

Een open- label, multicenter, fase II onderzoek naar de veiligheid en effectiviteit van DCDT2980S of DCDS4501A in combinatie met Rituximab bij patiënten met gerecidiveerd of refractair B-cel-non-Hodgkin lymfoom (NHL)

Gepubliceerd: 03-01-2013 Laatste bijgewerkt: 24-04-2024

Het primaire doel is het evalueren van de veiligheid, tolerantie en anti-lymfoom activiteit van het MMAE- anti-CD79b conjugaat (DCDS4501A) en het MMAE-anti-CD22 conjugaat (DCDT2980S), beide in combinatie met Rituximab en 1x per 4 weken intraveneus...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON39673

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Genentech GO27834 studie

Aandoening

- Non-Hodgkin B-cel lymfomen

Synoniemen aandoening

Non Hodgkin Lymfoom

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Genentech Inc
Overige ondersteuning: Genentech Inc.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Non Hodgkin Lymfoom, recidief, refractair, veiligheid

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

1. Om de veiligheid van zowel de combinatie van DCDT2980S met Rituximab als van DCDS4501A met Rituximab vast te stellen in patiënten met recidief of refractair folliculair non-Hodgkin lymfoom en diffuus grootcellig B-cel lymfoom.
2. Om de anti-lymfoom activiteit van beide combinaties vast te stellen.

Secundaire uitkomstmaten

1. Om het vóórkomen van antilichaamvorming tegen DCDT2980S en DCDS4501A vast te stellen.
2. Om farmacokinetische informatie te verkrijgen over beide combinaties.
3. Om preliminair biologische merkers te bestuderen welke mogelijk predictief zijn voor de anti-lymfoom activiteit van beide combinaties.
4. Om de kwaliteit van leven van patiënten in kaart te brengen.
5. Om de veiligheid en het anti-lymfoom effect van beide combinaties in de eventuele *cross over* setting te evalueren.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

DCDS4501A (anti-CD79b-vc-MMAE) en DCDT2980S (anti-CD22-vc-MMAE) zijn antilichaam-cytostaticum conjugaten die bestaan uit een gehumaniseerd immunoglobuline-G1 (IgG1) anti-CD79b of anti-CD22 monoclonaal antilichaam gekoppeld aan monomethyl auristatine E (MMAE), een cytostaticum met een sterke anti-mitotische werking. CD79b en CD22 zijn oppervlakte-antigenen die tot expressie komen op alle rijpe B cellen (met uitzondering van plasmacellen) en de meeste B-cel non-Hodgkin lymfomen. Na binding van DCDS4501A of DCDT2980S aan CD79b- resp. CD22-positieve lymfoomcellen zal het conjugaat worden geïnternaliseerd en gesplitst door lysosomale enzymen waardoor MMAE vrijkomt. MMAE bindt zich aan tubuline waardoor het microtubuline netwerk van de lymfoomcel wordt verstoord. Dit resulteert in een vertraging van celdeling en celdood.

Fase I studies met deze beide middelen lieten een acceptabel toxiciteitsprofiel zien en in een aantal patiënten werd een anti-lymfoom response geconstateerd. Op basis van de in de fase I vastgestelde optimale dosis wordt nu een gerandomiseerde fase II studie voorgesteld.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel is het evalueren van de veiligheid, tolerantie en anti-lymfoom activiteit van het MMAE- anti-CD79b conjugaat (DCDS4501A) en het MMAE-anti-CD22 conjugaat (DCDT2980S), beide in combinatie met Rituximab en 1x per 4 weken intraveneus toegediend, in de setting van een gerandomiseerde fase II studie.

Onderzoeksopzet

Patiënten worden gerandomiseerd tussen 1 van beide middelen, beide in combinatie met Rituximab. In principe wordt de behandeling voortgezet totdat er progressie van het lymfoom optreedt of wanneer de bijwerkingen te heftig mochten zijn. De maximale behandelingsduur zal 1 jaar bedragen.

Als er tijdens de behandeling progressie van het lymfoom optreedt bestaat de mogelijkheid tot zogenaamde *cross over*, waarbij de behandeling wijzigt van DCDT2980S naar DCDS4501A of omgekeerd, al of niet in combinatie met Rituximab. Een *cross over* kan ook worden overwogen als het nieuwe medicijn niet wordt verdragen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Behandeling met DCDT2980S of DCDS4501A in combinatie met Rituximab.

Inschatting van belasting en risico

Uit de fase I studies met zowel DCDS4501A en DCDT2980S kwam een redelijk gunstig toxiciteitsprofiel naar voren, hetgeen heeft geleid tot het ontwikkelen van de huidige gerandomiseerde fase II studie.

In sectie E9 werden de risico*s voor de proefpersonen uitvoerig beschreven, samen te vatten als infusiereacties, met name ten tijde van de eerste intraveneuze toediening, (geringe) kans op het ontwikkelen van het tumor lysis syndroom, passagère trombocytopenie/granulocytopenie en sensorische neuropathie.

De patiënt zal worden verzocht regelmatig naar het onderzoekscentrum te komen voor monitoring van de gezondheidsstatus, (farmacokinetisch) bloedonderzoek, en zo nodig voor een extra lymfeklierbiopt in het geval van *cross over* naar het andere nieuwe middel. Dit betekent wel degelijk een redelijk zware belasting voor iedere individuele patiënt.

Vanwege het feit dat voor deze groep 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 mogelijk voor de patiënt zelf en voor toekomstige patiënten is acceptabel

Contactpersonen

Publiek

Genentech Inc

DNA Way 1
South San Francisco CA 94080
US

Wetenschappelijk

Genentech Inc

DNA Way 1
South San Francisco CA 94080
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)

- Getekend Informed Consent
- Leeftijd 18 jaar of ouder
- ECOG score van 0, 1 of 2
- Levensverwachting van minimaal 12 weken
- Medische voorgeschiedenis van recidiverend of refractair graden 1-3a FI, of recidiverend of refractair DLBCL
- Aanwezigheid van een archief tumorweefsel of een verse biopsie monster moet bevestigd zijn voordat de patiënt aan de studie kan deelnemen.
- Een klinische indicatie voor de behandeling afgegeven door de onderzoeker alle patiënten moeten in elk geval een bi-dimensionale, meetbare laesie
- Laboratorium waarden, als volgt:
 1. ASAT en ALAT $\leq 2.5 \times$ the upper limit of normal (ULN)
 2. Totaal bilirubine $\leq 1.5 \times$ ULN
 3. Bloedplaatjes $\geq 75,000/\text{mm}^3$
 4. Neutrofielen $\geq 1000/\text{mm}^3$
 5. Totaal Hemoglobine $\geq 9 \text{ g/dL}$
 6. Serum kreatinine $\leq 2.0 \text{ mg/dL}$ of gemeten kreatinine klaring $\geq 50 \text{ mL/min}$

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Gebruik van enig monoklonaal antilichaam, radioimmunoconjugaat of antilichaammedicatie conjugaat binnen 4 weken voor het starten van kuur 1, dag 1.
- Behandeling met radiotherapie, chemotherapie, immunotherapie, immunosuppressie therapie of behandeling met een ander anti-kanker middel in studie-verband binnen 2 weken voor het starten van kuur 1, dag 1.
- Volbrengen van een autologe stamcel transplantatie binnen 100 dagen voor het starten van kuur 1, dag 1.
- Voorafgaande allogene stamcel transplantatie.

- Geschiktheid voor autologe stam cel transplantatie.
- Medische geschiedenis van transformatie van indolente ziekte naar DLBCL.
- Medische geschiedenis met ernstige allergische of anafylactische reacties bij behandeling van monoklonale antilichamen .
- Medische geschiedenis met andere 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
- Bestaande graad > 1 perifere neuropathie
- Aantoonbare 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 het nagelbed) ten tijde van de start van de studie, of een andere grote infectie waarbij intraveneuze behandeling met antibiotica of opname in het ziekenhuis (in verband met het volbrengen van de antibiotica kuur) noodzakelijk was binnen 4 weken voor begin van kuur 1, dag 1.
- Recente grote operatie binnen 6 weken voor kuur 1, dag 1 anders dan voor diagnose.

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:	22-06-2013
Aantal proefpersonen:	3
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Mabthera

Generieke naam:	Rituximab
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	na
Generieke naam:	nvt

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-01-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-04-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-10-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-12-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-03-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-05-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-06-2014
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-07-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-07-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-08-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-10-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-12-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-03-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-09-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-12-2017
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	EUCTR2011-004377-84-NL
CCMO	NL42705.018.12