

Eerstelijns behandeling met VeNEtocaX en ibruTinib inductie gevolgd door obinutuzumab intensificatie Exclusief in CLL/SLL Patiënten die niet in complete remissie zijn en/of met detecteerbare minimale residuale ziekte in het beenmerg. (NEXT STEP trial)

Gepubliceerd: 17-08-2020 Laatste bijgewerkt: 10-04-2024

Primair doel- Om de werkzaamheid van 6 cycli ibrutinib/obinutuzumab te evalueren bij het converteren van patiënten die geen CR hebben of die detecteerbare MRD hebben op combinatie ibrutinib en venetoclax in uMRD (BM) CR. Secundaire doelen- Onderzoek...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Leukemieën
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON52647

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

HOVON 158 CLL

Aandoening

- Leukemieën

Synoniemen aandoening

chronisch lymfatische leukemie, CLL

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: HOVON

Overige ondersteuning: AbbVie B.V., Janssen; AbbVie (alleen medicatie), Janssen-Cilag

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: CLL, ibrutinib, obinutuzimab, venetoclax

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

BM uMRD CR 3 maanden na het einde van de intensivering met ibrutinib/obinutuzumab bij patiënten die geen CR hadden of een detecteerbare MRD hadden op combinatie ibrutinib en venetoclax

Secundaire uitkomstmaten

- Beste BM MRD-niveau op protocol
- MRD-niveau in BM en PB op verschillende tijdstippen op protocol en in follow-up
- Beste respons volgens IWCLL op protocol
- Respons volgens IWCLL op verschillende tijdstippen
- Respons volgens Deauville-criteria op PET-scan op verschillende tijdstippen
- Progressie vrije overleving (PFS), gedefinieerd als tijd vanaf registratie 1 en vanaf registratie 2 tot progressie of overlijden door welke oorzaak dan ook, wat het eerst komt
- Event free survival (EFS), gedefinieerd als de tijd vanaf registratie 1 en vanaf registratie 2 tot start van een **nieuwe CLL-behandeling, progressie of overlijden, wat zich het eerst voordoet

- Algemene overleving (OS), gedefinieerd als tijd vanaf registratie 1 en vanaf registratie 2 tot overlijden door welke oorzaak dan ook
- Behandelingsvrij interval (TFI), gedefinieerd als de datum van de laatste protocolbehandeling tot de datum van start van de eerste CLL-behandeling buiten het protocol, of overlijden door een oorzaak die het eerst komt
- Voorspellende waarde van prognostische markers bij diagnose op uMRD en ORR volgens IWCLL en Deauville-criteria aan het einde van ibrutinib / venetoclax en ibrutinib / obinutuzumab
- CTCAE-graad ≥ 2 toxiciteit
- IWCLL hematologische graad ≥ 2 toxiciteit

Verkennde eindpunten

- MRD-niveau in BM en PB op verschillende tijdstippen op protocol en in follow-up met nieuwe technieken
- Kwantificering van laesies op 18F-FDG PET-CT op verschillende tijdstippen
- Aantal CLL-cellen in LN-biopsie en FNA
- Immuncel subsets en functie op verschillende tijdstippen
- QoL op verschillende tijdstippen op protocol en in follow-up

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De BCL-2-antagonist venetoclax, met name indien gecombineerd met een CD20-antilichaam, bleek zeer actief te zijn bij het opruimen van chronische lymfatische leukemie (CLL) cellen in perifeer bloed (PB) en beenmerg (BM), maar minder in lymfeklieren (LN), waarschijnlijk vanwege de overvloedige expressie

van extra anti-apoptotische eiwitten in het LN-compartiment. Onze hypothese is dat doordat leukemie cellen door ibrutinib gedwongen worden de LN te verlaten, ze niet kunnen ontsnappen aan de apoptose-initiërende effecten van venetoclax, waardoor de combinatie van deze geneesmiddelen zeer effectief is. Voorlopige gegevens van meerdere lopende onderzoeken over deze combinatie zijn inderdaad veelbelovend, met niet alleen superieure percentages niet-detecteerbare minimale residuele ziekte (uMRD) dan andere ibrutinib-combinaties, maar misschien nog belangrijker, het bereiken van complete LN respons bij de meerderheid van de patiënten. Toch wordt ook bij deze combinatie verwacht dat een significante subgroep patiënten met detecteerbare MRD blijft. Een recente studie toonde aan dat 6 cycli van obinutuzumab, gegeven na minstens 1 jaar ibrutinib, resulteerden in MRD-conversie bij een aanzienlijk deel van de patiënten (50%). De precieze invloed, timing en samenspel van venetoclax, ibrutinib en obinutuzumab op het opruimen van CLL-cellen in verschillende compartimenten (PB, BM, LN), en het bereiken van uMRD en volledige remissie (CR) zijn niet goed bekend.

Daarom hebben we een studie opgezet om te evalueren of patiënten die geen CR hebben of detecteerbare MRD hebben na 12 maanden combinatiebehandeling met ibrutinib en venetoclax (15 maanden totale behandeling inclusief drie maanden ibrutinib lead-in) kunnen worden omgezet in uMRD CR met nog eens 6 cycli obinutuzumab in combinatie met ibrutinib. Naast de werkzaamheid, zoals gemeten aan de hand van het niet-detecteerbare MRD-percentages, zal de nadruk van deze studie liggen op de klaring van verschillende compartimenten (PB, BM, LN) op verschillende tijdstippen op het protocol en in de follow-up. Bovendien wordt rekening gehouden met het toxiciteitsprofiel.

Doel van het onderzoek

Primair doel

- Om de werkzaamheid van 6 cycli ibrutinib/obinutuzumab te evalueren bij het converteren van patiënten die geen CR hebben of die detecteerbare MRD hebben op combinatie ibrutinib en venetoclax in uMRD (BM) CR.

Secundaire doelen

- Onderzoek naar de kinetiek van CLL-klaring op protocol en in follow-up binnen de verschillende compartimenten (PB, BM, LN) door middel van reguliere testmethoden (MRD, PET-CT en BM)
- Om de conventionele respons en resultaten te meten van de combinatie ibrutinib/venetoclax en intensivering met ibrutinib/obinutuzumab
- Evaluatie van prognostische parameters voor respons op ibrutinib/venetoclax en intensivering met ibrutinib/obinutuzumab
- Evaluatie van de veiligheid van ibrutinib/venetoclax en intensivering met ibrutinib/obinutuzumab

Verkennde doelen

- Onderzoek naar de kinetiek van CLL-klaring op protocol en in follow-up binnen verschillende compartimenten (PB, BM, LN) door nieuwe testmethoden (MRD,

PET-CT, fine needle aspirate (FNA) van LN)

- Om de impact op de immuniteit (bijvoorbeeld expressie van CD20 en CXCR4 / CD5) van ibrutinib/venetoclax en intensivering met ibrutinib/ obinutuzumab te evalueren.

Kwaliteit van leven (QoL) evalueren tijdens en na ibrutinib/venetoclax en intensivering met ibrutinib/obinutuzumab.

Onderzoeksopzet

Dit onderzoek is opgezet als een niet-gerandomiseerd, niet-vergelijkende fase 2-onderzoek

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten ontvangen 3 cycli lead-in met ibrutinib 420 mg/dag. Hierna zullen patiënten doorgaan met 13 inductiecycli (inclusief één brugcyclus) waarin ibrutinib 420 mg/dag en venetoclax 400 mg/dag worden gecombineerd (inclusief een verhoging van 5 weken). Patiënten die geen CR hebben of een detecteerbare MRD hebben na 15 cycli (inductie van 3 cycli en 12 cycli) zullen doorgaan met 6 intensificatiecycli ibrutinib in combinatie met obinutuzumab dag 1, 2, 8, 15 voor de eerste cyclus en met obinutuzumab dag 1 voor de volgende 5 cycli.

Inschatting van belasting en risico

De ontwikkeling van nieuwe gerichte therapieën heeft geleid tot nieuwe chemovrije behandelingsopties met betere PFS dan chemo-immunotherapie, weerspiegeld in een hoog percentage CR of uMRD. Met de tijd gelimiteerde chemovrije combinatiebehandeling ibrutinib / venetoclax bereikt een subset van patiënten echter nog steeds niet het doel van CR met uMRD. Intensivering met ibrutinib / obinutuzumab zal waarschijnlijk het percentage patiënten verhogen dat CR bereikt met uMRD, wat zich naar verwachting zal vertalen in betere PFS en OS. Belangrijke bijwerkingen van ibrutinib zijn de neiging tot bloeden en atriumfibrilleren. Het risico op tumorlyssyndroom (TLS) in geval van hoge tumorbelasting met venetoclax wordt verminderd door de inleidende behandeling met ibrutinib als monotherapie. Obinutuzumab heeft een risico op infusiegerelateerde reacties (IRR), die minder frequent optreden wanneer het wordt gegeven in combinatie met ibrutinib.

Het risico van venapunctie, BM-biopsie, LN-biopsie / aspiratie en PET-CT-scan is minimaal. Ongemak door BM- en LN-biopsie / aspiratie is aanzienlijk maar tijdelijk. Uit deze procedures zal belangrijke kennis worden opgedaan voor het monitoren van ziekten door de diepte van de respons te beoordelen.

Contactpersonen

Publiek

HOVON

HOVON Centraal Bureau, VUMC, De boelelaan 1118
Amsterdam 1081 HZ
NL

Wetenschappelijk

HOVON

HOVON Centraal Bureau, VUMC, De boelelaan 1118
Amsterdam 1081 HZ
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)

- Gedocumenteerde CLL of SLL die behandeling vereisen volgens IWCLL-criteria, inclusief minimaal vereiste markers (CD5 / CD19 / CD23 drievoudig positief met beperking van de lichte keten);
- WHO-prestatiestatus 0-3, stadium 3 alleen indien toe te schrijven aan CLL / SLL;
- Geen voorafgaande behandeling voor CLL / SLL; voorafgaande behandeling met rituximab in het kader van een andere indicatie is toegestaan
- Leeftijd minstens 18 jaar;

- Adequate BM-functie gedefinieerd als:

- Hb > 5 mmol / l of Hb > 8 g **/ dL

- Absoluut aantal neutrofielen (ANC) $\geq 0,75 \times 10^9 / L$ of $750 / \mu L$

- Aantal bloedplaatjes $\geq 50 \times 10^9 / L$ of $50.000 / \mu L$

Tenzij rechtstreeks te wijten aan CLL / SLL-infiltratie van het BM, bewezen door BM-biopsie;

- Geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) (MDRD) of geschatte creatinineklaring (CrCl) $\geq 30 \text{ ml / min}$ (Cockcroft-Gault);

Let op: als eGFR of CrCl $< 50 \text{ ml / min}$ is, moet de patiënt als een hoog risico op TLS worden beschouwd

- Adequate leverfunctie :

- Serum aspartaat transaminase (ASAT) en alanine transaminase (ALAT) $\leq 3,0 \times \text{ULN}$

- Bilirubine $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ (tenzij de stijging van bilirubine te wijten is aan het syndroom van Gilbert of aan niet-hepatische oorsprong);

- Protrombinetijd (PT) / Internationale normale verhouding (INR) $< 1,5 \times \text{ULN}$ en geactiveerde partiële tromboplastinetijd (aPTT) $< 1,5 \times \text{ULN}$;

- Negatief serologisch onderzoek op hepatitis B-virus (hepatitis B-oppervlakteantigeen (HBsAg) negatief en hepatitis B-kernantilichaam (anti-HBc) negatief) en hepatitis C-virus (hepatitis C-antilichaam). Patiënten die positief zijn voor het hepatitis B-kernantilichaam, hepatitis B-oppervlakteantigeen of hepatitis C-antilichaam moeten een negatief PCR-resultaat hebben vóór registratie. Degenen die PCR-positief zijn, worden uitgesloten;

- Vermogen en bereidheid om zich te houden aan het studiebezoekschema en andere protocolvereisten;

- Patiënt is in staat om geïnformeerde toestemming te geven;

- Schriftelijke geïnformeerde toestemming.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Transformatie van CLL (transformatie van Richter);
- Andere maligniteiten dan CLL / SLL waarvoor momenteel systemische therapieën nodig zijn of die niet worden behandeld met curatieve intenties of tekenen van progressie vertonen na curatieve behandeling;
- Patiënt met betrokkenheid van het centraal zenuwstelsel
- Bekende allergie voor xanthine-oxidaseremmers en / of rasburicase;
- Intolerantie voor exogene eiwittoediening;
- Geschiedenis van ernstige allergische of anafylactische reacties op gehumaniseerde of murine monoklonale antilichamen. Bekende gevoeligheid of allergie voor murine producten;
- Actieve schimmel-, bacteriële en / of virale infectie die systemische therapie vereist;
- Gelijktijdige ernstige en / of ongecontroleerde medische aandoening (bijv. ongecontroleerde: infectie, auto-immuunhemolyse, immuuntrombocytopenie,

diabetes, hypertensie, hyperthyreoïdie of hypothyreoïdie enz.);

- Patiënt waarvan bekend is dat hij/zij hiv-positief is;
- Patiënt die behandeling nodig heeft met een sterke cytochroom P450 (CYP) 3A-remmer of antistollingstherapie met warfarine of fenoprocoumon of andere vitamine K-antagonisten;
- Beroerte of intracranieële bloeding binnen 6 maanden voorafgaand aan de registratie;
- Ernstige hart- en vaatziekten (aritmieën die chronische behandeling vereisen, congestief hartfalen of symptomatische ischemische hartziekte) (CTCAE graad III-IV);
- Ernstige longdisfunctie (CTCAE graad III-IV);
- Patiënt met Child Pugh C
- Ernstige neurologische of psychiatrische ziekte (CTCAE graad III-IV);
- Vaccinatie met levende vaccins binnen 28 dagen voorafgaand aan de registratie;
- Gebruik van een ander experimenteel medicijn of therapie binnen 28 dagen voorafgaand aan registratie
- Grote operatie binnen 28 dagen voorafgaand aan de registratie;
- Steroïde therapie binnen 10 dagen voorafgaand aan registratie, met uitzondering van geïnhalede steroïden voor astma, topische steroïden, steroïden tot 20 mg dosisequivalenten prednisolon per dag om auto-immuunfenomenen te beheersen, of vervangende / stresscorticosteroiden;
- Zwangere vrouwen en moeders die borstvoeding geven.;
- Vruchtbare mannen of vrouwen in de vruchtbare leeftijd tenzij: (1) chirurgisch steriel of ≥ 2 jaar na het begin van de menopauze, en / of (2) bereid om een **zeer effectieve anticonceptiemethode te gebruiken tijdens de studiebehandeling en bij vrouwelijke patiënten gedurende 3 maanden na het einde van de inductiebehandeling en 18 maanden na het einde van de behandeling met obinutuzumab en mannelijke patiënten gedurende 6 maanden na het einde van de behandeling;
- Huidige deelname aan andere klinische proeven;
- Elke psychologische, familiale, sociologische en geografische toestand die mogelijk belemmert naleving van het studieprotocol en follow-upschema.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland
Status: Werving gestart
(Verwachte) startdatum: 15-12-2020
Aantal proefpersonen: 65
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Gazyvaro
Generieke naam: obinutuzumab
Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: IMBRUVICA
Generieke naam: Ibrutinib
Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Venclyxto
Generieke naam: venetoclax
Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 17-08-2020
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO
Datum: 01-10-2020
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO
Datum: 24-11-2020
Soort: Amendement

Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-11-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-02-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-02-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-07-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-08-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-06-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-07-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-07-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-03-2023
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie: MEC Academisch Medisch Centrum (Amsterdam)
Kamer G4-214
Postbus 22660
1100 DD Amsterdam
020 566 7389
mecamc@amsterdamumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 12-02-2024

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC Academisch Medisch Centrum (Amsterdam)
Kamer G4-214
Postbus 22660
1100 DD Amsterdam
020 566 7389
mecamc@amsterdamumc.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

EudraCT

CCMO

ID

EUCTR2019-002528-34-NL

NL70874.018.19