

Een verkennend en haalbaarheidsonderzoek van Venetoclax in combinatie met Tamoxifen bij patiënten met recidiverend / refractair diffuus grootcellig B-cellymfoom

Gepubliceerd: 22-06-2021 Laatste bijgewerkt: 04-04-2024

Primaire doelen¹. Om de veiligheid van Tam toegevoegd aan Ven te beoordelen. Venetoclax wordt gedoseerd in een dosis van 800 mg eenmaal daags. Na 2 dagen venetoclax, zal tamoxifen oraal worden toegediend in een opstartfase (2 dagen 10 mg, 2 dagen 20...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON51061

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

TamVen

Aandoening

- Non-Hodgkin B-cel lymfomen

Synoniemen aandoening

Grootcellig B-Cell lymfoom, lymfoom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Groningen

Overige ondersteuning: UMCG Hematologie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: recidiverend / refractair diffuus grootcellig B-cellymfoom, Tamoxifen, Venetoclax

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Beschrijvende analyses van veiligheid en toxiciteit (gebruikmakend van SAE-graad 3 en 4-lijst) van tamoxifen en venetoclax.

Secundaire uitkomstmaten

- Om de effectiviteit van de combinatie Tam en Ven te beoordelen, zoals gemeten aan de hand van de dag + 28 en +90 respons, zoals gemeten met een FDG PET CT-scan.
- Om de responsduur (DOR) te beoordelen
- Om de progressievrije overleving (PFS) na 3 maanden (na de eerste dosis TAM) te beoordelen
- Om de algehele overleving (OS) na 3 maanden te beoordelen

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Dit onderzoek heeft tot doel de veiligheid van tamoxifen toegevoegd aan venetoclax te beoordelen bij patiënten met diffuus grootcellig B-cellymfoom (DLBCL) die geen andere behandelingsopties hebben. De grondgedachte voor tamoxifen (Tam) en venetoclax (Ven) is gebaseerd op preklinische en klinische gegevens;

1) Therapie met één middel van de selectieve oestrogeenreceptormodulator Tam is veilig gebleken en kan effectief zijn bij patiënten met B-cellymfomen;

- 2) Studies van de Nederlandse kankerregistratie toonden aan dat vrouwen met borstkanker (BC) die werden behandeld met Tam een **significant lagere incidentie van DLBCL hadden in vergelijking met vrouwen met borstkanker die niet werden behandeld met tamoxifen;
- 3) De BCL-2-remmer Ven is matig effectief als monotherapie (totaal responspercentage 18%, dosis: 800-1200 mg) en in combinatie met chemotherapie bij patiënten met DLBCL (dosis venetoclax 800 mg);
- 4) Onderzoek in ons eigen laboratorium toonde aan dat in kwaadaardige en normale lymfocyten de oestrogeenreceptor beta (ER) tot expressie komt in de mitochondriën van deze cellen. Ligatie van ER* met tamoxifen resulteert in BAD-onafhankelijke (BCL-2-eiwitrespons) apoptose. Vervolgens toonden preklinische gegevens in DLBCL-cellijnen een synergetisch celdodend effect aan van de combinatie Tam en Ven;
- 5) De combinatie van Tam (40 mg) en Ven (800 mg) werd onderzocht bij patiënten met oestrogeenreceptor alfa (ER) positieve BC. Deze combinatie was effectief en veilig, met één belangrijk neveneffect, een duidelijke lymfopenie (maar geen andere cytopenieën), wat bevestigt dat B-lymfocyten het doelwit zijn van de combinatie van Tam en Ven.

Doel van het onderzoek

Primaire doelen

1. Om de veiligheid van Tam toegevoegd aan Ven te beoordelen. Venetoclax wordt gedoseerd in een dosis van 800 mg eenmaal daags. Na 2 dagen venetoclax, zal tamoxifen oraal worden toegediend in een opstartfase (2 dagen 10 mg, 2 dagen 20 mg, tot een laatste dosis van 40 eenmaal daags, zie onderzoeksschema)

Secundaire doelstellingen

1. Om de werkzaamheid van Tam toegevoegd aan Ven te beoordelen. Op dag +28 en +90 van de behandeling wordt een FDG PET / CT-scan gemaakt
2. Om de duur van de respons (DOR) te beoordelen
3. Om de progressievrije overleving (PFS) te beoordelen
4. Om de algehele overleving (OS) te beoordelen

Onderzoeksopzet

Dit is een prospectieve, exploratieve haalbaarheidsstudie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten in deze studie worden behandeld met oraal Ven (800 mg eenmaal daags) en oraal Tam (beginnend met een opstartfase; 2 dagen 10 mg, 2 dagen 20 mg en 40 mg eenmaal daags). Deze doses zijn de goedgekeurde doses voor de behandeling van borstkanker (Tam) en de aanbevolen dosis voor de behandeling van B-cel non-Hodgkin lymfoom (NHL)

Inschatting van belasting en risico

Het voordeel van deze studie is om een oraal behandelingsregime te onderzoeken bij patiënten die geen andere (curatieve) behandelingsopties hebben. De last en risico's verbonden aan deelname hebben voornamelijk betrekking op potentiële toxiciteit die verband houdt met de onderzoeksgeneesmiddelen, b.v. tumorlyssyndroom. Daartoe zullen patiënten in het ziekenhuis worden opgenomen en gedurende ten minste 24 uur na de eerste dosis venetoclax en na toevoeging van tamoxifen worden gecontroleerd.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
Groningen 9713GZ
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
Groningen 9713GZ
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)

- Patiënten van 18 jaar en ouder en jonger dan 70 met de diagnose diffuus grootcellig B-cellymfoom (volgens de WHO 2016) en refractair na 2 therapielijnen voor patiënten die niet in aanmerking komen voor CAR T-celtherapie en na CAR T-celtherapie therapie (dus na 3e therapielijn). Patiënten met recidiverende / refractaire DLBCL ouder dan 70 jaar na ten minste 1 lijn conventionele chemotherapie of na CAR T-celtherapie.
- Schriftelijke geïnformeerde toestemming.
- Geen bekende allergie voor Ven of Tam.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) prestatiestatus > 2
- Absoluut aantal neutrofielen (ANC) <1.000 / μ L
- Aantal bloedplaatjes <50.000 / μ L
- Absoluut aantal lymfocyten <100 / μ L
- Primair en secundair CZS-lymfoom
- Actieve systemische schimmel-, virale of bacteriële infectie
- CrCl <30 ml / min berekend volgens de aangepaste formule van Cockcroft en Gault of door directe urinecollectie
- Zwangere vrouw of vrouw die borstvoeding geeft

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestart

(Verwachte) startdatum: 21-10-2021

Aantal proefpersonen: 6
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Tamoxifen
Generieke naam: Tamoxifen
Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Venetoclax
Generieke naam: Venetoclax
Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 22-06-2021
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO
Datum: 28-06-2021
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

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

EudraCT

CCMO

Ander register

ID

EUCTR2020-005515-51-NL

NL76026.042.21

NL9075