

Open-label fase 2-onderzoek om de werkzaamheid en veiligheid te beoordelen van CUDC-907 bij patiënten met recidief/refractair diffuus grootcellig B-cellymfoom, inclusief patiënten met MYC veranderingen

Gepubliceerd: 14-07-2016 Laatste bijgewerkt: 15-04-2024

Dit is een fase 2, open-label onderzoek in meerdere centra dat is ontworpen om de doeltreffendheid en veiligheid van CUDC-907 te beoordelen bij proefpersonen van 18 jaar en ouder met RR DLBCL, waaronder die met MYC veranderingen.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Non-Hodgkin B-cel lymfomen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON46260

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CUDC-907-201

Aandoening

- Non-Hodgkin B-cel lymfomen

Synoniemen aandoening

Lymfeklierkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Curis, Inc.

Overige ondersteuning: Curis;Inc.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Fase 2, Open-label, recidief/refractair grootcellig B-cellymfoom met verandering van het MYC-gen

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- Het beoordelen van de doeltreffendheid van CUDC-907 zoals gemeten aan de hand van de objectieve responsratio (ORR) bij proefpersonen in groep B met recidief en/of refractair (RR) diffuus grootcellig B-cellymfoom (DLBCL) met MYC-veranderde ziekte door immunohistochemie (IHC).

Secundaire uitkomstmaten

- Het beoordelen van de ORR (centrale en plaatselijke bepaling) bij proefpersonen in groep B.
- Het beoordelen van progressievrije overleving (PFS), mediane PFS, en PFS na 6 maanden (PFS6) bij proefpersonen in groep B.
- Het beoordelen van algemene overleving (OS) bij proefpersonen in groep B.
- Het bepalen van de ziektecontrole ratio (DCR) en de duur van respons (DOR) bij proefpersonen in groep B.
- Het beoordelen van de ORR bij proefpersonen in groep A en C.
- Het beoordelen van het aantal en de ernst van bijwerkingen (AE's), ernstige bijwerkingen (SAE's) en andere veiligheidsparameters bij proefpersonen die CUDC-907 ontvangen.

- Het karakteriseren van de farmacokinetiek (PK) van CUDC-907 alleen.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Zie p. 32 protocol

Doel van het onderzoek

Dit is een fase 2, open-label onderzoek in meerdere centra dat is ontworpen om de doeltreffendheid en veiligheid van CUDC-907 te beoordelen bij proefpersonen van 18 jaar en ouder met RR DLBCL, waaronder die met MYC veranderingen.

Onderzoeksopzet

Patiënten met RR DLBCL zullen in aanmerking komen voor behandeling met CUDC-907 zolang ze beschikken over tumorweefsel dat getest kan worden op MYC-veranderde ziekte. Dit wordt gedefinieerd als MYC-translocatie volgens fluorescente in situ hybridisatie (FISH), of MYC-expressie in $\geq 40\%$ van de tumorcellen volgens immunohistochemische (IHC) kleuring, en/of toename in het aantal kopieën van het MYC-gen volgens FISH op basis van centraal testen van een van de volgende:

- Vers tumorweefsel verkregen uit laesies die toegankelijk zijn voor een biopsie, met een laag geschat risico op ernstige complicaties (minder dan 2%), of
- Gearchiveerd tumorweefsel (het meest recente dat beschikbaar is)

Alle geschikte proefpersonen ontvangen de volgende behandeling:

- CUDC-907 60 mg (2×30 mg capsules) oraal (p.o.) gedurende 5 dagen met/2 dagen zonder (5/2) (cycli van 21 dagen).

Op basis van centraal testen en beoordeling, worden proefpersonen ingedeeld in één van de volgende categorieën:

- (1) groep A: MYC-translocatie+ volgens FISH en/of toename in het aantal kopieën van het MYC-gen volgens FISH,
 - (2) groep B: MYC-expressie in $\geq 40\%$ van de tumorcellen volgens IHC
 - (3) groep C: MYC-translocatie* volgens FISH en MYC-expressie in $< 40\%$ van de tumorcellen en geen toename in het aantal kopieën van het MYC-gen volgens FISH.
- Proefpersonen die niet aan de criteria voldoen voor de groepen A of B, op basis van testen en beoordelingen van het centraal laboratorium, zullen worden ingedeeld in groep C.

Proefpersonen worden toegewezen aan groep A, B of C zoals hierboven beschreven voor hun MYC-status. Proefpersonen die zowel MYC-translocatie+ en/of toename in

het aantal kopieën van het MYC-gen zijn volgens FISH als MYC-expressie hebben in $\geq 40\%$ van de tumorcellen volgens IHC worden ingedeeld als MYC IHC+ en aan groep B toegewezen.

De inschrijving kan doorgaan tot het minimale aantal proefpersonen in groep B is ingeschreven.

Proefpersonen in alle groepen blijven de behandeling ontvangen tot ze aan de criteria voor het stopzetten van de behandeling voldoen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Toediening: - CUDC-907 60 mg (2 × 30 mg capsules) oraal (p.o.) gedurende 5 dagen met 2 dagen zonder (5/2) (cycli van 21 dagen). CUDC-907 wordt genomen tot ziekteprogressie, terugtrekken uit het onderzoek, onaanvaardbare toxiciteit, zwangerschap, beginnen met een andere antikanker- of experimentele behandeling, niet-naleving van de onderzoeksprocedures, of stopzetting van het onderzoek. De dosis en/of de intensiteit van het schema van CUDC-907 kan worden verminderd in verband met toxiciteit. Tijdens de behandeling: Proefpersonen leggen 4 kliniekbezoeken af gedurende cyclus 1 (dag 1, 5, 12 en 15) en kliniekbezoeken elke 3 weken op dag 1 van elke daaropvolgende cyclus. De eerste 50 proefpersonen die ingeschreven zijn na amendement 4, leggen ook een bezoek af op cyclus 1 dag 8. Proefpersonen die langer dan cyclus 13 meedoen leggen elke 6 weken kliniekbezoeken af op dag 1 van elke om de andere cyclus (cyclus 14, 16, 18, enz.). Er worden bij elk kliniekbezoek veiligheidsbeoordelingen uitgevoerd. Proefpersonen ondergaan tijdens de laatste week (dag15-21) van cyclus 2, 4 en 6 beoordelingen van doeltreffendheid (CT/MRI). Als er bij de uitgangswaarde een 18F fluorodeoxyglucose (FDG) PET/CT-scan is opgenomen, is er PET/CT-beeldvorming in cyclus 4 en in cyclus 10 vereist als opvolging. Scans worden verzonden voor een centrale radiografische beoordeling. Bij proefpersonen die na cyclus 6 doorgaan met het ontvangen van CUDC-907 worden gedurende de eerste 12 maanden elke 12 weken $\pm$ 1 week (d.w.z., cyclus 10, 14, 18) tot cyclus 18 beoordelingen van ziekterespons uitgevoerd (CT/MRI) waarbij gedurende het hele jaar scans worden opgenomen, en vervolgens elke 24 weken $\pm$ 2 weeks (d.w.z., cyclus 26, 34) tot progressie van de ziekte (PD) of overlijden, of tot maximaal 2 jaar, afhankelijk van wat zich het eerst voordoet. Daarna kunnen beoordelingen van ziekte worden uitgevoerd voor zover klinisch aangegeven (d.w.z., naar het oordeel van de onderzoeker of volgens de zorgstandaard). Alle nieuwe en reeds ingeschreven proefpersonen zullen bij de screening volgens de plaatselijke normen een verplichte test op CMV-infectiestatus ondergaan (nieuw ingeschreven proefpersonen) en op de eerste dag van elke andere cyclus, te beginnen met cyclus 2 (alle proefpersonen). Zie paragraaf 11.2.12 voor meer informatie. Gedurende de opvolging na de behandeling Alle proefpersonen ondergaan gedurende de eerste 6 maanden elke 12 weken beoordelingen voor PFS en overleving, en vervolgens elke 24 weken tot PD of overlijden, of tot maximaal 2 jaar, afhankelijk van wat zich het eerst voordoet. Daarna kunnen beoordelingen van ziekte worden uitgevoerd voor zover klinisch aangegeven (d.w.z., naar het oordeel van de onderzoeker of volgens de zorgstandaard). Algemene overleving kan elke 3 maanden telefonisch worden gecontroleerd en de gegevens in het elektronisch casereportformulier (eCRF) worden ingevoerd.

Inschatting van belasting en risico

Het is mogelijk dat de behandeling of procedure in kwestie risico's voor de patiënt meebrengt. De risico's en ongemakken van CUDC-907 staan opgelijst in sectie 7 van het patiënteninformatie- en toestemmingsformulier.

De risico's en ongemakken van rituximab staan vermeld in bijlage 2 van het patiënteninformatie- en toestemmingsformulier, alsook andere mogelijke risico's verbonden aan de studieprocedures en zwangerschap.

Contactpersonen

Publiek

Curis, Inc.

4 Maguire Road NA
MA Lexington 02421-3112
US

Wetenschappelijk

Curis, Inc.

4 Maguire Road NA
MA Lexington 02421-3112
US

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Leeftijd ≥ 18 jaar.
2. Ten minste 2 maar niet meer dan 4 voorafgaande behandelingslijnen voor de behandeling van de novo DLBCL en ongeschikt voor (of faalden een) autologe of allogene stamceltransplantatie (reddingstherapie, conditionerende therapie en onderhoud met transplantatie worden beschouwd als één eerdere behandeling). NB: voor folliculair lymfoom dat getransformeerd is tot DLBCL (t-FL/DLBCL), wordt non-cytotoxische therapie met één enkel middel niet als een behandelingslijn beschouwd.
3. Histopathologisch bevestigde diagnose van een van de volgende:
 - RR DLBCL volgens de classificatie van de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) uit 2008 van hematopoëtische en lymfoïde tumoren (Swerdlow et al, 2008)
 - Hogegegrads B-cellymfoom (HGBL) met MYC- en BCL2- en/of BCL6-herschikkingen, of DLBCL, niet anderszins gespecificeerd (NOS), volgens de revisie van de WHO-classificatie uit 2016 van lymfoïde neoplasmen (Swerdlow et al, 2016).
 - Een diagnose van t-FL/DLBCL is toegestaan. Echter, andere B-cellymfomen zoals andere getransformeerde indolente lymfomen/DLBCL volgens de WHO-classificatie uit 2008, HGBL, NOS volgens de WHO-classificatie uit 2016 en Burkitt's lymfoom zijn niet geschikt.
4. Bevestigde beschikbaarheid van levensvatbaar weefsel (gedefinieerd als het meest recente beschikbare gearchiveerde tumorweefsel of verse tumormonsters) voor FISH- en IHC-testen door een centraal laboratorium en beoordeling vóór dosering met het onderzoeksgeneesmiddel. Voorafgaand ontkalkte stalen zijn niet geschikt voor FISH-testen. Beenmergstalen zijn daarom niet aanvaardbaar. Voor proefpersonen die toetreden tot het onderzoek met onbevestigde MYC-veranderde ziekte, verdienen verse tumormonsters de voorkeur.
NB: om vroegtijdig testen op MYC-status mogelijk te maken, zal een apart formulier voor geïnformeerde toestemming (ICF) specifiek voor MYC-testen beschikbaar gesteld worden om ondertekend te worden voorafgaand aan het testen van de monsters en het ondertekenen van het hoofddocument voor geïnformeerde toestemming.
5. CT-scan die ten minste 1 of meerdere duidelijk afgebakende lymfeklier(en) toont met een lange as $> 1,5$ cm en korte as $> 1,0$ cm of 1 duidelijk afgebakende extranodale laesie(s) met een lange as $> 1,0$ cm en korte as $> 1,0$ cm. Alle laesies moeten een maximale diameter van < 10 cm hebben. FDG-PET-scans als uitgangswaarde, indien gebruikt, moeten positieve laesies aantonen die compatibel zijn met door CT-gedefinieerde anatomische tumorplekken.
6. Aanwezigheid van RR-ziekte volgens Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma (Cheson et al, 2007).
 - Recidiverende ziekte wordt gedefinieerd door DLBCL die bevestigd is door excisie/incisiebiopsie (bij voorkeur) of een fijne naald aspiratie (FNA) of kernnaaldbiopsie (CNB) na een volledige respons (CR) of niet bevestigde volledige respons (CRu).
 - o Bij terugval tijdens de eerdere behandeling wordt herbevestiging van het lymfoom door een biopsie/FNA aanbevolen maar is niet verplicht.
 - Refractaire ziekte wordt gedefinieerd door (a) PD tijdens eerdere behandeling, (b) stabiele ziekte (SD) na ≥ 3 cycli van eerdere behandeling, of (c) gedeeltelijke respons (PR) na ≥ 6

cycli van eerdere behandeling, of bij stadium II-ziekte, ≥ 3 cycli behandeling en definitieve bestralingsbehandeling van het betrokken gebied.

o Voor duurzame PR na eerdere behandeling heeft een bevestigende biopsie voor DLBCL de voorkeur. Een FNA kan aanvaardbaar zijn, maar indien niet geschikt (bijv., als gevolg van onbereikbaarheid voor de biopsie), kan de sponsor de geschiktheid bepalen na het doornemen van de resultaten van beeldvorming en voorgeschiedenis van de ziekte.

o Voor SD of PD na eerdere behandeling wordt herbevestiging van DLBCL door middel van een biopsie (bij voorkeur) of FNA aanbevolen maar is niet verplicht.

7. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) prestatiestatus ≤ 1 .

8. Herstel tot graad 1 of de uitgangswaarde van een toxiciteit als gevolg van eerdere antikankerbehandelingen (met uitzondering van alopecie).

9. Absoluut aantal neutrofielen $\geq 1.000/\mu\text{l}$; bloedplaatjes $\geq 75.000/\mu\text{l}$; creatinine $\leq 1,5 \times$ bovenlimiet van normale waarde (ULN) of berekende creatinineklaring ≥ 50 ml/minuut zoals bepaald door Cockcroft-Gault (via het eigenlijke lichaamsgewicht) of door metingen van creatinine via urineverzameling gedurende 24 uur; aspartaataminotransferase (AST) en/of alanine-aminotransferase (ALT) $\leq 2,5 \times$ ULN; totaal bilirubine $\leq 1,5 \times$ ULN of $\leq 3 \times$ ULN voor patiënten met gedocumenteerd Syndroom van Gilbert. Transfusies met bloedplaatjes en toediening van granulocytenkoloniestimulerende factoren om patiënten te helpen voldoen aan de geschiktheidscriteria zijn niet toegestaan binnen 1 week voorafgaand aan het screenen van CBC of de behandeling op cyclus 1 dag 1.

10. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten een negatieve zwangerschapstest met serum of urine hebben (niet van toepassing na een bilaterale ovariëctomie en/of hysterectomie).

11. Mannen en vrouwen in de vruchtbare leeftijd en hun partners moeten instemmen met het gebruik van toereikende anticonceptie gedurende hun deelname aan het onderzoek en gedurende 30 dagen na de laatste onderzoeksbehandeling. Toereikende anticonceptie wordt gedefinieerd als hormonale anticonceptie, spiraaltje, dubbele barrièremethode of volledige onthouding. Aanvaardbare anticonceptiemethoden staan beschreven in Tabel 3.

12. Naar het oordeel van de onderzoeker in staat om schriftelijke geïnformeerde toestemming te geven en de vereisten van het protocol te volgen.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Bekende primaire mediastinale, oculaire, epidurale, testiculaire of borst-DLBCL.
2. Patiënten met eerdere hersenmetastasen zijn toegestaan, maar moeten hun behandeling voltooid hebben en geen evidentie hebben van actieve CZS-ziekte (helder hersenvocht [CSF]) gedurende minstens 4 weken vóór de eerste dosis CUDC-907. Intrathecale chemoprophylaxe ter preventie van de verschijning of terugval van lymfoom in het CZS is toegestaan tijdens het onderzoek en kan worden toegediend volgens institutionele richtlijnen.
3. Bekende allergie of overgevoeligheid voor fosfatidylinositol 3-kinase (PI3K)-remmers of enig bestanddeel van de formuleringen die in dit onderzoek worden gebruikt.
4. Cytotoxische antikankerbehandeling (d.w.z., alkylerende middelen, antimetaboliëten, purine-analogen) of enige andere systemische antikankerbehandeling binnen 2 weken vóór deelname in het onderzoek.
5. Bestralingsbehandeling die werd gegeven aan niet-doellaesies binnen één week voor

aanvang met de onderzoeksbehandeling, of die werd gegeven aan doellaesies die tijdens het onderzoek worden gevolgd (NB: eerder bestraalde plekken worden vastgelegd).

6. Behandeling met experimentele therapie binnen 5 terminale halfwaardetijden ($t_{1/2}$) of 4 weken vóór de inschrijving, de langste periode geldt hier.

7. Actuele of geplande behandeling met glucocorticoiden, met de volgende uitzonderingen:

- Doseringen ≤ 10 mg/dag prednisolon of equivalent is toegestaan, op voorwaarde dat de steroïdendosis ten minste 14 dagen vóór de eerste dosis van CUDC-907 stabiel is geweest of werd afgebouwd.

- Geïnhaleerde, intranasale, intra-articulaire en topische steroïden zijn toegestaan.

8. Graft-versus-host ziekte na transplantatie binnen 100 dagen voorafgaand aan de onderzoeksbehandeling.

9. Zware operatie, anders dan diagnostische chirurgie, die 4 weken voorafgaand aan de onderzoeksbehandeling plaats vindt.

10. Diabetes mellitus die niet door medicatie onder controle wordt gehouden.

11. Ernstige infectie waarvoor behandeling met intraveneuze antibiotica nodig is binnen 14 dagen voorafgaand aan de onderzoeksbehandeling.

12. Niet gecontroleerde of ernstige cardiovasculaire aandoening, waaronder myocardiaal infarct, onstabiele angina, en atriale fibrillatie (AFib) binnen 6 maanden voorafgaand aan de onderzoeksbehandeling, congestief hartfalen van New York Heart Association (NYHA) klasse II of hoger, ernstige hartritmestoornissen die met medicatie moet worden behandeld, klinisch significante pericardiale ziekte, cardiale amyloïdose, of QTc met de correctie van Fridericia (QTcF) die niet meetbaar is of ≥ 480 msec op een ecg bij de screening. (NB: bij een QTcF ≥ 480 sec op het ecg bij de screening, kan het ecg tweemaal worden herhaald met ten minste 24 uur er tussen; de gemiddelde QTcF van de drie ecg's bij de screening moet < 480 msec zijn om in aanmerking te komen voor deelname aan het onderzoek.

13. Gastro-intestinale ziekte of aandoening die het slikken of de orale absorptie van, of tolerantie voor CUDC-907 kan hinderen. Dit omvat ongecontroleerde diarree (> 1 waterige ontlasting/dag), zware abdominale chirurgie, significante darmobstructie en/of gastro-intestinale ziekten die de beoordeling van de farmacokinetiek of de veiligheid kunnen veranderen, waaronder maar niet beperkt tot: prikkelbare darm syndroom, colitis ulcerosa, ziekte van Crohn en hemorragische coloproctitis.

14. Voorgeschiedenis van andere invasieve maligniteit, tenzij afdoende behandeld met curatieve intentie en met geen bekende aanwezige actieve ziekte binnen 1 jaar voorafgaand aan de eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel, op voorwaarde dat het door de behandelende arts een laag risico op herhaling wordt geacht te hebben.

- Deze aandoeningen zijn omvatten, maar zijn niet beperkt tot niet-melanome huidkanker, carcinoom in situ, (waaronder oppervlakkige blaaskanker), cervicale intra-epitheliale neoplasie en orgaan-beperkte prostaatkanker.

15. Bekende infectie met humaan immunodeficiëntievirus (HIV).

16. Bekende actieve of chronische infectie met het hepatitis B-virus (HBV) of hepatitis C-virus (HCV).

- Ongeacht de status van het hepatitis B-oppervlakte-antigeen (HBsAg), als het hepatitis B-coreantilichaam (HBcAb) positief is, worden HB DNA-testen uitgevoerd en indien positief wordt de patiënt uitgesloten.

- Ongeacht het hepatitis RNA-niveau, patiënten die positief zijn voor het hepatitis C-antilichaam (anti HCV) mogen inschrijven op voorwaarde dat ze aan alle geschiktheidscriteria voldoen en geen bewijs tonen van cirrose. Patiënten met een diagnose van HCV < 6

maanden voorafgaand aan de deelname worden geacht acute HCV te hebben en worden uitgesloten tenzij de virale belasting niet detecteerbaar is.

17. Zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven.

18. Niet stabiele of klinisch significante gelijktijdige medische aandoening die, naar het oordeel van de onderzoeker de veiligheid van de patiënt en/of het naleven van het protocol in gevaar zou brengen.

19. Actieve infectie met cytomegalovirus (CMV), zoals gedefinieerd volgens de plaatselijke normen door CMV-PCR, de aanwezigheid van CMV-antigenemie, of bewijs van een invasieve CMV-eindorgaanziekte (bv. CMV-colitis), of een voorgeschiedenis van CMV-orgaaninfectie.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Zal niet starten
Aantal proefpersonen:	10
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	CUDC-907 mesylaat
Generieke naam:	CUDC-907 mesylaat

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-07-2016
Soort:	Eerste indiening

Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-12-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-03-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-03-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-06-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-07-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

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	EUCTR2014-004509-34-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02674750
CCMO	NL58248.078.16