

Een open-label fase 2-onderzoek om de werkzaamheid en veiligheid van daratumumab te evalueren bij recidiverend of refractair mantelcellymfoom, diffuus grootcellig B lymfoom en folliculair lymfoom.

Gepubliceerd: 12-05-2015 Laatste bijgewerkt: 19-04-2024

Het doel van deze studie is te onderzoeken of daratumumab nuttig is voor de behandeling van patiënten met recidiverend (terugkerend) of refractair (moeilijk behandelbaar) mantelcellymfoom (MCL), diffuus grootcellig B lymfoom (DLBCL) of folliculair...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON43938

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CARINA

Aandoening

- Non-Hodgkin B-cel lymfomen

Synoniemen aandoening

Non-hodgkinlymfoom; lymfeklierkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Janssen-Cilag

Overige ondersteuning: bedrijf

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Daratumumab, diffuus grootcellig B lymfoom, folliculair lymfoom, mantelcellymfoom

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Ziekte-evaluaties (CT-scans) worden uitgevoerd om de 8 weken (± 7 dagen) gedurende de eerste 6 maanden (cyclus 3 dag 1, cyclus 5 dag 1, cyclus 7 dag 1), vervolgens om de 16 weken (± 7 dagen) gedurende de volgende 6 maanden (cyclus 11 dag 1, cyclus 15 dag 1) en daarna om de 24 weken (± 14 dagen). Deze beoordelingen vinden plaats totdat er sprake is van progressie van de ziekte, intrekking van de toestemming voor het onderzoek of beëindiging van het onderzoek.

De ziektestatus wordt beoordeeld door de onderzoeker op basis van de Revised Criteria for Response Assessment (Cheson 2014). Dezelfde methode moet gebruikt worden om de ziekte bij de selectie en gedurende het hele onderzoek te beoordelen.

Radiologische en PET-scans moeten volgens de instructies van het onafhankelijke beeldvormingslaboratorium gemaakt en verzameld worden. Als dat nodig wordt geacht, kunnen de responsbeoordelingen centraal bekeken worden.

Het primaire eindpunt voor de werkzaamheid, ORR, wordt gedefinieerd als het percentage patiënten dat een CR of PR behaalt.

Secundaire eindpunten voor de werkzaamheid:

* De responsduur (DoR) is de duur vanaf de datum van de eerste documentatie van een respons tot de datum van het eerste gedocumenteerde bewijs van PD (of recidive voor patiënten die een CR ervaren). Voor die patiënten die nog steeds geen progressie/recidive hebben, wordt de DoR bij de laatste adequate tumorbeoordeling gecontroleerd.

* De PFS wordt gedefinieerd als de duur vanaf de datum van de eerste daratumumab-dosis tot de datum van progressie/recidive of overlijden, afhankelijk van wat zich het eerst voordoet. Voor die patiënten die nog in leven zijn zonder progressie/recidive, wordt de PFS bij de laatste adequate tumorbeoordeling gecontroleerd.

* De globale overleving (OS) wordt gedefinieerd als de duur vanaf de datum van de eerste daratumumab-dosis tot de datum van overlijden. Voor die patiënten die nog in leven zijn zonder progressie/recidive, wordt de OS gecontroleerd op de laatste datum waarvan bekend is dat ze in leven zijn.

* De tijd tot respons wordt gedefinieerd als de duur vanaf de datum van de eerste daratumumab-dosis tot de eerste datum dat een respons (CR/PR) wordt gedocumenteerd. Voor non-responders wordt de tijd tot respons gecontroleerd op

de datum van progressieve ziekte/recidive of de datum van de laatste adequate ziektebeoordeling, afhankelijk van wat zich het eerst voordoet.

Secundaire uitkomstmaten

FARMACOKINETISCHE EN IMMUNOGENICITEITSEVALUATIES

Bij alle patiënten worden farmacokinetische monsters volgens het schema van tijden en gebeurtenissen afgenomen om de serumconcentratie van daratumumab te bepalen. Op bepaalde tijdstippen worden veneuze bloedmonsters (5 ml per monster) afgenomen om de serumconcentratie van daratumumab te bepalen. Het serum wordt verdeeld in 3 gelijk delen (1 deel voor de farmacokinetische analyse, 1 deel voor antilichamen voor de daratumumab-analyse [indien van toepassing] en 1 deel als reserve).

BIOMARKEREVALUATIES

Tijdens de selectie moeten de patiënten tumormonsters afstaan (gearchiveerd monster verplicht, aanvullend vers biopt wanneer mogelijk) om de CD38-expressie op basis van de centrale IHC-methode te bepalen. Verse tumormonsters kunnen via een lymfklierexcisie of core-naaldbiopsie worden afgenomen; een fijne-naaldaspiratie is niet aanvaardbaar.

Verse of gearchiveerde biopten kunnen niet alleen gebruikt worden om de CD38-expressie te evalueren, maar ook om bij alle patiënten markers te identificeren die een respons op daratumumab of progressie van de ziekte kunnen

voorspellen. In formaline gefixeerd en in paraffine ingebed tumorweefsel kan ook aan DNA- (bv. somatische mutaties) en RNA-analyse (bv. GEP, qRT-PCR of RNA-seq) onderworpen worden om te bepalen of specifieke mutaties of transcriptoomprofielen (translocaties, deleties, inversies, bij B-cel-, CD38- of andere signaleringspaden betrokken genen) verband houden met de respons op daratumumab. De CD38-resultaten op basis van IHC kunnen met transcriptoomgegevens vergeleken worden. Naast CD38 wordt de CD59-expressie in een aangewezen laboratorium via IHC gemeten als verkennende biomarker. CD59 is een complementremmend eiwit en kan bijdragen aan resistentie voor complementafhankelijke cytotoxiciteit, wat van belang kan zijn voor de respons op daratumumab.

Monsters van volledig bloed worden gebruikt voor immunofenotypering (verricht door middel van flowcytometrie of massacytometrie/time-of-flight massaspectrometrie, die de analyse van natuurlijke killercellen, T cellen, B cellen en andere potentiële subpopulaties van immuuncellen omvat).

Plasmaproeven kunnen geanalyseerd worden op eiwitten die verband houden met de progressie van de ziekte of respons op daratumumab, inclusief complementeiwitten, sCD38, eiwitten die op een infusiereactie duiden (IL 1, IL 6, TNF*, IFN*, tryptase) en verkennende proteomica.

VEILIGHEIDSEVALUATIES

De veiligheid wordt gemeten aan de hand van bijwerkingen, resultaten van laboratoriumtests, ECG's, metingen van essentiële parameters, resultaten van lichamelijke onderzoeken en boordeling van de ECOG-prestatiestatus.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Daratumumab is een humaan IgG1* monoklonaal antilichaam (mAb) dat zich met een hoge affiniteit bindt aan een unieke epitoop op CD38, een transmembraanglycoproteïne. Het is een immuuntherapie die gericht is op tumorcellen met hoge CD38-expressieniveaus, zoals plasmacellen van patiënten met multipel myeloom. CD38 komt ook tot expressie in subtypes van non-hodgkinlymfoom (NHL), wat verder onderzoek naar daratumumab bij NHL rechtvaardigt.

Dit multicentrisch internationaal open label onderzoek evalueert daratumumab afzonderlijk in drie recidiverende of refractaire NHL-subtypes die CD38-positief zijn: mantelcellymfoom (MCL), diffuus grootcellig B-lymfoom (DLBCL) en folliculair lymfoom (FL).

Doel van het onderzoek

Het doel van deze studie is te onderzoeken of daratumumab nuttig is voor de behandeling van patiënten met recidiverend (terugkerend) of refractair (moeilijk behandelbaar) mantelcellymfoom (MCL), diffuus grootcellig B-lymfoom (DLBCL) of folliculair lymfoom (FL). Het onderzoek is daarnaast bedoeld om te kijken of bepaalde patiënten beter op de behandeling met daratumumab reageren dan anderen. De veiligheid van daratumumab wordt ook onderzocht.

Er zijn twee hoofddoelstellingen :

* Het beoordelen van het globale responspercentage (ORR, inclusief complete respons (CR) en partiële respons (PR)) van daratumumab bij patiënten die aan CD38+ lijden in elk NHL-subtype.

* Het evalueren van het verband tussen de ORR en het CD38-expressieniveau om een drempel te bepalen voor het CD38-expressieniveau in elk NHL-subtype, waarboven de werking van daratumumab wordt versterkt

Onderzoeksopzet

Dit onderzoek bestaat uit twee fasen. De eerste fase is om te bepalen of daratumumab kan werken voor lymfoom. Als er een mogelijkheid is dat daratumumab kan werken, gaat het onderzoek door naar fase 2. Zo niet, dan eindigt het

onderzoek voor die vorm van kanker. In fase 1 worden bijvoorbeeld 20 patiënten met MCL ingeschreven. Als de resultaten van deze 20 patiënten erop wijzen dat daratumumab kan werken, gaat het onderzoek door naar fase 2 en worden 80 nieuwe patiënten in het onderzoek opgenomen. Dezelfde opzet is van toepassing op de andere groepen. Elke vorm van kanker wordt apart onderzocht.

Aantal geplande onderzoeksdeelnemers per groep en per studiedeel:

MCL: Deel 1: 20 patiënten// Deel 2: 80 patiënten

DLBCL: Deel 1: 15 patiënten// Deel 2: 40 patiënten

FL: Deel 1: 15 patiënten// Deel 2: 40 patiënten

Patiënten nemen slechts deel aan één van de twee fasen van het onderzoek. De behandeling voor fase 1 en fase 2 is hetzelfde. Patiënten krijgen daratumumab in het ziekenhuis toegediend. Patiënten krijgen wekelijks daratumumab gedurende 2 maanden, daarna om de 2 weken gedurende 4 maanden en daarna eenmaal per maand.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Alle cycli bestaan uit 28 dagen. Daratumumab (16 mg/kg) wordt eenmaal per week gedurende 8 weken via een intraveneus infuus aan de patiënten toegediend; daarna eenmaal om de andere week gedurende 16 weken; daarna eenmaal om de 4 weken tot er sprake is van gedocumenteerde progressie, onaanvaardbare toxiciteit of beëindiging van het onderzoek.

Inschatting van belasting en risico

De risico's van de behandeling en de procedures voor deze studie zijn opgenomen in de patienteninformatie.

Al het mogelijke is gedaan om de verdere risico's en ongemakken tot het minimum te beperken binnen deze studie.

Contactpersonen

Publiek

Janssen-Cilag

Dr. Paul Janssenweg 150

Tilburg 5026RH

NL

Wetenschappelijk

Janssen-Cilag

Dr. Paul Janssenweg 150
Tilburg 5026RH
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)

De belangrijkste criteria voor patiënten om in aanmerking te komen, zijn: 18 jaar of ouder zijn; een histologische bevestiging van de diagnose MCL, DLBCL of FL gekregen hebben en meetbaar ziek zijn; centraal vastgestelde CD38-expressieniveaus hebben; en een ECOG-prestatiestatus van 0 of 1 hebben. Dit zijn de belangrijkste criteria voor elk NHL-subtype:

MCL:

- * pathologische bevestiging van de diagnose MCL op basis van lokaal pathologierapport, EN
- * recidiverende of refractaire ziekte na minstens 2 eerdere therapielijnen, waaronder minstens één cyclus van een BTK inhibitor therapie en gedocumenteerde PD tijdens of na de behandeling met een BTK inhibitor of patiënten die een BTK inhibitor niet konden verdragen (d.w.z. wegens bijwerkingen met een BTK inhibitor zijn gestopt)

DLBCL:

- * pathologische bevestiging van de diagnose niet-getransformeerd DLBCL, EN
- * recidiverende of refractaire ziekte; patiënten die geen HDT/ASCT hebben ontvangen, komen niet in aanmerking voor HDT/ASCT wegens comorbiditeiten

FL:

- * pathologische bevestiging van de diagnose FL in stadium 1, 2 of 3a volgens de criteria van de Wereldgezondheidsorganisatie zonder pathologisch bewijs van transformatie, EN
- * recidiverende ziekte na minstens twee eerdere systemische therapieën, waaronder één tegen CD20 met een combinatieregime

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Gekend lymfoom van het centrale zenuwstelsel.

Eerdere anti-tumorale therapie (gemeten tot de start van de studiemedicatie) waaronder: nitrosurea binnen de 6 weken, chemotherapie binnen de 3 weken, therapeutische antilichamen binnen de 4 weken, radio- of toxine-immunocombinaties binnen de 10 weken, radiatietherapie binnen de 2 weken, onderzoeksmedicaties binnen de 3 weken, tenzij het om een anti-lichaam gaat, in dat geval is het binnen de 4 weken, eerdere behandeling met daratumumab of andere anti-CD38-therapieën.

Indien de deelnemer een verleden heeft van andere kwaadaardige tumoren (anders dan nonhodgkinlymfoom) binnen de 3 jaar voor screening (met uitzondering van spinocellulair - en basalecelcarcinoom van de huid en carcinoma in situ van de baarmoederhals, niet-spier invasieve blaaskanker (papillaire neoplasmata van weinig kwaadaardig potentieel en primaire niet-invasieve tumoren) of een kwaadaardige tumor die, volgens de mening van de arts in overleg met de arts van de opdrachtgever, genezen is en weinig tot geen risico heeft tot herval binnen de 2 jaar.

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:	07-09-2015
Aantal proefpersonen:	12
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
--------	--------------

Merknaam: Daratumumab
Generieke naam: Daratumumab

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-05-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-08-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-09-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-11-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-01-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-01-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-04-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-06-2016
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-07-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-08-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-12-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-01-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

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	EUCTR2014-005299-26-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02413489
CCMO	NL53338.041.15