

Een gerandomiseerd, gecontroleerd, dubbelblind fase III-onderzoek ter vergelijking van de werkzaamheid, veiligheid en farmacokinetiek van GP2013 plus Cyclofosfamide, Vincristine, Prednison met die van MabThera® plus Cyclofosfamide, Vincristine, Prednison, gevolgd door een onderhoudsbehandeling met GP2013 of MabThera® bij patiënten met niet eerder behandeld folliculair lymfoom in een gevorderd stadium

Gepubliceerd: 29-07-2011 Laatste bijgewerkt: 01-05-2024

*Aantonen dat de ORR bij patiënten met niet eerder behandeld FL in een gevorderd stadium die GP2013-CVP-combinatiebehandeling krijgen vergelijkbaar is met de ORR bij patiënten die met MabThera®-CVP worden behandeld. De ORR zal tijdens de periode van...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON44911

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Aandoening

- Non-Hodgkin B-cel lymfomen

Synoniemen aandoening

niet eerder behandeld folliculair lymfoom in een gevorderd stadium

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Sandoz

Overige ondersteuning: sponsor/farmaceut

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: CVP, Folliculair Lymfoom, GP2013, MabThera®

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

ORR aan het einde van de combinatie behandeling periode vergelijken tussen de twee behandelgroepen met gebruik van gemodificeerde responscriteria voor lymfoom.

Secundaire uitkomstmaten

- evalueren van PR, CR, PFS en OS
- percentage van patienten met AE en afwijkende labuitslagen
- percentage van patienten met ADA formatie
- farmacokinetische variabelen (Cmax, Cmin)
- CD19+ B-cell aantal (AUEC0-21 dagen)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Uit farmaco-economische studies is gebleken dat MabThera® een duur medicijn is en helaas door deze hoge kosten vaak niet makkelijk voor patiënten beschikbaar is. De introductie van biosimilaire geneesmiddelen wordt wenselijk geacht om meer concurrentie op de markt te krijgen, om zodoende de beschikbaarheid van dergelijke medicijnen te vergroten voor patiënten en verder onderzoek naar vergelijkbare geneesmiddelen door artsen mogelijk te maken.

CD20-positieve FL is de meest voorkomende van de indolente lymfomen en de bedoeling van de behandeling is de ziekte te controleren. Om die reden is het aannemelijk dat patiënten en onderzoekers zouden willen deelnemen aan een onderzoek met een biosimilar antilichaam in FL. Het programma voor de ontwikkeling van de GP2013 is gericht op een vergunningaanvraag voor de GP2013 als een "vergelijkbare biologische geneesmiddel" aan MabThera® in de EU, in overeenstemming met de richtlijnen en het wettelijke kader van de European Medicines Agency (EMA). De onderbouwing dat GP2013 en MabThera® zeer vergelijkbaar zijn in termen van fysisch-chemische en farmaceutische eigenschappen, in vitro binding, biologische functie en farmacokinetische en farmacodynamische potentie in dieren, vormen de basis voor de klinische vergelijking van GP2013-en MabThera®.

Doel van het onderzoek

*Aantonen dat de ORR bij patiënten met niet eerder behandeld FL in een gevorderd stadium die GP2013-CVP-combinatiebehandeling krijgen vergelijkbaar is met de ORR bij patiënten die met MabThera®-CVP worden behandeld. De ORR zal tijdens de periode van combinatiebehandeling worden bepaald door middel van gemodificeerde responscriteria voor lymfoom.

*Evalueren van het CR-cijfer tijdens de periode van combinatiebehandeling.

*Evalueren van het PR-cijfer tijdens de periode van combinatiebehandeling.

*Evalueren van de PFS, die is gedefinieerd als de tijd vanaf de datum van randomisatie tot de datum van de eerste gedocumenteerde progressie van de ziekte, of overlijden vanwege welke oorzaak dan ook, met opvolging tot 3 jaar na randomisatie.

*Evalueren van de OS, die is gedefinieerd als: de tijd vanaf de datum van randomisatie tot de datum van overlijden vanwege welke oorzaak dan ook, met opvolging tot 3 jaar na randomisatie..

*Beschrijven van de veiligheid van GP2013-CVP in vergelijking met die van MabThera® zowel als single agent of in combinatie met CVP.

*Evalueren van de incidentie van immuunogeniciteit (ADA vorming) tegen GP2013 en MabThera®.

*Evalueren van de farmacokinetiek van GP2013 en MabThera®.

*Evalueren van het aantal perifere CD19+ B-cellen als een farmacodynamische marker na behandeling met GP2013-CVP en MabThera®-CVP.

*Verkennen van de populatiefarmacokinetiek van GP2013 en MabThera®.

Onderzoeksopzet

Gerandomiseerd, actief gecontroleerd, dubbelblind, multicenter, parallelgroep, fase III-onderzoek

Onderzoeksproduct en/of interventie

Combinatie behandeling periode (8 cycli van 21 dagen): GP2013 (375 mg/m² i.v.) of MabThera® (375 mg/m² i.v.) + Cyclophosphamide (750 mg/m² i.v.) Vincristine (1.4 mg/m² (max dose 2 mg) i.v.) Prednison (100 mg p.o.) Onderhoudsbehandeling (2 jaar, iedere 3 maanden): GP2013 (375 mg/m² i.v.) of MabThera® (375 mg/m² i.v.)

Inschatting van belasting en risico

Samenvatting van de te ondergane procedures:

1x beenmergpunctie

1x tumorbiopsie

19x zwangerschapstest (bloed of urine)

13x CT /MRI scan

13x B-symptomen

1x 2d-Echo / MUGA

3x immunogeniciteit blood test

Bij GP2013 kunnen dezelfde bijwerkingen optreden als bij MabThera®. MabThera® kan de volgende bijwerkingen hebben:

* Infusiereacties: Tijdens de eerste 2 uur van het eerste infuus kan de patiënt koorts en/of koude rillingen krijgen. Minder vaak komen voor: blaren, jeuk, misselijkheid, vermoeidheid, hoofdpijn, ademhalingsmoeilijkheden, zwelling van mond of keel, jeukende neus, loopneus, braken, opvliegers of hartkloppingen. Als de patiënt een hartaandoening of angina pectoris heeft, kunnen deze reacties erger worden.

* Tumor Lysis Syndroom (TLS): dit wordt veroorzaakt door de snelle afbraak van kankercellen. TLS kan de volgende gevolgen hebben: nierfalen en de noodzaak tot dialysebehandeling, abnormaal hartritme.

* Infecties: vaak is dit een verkoudheid, maar er zijn ook gevallen bekend van longontsteking, urineweginfectie, herpesinfectie of reactivering van hepatitis B- of C-infectie.

* Andere mogelijke bijwerkingen zijn bijvoorbeeld: pijn in de buik, rug, borst, spieren en/of gewrichten, pijn op de infusieplaats (waar het infuus in de ader gebracht is), algemeen ziek gevoel, veranderingen in de bloeddruk of hartslag, diarree, spijsverteringsstoornissen, kramp, duizeligheid, een tintelend of doof gevoel, angst of nervositeit, hoest, waterige of jeukende ogen, loopneus,

jeukende neus, transpireren, bijholteontsteking. Hartafwijkingen zijn ook mogelijk, zoals verandering in bloeddruk, hartaanval, onregelmatige hartslag, abnormaal snelle hartslag; Sommige patiënten hebben ook afwijkingen bij bloedonderzoeken, zoals vermindering van het aantal rode en/of witte bloedcellen.

* Progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML): PML is een ernstige infectie van de hersenen en kan dodelijk zijn. De symptomen zijn onder andere geheugenverlies, problemen bij het denken, moeite met lopen en/of vermindering van het gezichtsvermogen.

* Huidreacties: zeer zeldzaam kunnen ernstige blaarvormingen voorkomen. Deze kunnen levensbedreigend zijn. Roodheid, wat vaak samenhangt met blaren, kan voorkomen op de huid of op slijmvliesen, zoals aan de binnenkant van de mond, de geslachtsdelen of oogleden. Ook kan er koorts optreden.

* Afwijkingen aan het spijsverteringsstelsel: zeer zeldzaam kunnen patiënten last krijgen van beschadigingen aan de darmwand, zoals darmperforatie. Dit veroorzaakt hevige maag/buikpijn, misselijkheid, overgeven, rillingen en koorts.

Contactpersonen

Publiek

Sandoz

Industriestr. 25
Holzkirchen D- 83607
DE

Wetenschappelijk

Sandoz

Industriestr. 25
Holzkirchen D- 83607
DE

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. Patiënt met niet eerder behandeld CD20-positief FL in een gevorderd stadium: Ann Arbor-classificatiestadium III/IV;
 - b. WHO histologische graad 1, 2 of 3a, zoals bevestigd door centraal pathologisch onderzoek; en
 - c. Behandeling nodig voor FL volgens de lokale richtlijnen of naar de mening van de onderzoeksarts.
2. Patiënt met een leeftijd ≥ 18 jaar.
3. Patiënt met ten minste één meetbare laesie (nauwkeurig meetbaar in ten minste 2 loodrechte dimensies);
 - a. ten minste 1 meetbare nodale laesie > 20 mm in de lange as; OF
 - b. ten minste 1 meetbare extranodale laesie met zowel de lange als de korte as ≥ 10 mm.
4. Patiënt met ECOG-performancestatus 0, 1 of 2.
5. Patiënt met goede cardiale functie, gedefinieerd als een cardiale ejectiefractie $\geq 45\%$ zoals gemeten met 2D-echo of MUGA, zonder klinisch relevante afwijkingen.
6. Patiënt met de volgende laboratoriumwaarden die tijdens de screening zijn verkregen (maximaal 28 dagen voor de randomisatie):
 - a. hemoglobine ≥ 10 g/dl (tenzij afwijkingen te wijten zijn aan histologisch bewezen betrokkenheid van het beenmerg bij het lymfoom);
 - b. absoluut aantal neutrofielen (ANC) $\geq 1,5 \times 10^9/l$ (tenzij afwijkingen te wijten zijn aan histologisch bewezen betrokkenheid van het beenmerg bij het lymfoom);
 - c. aantal bloedplaatjes $\geq 100 \times 10^9/l$ (tenzij afwijkingen te wijten zijn aan histologisch bewezen betrokkenheid van het beenmerg bij het lymfoom);
 - d. totaal bilirubine $< 1,5 \times \text{ULN}$ (bovengrens van normaal) (of het syndroom van Gilbert-Meulengracht aanwezig is, tot $2,0 \times \text{ULN}$ is toegestaan);
 - e. transaminasen $< 2,5 \times \text{ULN}$;
 - f. serumcreatininespiegel $< 2 \times \text{ULN}$ of berekende creatinine klaring > 50 ml/min;
 - g. negatieve serologische of virologische markers voor actieve of latente hepatitis B en hepatitis C infecties.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Patiënt met graad 3b (agressief) FL of een andere histologie anders dan FL graad 1, 2 of 3a.

2. Patiënt met histologische tekenen van transformatie naar een hogere graad of diffuus grootcellig B-cellymfoom.
3. Patiënt die een eerdere behandeling voor lymfoom heeft gekregen (bijv. cytostatische of cytotoxische middelen, radiotherapie, antistoffen, anti-lymfoomvaccinatie, experimentele behandelingen en radiotherapie, met uitzondering van patienten die veldstraling hebben ontvangen 4 weken voor cyclus 1 dag 1, welke niet gebruikt zal worden voor het meten van ziekteprogressie.
4. Teken en van relevant leukemisch lijden gedefinieerd als $> 10 \times 10^9 /L$ circulerende CD20+ lymfomacellen.
5. Patiënt met klinische tekenen van betrokkenheid van het centrale zenuwstelsel (CZS) bij het lymfoom of tekenen van compressie van het ruggenmerg door het lymfoom.
6. Patiënt met tekenen van een acute of chronische actieve infectie (viraal, bacterieel, inclusief tuberculose of fungaal) die niet onder controle is.
7. Patiënt die behandeling krijgt met chronische (> 20 mg prednison of $>$ ongeveer 3 mg dexamethason per dag; of gelijkwaardige doses van andere steroïdale geneesmiddelen) of systemische corticosteroiden.
8. Patiënt met een maligniteit binnen 5 jaar vóór de datum van de randomisatie, met uitzondering van adequaat behandeld carcinoma in situ van de cervix uteri, basaalcel- of plaveiselcelcarcinoom of niet-melanomateuze huidkanker.
9. Patiënt met bekende overgevoeligheid voor een van de bestanddelen van de onderzoeksmedicatie, bijv. voor recombinante humane antistoffen.
10. Patiënt met gelijktijdige ernstige ziekten, medische aandoeningen die niet onder controle zijn, of een andere medische geschiedenis, met inbegrip van klinische relevante afwijkende laboratoriumuitslagen die naar het oordeel van de onderzoeker waarschijnlijk een negatieve invloed zullen hebben op de deelname van de patiënt aan het onderzoek of op de interpretatie van de onderzoeksresultaten:
 - a. neurologisch lijden dat niet onder controle is (bijv. recidiverende insulten ondanks bestaande behandeling met anti-epileptica);
 - b. neuropathie * graad 1, neuromusculair lijden;
 - c. ernstige leverfunctiestoornis;
 - d. ernstige obstipatie;
 - e. cystitis of andere bestaande infectie;
 - f. mictiestoornis;
 - g. ernstig chronisch obstructief longlijden met klinisch manifeste hypoxemie (dyspnoe $>$ graad 1);
 - h. hypertensie die niet onder controle is (gedefinieerd als systolische BP > 160 mm Hg of diastolische > 100 mm Hg);
 - i. geschiedenis van beroerte of cerebrale ischemie (binnen 6 maanden vóór de randomisatie);
 - j. geschiedenis van myocardinfarct of een andere klinisch relevante myocardziekte (binnen 6 maanden vóór de screening) of instabiele angina pectoris (* NYHA-graad II);
 - k. ontoereikende hartfunctie, gedefinieerd als een cardiale ejectiefractie $< 45\%$, zoals gemeten met 2D-echo of MUGA;
 - l. bekende infectie met hiv of ieder andere ernstige immuungecomprimeerde conditie volgens de anamnese van de patiënt (indien vereist volgens lokale reglementen of klinische praktijkrichtlijnen mag de patiënt onderzocht worden tijdens de screening periode om de HIV status te bevestigen);
 - m. tekenen van blijvend drugs- of alcoholmisbruik binnen 6 maanden vóór de screening;

n. actieve tuberculose. Patiënten met tekenen van latente tuberculose als gevolg van de tuberculose screening test en verder onderzoek mogen in het onderzoek worden opgenomen na beoordeling door een geschikte specialist en nadat een adequate behandeling is ingesteld overeenkomstig de lokale medische praktijk.

11. De patiënt heeft een grote operatie, open biopsie of trauma gehad binnen 4 weken voor de datum van de screening (een lymfeklierbiopsie wordt niet als een grote operatie beschouwd), of verwacht dat er tijdens de duur van de onderzoeksbehandeling een grote operatie nodig zal zijn.

12. De patiënt is van plan om tijdens het onderzoek een inenting met levend vaccin te krijgen of is 4 weken vóór de datum van screening met levend vaccin ingeënt. Voorbeelden van levende vaccins omvat intranasale influenza, mazelen, bof, rodehond, oral polio, BCG, gele koorts, waterpokken, en TY21a tyfus vaccins.

13. De patiënt gebruikt groeifactoren of transfusies om aan de geschiktheidseisen voor het onderzoek te voldoen tijdens de screeningperiode. (Het gebruik van groeifactoren en transfusies tijdens screening is toegestaan, als er een verdenking is van beenmerg-betrokkenheid van het lymfoom en de patient niet groeifactor- of transfusie-afhankelijk wordt geacht).

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	16-02-2012
Aantal proefpersonen:	31
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	GP2013
Generieke naam:	Rituximab
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	MabThera
Generieke naam:	Rituximab
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-07-2011
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
	metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-10-2011
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
	metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-10-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
	metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-12-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
	metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 23-12-2011
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Afgewezen
Datum: 28-12-2011
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 22-02-2012
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 21-03-2012
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 12-04-2012
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 18-04-2012
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 06-06-2012
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 07-06-2012
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 15-06-2012
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 26-07-2012
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 20-08-2012
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 04-09-2012
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 19-12-2012
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 16-04-2013
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 18-04-2013
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Afgewezen
Datum: 12-08-2013
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 23-08-2013
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 29-08-2013
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 17-10-2013
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 18-12-2013
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 19-12-2013
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 24-12-2013
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 31-07-2014
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 07-08-2014
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 30-01-2015
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 17-03-2015
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 27-11-2015
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 28-07-2016
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 11-08-2016
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 26-04-2017
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 31-08-2017
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 11-06-2018
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

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	EUCTR2010-019522-13-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01419665
CCMO	NL36966.098.11