grote operatie ≤ 3 weken
- nitrosourem of mitomycine ≤ 6 weken
- Radio immunotherapie ≤ 8 weken
- Andere nonmyelosuppressive biologische bepalende respons < 2 weken

4. Actieve centrale zenuwstelsel (CZS) metastasen. Proefpersonen met hersenmetastasen komen in aanmerking, zolang ze klinisch stabiel zijn gedurende ≥ 2 maanden voorafgaand aan toediening van de eerste dosis TEMSR (geen significante veranderingen in de anticonvulsieve doses, geestelijke toestand, of klinische symptomen in verband met CZS metastasen) na afronding van de laatste therapie.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	4
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd

Blindering:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	15-05-2013
Aantal proefpersonen:	5
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Nortimil
Generieke naam:	Desipramine
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Torisel
Generieke naam:	Temsirolimus
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-11-2012
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-01-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-07-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-07-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-09-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-10-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-02-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC St Elisabeth Ziekenhuis (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-03-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC St Elisabeth Ziekenhuis (Tilburg)

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	EUCTR2009-015498-11-NL

Register

ClinicalTrials.gov

CCMO

ID

NCT01180049

NL42627.008.12