

Een fase 3, gerandomiseerd, open-label, gecontroleerd, multicenter onderzoek van zandelisib (ME 401) in combinatie met rituximab versus standaard immuno-chemotherapie bij patiënten met gerecidiveerd indolent non-hodgkinlymfoom (iNHL)

Gepubliceerd: 12-04-2021 Laatste bijgewerkt: 17-01-2025

Dit onderzoek heeft als doel het testen van de hypothese dat zandelisib in combinatie met rituximab een beter profiel van klinische activiteit en risico/voordeel heeft, vergeleken met standaard 2e lijn immuno-chemotherapie (R-CHOP/R-B) bij...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Non-Hodgkin lymfomen, niet gespecificeerde histologie
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON51210

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Het COASTAL onderzoek

Aandoening

- Non-Hodgkin lymfomen, niet gespecificeerde histologie

Synoniemen aandoening

kanker vanuit de witte bloedlichaampjes, langzaam groeiende, Lymfeklierkanker.
Terugkerende

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: MEI Pharma Inc.

Overige ondersteuning: Farmaceutische Industrie: MEI Pharma;Inc.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Fase 3, Gerecidiveerd indolent non-hodgkinlymfoom (iNHL), Open label, Zandelisib

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

PFS zoals bepaald door de IRRC.

Secundaire uitkomstmaten

- Werkzaamheid: ORR en CRR zoals bepaald door de IRRC;
- OS;
- PRO - tijd tot verslechtering in het 9-item DRS-P subset van FlymSI-18;
- PRO-verandering ten opzichte van de baseline in de totale score voor de EQ-5D

bij specifieke onderzoeksbezoeken;

- tijdens de behandeling optredende AE*s, ernstige AE*s en afwijkende laboratoriumwaarden.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Indolente B-cellymfomen (NHL*s), waaronder folliculair lymfoom (FL) en marginalezonelymfoom (MZL), hebben over het algemeen een goede prognose en mediane overlevingspercentages langer dan 10 jaar, maar zijn niet te genezen met momenteel beschikbare therapeutische opties, met name voor diegenen met gevorderde stadia bij diagnose. Hoewel FL en MZL aanvankelijk op de behandeling

reageren, is hun natuurlijke geschiedenis gekenmerkt door remissies en recidieven. Hoewel de meeste recidieven over het algemeen met succes behandeld kunnen worden, vermindert de kwaliteit en de duur van remissies na verloop van tijd. Tot slot, deze lymfoom ontwikkelen tot refractaire ziekte of ondergaan transformatie in een agressief histologisch type met slechte prognose.

Therapeutische opties voor niet eerder behandelde FL en MZL omvatten anti-CD20-immunotherapie als monotherapie (meestal met rituximab (Rituxan®, MabThera® of biosimilar, [R]); in dit protocol, verwijst [R] hierna naar rituximab, d.w.z. Rituxan, MabThera of biosimilar); naar op anti-CD20 gebaseerde immuno-chemotherapie (meestal de combinatie van R met cyclofosfamide, hydroxydoxorubicine, vincristine en prednison (CHOP) aangeduid als R-CHOP, of het alkyliserend middel bendamustine (B) aangeduid als R-B). Andere chemotherapieregimes zijn ook aanvaardbaar in combinatie met een anti-CD20-antilichaam en de combinatie van R en lenalidomide (Revlimid® [L]) (R-L).

Voor patiënten met gerecidiveerde ziekte kan een vergelijkbare immuno-chemotherapie-aanpak worden gebruikt, met behulp van een chemotherapieregime dat niet eerder is toegediend. De combinaties van R-B toonde een hoge mate van objectieve respons van $\geq 90\%$, en mediane progressievrije overleving (progression-free survival, PFS) van 23-24 maanden. Combinatie van R en chemotherapie voor gerecidiveerde ziekte wordt in verband gebracht met een PFS van ongeveer 18 maanden. Resultaten voor respons variëren afhankelijk van de duur van eerdere respons, ziekte- en patiëntgerelateerde factoren. Echter, de ziekte zal onvermijdelijk recidiveren. Daarom zijn er actieve middelen met andere werkingsmechanismen dan cytotoxische chemotherapie nodig voor patiënten met gerecidiveerde ziekte. Bovendien, omdat de gemiddelde leeftijd van patiënten met FL en MZL bij recidief > 60 jaar is, moeten de nieuwe behandelingsopties goed worden verdragen en de toxiciteiten vermijden die doorgaans gemeld worden met chemotherapie.

Het is gebleken dat fosfoinositide 3-kinase (PI3K)-remmers, een nieuwe klasse geneesmiddelen voor B-cel-maligniteiten, actief is bij patiënten met FL en MZL, maar het voordeel van de behandeling wordt vaak beperkt door aan klasse geassocieerde toxiciteiten die mogelijk verband houden met immunologische stoornis, waaronder effecten op regulerende T-cellen. Deze toxiciteiten zijn vaak vertraagd en cumulatief van aard, en omvatten diarree en colitis, stomatitis, hepatitis (verhoging van transaminasen), infectieuze en niet-infectieuze pneumonitis.

Zandelisib (codenaam ME-401) is een oraal biologisch beschikbare PI3K δ -remmer met optimale farmacologische eigenschappen en hoge potentie, met een halfwaardetijd in plasma (t^*) van ongeveer 28 uur, wat een eenmaal daagse dosering staft. In een lopend fase 1b-onderzoek (ME-401-002) is zandelisib beoordeeld in een continu dagelijks doseringsschema (CS) en een intermitterend schema (IS), met zandelisib dagelijks gegeven voor 2 initiële cycli, gevolgd door 1 week behandeling, 3 weken geen behandeling bij elke daaropvolgende cyclus van 28 dagen. Uit voorlopige gegevens blijkt dat beide behandelingsschema's in verband zijn gebracht met een hoog en vergelijkbaar responspercentage bij proefpersonen met indolente B-cel-maligniteiten, terwijl

het IS leidde tot een significante vermindering van aan graad (Gr) 3 klasse gerelateerde bijwerkingen (adverse events, AE*s) vergeleken met CS. De incidentie van deze AE*s met respectievelijk het IS en het CS, waren: colitis/diarree (5% en 23%), uitslag/huidreactie (0% en 8%), stomatitis (0% tot 3%), AST-/ALT-verhoging (2% en 8%), longontsteking/infectieuze pneumonitis (2% en 10,0%). Met IS-dosering werden deze Gr 3 AE*s niet gemeld na cyclus 3, wanneer zandelisib wordt toegediend gedurende 1 week per cyclus, terwijl er een voortdurende toename van het cumulatieve risico van Gr 3 AE*s is in de CS-groep.

In 36 proefpersonen met FL in de IS-groep bedroeg het totale responspercentage (overall response rate, ORR) 83% (76% in de monotherapiegroep, 89% in zandelisib in combinatie met rituximab) en de mediane duur van de respons werd niet bereikt met een mediane follow-up van 13,2 maanden (15,4 maanden voor monotherapie en 12,8 maanden in combinatie met rituximab). De ORR in 9 proefpersonen met CLL/SLL bedroeg 89% (100% monotherapie en 83% combinatietherapie met rituximab) en 100% in 4 proefpersonen met MZL (allen ingeschreven in de rituximab-combinatiegroep). Behandeling op IS bleek goed verdragen te worden, met weinig proefpersonen met aan Gr 3 klasse gerelateerde AE*s. Degenen die onderbrekingen in de behandeling hadden, werden met succes opnieuw uitgedaagd met zandelisib-behandeling.

Tot op heden zijn meer dan 150 proefpersonen behandeld met zandelisib als monotherapie of in combinatie met andere middelen. Zandelisib-monotherapie wordt beoordeeld in een globaal fase 2-onderzoek bij proefpersonen met FL die 2 voorafgaande behandelingslijnen hebben ontvangen. IS-dosering wordt beoordeeld bij alle klinische onderzoeken met zandelisib.

Doel van het onderzoek

Dit onderzoek heeft als doel het testen van de hypothese dat zandelisib in combinatie met rituximab een beter profiel van klinische activiteit en risico/voordeel heeft, vergeleken met standaard 2e lijn immuno-chemotherapie (R-CHOP/R-B) bij proefpersonen met gerecidiveerd FL of MZL.

Primaire doelstelling

- Het aantonen dat zandelisib in combinatie met R superieur is aan standaard immuno-chemotherapie in het verlengen van PFS zoals bepaald door de onafhankelijke toetsingscommissie voor respons (Independent Response Review Committee, IRRC) bij eerder behandelde proefpersonen met folliculair en marginalezonelymfoom.

Secundaire doelstellingen

- Tijd tot de volgende anti-lymfoombehandeling (TTNT)
- PFS bij volgende anti-lymfoombehandeling (PFS2)
- het vergelijken van zandelisib + R met standaard immuno-chemotherapie op basis van ORR en volledig responspercentage (complete response rate, CRR) zoals bepaald door de IRRC;
- het vergelijken van zandelisib + R met standaard immuno-chemotherapie op

basis van totale overleving (overall survival, OS);

- het evalueren van de beoordeling met FlymSI-18 van het door de patiënt gemeld resultaat (Patient Reported Outcome, PRO);
- het beoordelen van PRO met EuroQol met 5 dimensies 3 Level (EQ-5D-3L);
- het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van zandelisib in combinatie met R.

Verkennde doelstellingen

Het beoordelen van

- Werkzaamheid:
 - o PFS, CRR en ORR, zoals bepaald door de onderzoeker;
 - o ORR in week 24 door de onderzoeker en door de IRRC;
 - o Duur van response (Duration of response, DOR) door de onderzoeker en door de IRRC;
 - o tijd tot progressie (Time to progression, TTP) door de onderzoeker en door de IRRC;
- Het karakteriseren van de relatie tussen blootstelling aan zandelisib in plasma met werkzaamheid en veiligheid.

Onderzoeksopzet

Dit is een open-label, gerandomiseerd, fase 3-onderzoek in twee groepen bij proefpersonen met gerecidiveerd of refractair FL en MZL, om de werkzaamheid en veiligheid van zandelisib in combinatie met rituximab te beoordelen in vergelijking met standaard immuno-chemotherapie (R-B of R-CHOP). Proefpersonen moeten gerecidiveerd zijn na ten minste één eerdere lijn van systemische immuno-chemotherapie. Eerdere behandeling moet een anti-CD20 monoklonaal antilichaam (mAb) met chemotherapie zoals B, CHOP, CVP, FND of soortgelijke regimes bevatten, of een anti-CD20 mAb met L.

Proefpersonen die voldoen aan de geschiktheidscriteria worden willekeurig in een verhouding van 1:1 toegewezen aan één van de behandelingsgroepen:

- Groep 1: R plus zandelisib.
- Groep 2: R plus chemotherapie (CHOP of B).

Proefpersonen worden gestratificeerd op basis van onderstaande criteria:

- eerdere behandeling: anti-CD20 mAb in combinatie met een chemotherapie regime of R-L die geen bendamustine bevatten vs. anti-CD20 mAb in combinatie met B;
- aantal eerdere behandelingen: 1 vs. > 1;
- NHL-histologie: FL vs. MZL;
- duur van het behandelingsvrije interval van de laatste op lymfoom gerichte behandeling: ≤ 24 maanden vs. > 24 maanden.

De onderzoeksbehandelingen worden toegediend zoals hierboven aangegeven. De behandeling zal op welk moment ook worden stopgezet in geval van ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit. Voor stopzetting van de behandeling voor welke reden dan ook, met inbegrip van ziekteprogressie, moet

de onderzoeker de redenen met de medische monitor van de sponsor of diens vertegenwoordiger bespreken.

De primaire analyse wordt gebaseerd op de beoordeling van de werkzaamheid door een IRRC. Het beheer van proefpersonen wordt gebaseerd op de beoordeling van de respons volgens de onderzoekers.

Tijdens het onderzoek wordt voortdurende controle van veiligheidsgegevens uitgevoerd door de sponsor en een onafhankelijke commissie voor gegevenscontrole (Data Monitoring Committee, DMC). Een onafhankelijke DMC controleert regelmatig de veiligheid en werkzaamheid van gegevens van alle proefpersonen voor het beoordelen van het voordeel/risico-profiel van de behandeling met zandelisib-rituximab. De DMC zal ten minste eenmaal per 3 maanden bijeenkomen, waarbij de eerste gegevensbeoordelingsvergadering plaatsvindt wanneer ongeveer 60 proefpersonen (~30 in elke arm) ten minste 1 behandelingscyclus hebben voltooid, of 6 maanden nadat de eerste proefpersoon is gedoseerd, afhankelijk van wat zich het eerst voordoet. Details van deze beoordeling worden beschreven in een afzonderlijk DMC-handvestdocument.

Het onderzoek bestaat uit de volgende perioden:

- geschiktheidsonderzoek;
- behandeling;
- follow-up (follow-up voor de werkzaamheid tot ziekteprogressie, follow-up voor de veiligheid en follow-up voor overleving).

Onderzoeksproduct en/of interventie

Onderzoeksbehandelingen Zandelisib: Toegediend in een cyclus van 28 dagen. De zandelisib-capsule moet eenmaal daags worden ingenomen op de doseringsdagen op ongeveer hetzelfde tijdstip in de ochtend op de nuchtere maag, op het volgende schema: 60 mg dagelijks gedurende de eerste twee cycli van de behandeling (56 dagen) gevolgd door: 60 mg gedurende de eerste 7 dagen gevolgd door 21 dagen zonder behandeling in elke daaropvolgende 28-daagse cyclus, gedefinieerd als het IS. Rituximab: R is toegediend via intraveneuze infusie volgens institutionele normen; • R 375 mg/m² lichaamsoppervlak op dag (D)1, D8, D15 en D22 van cyclus (C)1 en dan op D1 van C3, C4, C5 en C6, voor in totaal 8 dosissen in 6 cycli. Dosering van immuno-chemotherapie (C1-C6): R-B wordt als volgt toegediend in een cyclus van 28 dagen: • R intraveneus (i.v.) 375 mg/m² lichaamsoppervlak op D1; • B i.v. 90 mg/m² lichaamsoppervlak op D1 en D2. R-CHOP wordt als volgt toegediend in een cyclus van 21 dagen: • R i.v. 375 mg/m² lichaamsoppervlak op D1; • cyclofosfamide i.v. 750 mg/m² lichaamsoppervlak op D1; • doxorubicine i.v. 50 mg/m² lichaamsoppervlak op D1; • vincristine i.v. 1,4 mg/m² lichaamsoppervlak (maximale dosis 2 mg) op D1; • prednison 100 mg per dag oraal (PO) van D1 tot D5. Het chemotherapieregime toegediend tijdens de studie moet anders zijn dan wat gebruikt werd als eerdere behandelingslijn. • Proefpersonen die B met anti-CD20-antilichaam (R of obinutuzumab [O]) ontvingen als een eerdere behandelingslijn, worden toegewezen aan R CHOP indien gerandomiseerd voor de R chemotherapie behandelingsgroep. • Proefpersonen die CHOP of een ander chemotherapieregime (bijv. cyclofosfamide, vincristine, prednison [CVP], fludarabine, +

mitoxantrone + dexamethason [FND]) ontvingen, met eerder anti-CD20-antilichaam (R of O) of R-L, zullen worden toegewezen aan R-B indien gerandomiseerd naar de R-chemotherapiegroep.

Inschatting van belasting en risico

Deelnemers kunnen de bijwerkingen en ongemakken ervaren zoals hieronder beschreven en in de bijlage. D van het patiënteninformatieformulier

- Er kan enig ongemak zijn van de metingen tijdens het onderzoek.
- Deelname aan het onderzoek kost de deelnemer extra tijd.
- De deelnemer zal vaker naar het ziekenhuis moeten komen
- De deelnemer dient zich te houden aan de studieovereenkomsten.
- De deelnemer dient zich te houden aan strikte regels voor het innemen van geneesmiddelen.
- De vragenlijsten kunnen confronterend zijn
- De deelnemer wordt blootgesteld aan 83-133 mSv straling in het eerste jaar, 33-63 mSv in het tweede jaar en 22-42 mSv voor elk jaar daaropvolgend. Als MUGA-scan wordt gebruikt, wordt de deelnemer blootgesteld aan een extra stralingsdosis van 7-8 mSv

De volgende bijwerkingen van het studiegeneesmiddel komen vaak voor (bij 10% of meer): (Alleen van toepassing op deelnemers aan groep 1)

- Diarree (losse ontlasting) en colitis (ontsteking van de dikke darm).
- Buikpijn (maagpijn) en constipatie.
- Verminderde eetlust.
- Gastro-oesofageale reflux (brandend maagzuur, zure reflux).
- Verstopte neus, natte hoest, infectie van de bovenste luchtwegen.
- Huiduitslag en huidreacties.
- Misselijkheid.
- Vermoeidheid.
- Hoesten.
- Oedeem perifeer (Zwellen van benen).
- Stomatitis (inflammatie van de mond en lippen).
- Hepatitis (inflammatie van de lever) zoals weerspiegeld door verhoogde leverenzymen in laboratoriummetingen.
- Pneumonitis (inflammatie van de longen) en longontsteking (ontsteking van de longen veroorzaakt door een infectie).
- Neutropenie (een reductie van bepaalde witte bloedcellen die door het lichaam circuleren).
- Bloedcreatinine verhoogd (decreased nierfunctie).
- Trombocytopenie (een vermindering van bloedplaatjes/trombocyten [bloedplaatjes die reageren op bloedingen door bloedvatletsel door samen te klonteren en een bloedstolsel te vormen] dat door het lichaam circuleert).
- Pyrexie (verhoogde verhoogde temperatuur, koorts).

Voor deelnemers in groep 1 kan de behandeling een effectievere, veiligere en minder toxische optie zijn in vergelijking met de standaardbehandeling, maar

ook deelnemers aan groep 1 kunnen helemaal geen direct voordeel krijgen

Contactpersonen

Publiek

MEI Pharma Inc.

1145 El Camino Real Suite 250
San Diego CA 92130
US

Wetenschappelijk

MEI Pharma Inc.

1145 El Camino Real Suite 250
San Diego CA 92130
US

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Mannelijke of vrouwelijke proefpersonen $\geq$ 18 jaar oud op het moment van ondertekening van het formulier voor geïnformeerde toestemming.
2. Histologisch bevestigde diagnose van CD20-positieve iNHL met histologisch subtype beperkt tot:
 - a. FL Gr 1, Gr 2 of Gr 3a;

b. MZL (van de milt, nodaal of extra-nodaal).

[Er moet ter bevestiging van de diagnose tijdens de procedures van het geschiktheidsonderzoek een histopatologisch rapport beschikbaar zijn.]

3. Proefpersonen met gerecidiveerde of refractaire ziekte die ≥ 1 voorafgaande behandelingslijn hebben ontvangen die een anti-CD20-antilichaam in combinatie met cytotoxische chemotherapie of L moesten bevatten, met of zonder daaropvolgende onderhoudsbehandeling. [Een behandelingslijn wordt als volgt gedefinieerd: minimaal 2 opeenvolgende cycli immuno-chemotherapie of R-L, ten minste 4 dosissen behandeling met anti-CD20 mAb (R) als monotherapie, minimaal 2 opeenvolgende cycli behandeling met een onderzoeksmiddel. Onderhoudstherapie na een inductiebehandeling (bijv. R-onderhoud) wordt beschouwd als dezelfde behandelingslijn]. [Zie Exclusiecriteria nr. 2 voor verdere verduidelijking].

Gerecidiveerde of refractaire ziekte gedefinieerd als:

- gerecidiveerde ziekte: ziekteprogressie na een respons (volledige respons [complete response, CR] of gedeeltelijke respons [partial response, PR]) die ≥ 6 maanden aanhoudt;
- refractaire ziekte: geen respons op de behandeling (geen CR of PR) of respons die < 6 maanden aanhoudt.

4. De proefpersonen moeten ten minste één meetbare tweedimensionale nodale laesie met een langste diameter van $> 1,5$ cm en/of een extranodale laesie met een langste diameter van $> 1,0$ cm hebben (die niet eerder is bestraald) volgens de Lugano-classificatie.

5. Adequate hematologische parameters tijdens het geschiktheidsonderzoek, tenzij de abnormale waarden het gevolg zijn van ziekte volgens de beoordeling van de onderzoeker:

- absoluut aantal neutrofielen (ANC) $\geq 1,0 \times 10^9/l$ ($\geq 1.000/mm^3$);
- aantal bloedplaatjes $\geq 75,0 \times 10^9/l$ ($\geq 75.000/mm^3$);
- hemoglobine ≥ 9 g/dl.

6. Adequate nier- en leverfunctie volgens het lokaal laboratoriumreferentiebereik tijdens het geschiktheidsonderzoek, als volgt:

- aspartaataminotransferase (AST)/alanine-aminotransferase (ALT) en $\leq 1,5$ x bovenlimiet van de normaalwaarde (upper limit of normal, ULN);
- totale bilirubine $\leq 2,0 \times$ ULN of $\leq 3 \times$ ULN voor proefpersonen met het syndroom van Gilbert Meulengracht;
- geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) > 50 ml/min met gebruikmaking van de Cockcroft-Gault-vergelijking (Bijlage 2).

7. Gecorrigeerd QT-interval volgens de Fridericia-formule (QTcF) ≤ 450 ms; proefpersonen met QTc > 450 msec maar < 480 msec mogen ingeschreven worden mits de QTc-verlenging wordt veroorzaakt door een rechterbundeltakblok (RBTB), linkerbundeltakblok (LBTB) of pacemaker en door een cardioloog bevestigd is als stabiel.

8. Linkerventrikel-ejectiefractie (LVEF) $\geq 45\%$ zoals gemeten aan de hand van een echocardiogram (ECHO) of een multi-gated acquisition scan. [Indien LVEF $< 45\%$ met ECHO, kan een herhaling van de meting worden uitgevoerd binnen de periode van het geschiktheidsonderzoek.]

9. Proefpersonen moeten welk eerdere systemische antikankerbehandeling dan ook ≥ 4 weken (of ≥ 5 keer de halfwaardetijd [t^*] van gebruikte behandeling

[inclusief experimentele behandeling], afhankelijk van welke langer is) of bestralingstherapie ≥ 2 weken vóór D1 van het onderzoek, en ≥ 3 maanden vóór D1 van het onderzoek voor behandeling met hoge dosissen met stamceltransplantatie, radio-immunotherapie en CAR T-cel therapie, hebben voltooid.

10. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) prestatiestatus 0-1.

11. Levensverwachting van ten minste 3 maanden.

12. Alle AE*s en laboratoriumtoxiciteiten in verband met eerdere behandeling moeten worden opgelost tot Gr ≤ 1 voorafgaand aan de start van de onderzoeksbehandeling (tenzij anders gespecificeerd in de geschiktheidscriteria).

13. Voor vrouwen die zwanger kunnen worden, een negatieve serum-zwangerschapstest met humaan choriongonadotrofine binnen 28 dagen na onderzoek D1 en een negatief resultaat (urine of serum) in onderzoek D1

14. De proefpersonen moeten overeenkomen om tijdens het klinische onderzoek geschikte anticonceptiemethoden te gebruiken (bijlage 3)

15. De proefpersoon is bereid en in staat om te voldoen aan alle geplande bezoeken, behandelplannen, laboratoriumtests en andere studieprocedures

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Exclusiecriteria:

1. Histologisch bevestigde diagnose van FL Gr 3b of getransformeerde ziekte:

- Voor proefpersonen met klinische tekenen van snelle ziekteprogressie (bijv. aanzienlijke B-symptomen) en laboratorium of radiografische indicatie (bijv. hoog lactaatdehydrogenaseniveau of gestandaardiseerde opnamewaarde met PET), is een verse biopsie aanbevolen voor het uitsluiten van getransformeerde ziekte.

2. Proefpersonen die zowel R/O-B en R/O-CHOP (of ander regime dat anthracycline bevat) als eerdere behandelingslijn ontvingen, en degenen die alleen behandeling met anti-CD20 mAb als monotherapie als eerdere behandeling ontvingen.

3. Eerdere behandeling met PI3K-remmers.

4. Voortdurende of een voorgeschiedenis van geneesmiddelgeïnduceerde pneumonitis.

5. Bekende lymfomateuze betrokkenheid van het centrale zenuwstelsel.

6. Seropositief voor of actieve virale infectie met het hepatitis B-virus:

- HBsAg-positief
- HBsAg-negatief, anti-HBs-positief en/of anti-HB-positief en detecteerbaar viraal DNA met PCR

[Opmerking: Proefpersonen die HBsAg-negatief en viraal DNA PCR-negatief zijn, komen in aanmerking. Deze proefpersonen moeten een profylactische behandeling voor hepatitis ontvangen volgens institutionele normen.]

7. Bekend seropositief voor of actieve virale infectie met het hepatitis

C-virus:

- proefpersonen met positieve hepatitis C-virus (HCV)-antilichamen komen in

aanmerking met een negatieve PCR-test voor HCV.

8. Bekend seropositief voor of actieve en ongecontroleerde infectie met het humaan immunodeficiency virus (HIV), of met het verworven immunodeficiëntiesyndroom (AIDS), of die momenteel medicijnen gebruikt voor HIV die gecontra-indiceerd zijn voor gelijktijdig gebruik in deze studie.

9. Bekend seropositief voor of actieve infectie met humaan T-celleukemievirus type 1.

10. Welke niet-gecontroleerde klinisch significante ziekte dan ook waaronder, maar niet beperkt tot, actieve infectie waarvoor systemische antimicrobiële behandeling is vereist, hypertensie, angina, aritmieën of overige ongecontroleerde cardiovasculaire conditie, longziekte, autoimmune stoornis en urineweginfectie of-obstructie

11. Hypersensitiviteit of andere klinisch significante reactie op het onderzoeksgeneesmiddel of de inactieve ingrediënten ervan of op een andere therapie die in de studie wordt gebruikt.

12. Zware operatie binnen 4 weken voorafgaand aan D1 van het onderzoek (kleine chirurgische ingrepen, bijv. lymfeklierbiopsie, uitgevoerd binnen 1 dag of met een overnachting, zijn toegestaan).

13. Eerdere of gelijktijdige kanker die in primaire locatie of histologie verschilt van indolente B-cel NHL binnen 3 jaar vóór het begin van de onderzoeksbehandeling behalve voor curatief behandelde baarmoederhalskanker in situ, niet-melanome huidkanker en oppervlakkige blaastumoren (Ta [non-invasieve tumor], Tis [carcinoom in situ] en T1 [tumor dringt lamina propria binnen]) en asymptomatische gelokaliseerde prostaatkanker zonder de noodzaak voor systemische behandeling of die slechts hormonale behandeling vereisen en met het niveau van prostaatspecifiek antigeen binnen de normale waarden ≥ 12 maanden voorafgaand aan randomisatie.

14. Voorgeschiedenis van klinisch significante cardiovasculaire afwijkingen zoals congestief hartfalen (New York Heart Association (NYHA) classificatie $\geq$ II [NYHA 1994]), myocardinfarct binnen 6 maanden voorafgaand aan opname in het onderzoek.

15. Voorgeschiedenis van klinisch significante gastro-intestinale (GI) aandoeningen, met name:

- Bekende GI-aandoening die zou interfereren met het slikken of de orale absorptie of verdraagbaarheid van het onderzoeksgeneesmiddel.
- Reeds bestaand malabsorptiesyndroom of andere klinische situatie die van invloed kan zijn op orale absorptie.

16. Vrouwen die zwanger zijn; vrouwen die van plan zijn om borstvoeding te geven tijdens de onderzoeksbehandeling tot 90 dagen na beëindiging van de behandeling

17. Middelenmisbruik, medische, psychologische of sociale omstandigheden die de deelname van de proefpersoon aan het onderzoek of de evaluatie van de onderzoeksresultaten kunnen belemmeren.

18. Elke ziekte of medische aandoening die onstabiel is of de veiligheid van de proefpersonen en hun deelname aan het onderzoek in gevaar zou kunnen brengen. Onvermogen om geïnformeerde toestemmingsformulier te begrijpen en te ondertekenen.

19. Een levend virusvaccinatie gekregen binnen 28 dagen na de eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel (bijv. gele koortsvaccinatie)

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	31-01-2022
Aantal proefpersonen:	6
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Bendamustin Hikma
Generieke naam:	Bendamustine
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Nog onbekend
Generieke naam:	Zandelisib
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Prednison HEXAL
Generieke naam:	Prednison
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Truxima
Generieke naam:	Rituximab
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-04-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Isala Klinieken (Zwolle)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-06-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Isala Klinieken (Zwolle)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-12-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Isala Klinieken (Zwolle)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-01-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Isala Klinieken (Zwolle)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-07-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Isala Klinieken (Zwolle)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-07-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Isala Klinieken (Zwolle)

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	EUCTR2020-004199-16-NL
ClinicalTrials.gov	NCT04745832
CCMO	NL76898.075.21

Resultaten

Einddatum onderzoek:	20-03-2023
Datum resultaten gemeld:	12-05-2023
Totaal aantal deelnemers:	1

Samenvatting resultaten

Trial ended prematurely

Datum eerste publicatie onderzoek

28-04-2023