

Een open-label fase Ib/II-onderzoek ter beoordeling van de veiligheid en farmacokinetiek van GDC-0199 (ABT-199) in combinatie met Rituximab (R) of Obinutuzumab (G) plus cyclofosfamide, doxorubicine, vincristine en prednison (CHOP) bij patiënten met B-cel-non-hodgkinlymfoom (NHL) en DLBCL

Gepubliceerd: 23-06-2014 Laatste bijgewerkt: 20-04-2024

De primaire doelstelling van het fase I gedeelte van het onderzoek is:* Berekenen van het maximaal verdraagbare doseringsschema voor venetoclax gegeven in combinatie met R-CHOP of G-CHOP aan patiënten met B-cel NHL, die ofwel niet eerder zijn...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON45171

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

GO27878 studie - voor patienten met Non-Hodgkin's Lymfoom

Aandoening

- Non-Hodgkin B-cel lymfomen
- Non-Hodgkin B-cel lymfomen

Synoniemen aandoening

Non-Hodgkin Lymfoom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Hoffmann-La Roche

Overige ondersteuning: Farmaceutical Industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Fase Ib/II studie, GDC-0199 (ABT-199), Venetoclax

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Uitkomstmaten voor veiligheid:

* Incidentie en aard van gecombineerde DLT's

Uitkomstmaten voor farmacokinetiek en farmacodynamiek

Van het plasmaconcentratie-tijdprofiel van venetoclax na toediening:

* Totale blootstelling (oppervlakte onder plasmaconcentratie/tijd-curve [AUC])

* Tijd tot waargenomen maximale plasmaconcentratie (Tmax)

* Cmax of plasma

* Minimale concentratie onder steady-state omstandigheden met een

doseringsinterval (Cmin) van

plasma

Van de concentratie-tijdprofielen van componenten van rituximab, obinutuzumab

en CHOP:

- * Cmax van serum

- * Cmin van serum

Uitkomstmaten voor werkzaamheid:

- * CR, vastgesteld aan de hand van PET/CT-scan alsook onderzoek beenmerg wanneer van toepassing

- * CR, vastgesteld aan de hand van CT-scan alsook onderzoek beenmerg wanneer van toepassing

- * OR, gedefinieerd als een PR of CR

- * Responsduur (Duration of response, DOR), gedefinieerd als het moment van de eerste gedocumenteerde respons tot het tijdstip van relaps of overlijden ongeacht de oorzaak

- * PVS, gedefinieerd als de tijd vanaf de dag van de eerste dosis onderzoeksgeneesmiddel tot het optreden van een eerste progressie, relaps of overlijden tijdens het onderzoek, waarbij overlijden tijdens het onderzoek wordt gedefinieerd als overlijden ongeacht de oorzaak binnen 12 weken na de laatste tumorbeoordeling

- * Progressievrije overleving na 12 maanden

- * Relatieve dosisintensiteit

- * TO, gedefinieerd als de tijd vanaf de dag van de eerste dosis onderzoeksgeneesmiddel tot de dag van overlijden ongeacht de oorzaak. Voor patiënten die niet zijn overleden, worden de overlevingsdata gecensureerd op de dag van het laatste contact.

Secundaire uitkomstmaten

Uitkomstmaten voor veiligheid:

- * Incidentie, aard en ernst van bijwerkingen en ernstige bijwerkingen, met classificering volgens NCI CTCAE v 4.0. Bijwerkingen die speciale aandacht behoeven, zijn neutropene koorts graad 4, irritatiereacties op rituximab of obinutuzumab graad * 3, en TLS graad * 4
- * Verandering in klinische laboratoriumresultaten (bijvoorbeeld hematologisch, chemisch en urineanalyse) en lichaamsfuncties
- * Handhaving relatieve dosisintensiteit van CHOP-chemotherapie

Uitkomstmaten voor farmacokinetiek en farmacodynamiek

Farmacokinetische parameters als klaring (CL), distributievolume (V) en halveringstijd (T_{1/2}) kunnen ook worden berekend indien data beschikbaar zijn

Verkenkende beoordelingen

De volgende gerelateerde biologische metingen worden beoordeeld:

- * Bcl-2 hoog (Bcl-2 positief) gedefinieerd met behulp van immunohistochemie
- * Gain Bcl-2 kopie-aantal middels FISH en translocatie t(14;18) middels FISH
- * Expressie van transcripten voor leden van de Bcl-2 familie, andere apoptotische genen en genen geassocieerd met de ABC- of GCB-subtypes van DLBCL
- * Subgroepen die relevant zijn voor de biologie rond DLBCL, zoals CD79b, Myd88, CARD11 en TNFAIP3; epigenetische markers; en 'double hit' van MYC/BCL2

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Non-Hodgkin lymfoom (NHL) is de meest voorkomende hematologische maligniteit bij volwassenen. De meeste vormen van NHL (ook wel maligne lymfoom genoemd) ontstaan uit B-cellen, en worden gekenmerkt door de expressie van een membraanantigeen, CD20, dat van belang is voor initiatie en differentiatie in de celcyclus. NHL kan worden verdeeld in agressieve en indolente NHL. Het klinisch verloop van indolente NHL wordt gekenmerkt door remissie en relaps. Hoewel er geen algemeen geaccepteerde standaardbehandeling is voor indolente NHL, is R-CHOP een gebruikelijk regime, met hoge responspercentages en lange perioden van remissie bij veel patiënten, met name patiënten met folliculair lymfoom (FL). Patiënten bij wie de ziekte zich in gevorderd stadium bevindt, worden niet beschouwd als te genezen met conventionele behandeling en zij overlijden uiteindelijk aan de recurrenente ziekte of behandelingsgerelateerde toxiciteit. Er is dan ook behoefte aan de ontwikkeling van nieuwe behandelingen die zowel de respons- als de overlevingspercentages kunnen verbeteren van patiënten met indolente NHL.

Diffuus grootcellig B-cellymfoom (DLBCL) is, met circa 30% van alle NHL-gevallen, het meest voorkomende subtype van NHL. Circa 75% van de patiënten met DLBCL die worden behandeld met de gangbare standaardtherapie (R-CHOP) bereikt complete remissie, en 50%-60% van de patiënten geneest van de ziekte met deze behandeling. DLBCL is een moleculair heterogene ziekte, met verschillende moleculaire subtypes die worden geïdentificeerd aan de hand van genexpressieprofilering. Bcl-2 is een antiapoptotisch molecuul met overexpressie in veel hematologische maligniteiten, waaronder ook veel DLBCL's. Het eiwit Bcl-2 remt het afsterven van lymfoomcellen als reactie op chemotherapie en andere middelen tegen neoplasie, zoals rituximab (R). Overexpressie van Bcl-2 is aangetoond geassocieerd met minder goede uitkomsten voor DLBCL bij standaardbehandeling. De frequente overexpressie van Bcl-2 in combinatie met het aandeel van dit eiwit met betrekking tot therapieresistentie maakt remming van Bcl-2 een aantrekkelijk behandeldoel bij DLBCL.

venetoclax is een uitermate selectief, oraal beschikbaar klein molecuul dat de eiwitten van de Bcl-2 familie remt en dat met zeer hoge affiniteit bindt aan Bcl-2 en met lagere affiniteit aan andere leden van de Bcl-2 eiwitfamilie.

Obinutuzumab is een gehumaniseerd en glycoengineerd monoklonaal antilichaam, vervaardigd door middel van de humanisering van het parentale muisantilichaam B-Ly1 en vervolgens glycoengineerd, met de volgende kenmerken als resultaat

- * Binding aan CD20 met hoge affiniteit
- * Type II binding aan de CD20-epitoom
- * In vergelijking met rituximab, verhoogde antilichaamafhankelijke

celgemedieerde cytotoxiciteit (ADCC)

* In vergelijking met rituximab, meer inductie van directe celdood

Obinutuzumab wordt op dit moment vergeleken met rituximab in combinatie met CHOP-chemotherapie in een gerandomiseerd onderzoek naar DLBCL (onderzoek BO21005). Indien obinutuzumab superieur blijkt te zijn aan rituximab zal de standaardzorg waarschijnlijk verschuiven naar G-CHOP.

Daarom wordt in dit onderzoek de combinatie van venetoclax met zowel R-CHOP als G-CHOP bestudeerd.

In dit onderzoek wordt de veiligheid van de combinatie venetoclax met R-CHOP of G-CHOP bestudeerd bij patiënten met B-cel NHL die als geschikte kandidaten worden beschouwd voor behandeling met R-CHOP gedurende initiële dosisbepalende cohortstudies, waarna de veiligheid en werkzaamheid verder zal worden onderzocht in fase II cohorten van niet eerder behandelde DLBCL teneinde de geschikte populaties te vinden voor evaluatie in een fase III setting.

Doel van het onderzoek

De primaire doelstelling van het fase I gedeelte van het onderzoek is:

* Berekenen van het maximaal verdraagbare doseringsschema voor venetoclax gegeven in combinatie met R-CHOP of G-CHOP aan patiënten met B-cel NHL, die ofwel niet eerder zijn behandeld ofwel recidiverend/refractair zijn na maximaal één eerdere behandeling

De primaire doelstellingen van het fase II gedeelte van het onderzoek is:

* Bepalen van de veiligheid en verdraagbaarheid van de combinatie venetoclax en R-CHOP of G-CHOP toegediend aan patiënten met niet eerder behandelde DLBCL
* Bepalen van de veiligheid en verdraagbaarheid van de combinatie venetoclax en R-CHOP of G-CHOP toegediend aan patiënten met niet eerder behandelde DLBCL die waarbij zowel het Bcl als het c-Myc eiwit tot expressie komt.

Onderzoeksopzet

Dit is een fase Ib/II, multicenter, open-label, doseringsonderzoek naar venetoclax oraal toegediend in combinatie met rituximab of obinutuzumab en standaarddoseringen CHOP bij patiënten met NHL. In twee parallelle behandelarmen wordt onderzoek gedaan naar doseringen van venetoclax uiteenlopend van 200 tot 800 mg in combinatie met R-CHOP en G-CHOP. Patiënten worden behandeld gedurende in totaal acht cycli (6 cycli van CHOP en 8 cycli van venetoclax en rituximab or obinutuzumab). Elke cyclus bestaat uit 21 dagen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Fase Ib: Dosisbepaling In elke onderzoeksarm (R-CHOP of G-CHOP) zullen maximaal 4 dosisbepalende cohorten worden opgenomen waarin doseringen venetoclax van 200 tot 800

mg worden onderzocht. Patiënten worden alternerend aan een onderzoeksarm toegewezen, beginnend met arm A, cohort 1, gevolgd door arm B, cohort 1, arm A, cohort 2 enz. TLS is een bekend risico na het opstarten van chemotherapie en anti-CD20-behandeling bij DLBCL. Het is mogelijk dat, met de combinatie venetoclax en chemo-immunotherapie, de mate en ernst van TLS toenemen. Om het risico van TLS zo klein mogelijk te houden zal met venetoclax worden gestart op dag 4 van cyclus 1. Cyclus 1 Patiënten in de R-CHOP-arm ontvangen de eerste infusie met rituximab (375 mg/m²) op dag 1 (cyclus 1 dag 1), toegediend volgens de bijsluiter (met standaard premedicatie) Patiënten in de G-CHOP-arm ontvangen hun eerste infusie met obinutuzumab (1000 mg) op dag 1 (cyclus 1 dag 1), met standaard premedicatie. In cyclus 1 wordt obinutuzumab ook toegediend op dag 8 en 15. Na infusie van rituximab of obinutuzumab krijgen de patiënten CHOP-chemotherapie volgens de standaard toedieningsprocedures, met standaard premedicatie. De orale toediening van venetoclax start op dag 4 van de eerste cyclus (cyclus 1 dag 4). De patiënten worden nauw gevolgd op tekenen van acute TLS gedurende ten minste 8 uur na de eerste dosis venetoclax. De orale toediening van venetoclax gaat door tot en met cyclus 8 dag 21. Cyclus 2-6 De patiënten blijven een dagelijkse orale dosis venetoclax ontvangen. Op dag 1 van elke cyclus wordt venetoclax toegediend voorafgaand aan infusies. Rituximab of obinutuzumab wordt op dag 1 toegediend met CHOP volgens de standaard richtlijnen. Dagelijkse toediening van venetoclax gaat door gedurende alle cycli. Cyclus 7-8 De patiënten blijven een dagelijkse orale dosis venetoclax ontvangen. Op dag 1 van cyclus 7 en 8 wordt venetoclax toegediend voorafgaand aan infusie van rituximab of obinutuzumab. Op dagen dat een predosis PK-sample wordt gevraagd, vindt de toediening van venetoclax plaats in het ziekenhuis om de monsternamen te vergemakkelijken. Patiënten dienen als premedicatie antihistaminen en acetaminofen (corticosteroiden indien nodig) te krijgen en anti-emetica en i.v.-hydratatie volgens de richtlijnen en standaardpraktijken van het ziekenhuis. Fase II: Het fase II gedeelte van het onderzoek bestaat uit één cohort voor elke onderzoeksarm waarin het tijdens de doseringsfase vastgestelde doseringsschema wordt aangehouden. Patiënten worden toegewezen aan arm A (venetoclax + R-CHOP) of arm B (venetoclax + G-CHOP) door middel van randomisatie. Aan het fase II gedeelte kunnen alleen patiënten met niet eerder behandelde DLBCL meedoen.

Inschatting van belasting en risico

venetoclax

Behandeling met venetoclax van kankerpatiënten is geassocieerd met misselijkheid, afname van lymfocyten en neutrofielen (twee verschillende soorten witte bloedcellen), afname van rode bloedcellen (anemie), infecties en tumorlyssyndroom (TLS).

Obinutuzumab

De bijwerkingen lijken in het algemeen gelijk aan de bijwerkingen van rituximab. Tijdens of na toediening van de therapie kunnen patiënten koorts ontwikkelen, rillerig of koudelijk worden of andere effecten ondervinden die met de infusie te maken hebben. Al aanwezige hartaandoeningen als angina pectoris of congestief hartfalen kunnen verergeren. De frequentie van dergelijke reacties neemt af bij volgende infusies. Vanwege de kans op een dergelijke reactie worden patiënten zorgvuldig gevolgd tijdens elke infusie en

gedurende enige tijd daarna. Ook kunnen andere bijwerkingen optreden, zoals TLS, allergische reacties, infecties of afwijkende laboratoriumtests.

Contactpersonen

Publiek

Hoffmann-La Roche

Bldg. 74, Grenzacherstrasse 124
Basel 4071
CH

Wetenschappelijk

Hoffmann-La Roche

Bldg. 74, Grenzacherstrasse 124
Basel 4071
CH

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)

- Patiënten, leeftijd ≥ 18 jaar
- Ten minste één dimensionaal meetbare laesie gedefinieerd als $> 1,5$ cm in de langste dimensie

- Vermogen en bereidheid om aan de procedures van het onderzoeksprotocol te voldoen
- Voorafgaand aan opname in onderzoek bevestiging beschikbaarheid van nieuw of gearhiveerd bipt uit tumorweefsel
- ECOG-prestatiestatus van 0, 1 of 2
- Hematologische functie is voldoende
- Vrouwelijke patiënten die zwanger kunnen worden en mannelijke patiënten met vrouwelijke partners die zwanger kunnen worden, dienen ermee in te stemmen zeer effectieve vormen van anticonceptie te gebruiken ;Gedeelte van het onderzoek met dosisesescalatie:
- Patiënten dienen histologisch bevestigd B-cel non-Hodgkin lymfoom (NHL) te hebben
- Patiënten mogen niet eerder met R-CHOP zijn behandeld
- Recidiverende/refractaire patiënten die worden geïncludeerd tijdens de dosisesescalatie mogen slechts één enkel eerder behandelregime hebben ondergaan;Verlengde gedeelte van het onderzoek:
- Patiënten dienen niet eerder behandeld diffuus grootcellig B-cellymfoom te hebben
- IPI-score (International prognostic index) dient 2-5 te zijn

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Contra-indicatie voor een of meerdere afzonderlijke bestanddelen van CHOP, rituximab of obinutuzumab
- Primair CZS-lymfoom
- Vaccinatie met levend vaccin binnen 28 dagen voorafgaand aan randomisatie
- Andere maligniteit in de voorgeschiedenis die van invloed zou kunnen zijn op het volgen van het protocol of de interpretatie van de resultaten
- Evidentie van belangrijke concomitante aandoening of ziekte
- Gebruik van CYP3A-remmers of -inductoren binnen 7 dagen voor of na de eerste dosis venetoclax
- Behoeft warfarine
- Recentelijk grote chirurgische ingreep ondergaan
- Vrouwen mogen niet zwanger zijn of borstvoeding geven;Gedeelte van het onderzoek met dosisesescalatie:
- Eerdere behandeling met anthracycline
- Chemotherapie of andere onderzoeksgeneesmiddelen van maximaal 5 halveringstijden van een biologisch middel met een minimum van 28 dagen voorafgaand aan de start van cyclus 1
- Histologisch bevestigd mantelcellymfoom (MCL) of klein lymfocytisch lymfoom (SLL);Verlengde gedeelte van het onderzoek:
- Patiënten met getransformeerd lymfoom
- Eerdere behandeling voor non-Hodgkin lymfoom (NHL)
- Momenteel graad > 1 perifere neuropathie

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	15-09-2014
Aantal proefpersonen:	21
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Gazyvaro
Generieke naam:	OBINUTUZUMAB
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	MabThera
Generieke naam:	Rituximab
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	NA
Generieke naam:	Venetoclax

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-06-2014

Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-08-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-11-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-01-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-01-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-04-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-07-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-02-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-03-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-03-2017

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-11-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-01-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-02-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-02-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-10-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-01-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-06-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-06-2019
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	EUCTR2013-003749-40-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02055820
CCMO	NL48557.029.14