

Een fase 1 onderzoek met AEB071 bij patiënten met diffuus grootcellig B-lymfoom waarbij CD79 veranderd is

Gepubliceerd: 20-06-2011 Laatste bijgewerkt: 29-04-2024

De maximaal getolereerde AEB071 dosis schatten (dosisverhoging) en karakteriseren van de veiligheid en verdraagbaarheid van de MTD of aanbevolen fase 2 AEB071 dosis bij patiënten met DLBCL (dosisexpansie).

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

Samenvatting

ID

NL-OMON38217

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

COEB071X2101

Aandoening

- Non-Hodgkin B-cel lymfomen

Synoniemen aandoening

Diffuus grootcellig B-lymfoom, non-Hodgkin B-lymfoom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Novartis

Overige ondersteuning: bedrijf

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: AEB071, CD79 gemuteerd, Diffuus grootcellig B-lymfoom, PKC remmer

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Optreden van dosis-limiterende toxiciteit (dosisverhoging) en het optreden van bijwerkingen, SAEs, laboratoriumbepalingen en metingen van lichaamstemperatuur, pols, bloeddruk en ademhaling (dosis uitbreiding).

Secundaire uitkomstmaten

'Overall response rate' en farmacokinetiek van AEB071.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Patiënten met diffuus grootcellig B-lymfoom (DLBCL) van het ABC-subtype hebben een aanzienlijk lagere overleving en respons vergeleken met andere subtypen, ondanks optimale chemotherapie. De NF-kappaB route is constitutief geactiveerd in de meeste patiënten met het ABC-subtype, die is toegeschreven aan de activiteit van een signaalcascade van de B-cel receptor (BCR). Mutaties zijn geïdentificeerd in veel van de signaalmoleculen, die stroomafwaarts van de B-cel receptor liggen en die resulteren in NF-kappaB activering. In de kliniek, zijn door middelen zoals bortezomib, de klinische respons op de combinatie chemotherapie bij patiënten met een ABC-DLBCL. Deze en andere bevindingen voor kinase inhibitoren die BCR signalering remmen suggereren dat deze benadering een strategie is voor het verbeteren van de behandeling van DLBCL.

Doel van het onderzoek

De maximaal getolereerde AEB071 dosis schatten (dosisverhoging) en karakteriseren van de veiligheid en verdraagbaarheid van de MTD of aanbevolen fase 2 AEB071 dosis bij patiënten met DLBCL (dosisexpansie).

Onderzoekopzet

Open label, multicenter, single arm, fase 1 dosisverhoging (Bayesian) en

escalatie studie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Behandeling met AEB071.

Inschatting van belasting en risico

Toxiciteit van behandeling met AEB071.

Blootstelling aan straling, CT-scan / MRI.

Frequente bezoeken en bloedafname.

Een overzicht van alle procedures tijdens de bezoeken worden gegeven in appendix B van de patiënteninformatie

De bijwerkingen zijn te vinden in bijlage C van de patiënteninformatie

Het is niet zeker dat de deelname aan het onderzoek rechtstreeks ten goede komt aan de patiënt, wel kunnen de verkregen inzichten nuttig zijn voor de toekomst.

De belasting voor de patiënt is zoals te verwachten bij een fase I studie.

Contactpersonen

Publiek

Novartis

Raapopseweg 1
6824 DP Arnhem
NL

Wetenschappelijk

Novartis

Raapopseweg 1
6824 DP Arnhem
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)

-Diffuus grootcellig B-cellymfoom met activerende mutaties in CD79 (A of B subeenheid). DLBCL die ontstond uit getransformeerde indolent lymfoom is toegestaan**.

-Voorafgaande behandeling en recidief na anthracycline-gebaseerde chemotherapie en autologe beenmerg-of stamceltransplantatie. Patiënten die niet voor transplantatie in aanmerking komen of die met refractaire ziekte kunnen in aanmerking komen voor de studie na een enkel chemotherapie-regime, zoals R-CHOP of R-EPOCH. Er is geen limiet op het aantal voorafgaande behandelingen.

* Patiënten kunnen worden behandeld met gelokaliseerde bestraling op maximaal twee plaatsen, mits er plaatsen met meetbare of evalueerbare ziekte overblijven.

* Patiënten kunnen worden behandeld met corticosteroïden direct voorafgaand aan de studie en tijdens de onderzoeksbehandeling, mits de steroïden geleidelijk vermindert kunnen worden, voorafgaand aan de inname van AEB07,1 tot een totale dagdosis van 10 mg of minder prednison (of equivalent).

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Patiënten waarbij lopende behandeling met krachtige inductoren of remmers van cytochroom P450 3A4 (CYP3A4) niet kan worden gestaakt

2. Verminderde hartfunctie of een klinisch significante cardiale ziekte, met inbegrip van een van de volgende:

* Geschiedenis of de aanwezigheid van ventriculaire tachycardie

* Aanwezigheid van instabiel boezemfibrilleren (ventriculaire respons > 100 bpm); Patiënten met stabiel atriumfibrilleren komen in aanmerking, mits zij niet voldoen aan een van de andere cardiale exclusiecriteria.

* Angina pectoris of acuut myocard infarct * 3 maanden voorafgaand aan het starten van de studiemedicatie

* Andere klinisch significante hartaandoeningen (bijv. symptomatisch hartfalen, ongecontroleerde a-ritmie of hypertensie, de geschiedenis van labiele hypertensie of een

slechte naleving van een antihypertensieve behandeling)

3. Patiënten met andere maligniteiten die in de laatste drie jaar behandeld zijn, met uitzondering van gelokaliseerde basaalcelcarcinoom en cervixcarcinoom

4. Patiënten met gastrointestinale disfunctie of gastrointestinale ziekte die zouden kunnen interfereren met de absorptie van AEB071

5. Patiënten met ernstige systemische infecties, actief of binnen de twee weken vóór de start van AEB071

6. Patiënten met een geschiedenis van Human Immunodeficiency Virus (HIV).

* HIV-testen zijn niet vereist in het kader van de studie.

7. Tijd sinds de laatste voorafgaande therapie voor de behandeling van de onderliggende maligniteit **:

* cytotoxische chemotherapie: * dan de duur van het meest recente cyclus van het vorige regime (met een minimum van 2 weken voor iedereen)

* Biologische therapie (bijv. antilichamen): * 4 weken

* * 5 x PK halfwaardetijd van een *small molecule* therapie, indien niet anders omschreven hierboven

** Patiënten moeten zijn hersteld van of gestabiliseerd op alle toxiciteit in verband met hun eerdere behandeling, behalve voor haartuitval

8. Patiënten met een voorgeschiedenis van significante coagulopathie of een medische aandoening die langdurig systemische anticoagulatie vraagt wat zou interfereren met biopten. Lage dosis aspirine behandeling (tot 200 mg / dag) of antistolling therapie die kan worden onderbroken bij biopsieën zijn toegestaan. (Dit exclusie criterium geldt alleen voor proefpersonen die instemt met de optionele pre-en post-dosis tumorbiopsieën)

9. Patiënten met abnormale laboratoriumwaarden, gedefinieerd als een van de volgende:

a. Aspartaat aminotransferase (AST) of alanine aminotransferase (ALT) > 3 maal de bovengrens van normaal (ULN) in combinatie met totale bilirubine > 2 ULN

b. AST of ALT > 5 maal ULN

c. Totaal bilirubine > 2 ULN

d. Absolute aantal neutrofielen (ANC) * $1,0 \times 10^9 / L$ (1000/mm³)

e. Bloedplaatjes * $75 \times 10^9 / L$ (75.000 / mm³)

f. Hemoglobine (Hb) * 90 g / L (9 g / dl)

g. Abnormale bloedstolling profiel, met inbegrip protrombinecomplex (PT), geactiveerde partiële tromboplastine tijd (PTT) en fibrinogeen

10. Patiënten die een zware operatie ondergaan minder dan 4 weken voorafgaand aan de inschrijving of dat nog niet volledig hebben hersteld van vóór de operatie

13. Patiënten met een geschiedenis van of actieve hepatitis B of C infectie, tenzij de patiënt anti-virale therapie ontvangt.

* Voor het bepalen van de actieve hepatitis status dient de standard of care van de site gevolgd te worden.

* Hepatitis B en C testen zijn niet vereist in het kader van de studie.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 17-11-2011

Aantal proefpersonen: 6

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: nvt

Generieke naam: sotrastuarine

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 20-06-2011

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 18-10-2011

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 11-05-2012

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum:	05-09-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-07-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-11-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-02-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-03-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

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	EUCTR2010-024367-41-NL
CCMO	NL36883.078.11