

Een fase I studie van HCD122 in combinatie met bendamustine bij patiënten met een CD40+ folliculair lymfoom die ongevoelig zijn voor Rituximab

Gepubliceerd: 01-02-2011 Laatste bijgewerkt: 27-04-2024

Primaire vraagstellingDosis verhoging: De hoogste dosis van HCD122 vaststellen die veilig kan worden toegediend samen met BendamustineDosis expansie: Het beoordelen van de veiligheid en tolerabiliteit van HCD122 in combinatie met...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON36558

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

LIFT studie

Aandoening

- Non-Hodgkin B-cel lymfomen
- Non-Hodgkin B-cel lymfomen

Synoniemen aandoening

folliculair lymfoom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Novartis

Overige ondersteuning: Novartis Pharma B.V.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Bendamustine, CD40+ folliculair lymfoom, combinatie therapie HCD122, maximale tolereerbare dosering, Phase 1b

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Frequentie en kenmerken van DLT's op iedere dosering

- Type, frequentie en ernstigheid van de AE's, veranderingen in hematologie, biochemie, uitkomsten lichamelijk onderzoek, vitale functies en ECG

Secundaire uitkomstmaten

secundair

-Type, frequentie en ernstigheid van de AE's, veranderingen in hematologie, biochemie, uitkomsten lichamelijk onderzoek, vitale functies en ECG

-Overall response rate (CR en PR)

-HCD122 en bendamustine plasma concentraties en basis PK parameters

(AUC_{0-tlast}, C_{max}, t_{1/2})

-Serum concentraties van antilichamen tegen HCD122

exploratoir

-Volbloed DNA Fc*RIIIa haplotype

-Tumor biopsie CD40 IHC H scoren en CD40+ cell percentages

-Niveaus van CD40 receptor bezetting door HCD122

-Bloed biomarker niveaus (e.g. sCD40); IHC H-scores (e.g. CD40L en CD3),

cytogenetics [e.g. t(14;18)], en gen expressie profilering in de tumorbiopsie

-Bloed biomarker niveau (e.g. CRP, IL-6, IL-8)

-IHC H-scoren voor farmacodynamisch en cellulaire response markers (e.g. pAKT, Ki67, CC3); gen expressie

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Folliculair lymfoom (FL) is de meest voorkomende indolente non-Hodgkin-lymfoom (NHL) en de tweede meest voorkomende vorm van NHL wereldwijd

Therapie opties voor symptomatische patiënten na de eerste diagnose zijn chemotherapie, rituximab monotherapie, rituximab en chemotherapie, of radio-immunotherapie (National Comprehensive Cancer Network [NCCN] richtsnoeren v.1.2010).

Bij een klinische terugval of niet reagerende ziekte, tweedelijns behandeling opties omvatten rituximab plus chemotherapie (bv. R-CHOP, R-CVP), fludarabine gebaseerde chemotherapie, bendamustine, of hoge dosis chemotherapie met autologe of allogene stamcellen.

De anti-CD20 monoklonaal antilichaam, rituximab, is een waardevolle aanvulling op de behandeling van B-cel NHL en heeft een verbeterde respons in FL. Echter, 50% van de patiënten met gerecidiveerd of refractair CD20-positieve FL reageren niet op initiële therapie met rituximab, en ongeveer 60% van de patiënten die eerder werden behandeld met rituximab profiteren niet langer van herbehandeling (Tay et al. 2010). Het alkyleringsmiddel, bendamustine, werd onlangs goedgekeurd als monotherapie voor de rituximab-refractaire NHL, en is een effectieve behandeling optie voor indolent B-cel NHLs die ongevoelig is voor rituximab (Friedberg et al. 2008a, Kahl et al. 2010). In de eerste lijn setting, voorbereidende studies met bendamustine plus rituximab tonen verbeterde progressievrije overleving (PFS) en complete respons (CR) resultaten in vergelijking met R-CHOP (Rummel et al. 2009).

Hoewel de introductie van deze nieuwe middelen en therapieën voor de behandeling van NHL heeft geresulteerd in een verbeterde CR resultaten en de overlevingskansen in sommige settings, het ontbreken van een significante verbetering in totale overleving geeft een voortdurende behoefte aan nieuwe medicijnen en interventies (Tay et al., 2010).

Doel van het onderzoek

Primaire vraagstelling

Dosis verhoging: De hoogste dosis van HCD122 vaststellen die veilig kan worden

toegediend samen met Bendamustine

Dosis expansie: Het beoordelen van de veiligheid en tolerabiliteit van HCD122 in combinatie met Bendamustine

Secundaire vraagstelling

Dosis escalatie fase: Het beoordelen van de veiligheid en tolerabiliteit van HCD122 in combinatie met Bendamustine

Het beoordelen van de preliminaire anti-tumor activiteit van HCD122 in combinatie met bendamustine

Het karakteriseren van het PK profiel van HCD122 en bendamustine

Het beoordelen van de immunogeniciteit van HCD122

Verkenkende vraagstelling

Het beoordelen van de Fc*RIIIa polymorphism status

Het beoordelen van de CD40 expressie niveaus

Dosis expansie: Het karakteriseren van CD40 bezettingsgraad van HCD122 op de perifere CD19+ B cellen

Het onderzoeken van de kandidaat markers voorspellend in respons gevonden in het bloed en maligne lymfoïde weefsel

Het onderzoeken of na de behandeling, farmacodynamische veranderingen in het bloed inflammatoire en immuun markers correleren met de klinische respons

Verkennen kandidaat-farmacodynamische markers, cellulaire respons markers, en genexpressie veranderingen in maligne lymfoïde weefsel pre-en post-behandeling

Onderzoeksopzet

In dit fase Ib, multicenter, open-label studie zal de veiligheid, farmacokinetiek, farmacodynamiek, en de voorlopige werkzaamheid van HCD122 Tijdens dosisverhoging (n = 15-30), zullen de opeenvolgende cohorten van de nieuw geïncludeerde patiënten een toenemende dosis van HCD122 krijgen in combinatie met bendamustine tot de MTD van HCD122 wordt bepaald (Figuur 3-1).

Zodra de MTD is vastgesteld, worden er nieuwe patiënten in de dosis expansiefase van de studie geïncludeerd om de veiligheid, verdraagbaarheid te karakteriseren en een voorlopige beoordeling van anti-tumor activiteit van de combinatie te beoordelen. Een minimum van totaal 20 patiënten (dosis verhoging, dosis escalatie) zal worden behandeld op de MTD.

DLT die vooral zal bijdragen tot de bepaling van de MTD zal worden vastgesteld tijdens cyclus 1 van dosisverhoging (paragraaf 5.1.2.6). Alle patiënten zullen op de behandeling blijven tot progressie van de ziekte, onaanvaardbare toxiciteit, of de patiënten terugtrekking.

Onderzoeksproduct en/of interventie

HCD122 infusie wordt gegeven iedere 14 dagen (dosisverhoging) op vastgestelde dosis of op

de MTD gedurende de dosis escalatie. Bendamustine infusie wordt gegeven iedere eerste 2 dagen van iedere 28 daagse cyclus van combinatie therapie.

Inschatting van belasting en risico

- Toxiciteit van de combinatie therapie HCD122 en Bendamustine
- Stralen belasting van CT scan/MRI
- Frequente visites en bloedafnamen
- (optioneel) tumorbipt
- Beenmergpuncties (indien nodig)

Een overzicht van alle procedure tijdens de visites zijn te vinden in Bijlage B van de patiënten informatie.

De bijwerkingen zijn te vinden in Bijlage C van de patiënteninformatie.

Het is niet zeker dat deelname aan het onderzoek direct voordeel voor de patiënt oplevert, de gegevens kunnen wel nuttig zijn voor de toekomst.

De belasting voor de patiënten is zoals te verwachten bij een fase 1 onderzoek.

Contactpersonen

Publiek

Novartis

Raapopseweg 1
6824 DP Arnhem
NL

Wetenschappelijk

Novartis

Raapopseweg 1
6824 DP Arnhem
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 moeten een bevestigde diagnose hebben van folliculair lymfoom, volgens de Revised European American Lymphoma/World Health Organization [REAL/WHO] classificatie
- Patiënten moeten een recent (< 6 maanden) weefsel beschikbaar hebben voor de bevestiging van CD40 expressie of bereid zijn dit biopt af te staan voor de bevestiging van CD40 expressie
- Patiënten moeten een gedocumenteerd CD40+ folliculair lymfoom hebben
- Ziekte van patient moet progressief zijn
- Patiënten moeten ongevoelig zijn voor rituximab, gedefinieerd als:
 - * Progressie gedurende rituximab behandeling; OF
 - * Progressie in de laatste 6 maanden na de laatste rituximab dosis
- Patiënten moet tenminste 1 chemotherapeutische behandeling hebben gehad
- Patiënten moeten een levensverwachting hebben van > 3 maanden

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Graad 3b folliculair lymfoom of bewijs dat het indolent lymfoom zich heeft getransformeerd tot een agressief lymfoom (i.e. DLBCL)
- Patiënten die een voorgeschiedenis hebben van een andere primaire maligniteit die op dit moment klinisch significant is of actieve interventie vereist.
- Patiënten die eerder allogene stam cell transplantatie hebben ondergaan
- Verminderde hartfunctie of klinisch significante hartziekte inclusief een van de volgende:
 - * New York Heart Association Class III or IV hartziekte, inclusief reeds bestaande klinisch significante aritmie, congestief hartfalen, or cardiomyopathie
 - * Angina pectoris * 3 maanden voor het starten van de onderzoeksbehandeling
 - * Acuut myocardiaal infarct * 3 maanden voor het starten van de onderzoeksbehandeling
 - * Andere klinisch significante hart ziekte (e.g. ongecontroleerde hypertensie, voorgeschiedenis van labiele hypertensie, of voorgeschiedenis of slechte therapie trouw met een antihypertensief regimen)
- Patiënten die een voorgeschiedenis hebben van acute of chronische pancreatitis, operatie aan de pancreas, of een risico factor dat het risico op pancreatitis verhoogd

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blindering: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Zal niet starten

Aantal proefpersonen: 5

Type: Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: HCD122

Generieke naam: onbekend

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: Ribomustine / Levact

Generieke naam: Bendamustine

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 01-02-2011

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 21-04-2011

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 05-09-2011

Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

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	EUCTR2010-022350-17-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01275209
CCMO	NL35168.029.11