

Een fase 1b open-label-onderzoek waarin de veiligheid en werkzaamheid van Blinatumomab in combinatie met Pembrolizumab bij volwassenen met recidiverend of refractair diffuus grootcellig B-cellymfoom (DLBCL) wordt onderzocht

Gepubliceerd: 20-12-2018 Laatste bijgewerkt: 10-01-2025

• Primair- Het vaststellen van de maximaal verdraagbare dosis (MTD) blinatumomab in combinatie met pembrolizumab bij volwassen proefpersonen met gerecidiveerd of refractair (r/r) diffuus grootcellig B-cellymfoom (DLBCL). • Secundair- Het beoordelen...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON49694

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

20150290

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

kanker, lymfoom, Non-Hodgkin-lymfoom

Aandoening

Kanker in de bloedcellen

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Amgen

Overige ondersteuning: Amgen

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: diffuus grootcellig B-cellymfoom, Fase 1, open label

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Incidentie van dosisbeperkende toxiciteiten (DLT's)

Secundaire uitkomstmaten

- Objectief respons (OR) (inclusief CR en PR) aan de hand van Lugano

Classification (Cheson et al, 2014) en Revised Response Criteria (Cheson et al, 2007) gedurende de eerste 12 weken sinds de start van blinatumomab en tijdens de behandelingsperiode

- Complete respons (CR) aan de hand van Lugano Classification (Cheson et al, 2014) en Revised Response Criteria (Cheson et al, 2007) gedurende de eerste 12 weken sinds de start van blinatumomab en tijdens de behandelingsperiode

- Duur van respons (DOR) voor proefpersonen met OR (o.a. CR en partiële remissie (PR) aan de hand van Lugano Classification (Cheson et al, 2014) gedurende de eerste 12 weken sinds het starten van blinatumomab)

- Progressievrije overleving (PFS)

- Totale overleving (OS)
- Farmacokinetische parameters van blinatumomab
- Farmacokinetische parameters van pembrolizumab

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De jaarlijkse incidentie van non-Hodgkin-lymfoom (NHL) in Europa en de VS wordt geschat op 15 tot 20 gevallen/100.000 (Fisher and Fisher, 2004). Diffuus grootcellig B-cellymfoom is de meest voorkomende lymfoïde maligniteit bij volwassenen en verantwoordelijk voor 31% van alle NHL in westerse landen en 37% van alle B-celtumoren wereldwijd (NHL classification project, Blood 1997; Swerdlow et al, WHO-classificatie 2016). De piekincidentie van DLBCL is in het zevende decennium (Martelli et al, 2013), met een incidentiestijging van 0,3/100.000/j (35-39 jaar) naar 26,6/100.000/j (80-84 jaar; Morgan et al, 1997). Blinatumomab (BLINCYTO®, AMG 103, eerder ook bekend als MT103 of bscCD19xCD3) behoort tot een nieuwe klasse van bispecifieke antilichaamconstructies, genaamd BiTE® of bispecifieke T-cel-engagers (Dreier et al, 2002; Schlereth et al, 2006). Blinatumomab is een BiTE®-antilichaamconstructie met twee bindingsspecificiteiten. T-cellen worden gebonden door het anti-CD3-gedeelte, terwijl B-lymfoblasten en andere B-cellen gebonden worden door het anti-CD19-gedeelte. Dankzij deze unieke eigenschap van blinatumomab kan het kwaadaardige cellen tijdelijk verbinden met T-cellen, waarbij T-cel-gemedieerde vernietiging van de gebonden kwaadaardige cel wordt opgewekt.

Blinatumomab richt zich met name op cellen die CD19 tot expressie brengen (een marker die uitsluitend door B-cellen tot expressie wordt gebracht, waaronder B-precursor acute lymfoblastische leukemie (ALL)-cellen) met een affiniteit van $1,6 \times 10^{-9}$ M. Blinatumomab activeert T-cellen via een lagere-affiniteitsinteractie met CD3 ($8,7 \times 10^{-8}$ M). Deze geactiveerde T-cellen brengen een half-maximale lyse van doelcellen teweeg die in vitro varieert van 10 tot 100 pg/ml, waaruit blijkt dat blinatumomab een extreem krachtige molecuul is (Dreier et al, 2002).

Met ingang van juli 2017 is blinatumomab (BLINCYTO) geïndiceerd voor de behandeling van recidiverend of refractair B-cel precursor-ALL in de Verenigde Staten. Het is in meerdere landen buiten de Verenigde Staten geïndiceerd voor Philadelphia-chromosoomnegatieve recidiverende of refractaire B-cel precursor ALL (bijvoorbeeld de Europese Unie [EU], Mexico, Canada, Noorwegen, IJsland, Australië en Zuid-Korea).

Daarnaast is bevestiging van klinisch voordeel in meerdere landen een voorwaarde voor goedkeuring (bijvoorbeeld het Europees Geneesmiddelenbureau [EMA]).

Pembrolizumab is een krachtig humaan immunoglobuline G4 (IgG4) monoklonaal antilichaam (mAb) met hoge specificiteit voor binding aan de geprogrammeerde celdood-1 (PD-1)-receptor, en remt de interactie ervan met geprogrammeerde celdoodligand-1 (PD-L1) en geprogrammeerde celdoodligand-2 (PD-L2).

Preklinische in-vitrogegevens wijzen uit dat pembrolizumab een hoge affiniteit en krachtige receptorblokkerende werking voor PD-1 heeft.

Pembrolizumab heeft een acceptabel preklinisch veiligheidsprofiel en is in klinische ontwikkeling als een intraveneuze (IV) immuuntherapie voor gevorderde maligniteiten. Keytruda™ (pembrolizumab) is geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met verschillende indicaties.

Doel van het onderzoek

- Primair
 - Het vaststellen van de maximaal verdraagbare dosis (MTD) blinatumomab in combinatie met pembrolizumab bij volwassen proefpersonen met gerecidiveerd of refractair (r/r) diffuus grootcellig B-cellymfoom (DLBCL).
- Secundair
 - Het beoordelen van de veiligheid, werkzaamheid en farmacokinetiek (PK) van blinatumomab in combinatie met pembrolizumab bij volwassen proefpersonen met r/r DLBCL.
- Verkennend
 - Het beoordelen van biomarkers in bloed en weefsel.
 - Het meten van minimale restziekte (MRD)-respons met behulp van next generationsequencing (NGS).

Onderzoeksopzet

Dit is een open-label, multicenter, fase Ib-onderzoek, waarin de combinatie van blinatumomab en pembrolizumab wordt getest bij r/r DLBCL.

Het onderzoek bestaat uit twee delen:

- In deel 1 (n = 6 - 30) wordt de veiligheid getest van maximaal 3 verschillende doeldoses blinatumomab in combinatie met pembrolizumab in een rolling 6-opzet. Een Dose Level Review Team (DLRT) zal de veiligheidsgegevens controleren om mogelijke effecten en DLT's van het geneesmiddel te evalueren. Proefpersonen die niet de dosis krijgen die uiteindelijk wordt geselecteerd voor deel 2, krijgen gedurende het onderzoek dezelfde initiële dosis.
- Deel 2 (n = 40) bestaat uit een expansiecohort voor het beoordelen van de gegevens over de PK, veiligheid en voorlopige werkzaamheid bij de gekozen doeldosis. De dosis voor deel 2 wordt vastgesteld op basis van alle klinische gegevens van deel 1, zoals bepaald door het DLRT.

De onderzoeksopzet omvat:

- Een screeningsperiode van 21 dagen
- Een standaard (kern)behandelingsperiode met blinatumomab (eerste cyclus) van 8 weken

- Een tweede (consolidatie)cyclus met blinatumomab van 28 dagen na een periode van 28 dagen ($\pm$ 3 dagen)
- zonder behandeling met blinatumomab, bij proefpersonen met stabiele ziekte (SD), PR of CR.
- Behandeling met pembrolizumab tot ziekteprogressie of maximaal 35 cycli bij afwezigheid van ziekteprogressie:
- *te starten op onderzoeksdag 15 voor proefpersonen in cohort Ia OF
- *te starten op onderzoeksdag 19 voor proefpersonen in cohort IIa en IIIa
- Een veiligheidsfollow-upbezoek na 30 dagen (+ 7 dagen) na de laatste dosis van elke in het protocol beschreven therapie.

Follow-up voor overleving en vastlegging van vervolgbehandelingen voor kanker vindt elke 12 weken ($\pm$ 28 dagen), gevolgd door veiligheidsfollow-upbezoeken voor blinatumomab tot aan 24 maanden na de laatste dosis pembrolizumab. Zie paragraaf 3 voor volledige details betreffende de opzet en escalatieregels.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Zie uitleg bij onderzoeksopzet

Inschatting van belasting en risico

Zie sectie E9 en E9a

Contactpersonen

Publiek

Amgen

Minervum 7061
Breda 4817 ZK
NL

Wetenschappelijk

Amgen

Minervum 7061
Breda 4817 ZK
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)

Voor dit onderzoek worden volwassen proefpersonen ingesloten met histologisch bevestigd diffuus grootcellig B-cellymfoom dat (een van onderstaande):

- ongevoelig is na ten minste één regime van systemische chemotherapie en / of gerichte therapie, en ongevoelig wordt gedefinieerd als progressieve of stabiele ziekte als de beste respons op het meest recente systemische chemotherapie regime of ziekteprogressie of terugval binnen 12 maanden na autologe stamceltransplantatie; bij gebruik van PET voor beoordeling, voor personen die ongevoelig zijn voor de ziekte en die radiotherapie hebben ontvangen, moet PET-positiviteit worden aangetoond ten minste 6 weken na de laatste dosis radiotherapie, of

- bij een eerste of een latere terugval indien ten minste twee systemische regimes hebben diagnose, of

- gerecidiveerd na autologe of allogene HSCT met een adequate orgaanfunctie behoudens transplantatietijd uitsluitingen zoals gespecificeerd in

Exclusiecriteria 208 en 209.

Voor een volledige lijst van inclusie criteria, zie Paragraaf 4.1 en Paragraaf 4.2

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Proefpersonen worden uitgesloten als zij het syndroom van Richter (DLBCL ontstaan uit

chronische lymfatische leukemie), primair mediastinaal B-cel lymfoom (PMBCL), een

voorgeschiedenis of aanwezigheid van klinisch relevante pathologie van het

centrale zenuwstelsel (CZS), zoals epilepsie, parese, afasie, beroerte, ernstig hersenletsel, dementie, ziekte van Parkinson, cerebellair lijden, organisch psychosyndroom of psychose, of aanwijzingen voor actieve, niet-besmettelijke pneumonitis of een geschiedenis van interstitiële longziekte hebben. Zie paragraaf 4.1 en paragraaf 4.2 voor een volledige lijst van geschiktheidscriteria.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Beëindigd

(Verwachte) startdatum: 03-03-2020

Aantal proefpersonen: 5

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: Blincyto

Generieke naam: Blinatumomab

Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: Keytruda

Generieke naam: pembrolizumab

Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-12-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-05-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-07-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-08-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-09-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-02-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-04-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-06-2020
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-06-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-01-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-02-2021
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	EUCTR2016-002191-27-NL
ClinicalTrials.gov	NCT03340766
CCMO	NL67477.078.18

Resultaten

Einddatum onderzoek: 08-01-2021

Datum resultaten gemeld: 22-02-2024

Datum eerste publicatie onderzoek

01-01-1900