

Een fase 1b/2 onderzoek met AEB071 en everolimus bij patiënten met diffuus grootcellig B-lymfoom waarbij CD79 veranderd is of waarbij het ABC subtype aanwezig is

Gepubliceerd: 08-11-2013 Laatst bijgewerkt: 22-04-2024

Het doel van het onderzoek is om de maximaal getolereerde AEB071 en everolimus doseringen te bepalen en het karakteriseren van de veiligheid en verdraagbaarheid van de MTD en/of aanbevolen fase 2 doseringen van AEB071 en everolimus bij patiënten met...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON40516

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

COEB071X2103

Aandoening

- Non-Hodgkin B-cel lymfomen

Synoniemen aandoening

Diffuus grootcellig B-lymfoom, non-Hodgkin B-lymfoom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Novartis

Overige ondersteuning: bedrijf: Novartis

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: AEB071, diffuus grootcellig B-lymfoom, Everolimus, fase 1b/2

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Fase 1b:

De maximale toleerbare dosering (MTD) en/of de aanbevolen fase 2 dosering (RP2D) te bepalen van AEB071 en everolimus in patienten met DLBCL.

Fase 2:

Het verkrijgen van bewijs voor anti-tumoractiviteit tijdens de RP2D van AEB071 en everolimus in patienten met een CD79 mutatie en of met het ABC subtype.

Secundaire uitkomstmaten

Fase 1b/2:

Het verder karakteriseren van de veiligheid en verdraagbaarheid van de combinatie AEB071 en everolimus, waaronder acute en chronische toxiciteiten.
Het evalueren van het bewijs voor antitumoractiviteit van AEB071 en everolimus.

Fase 1b: het karakteriseren van de PK profielen en de metabolieten van AEB071 en everolimus

Fase 2: Evalueren en vergelijken van de anti-tumor activiteit van de RP2D in patienten met een CD79 mutatie en voor patienten met het normale CD79 maar met het ABC subtype.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

NF-kappa B is constitutief geactiveerd in de meeste patiënten met het ABC-subtype, voor de deling en overleving van DLBCL. Mutaties in CD79A en CD79B resulteren in NF-kappa B signaalroute door de activatie van proteïne kinase C. mTOR reguleert NF-kappa B activatie door de activatie van IκB kinase. Om deze redenen wordt het ingrijpen op de PKC en PI3K/mTOR signaalroutes als therapeutisch gezien bij ABC-DLBCL patiënten.

Gebaseerd op pre-klinische data wordt de hypothese gesteld dat de combinatie AEB071 en everolimus een groter klinisch effect laat zien in patiënten met DLBCL dan wanneer een van deze middelen alleen.

Doel van het onderzoek

Het doel van het onderzoek is om de maximaal getolereerde AEB071 en everolimus doseringen te bepalen en het karakteriseren van de veiligheid en verdraagbaarheid van de MTD en/of aanbevolen fase 2 doseringen van AEB071 en everolimus bij patiënten met DLBCL. Ook is het verkrijgen van bewijs voor anti-tumoractiviteit tijdens de RP2D van AEB071 en everolimus in patiënten met DLBCL een doel van de studie.

Onderzoeksopzet

Fase 1b dosisverhoging en fase 2 dosisexpansie studie in patiënten met DLBCL met een mutatie in CD79A/B of van het ABC subtype. Prescreening op mutaties in CD79A/B of op het hebben van het ABC subtype is vereist. Het is een open label, multicenter, single arm studie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Behandeling met AEB071 (sotrastaurin) tweemaal daags en everolimus (RAD001/Afinitor®) eenmaal daags.

Inschatting van belasting en risico

Toxiciteiten van de behandeling met AEB071 en everolimus.

Tumorbiospien

Blootstelling aan straling, van CT/MRI of PETscan.

Het frequent bezoeken van het ziekenhuis en het frequent afnemen van bloed.

In de bijlage waarin de patiënteninformatie is opgenomen wordt een overzicht gegeven van alle procedures tijdens elke visite.

Zie ook de bijlage waarin de bijwerkingen zijn beschreven staan

Er is geen garantie dat deelname aan de studie een direct voordeel opleverd voor de patient. Wel kunne de verkregen resultaten nuttig zijn voor de toekomst. De belasting van de patienten is zoals te verwachten in een fase 1b en 2 studie.

Contactpersonen

Publiek

Novartis

Raapopseweg 1
Arnhem 6824DP
NL

Wetenschappelijk

Novartis

Raapopseweg 1
Arnhem 6824DP
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)

1. Diffuus grootcellig B-cellymfoom met activerende mutaties in CD79 (A of B subeenheid) of

met het ABC subtype. DLBCL die ontstond uit getransformeerde indolent lymfoom is toegestaan**.

2. Voorafgaande behandeling en recidief na chemotherapie en autologe beenmerg-of stamceltransplantatie. Patiënten die niet voor transplantatie in aanmerking komen of die met refractaire ziekte kunnen in aanmerking komen voor de studie na een enkel chemotherapie-regime, zoals R-CHOP of R-EPOCH. Er is geen limiet op het aantal voorafgaande behandelingen.

a. Patiënten kunnen worden behandeld met gelokaliseerde bestraling op maximaal twee plaatsen, mits er plaatsen met meetbare of evalueerbare ziekte overblijven.

b. Patiënten kunnen worden behandeld met corticosteroïden direct voorafgaand aan de studie en tijdens de onderzoeksbehandeling, mits de steroïden geleidelijk vermindert kunnen worden, voorafgaand aan de inname van AEB071 en everolimus tot een totale dagdosis van 10 mg of minder prednison (of equivalent).

3. Een representatief stukje tumor materiaal dient beschikbaar te zijn van de patient (genoeg voor het vaststellen een CD79 mutatie, het moleculaire subtype en voor gensequencing) voor moleculaire testen. Een archief stukje tumor materiaal met bijbehorend pathologierapport is ook toegestaan. Echter, er dient een nieuw stukje tumor materiaal verkregen te worden als er geen archief materiaal beschikbaar is.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Behandeling met medicijnen of kruiden supplementen die niet gestaakt kunnen worden binnen 7 half waardetijden (of als de halfwaardetijd niet bekend is, 14 dagen) voorafgaand aan de start van de studie, waarvan bekend is dat ze krachtig inductoren of remmers van cytochroom P450 3A4/5 (CYP3A4/5), of substraten van CYP3A/5 met een verlengde QT risico zijn.

2. Verminderde hartfunctie of een klinische significante cardiale aandoening.

3. Patiënten met gastrointestinale disfunctie of gastrointestinale ziekte die zouden kunnen interfereren met de absorptie van AEB071 of everolimus.

4. Patiënten met ernstige systemische infecties, actief of binnen de twee weken voor de start van AEB071

5. Patiënten waarvan bekend is dat ze Human Immunodeficiency Virus (HIV) positief zijn.

6. Patiënten met diabetes welke slecht gereguleerd is, gedefinieerd met een nuchter serum glucose > 2.0 x ULN

7. Zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven. Indien van toepassing dienen vrouwen een hoge mate van contraceptie te gebruiken tijdens behandeling met studiemedicatie en een periode erna.

8. Patiënten met een aandoening aan het centrale zenuwstelsel. Intrathecale profylaxis of intraveneuze chemotherapie mag hier voor wel gegeven zijn

9. Patiënten met een significante verslechterde functie van de longen. Wanneer klinisch relevant dienen er longfunctie testen uitgevoerd te worden om longziekten: longontsteking of longinfiltraten uit te sluiten. Dit houdt ondermeer een test in naar het meten van de longvolumes, door middel van het meten van de diffusiecapaciteit van de long voor koolstofmonoxide en zuurstofverzadering in een ruimte.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Diagnostiek

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 26-06-2014

Aantal proefpersonen: 4

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: Afinitor

Generieke naam: everolimus

Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: n.a.

Generieke naam: sotrastaurine

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 08-11-2013

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 10-03-2014

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-04-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-04-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-10-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-11-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-12-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-12-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-01-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	02-02-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-02-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-05-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-07-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

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	EUCTR2013-001265-16-NL
CCMO	NL45636.078.13
Ander register	volgt