

Een prospectieve, niet-geblindeerde, multicentrische fase 2 studie om te effectiviteit en veiligheid van achtereenvolgens Gazyvaro (obinutuzumab), gevolgd door obinutuzumab en venetoclax, gevolgd door standaard venetoclax onderhoudsbehandeling of MRD gestuurde venetoclax onderhoudsbehandeling te evalueren in eerstelijns patiënten met CLL, die niet in aanmerking komen voor FCR behandeling.

(GIVE onderzoek: Gazyvaro In combinatie met Venetoclax in ouderen met CLL)

Gepubliceerd: 09-06-2016 Laatste bijgewerkt: 21-09-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-511048-22-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Primair- Het apart bestuderen van de effectiviteit, gedefinieerd als MRD negatief beenmerg en geen progressie volgens de IWCLL...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON54803

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

HOVON 139 CLL

Aandoening

- Leukemieën

Synoniemen aandoening

Chronische Lymfatische leukemie, CLL

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: HOVON

Overige ondersteuning: Hoffmann-La Roche,Roche;subsidie wordt aangevraagd bij KWF

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: CLL, Minimale restziekte, Obinutuzumab, Venetoclax

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- MRD negatief beenmerg na maximaal 24 kuren of venetoclax en geen progressie

volgens de IWCLL criteria op een eerder moment

Secundaire uitkomstmaten

- Effectiviteit bepaald met behulp van additionele maten zoals overall

response, PFS, EFS en OS;

- MRD in bloed
- Toxiciteit van venetoclax na pre-inductie, vooral tumorlysis en neutropenie
- Kwaliteit van Leven

- Geriatrische evaluatie
- P16 expressie in huid biopsie
- Voorspellende factoren voor respons en resistentie mechanismen
- NGS bij baseline en bij progressie
- Flow-based subset analyse op expressie levels van Bcl-2 eiwitten bij baseline, gedurende therapie en bij progressie
- Analyse van maligne and non-maligne immuun cellen in perifere bloed en in lymfeklieren bij baseline en gedurende behandeling
- Relatie tussen MRD-dynamiek en T-cel diversiteit en/of functie (amendement december 2021).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Met de huidige therapie is de progressie vrije overleving voor patiënten met CLL die niet in aanmerking komen voor FCR ongeveer 2 jaar. Behandeling met Venetoclax, met name indien gecombineerd met een anti-CD20 monoclonale antilichaam (mAb) is zeer effectief en heeft in tegenstelling tot kinase inhibitoren, de potentie om te resulteren in MRD negatieve ziekte status wat wellicht de mogelijkheid biedt om de behandeling te stoppen.

Obinutuzumab heeft de potentie om te debulken en kan daarom mogelijk het ontstaan van tumor lysis syndroom voorkomen als het voor venetoclax gegeven wordt.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-511048-22-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Primair

- Het apart bestuderen van de effectiviteit, gedefinieerd als MRD negatief beenmerg en geen progressie volgens de IWCLL criteria, van de 2 armen van de studie: ofwel venetoclax maintenance of MRD geleide venetoclax maintenance na sequentiële behandeling met obinutuzumab (pre-inductie) gevolgd door 6 kuren

obinutuzumab en venetoclax en 6 kuren venetoclax (inductie) in patienten met CLL, die niet in aanmerking komen voor behandeling met FCR

Secondair

- Het bepalen van de effectiviteit bepaald door additionele uitkomst maten, zoals overall response, PFS, EFS , MRD-status;
- Het bepalen van de impact van de onderzoeksbehandeling op kwaliteit van leven en geriatrische scores (inclusief biologische verouderings markers in een skin biopt)
- Toxiciteit van venetoclax na debulking, met name tumorlysis and neutropenie
- Het identificeren van voorspellende markers voor respons and resistentie mechanismen

Onderzoeksopzet

Een prospectieve, multicenter, open-label, gerandomiseerde fase -II onderzoek.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Na pre-inductie met obinutuzumab, krijgen patienten inductiebehandeling met obinutuzumab en/of venetoclax gevolgd door onderhoudsbehandeling met venetoclax gedurende 1 jaar (arm A) of MRD gestuurde onderhoudsbehandeling met venetoclax (arm B)

Inschatting van belasting en risico

Deelname aan de studie zal gepaard gaan met een minimal aantal extra onderzoeken in vergelijking met een standard behandeling.

Extra onderzoeken bestaan uit MRD metingen in bloed en beenmerg. MRD meting wordt beschouwd als de meest gevoelige methode om de kwaliteit en de duur van de respons te voorspellen, Daarom zal het in de nabije toekomst wellicht geïmplementeerd worden. Het is daarom van belang MRD in deze studie te bepalen. Bloed en beenmerg monsters voor MRD bepaling zullen afgenomen worden tijdens routine bloed en beenmergafname. Er zijn minimale hoeveelheden nodig.

Verder wordt er voor side studies een huidbiopsie en een FNA of biopsie van een makkelijk te bereiken lymfeklier.

Daarnaast worden patienten gevraagd vragenlijsten in te vullen voor kwaliteit van leven onderzoek en voor geriatrische evaluatie

Contactpersonen

Publiek

HOVON

Dr. Molewaterplein 40
Rotterdam 3015 GD
NL

Wetenschappelijk

HOVON

Dr. Molewaterplein 40
Rotterdam 3015 GD
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)

- Diagnose symptomatische CLL (volgens IWCLL richtlijnen)
- Patienten zonder eerdere behandeling (behandeling met corticoiden voor acute noodzakelijke interventie is toegestaan, binnen 10 dagen voor start behandeling is alleen een dosering die overeenkomt met max. 20 mg prednisolone toegestaan)
- Patienten die 18 jaar of ouder zijn en niet in aanmerking komen voor behandeling met FCR
- In staat om zich aan het studie visite schema te houden en aan andere eisen van het protocol
- WHO performance status ≤ 2
- Laboratorium waarden binnen deze grenswaarden:
- ANC $\geq 1.0 \times 10^9/l$ en trombocyten $\geq 50 \times 10^9/l$ tenzij als gevolg van

beenmerg infiltratie,

- creatinine klaring ≥ 45 ml/min,
- totaal bilirubine $\leq 1,5$ ULN tenzij a.g.v. Gilbert's syndroom
- transaminasen $\leq 3 \times$ ULN
- Negatieve serum of urine zwangerschapstest binnen 28 dagen voor registratie (alle vrouwen in de vruchtbare leeftijd)
- Schriftelijk informed consent
- Patient is in staat om informed consent te geven

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Inclusie in een andere klinische studie
- Intolerantie voor exogene eiwit toediening
- Ernstige allergische reactie of anafylactische reactie op gehumaniseerd of van muizen afkomstige monoclonale antilichamen in de voorgeschiedenis. Bekende overgevoeligheid of allergie voor van muizen afkomstige producten
- Positieve hepatitis serologie:
 - Hepatitis B virus (HBV): positief voor hepatitis B surface antigen (HBsAg) of hepatitis B core antibody (anti-HBc)
 - Hepatitis C virus (HCV): positieve hepatitis C serologie tenzij HCV-(RNA) bewezen negatief is
- HIV positieve patienten
- Patienten met actieve, schimmel, bacteriele of virale infectie, die systemisch behandeld moet worden
- Vaccinatie met een levend vaccin in de 28 dagen voor registratie
- Gebruik van andere experimentele medicijnen of therapieën binnen 28 dagen voor baseline
- Gelijktijdig gebruik van enig ander anti-kanker middel of behandeling
- Andere maligniteiten in de voorgeschiedenis, m.u.v. de hierna genoemde, als de patient hersteld is van de acute bijwerkingen a.g.v. eerdere behandeling:
 - Maligniteiten die operatief behandeld zijn met curatieve intentie en zonder bekende actieve ziekte gedurende de 3 jaar voor randomizatie
 - Adequaat behandelde non-melanoma huid carcinoom of lentigo maligna zonder aanwijzing van ziekte
 - Adequaat behandelde cervix carcinoom in situ zonder aanwijzing van ziekte
- Ernstige cardiavasculaire ziekte (CTCAE gr III-IV)
- Ernstige pulmonale dysfunctie (CTCAE gr III-IV)
- Ernstige neurologische of psychiatrische ziekte CTCAE gr III-IV)
- Gelijktijdig optredende ernstige en/of ongecontroleerde medische conditie (bv ongecontroleerde diabetes, hypertensie, hyperthyroidie of hypothyroidie)
- Zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven
- Vruchtbare mannen of vrouwen die zwanger kunnen worden tenzij (1) gesteriliseerd, of meer dan 2 jaar na begin menopauze (2) bereid om effectieve

methoden van anticonceptie te gebruiken (Pearl index <1) tijdens protocol behandeling en voor vrouwen tot 18 maanden na stop van behandeling met antilichamen en voor mannen 6 maanden na stop behandeling.

- Elk psychologisch, familiaal, sociologisch en geografisch kenmerk dat in potentie de naleving

van het onderzoeksprotocol en follow-up schema kan bemoeilijken

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	28-10-2016
Aantal proefpersonen:	70
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	-
Generieke naam:	Venetoclax
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Gazyvaro
Generieke naam:	Obinutuzumab
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-06-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-09-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-04-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-06-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-09-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-10-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-12-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-12-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-11-2020

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-12-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-12-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-12-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-12-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-01-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-04-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-04-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-04-2023
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: 11-05-2023
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	ID
CTIS	CTIS2024-511048-22-00
EudraCT	EUCTR2015-004985-27-NL
CCMO	NL56096.018.16