

Een open-label fase 1b-onderzoek ter beoordeling van de veiligheid en werkzaamheid van CC-122 in combinatie met obinutuzumab (GA101) bij proefpersonen met gerecidiveerd/refractair diffuus grootcellig B-cellymfoom en indolent non-hodgkin lymfoom

Gepubliceerd: 17-12-2014 Laatste bijgewerkt: 21-12-2024

Primaire doelstellingen: • Bepaling van de veiligheid en verdraagbaarheid van CC-122 toegediend in combinatie met obinutuzumab. • Bepaling van de niet-verdraagbare dosis (NTD), maximaal verdraagbare dosis (MTD) en de aanbevolen fase 2-dosis (RP2D) van...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON56451

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Celgene CC-122-NHL-001

Aandoening

- Non-Hodgkin B-cel lymfomen

Synoniemen aandoening

DLBCL, iNHL

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Celgene Corporation

Overige ondersteuning: Sponsor/Farmaceut

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: - CC-122, - Gerecidiveerd/refractair diffuus grootcellig B-cellymfoom, - Indolent non-hodgkin lymfoom, - Obinutuzumab

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De veiligheid en verdraagbaarheid worden beoordeeld aan de hand van ongewenste voorvallen (AE's), laboratoriumonderzoek, lichaamsfuncties, ecg's, Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS), lichamelijk onderzoek, oogheeskundig onderzoek, beoordeling van gelijktijdig gebruikte medicatie en LVEF-metingen. De ongewenste voorvallen worden beoordeeld met gebruikmaking van de National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE, versie 4.03) als richtsnoer voor gradering van de ernst.

Secundaire uitkomstmaten

Secundair(e) eindpunt(en)

- De voorlopige werkzaamheid van CC-122 bij toediening in combinatie met obinutuzumab zoals gemeten aan de hand van de tumorrespons, responsduur en progressievrije overleving (PFS).
- PK parameters in plasma, zoals de maximale waargenomen concentratie (C_{max}), 'area under the concentration-time'-curve (AUC), tijd tot maximale concentratie (T_{max}), terminale halfwaardetijd (t_{1/2}), schijnbare totale lichaamsklaring

(CL/F) en schijnbaar distributievolume

(Vz/F) voor CC-122 na toediening van meerdere doses.

Verkennd(e) eindpunt(en):

- Target-gemedieerde PK dispositie van obinutuzumab zoals beoordeeld aan de hand van 'non-mixed effect modeling' (NONMEM) compartimentanalyse.
- PD markers in bloed van CC-122 waaronder de modulatie van Aiolos in B- en T-cellen bepaald door flowcytometrische immunofenotypering en andere technologieën om andere belangrijke biomarkers te onderzoeken.
- Tumormarkers bij baseline en tijdens behandeling, waaronder genetische afwijkingen door exoomsequentiëring of andere technologieën, RNA-expressieprofiel, eiwitexpressie (bijv. CRBN, Aiolos, Ikaros, cluster van CD10, BCL-6, MUM1, BCL-2, MYC, CD68, markers van ADCC, NK-cellen en andere relevante biomarkers) door middel van immunohistochemie of andere technologieën.
- Relatie tussen de plasmaconcentraties van CC-122 en PD biomarkers, veiligheid en klinische eindpunten.
- Relatie tussen PD biomarkers en klinische eindpunten, waaronder tumorrespons, responsduur, ziektecontrolepercentage en PFS.
- Relatie tussen genetische afwijkingen en klinische eindpunten, waaronder tumorrespons, responsduur en PFS.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Er is zijn geen klinische gegevens beschikbaar voor Obinutuzumab in combinatie met de nieuwe immunomodulator CC-122 die bindt aan cereblon. Preklinische studies tonen synergie aan met het anti-CD20 monoclonale antilichaam rituximab in combinatie met CC-122, in een lymfoom model, en humane lymfoom-studies hebben verhoogde activiteit van rituximab in combinatie met IMiD medicatie aangetoond. Obinutuzumab is ontwikkeld om directe celdood en ADCC te verbeteren, vergeleken met rituximab.

Obinutuzumab heeft single agent activiteit aangetoond in patiënten met recidiverend /refractair iNHL and DLBCL. Best overall response rates bij doses vergelijkbaar met de doses in deze studie (1,600/800 mg versus 1,000 mg) waren 64% (23% CR/Cru) voor iNHL en 33% (20% CR) voor DLBCL. In voorlopige gegevens van de single-agent, dosisesescalatie studie met CC-122 (CC-122-ST-001), werden 3 responsen aangetoond voor de 5 NHL patiënten in het dosisesescalatie deel van de studie; 1 complete respons (patiënt met FL in het 3 mg cohort), en 2 partiële responsen (2 patiënten met getransformeerde DLBCL en Mantle Cel lymfoom, 1 uit het 3 mg en 1 uit het 3,5 mg cohort).

Op basis van hun werkingsmechanismen met potentieel voor synergie en single-agent activiteit, is evaluatie van een nieuw behandelingsregime, dat CC-122 en obinutuzumab combineert, gerechtvaardigd bij proefpersonen met low-grade lymfomen en recidiverende / refractaire DLBCL.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstellingen:

- Bepaling van de veiligheid en verdraagbaarheid van CC-122 toegediend in combinatie met obinutuzumab.
- Bepaling van de niet-verdraagbare dosis (NTD), maximaal verdraagbare dosis (MTD) en de aanbevolen fase 2-dosis (RP2D) van CC-122 toegediend in combinatie met obinutuzumab.

Secundaire doelstellingen:

- Bepaling van de voorlopige werkzaamheid van CC-122 toegediend in combinatie met obinutuzumab.
- Karakterisering van de farmacokinetiek (PK) van CC-122 bij proefpersonen bij gelijktijdige toediening van CC-122 en obinutuzumab.

Verkennde doelstellingen:

- Onderzoek van de PK van obinutuzumab in combinatie met CC-122 aan de hand van populatie-farmacokinetische modellen.
- Beoordeling van de farmacodynamische (PD) markers van CC-122 in bloed inclusief de modulatie van Aiolos in B- en T-cellen, en potentieel andere belangrijke biomarkers.
- Beoordeling van de tumorbiomarkers bij baseline, waaronder genetische afwijkingen, RNA-expressieprofiel, eiwitexpressie (bijv. cereblon [CRBN], Aiolos, Ikaros, cluster van differentiatie [CD] 10, BCL-6, MUM1, BCL-2, MYC, CD68, markers van antilichaamafhankelijke cellulaire cytotoxiciteit [ADCC]) en andere relevante biomarkers.

- Onderzoek van het effect van de onderzoeksbehandeling op tumorbiomarkers, waaronder substraten van CRBN, RNA-expressie, apoptose, celproliferatie en 'natural killer' cellen (NK-cellen).
- Onderzoek van trends tussen blootstelling aan CC-122 en responsindexen als relevante PD biomarkers, eindpunten voor werkzaamheid en/of veiligheid wanneer CC-122 wordt gegeven in combinatie met obinutuzumab en vergelijking met historische gegevens voor de respons op blootstelling aan CC-122.
- Onderzoek van de relatie tussen PD biomarkers en klinische werking.
- Beoordelen van de veiligheid van de CC-122 geformuleerde capsule

Onderzoeksopzet

Een open-label klinisch fase 1b-onderzoek met dosisophoging en -uitbreiding van CC-122 toegediend in combinatie met obinutuzumab bij proefpersonen met gerecidiveerd of refractair DLBCL en iNHL. De fase met dosisophoging (deel A) beoordeelt dosisophoging van CC-122 in combinatie met een vaste dosis obinutuzumab met gebruikmaking van een gemodificeerde 3+3 (*rolling six*) opzet met dosisophoging om de MTD van CC-122 in combinatie met obinutuzumab vast te stellen (Skolnik, 2008). De fase met dosisuitbreiding (deel B) beoordeelt verder de veiligheid en werkzaamheid van CC-122 toegediend in een dosis gelijk aan of lager dan de MTD in combinatie met obinutuzumab in 2 cohorten van maximaal circa 20 beoordeelbare proefpersonen, elk met gerecidiveerd of refractair DLBCL en iNHL, om de RP2D vast te stellen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Behandeling met de onderzoeksmedicatie CC-122 (voor orale toediening) en IV-infusies met Obinutuzumab. In de fase met dosisophoging (deel A) wordt CC-122 eenmaal daags (QD) oraal toegediend, te beginnen op dag 1 gedurende 5 opeenvolgende dagen gevolgd door 2 dagen zonder onderzoeksgeneesmiddel elke 7 dagen (schema van 5/7-dagen) in elke cyclus van 28 dagen. De aanvangsdosis van CC-122 is 1,0 mg QD met voorgestelde dosisophogingen in stappen van 1,0 mg (bijv. 2,0, 3,0, 4,0 en 4,5 mg QD in een schema van 5/7-dagen). Ook kunnen alternatieve toedieningsschema's (bijv. 21 opeenvolgende dagen per 28 dagen [schema van 21/28-dagen]) en intermediaire dosissterkten van CC-122 worden onderzocht. Obinutuzumab wordt als een intraveneuze (i.v.) infusie toegediend in een dosis van 1000 mg op dag 2, 8 en 15 van cyclus 1 en op dag 1 van cyclus 2 tot en met 8. Daarnaast, zullen navolgende patiënten worden toegewezen aan de CC-122 geformuleerde capsule en beoordeeld worden op veiligheid. De CC-122 dosis zal worden verhoogd totdat de MTD is vastgesteld op de CC-122 geformuleerde capsule. In de fase met dosisuitbreiding (deel B) zijn de geselecteerde dosis en het gekozen schema van CC-122 gelijk aan of lager dan de MTD zoals in de fase met dosisophoging vastgesteld voor CC-122 in combinatie met obinutuzumab en deze worden vastgesteld op basis van een beoordeling van de onderzoeksgegevens. De dosis en het schema van obinutuzumab zijn identiek aan die toegepast gedurende de ophogingsfase.

Inschatting van belasting en risico

De patiënten zullen in het kader van het onderzoek vaker naar de polikliniek moeten komen en een aantal extra procedures moeten ondergaan, waaronder extra bloedafnames, oogonderzoeken, ECGs, ECHO of MUGA, CT-Scans, PET-scan, tumor/lymfeklier bipten en endoscopie (indien van toepassing). De studiemedicatie kan bijwerkingen veroorzaken, maar de patiënten worden regelmatig gemonitord.

Contactpersonen

Publiek

Celgene Corporation

Morris Avenue 86
Summit NJ 07901
US

Wetenschappelijk

Celgene Corporation

Morris Avenue 86
Summit NJ 07901
US

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)

1. 18 jaar of ouder op het moment van tekenen van het informatie en toestemmingsformulier, Toegangscriteria specifiek voor de dosisescalatie fase (deel A)
2. Proefpersonen met CD20-positieve, histologisch of cytologisch bevestigde DLBCL (waaronder getransformeerd laaggradig lymfoom) met gerecidiveerde of refractaire ziekte na ten minste twee eerdere standaardbehandelingen (bijv. R-CHOP of soortgelijke eerstelijnsbehandeling en minstens één tweedelijns salvage-behandeling) en/of ASCT bij voor chemotherapie gevoelige patiënten (zie protocol sectie 7.2 voor uitzonderingen).

3. Proefpersonen met CD20-positieve, histologisch bevestigde (volgens WHO-classificatie 2008 [Jaffe, 2009]) FL (graad 1, 2 of 3a) of MZL met gerecidiveerde of refractaire ziekte na ten minste één eerdere systemische standaardbehandeling, waaronder systemische chemo-, immuno- of chemo-immunotherapie.

Toegangscriteria specifiek voor de dosisuitbreidingsfase (deel B)

4. Proefpersonen met CD20-positieve, histologisch bevestigde FL (graad 1, 2 of 3a) met gerecidiveerde of refractaire ziekte na ten minste één eerdere systemische standaardbehandeling, waaronder systemische chemo-, immuno- of chemo-immunotherapie. Bovendien moeten proefpersonen ten minste één eerstelijns salvage-therapie hebben gekregen, tenzij ze niet in aanmerking komen voor autologe transplantatie.

Lenalidomide naïef

- a. Gerecidiveerd of refractair follicular lymfoom (graad 1, 2, of 3a) na ten minste één eerdere systemische standaardbehandeling, waaronder systemische chemo-, immuno- of chemo-immunotherapie zonder eerder blootstelling aan lenalidomide (FL-1 cohort)

Blootgesteld aan Lenalidomide

- b. Gerecidiveerd of refractair follicular lymfoom (graad 1, 2, of 3a) na ten minste twee eerdere cycli van lenalidomide bevattend regimen (FL-2 cohort), als een enkel middel of in combinatie en ervoer uitkomsten van de lenalidomide behandeling als volgt:

- Vroege recidive na lenalidomide behandeling
- Vroege voortgang van de ziekte na lenalidomide behandeling
- Ziekte refractair aan lenalidomide
- Lenalidomide of lenalidomide bevattend regime hoeft niet het direct voorgaande regimen ontvangen door de proefpersoon te zijn om geschikt te zijn om toe te treden.

Toegangscriteria die van toepassing zijn op zowel deel A als deel B

5. Tweedimensioneel meetbare ziekte met ten minste één laesie met een dwarsdoorsnede van $> 1,5$ cm.
- Meetbare ziekte mag niet eerder behandeld zijn geweest met radiotherapie., 6. ECOG PS van 0 tot 1., 7. Proefpersonen moeten bij screening de volgende laboratoriumwaarden hebben:

- Absolute neutrofielentelling (ANC) $\geq 1,5 \times 10^9/l$ zonder ondersteuning met

groeifactor gedurende 7 dagen (14 dagen als de persoon pegfilgrastim toegediend heeft gekregen).

- Hemoglobine (Hb) ≥ 8 g/dl.
- Bloedplaatjes (plt) $\geq 50 \times 10^9/l$ zonder transfusie gedurende 7 dagen.
- Kalium binnen de normaalwaarden of gecorrigeerd met supplementen.
- ASAT/SGOT en ALAT/SGPT $\leq 2,5 \times$ bovengrens van normaal (ULN) of $\leq 5,0 \times$ ULN bij aanwezigheid van een levertumor.
- Serumbilirubine $\leq 1,5 \times$ ULN behalve in geval van syndroom van Gilbert, dan $\leq 2,0 \times$ ULN.
- Geschatte serum creatinineklaring van ≥ 60 ml/min berekend met de Cockcroft-Gault-vergelijking.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Eerdere ASCT ≤ 3 maanden voor de eerste dosis.
2. Eerdere allogene stamceltransplantatie met standaard of verminderde intensiteitconditionering.
3. Eerdere systemische, op kanker gerichte behandelingen of experimentele modaliteiten ≤ 5 halfwaardetijden of 1 maand voor met de onderzoeksgeneesmiddelen wordt begonnen, welke van beide korter is.
4. Eerdere radiotherapie binnen 1 maand voordat met de onderzoeksgeneesmiddelen wordt begonnen.
5. Een zware operatie ≤ 2 weken voordat met de onderzoeksgeneesmiddelen wordt begonnen. Proefpersonen moeten zijn hersteld van eventuele effecten van recente chirurgie of therapie die de veiligheidsbeoordeling van het onderzoeksgeneesmiddel kunnen verstoren.
6. Eerdere behandeling met CC-122 of obinutuzumab (GA101).
7. Voorgeschiedenis van ernstige allergische of anafylactische reacties op monoklonale antilichamen, bijv. allergisch voor een van de hulpstoffen in obinutuzumab.
8. Aan behandeling gerelateerd myelodysplastisch syndroom.
9. Voorgeschiedenis van secundaire maligniteiten (met uitzondering van basaalcel- of plaveiselcelcarcinoom van de huid of carcinoma in situ van de cervix of borst) tenzij de proefpersoon al gedurende ≥ 1 jaar ziektevrij is voordat met de onderzoeksgeneesmiddelen wordt begonnen.
10. Eerdere immunisatie met levend-virusvaccins (binnen 3 maanden voordat met het onderzoeksgeneesmiddel wordt begonnen) of verwachte immunisatie met levend-virusvaccins gedurende het onderzoek.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Beëindigd

(Verwachte) startdatum: 13-07-2015

Aantal proefpersonen: 25

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: CC-122

Generieke naam: AVADOMIDE

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: Gazyvaro

Generieke naam: Obinutuzumab

Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 17-12-2014

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 12-05-2015

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 21-07-2015

Soort: Amendement

Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-12-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-01-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-07-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-07-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-11-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-11-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-03-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-03-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-07-2017
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-08-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-12-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-04-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-04-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-08-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-09-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-11-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-01-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-02-2019
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-06-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-06-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-10-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-10-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-07-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-07-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-01-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-01-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-06-2021
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-07-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-11-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-12-2022
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:	05-12-2022
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:	20-01-2023
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: 01-08-2023
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: 08-09-2023
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
EudraCT	EUCTR2014-003333-26-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02417285
CCMO	NL51241.018.14

Resultaten

Einddatum onderzoek: 24-07-2023

Datum resultaten gemeld: 11-10-2024

Datum eerste publicatie onderzoek

01-01-1900