

Een open label, multicenter, fase 1 onderzoek naar de veiligheid en farmacokinitiek van oplopende doses DCDS4501A bij patiënten met een recidief of refractaire B-cel non-hodgkin-lymfoom en chronische lymfatische leukemie en DCDS4501A in combinatie met rituximab in patiënten met recidief of refractaire B-cel non-hodgkin-lymfoom.

Gepubliceerd: 04-05-2012 Laatste bijgewerkt: 26-04-2024

Primaire doel is het evalueren van de veiligheid en tolereerbaarheid van het MMAE-anti CD79b -conjugaat, waarbij het conjugaat 3-wekelijks wordt toegediend. Hierbij zijn de maximaal tolereerbare dosis en de dosis-gelimiteerde toxiciteit belangrijke...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON39626

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Genentech Fase I DCS4968g studie

Aandoening

- Leukemieën

Synoniemen aandoening

Chronisch Lymfatische leukemie, Non Hodgkin Lymfoom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Genentech Inc.

Overige ondersteuning: Genentech;Inc

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: B-cel lymfoproliferatieve afwijking, farmacokinitiek, MMAE-anti CD79b conjugaat, veiligheid

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- 1) Evaluatie van veiligheid en tolereerbaarheid van DCDS4501A 3-wekelijks toegediend aan patiënten met non-hodgkin-lymfoom of chronische lymfatische leukemie
- 2) Vaststellen van maximaal tolereerbare dosis en dosis-gelimiteerde toxiciteit van DCDS4501A wanneer deze elke 3 weken wordt toegediend aan patiënten met non-hodgkin-lymfoom of chronische lymfatische leukemie
- 3) Op basis van veiligheids-, farmacokinitische en farmacodynamische gegevens een dosering voorstellen voor fase II onderzoek bij zowel non-hodgkin-lymfoom als chronische lymfatische leukemie patiënten.

Secundaire uitkomstmaten

- 1) Vaststellen van de incidentie van anti-therapeutische antilichamen tegen DCDS4501A.

- 2) Karakteriseren van de pharmacokinetiek van DCDS4501A bij patiënten met een recidief of refractair non-hodgkin-lymfoom of chronische lymfatische leukemie.
- 4) Preliminare beoordeling van het therapeutisch effect van DCDS4501A bij patiënten met een recidief of refractair non-hodgkin-lymfoom of chronische lymfatische leukemie.
- 5) Preliminare beoordeling van biologische markers, als indicatie voor het therapeutisch effect van DCDS4501A

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

DCDS4501A (of Anti-CD79b-vc-MMAE) is een antilichaam-medicatie conjugaat dat bestaat uit een gehumaniseerd immunoglobuline-G1 (IgG1) anti*humaan CD79b monoklonaal antilichaam en Mono-methyl auristatin E (MMAE), een verbinding met een sterk anti-mitotische werking. CD79b is een oppervlakte-antigen dat tot expressie komt op alle rijpe B cellen (met uitzondering van plasmacellen) en de meeste B-cel gerelateerde maligniteiten, inclusief non-hodgkin lymfomen en chronische lymfatische leukemie. Na binding van DCDS4501A aan CD79b-positieve cellen zal het conjugaat worden geïnternaliseerd en gesplitst door lysosomale enzymen waardoor MMAE vrijkomt. MMAE bindt aan tubuline waardoor het microtubuline netwerk wordt verstoord. Dit resulteert in een vertraging van celdeling en celgroei.

Doel van het onderzoek

Primaire doel is het evalueren van de veiligheid en tolereerbaarheid van het MMAE-anti CD79b -conjugaat, waarbij het conjugaat 3-wekelijks wordt toegediend. Hierbij zijn de maximaal tolereerbare dosis en de dosis-gelimiteerde toxiciteit belangrijke parameters. Op basis van deze gegevens zal de doseringen van het MMAE-anti CD79b -conjugaat worden vastgesteld voor vervolgstudie, waarbij de effectiviteit van de studiemedicatie wordt onderzocht.

Onderzoeksopzet

De studie bestaat uit 2 fasen, een fase waarin de dosis oploopt en een fase waarin een constante dosis gegeven wordt. Patiënten nemen deel aan een van beide fases, afhankelijk van de groep waar plaats is ten tijde de patiënt

beslist om mee te doen aan de studie. Onafhankelijk van de fase waaraan de patiënt deel neemt, zal de behandeling bestaan uit 3-wekelijkse doseringen tot progressie van de ziekte of onacceptabele bijwerkingen.

Fase met oplopende doseringen

In deze fase worden oplopende doseringen DCDS4501A getest bij groepen van 3- 6 patiënten (in totaal ongeveer 30-50 patiënten). De dosis zal oplopen volgens een van te voren vastgelegd schema. In het begin van de studie zullen de patiënten worden behandeld met lage doseringen van de studie medicatie. Als deze dosering niet heeft geleid tot ernstige bijwerkingen, zal de dosis langzaam worden opgehoogd bij patiënten die nieuw in studie komen, totdat de hoogste dosis, die getolereerd wordt, is vastgesteld. Aanvankelijk worden alleen patiënten met een non-hodgkin lymfoom geïnccludeerd.

Als een patiënt begint met een lage dosis DCDS4501A, is het mogelijk dat deze dosis in de loop van de studie wordt opgehoogd, als een hogere dosis veilig blijkt te zijn en de patiënt nog steeds studie medicatie mag ontvangen. Als de patiënt significante bijwerkingen ervaart waardoor de patiënt een geplande dosering niet mag ontvangen, kan de dosis verlaagd worden. Dit is alleen toegestaan als de patiënt in de daarvoor staande periode herstelt en als er vanuit mag worden gegaan dat het vervolgen van de behandeling het beste voor de patient is.

Er is sprake van een fase Ib, waarin de studie medicatie wordt getest in combinatie met Rituximab. Om logistieke redenen zal deze fase Ib niet in Nederland worden uitgevoerd.

Om verdere informatie te krijgen over de veiligheid en tolererbaarheid van de medicatie, krijgen ongeveer 10-20 patiënten per cohort (in totaal 40 tot 60 patienten) de maximaal tolereerbare dosis DCDS4501A. Deze dosering is bepaald in de dosis-oplopende fase. Er zijn 4 cohorten: een cohort patiënten met een recidief of refractair non-hodgkin-lymfoom, een cohort met patiënten met chronisch lymfatisch leukemie, een cohort met patiënten met een diffuus grootcellig B-cellymfoom, en een cohort met patiënten met een mantelcellymfoom.

Follow up

Als de patiënt niet met de medicatie hoeft te stoppen ivm een progressief ziektebeeld, toxiciteit of andere redenen kan deze de behandeling onbeperk vervolg. Zodra de patient de laatste cyclus heeft volbracht zal 30 dagen na de laatste toediening van studie medicatie een laatste bezoek plaatsvinden. Daarna start de follow up periode van een jaar waarin de patient in maand 2, 4, 6, 9 en 12 naar het ziekenhuis komt voor een follow up bezoek.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Onafhankelijk van de fase, ontvangen alle patiënten voor onbepaalde tijd elke 3 weken een infuus met de studiemedicatie, tot progressie van de ziekte of onacceptabele bijwerkingen waardoor de behandeling wordt beëindigd. In het studie design zijn geen placebo groepen

opgenomen; alle patienten worden behandeld met de studiemedicatie.

Inschatting van belasting en risico

Aangezien het om een fase 1 onderzoek gaat, zijn de risico's bij mensen niet bekend. Uit preklinisch onderzoek blijkt dat beenmerg toxiciteit de belangrijkste bijwerking is. Deze bijwerking is echter reversibel. De leukopenie en anemie zullen dus herstellen als de behandeling wordt stopgezet. De overige risico's mbt het gebruik van de studie medicatie, infusie reactie en tumor lysis syndroom, zijn meer algemene risico's voor deze groep van medicatie (antilichaam-medicatie conjugaten). Deze risico's zijn aanvaardbaar. Even als de risico's die verbonden zijn aan de onderzoeken die speciaal voor deze studie worden uitgevoerd, dit zijn allemaal onderzoeken die ook in de reguliere zorgen worden uitgevoerd, zijhet minder frequent.

De studie kan een zware belasting zijn voor de patiënt. Vooral tijdens de eerste cyclus zal de patiënt regelmatig gevraagd worden om naar het onderzoekscentrum te komen voor monitoring van de gezondheidsstatus van de patiënt. Ook zal tijdens deze bezoeken bloed afgenomen worden voor farmacokinetisch onderzoek. Het bepalen van de farmacokinetiek van de studiemedicatie is een primair doel van de studie en noodzakelijk in deze fase van de ontwikkeling van de studiemedicatie.

Door het feit dat voor deze groep van patiënten geen goede alternatieven bestaan, is het onderzoek zoals beschreven in het protocol met alle risico's en belastingen voor de patiënt gerechtvaardigd. De ratio tussen de risico's/belasting voor de patiënt en de opbrengst van deze studie voor toekomstige patiënten is acceptabel.

Contactpersonen

Publiek

Genentech Inc.

DNA Way 1
CA 94080, South San Francisco CA94080
US

Wetenschappelijk

Genentech Inc.

DNA Way 1

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)

- * Getekend Informed consent
 - * Leeftijd 18 jaar of ouder
 - * ECOG-score van 0, 1, of 2
 - * Levensverwachting van minimaal 12 weken
 - * Medische voorgeschiedenis met 1 van de volgende histologisch- gedocumenteerde hematologische maligniteiten (die the CD79b antigeen tot expressie brengen) waarvoor geen geschikte therapie met curatieve intentie of hogere prioriteit bestaat: traag groeiende NHL, Graad 3b FL, DLBCL, MCL, or CLL
 - * Een klinische indicatie voor de behandeling afgegeven door de onderzoeker
 - * Alle patiënten (NHL en B-CLL) hebben in elk geval één bi-dimensionale, meetbare laesie
 - * Laboratorium waarden, als volgt:
 - ASAT en ALAT * 2.5 × the upper limit of normal (ULN)
 - Totaal bilirubine * 1.5 × ULN
 - Bloedplaatjes * $\geq 75,000/\text{mm}^3$
 - Leukocyten * $\geq 1000/\text{mm}^3$
 - Hemoglobine * $\geq 9 \text{ g/dL}$
 - Serum kreatinine * 2.0 mg/dL of gemeten kreatinine klaring * 50 mL/min
- Deze laboratorium waarden gelden ook voor patiënten met nier- of lever-afwijken tgv NHL/CCL
- * Alle mannen en vrouwen in vruchtbare leeftijd (tenzij operatief gesteriliseerd) moeten adequate methoden van anticonceptie gebruiken zoals orale anticonceptie, intra-uteriene middelen, of
barrièremiddelen in combinatie met zaaddodend middel.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- * Gebruik van enig monoklonaal antilichaam of antilichaam-medicatie conjugaal binnen 4 weken voor het starten van cyclus 1, dag 1.
- * Behandeling met radiotherapie, elke vorm van chemotherapie, of behandeling met een ander anti-kanker middel in studie-verband binnen 2 weken voor het starten van dag 1 van cyclus 1.
- * Volbrengen van een autologe stamcel transplantatie binnen 100 dagen voor het starten van dag 1 van cyclus 1.
- * Voorafgaande allogene stamcel transplantatie.
- * Medische geschiedenis met ernstige allergische of anafylactische reacties bij behandeling van monoklonale antilichamen .
- * Medische geschiedenis met elke maligniteit die invloed kan hebben op de compliance met betrekking tot het volgen van het protocol en de interpretatie van resultaten.
- * Bestaande of medische geschiedenis van CNS lymfoom
- * Graad > 1 perifere neuropathie
- * Aantoonbaar een significante, oncontroleerbare concomitante ziekten die effect kan hebben op de compliance met betrekking tot het volgen van het protocol of de interpretatie van de resultaten, inclusief cardiovasculaire en pulmonale afwijkingen.
- * Bekend met actieve bacteriële, virale, schimmel, mycobacteriële, parasitaire of ander infectie (exclusief schimmel infectie van de nagels) ten tijde van studie enrolment, of een exacerbatie van een infectie waarbij intraveneuze behandeling of opname in het ziekenhuis (in verband met het volbrengen van de antibiotica kuur) noodzakelijk was binnen 4 weken voor begin van cyclus 1, dag 1.
- * Recent grote operatie (exclusief operaties met als doel het vaststellen van de diagnose) binnen 4 weken voor begin van cyclus 1, dag 1.
- * Aanwezigheid van positieve test voor Hepatitis B (Hepatitis B oppervlakte antigen [HBsAg] en/of totaal HB kern antilichaam [anti-HBc]) of Hepatitis C (Hepatitis C virus [HCV] antilichaam)
- * HIV seropositieve status bekend volgens medische status
- * Zwanger vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven.
- * Standaard corticosteroïd gebruik van >30 mg/dag prednison of equivalent moet aantoonbaar stabiel gebruikt worden voor twee weken voor studie enrolment en start van de therapie

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	05-09-2012
Aantal proefpersonen:	15
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Niet van toepassing
Generieke naam:	Niet van toepassing

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-05-2012
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-07-2012
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-10-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-12-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-12-2013

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-03-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-04-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-04-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-08-2014
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	EUCTR2011-002330-39-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01290549
CCMO	NL38124.018.12