

# Een fase 1/2, open-label, multicentrisch onderzoek ter beoordeling van de veiligheid en verdraagbaarheid van durvalumab (anti-PD-L1-antilichaam) als monotherapie en in combinatietherapie bij proefpersonen met lymfoom of chronische lymfatische leukemie (MEDI4736-NHL-001). De \*FUSION NHL 001\* studie.

Gepubliceerd: 21-01-2016 Laatste bijgewerkt: 17-04-2024

PRIMAIR: Onderdeel dosisbepaling (fase 1): Het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van durvalumab wanneer gegeven in combinatie met lenalidomide en rituximab; ibrutinib; of bendamustine en rituximab ter bepaling van de aanbevolen fase 2-...

|                             |                       |
|-----------------------------|-----------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO       |
| <b>Status</b>               | Werving gestart       |
| <b>Type aandoening</b>      | Leukemieën            |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Interventie onderzoek |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON53056

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

Celgene 0451/0182 (MEDI4736-NHL-001)

### Aandoening

- Leukemieën

- Non-Hodgkin lymfomen, niet gespecificeerde histologie

**Synoniemen aandoening**

leukemie, lymfeklierkanker

**Betreft onderzoek met**

Mensen

**Ondersteuning**

**Primaire sponsor:** Celgene Corporation

**Overige ondersteuning:** Celgene Coorporation

**Onderzoeksproduct en/of interventie**

**Trefwoord:** Chronische lymfatische leukemie, Durvalumab, Fase 1/2, Lymfoom

**Uitkomstmaten****Primaire uitkomstmaten**

Dosisbepaling (fase 1): Veiligheid

- Niet-getolereerde dosis ('non-tolerated dose' - NTD), maximaal getolereerde dosis (MTD) en aanbevolen fase 2-dosis (RP2D) bepaald op basis van de incidentie van DLT's die optreden tijdens de DLT-evaluatieperiode.
- Incidentie van tijdens de behandeling optredende bijwerkingen met gebruikmaking van de CTCAE-criteria V4.03 van het NCI, waaronder dosisbeperkende toxiciteiten (DLT's).

Dosisbevestiging (fase 1): Veiligheid

- Incidentie van tijdens de behandeling optredende bijwerkingen met gebruikmaking van de CTCAE-criteria V4.03 van het NCI.

Dosisuitbreiding (fase 2): Preliminaire werkzaamheid - Totaal responspercentage

('overall response rate' - ORR) op basis van de tumorspecifieke responscriteria:

- Responscriteria voor maligne lymfoom van de IWG (de Lugano-classificatie)

ORR (lymfoom): Gedeelte van de proefpersonen met de beste respons van partiële respons (PR) en complete respons (CR)

- Responscriteria voor CLL van de IWCLL

ORR (CLL): Gedeelte van de proefpersonen met de beste respons van CR, CR met onvolledig beenmergherstel (CRi), nodulaire PR (nPR), PR, PR met lymfocytose (PRL)

### **Secundaire uitkomstmaten**

Zie tabel 2 in het protocol (versie 06nov2015) onder sectie 2 'Study objectives and endpoints'

## **Toelichting onderzoek**

### **Achtergrond van het onderzoek**

Lymfoom/CLL omvat diverse histologische beelden. Verondersteld wordt dat durvalumab activiteit zal hebben bij diverse indicaties, wat gebaseerd is op het bekende expressiepatroon van PD-L1/PD-1, beschikbare preklinische gegevens en recente klinische gegevens waarbij nivolumab werd gebruikt (Ansell, 2015) of pembrolizumab (Moskowitz, 2014) bij recidiverend, refractair klassiek Hodgkin-lymfoom, alsook veelbelovende vroege gegevens van pidilizumab alléén of in combinatie met rituximab (Westin, 2014) bij respectievelijk diffuus grootcellig B-cellymfoom (DLBCL) en folliculair lymfoom (FL); ook nivolumab in monotherapie (Lesokhin, 2014) heeft antitumoractiviteit laten zien bij DLBCL, FL en T-cellymfomen.

Geprogrammeerde celdood-1 ('programmed cell death-1' - PD-1) speelt een belangrijke rol bij de regulatie van de immuunrespons. De PD-1-receptor, in combinatie met de receptorliganden PD-L1 en PD-L2, reguleert het immuunsysteem in de eerste plaats door middel van het naar omlaag reguleren van signalen van de T-celreceptor. PD-L1, tot expressie gebracht op tumorcellen, bindt aan PD-1 op T-cellen, wat leidt tot regulatie naar omlaag van T-celactiviteit waardoor tumorcellen de immuunrespons kunnen omzeilen.

In dit huidige onderzoek zal een gevarieerde groep lymfoomhistologieën (bv. R/R

CLL en B-NHL) worden geëvalueerd bij zowel therapiegroepen die durvalumab in monotherapie krijgen als durvalumab in combinatietherapie in een poging om dosisbepaling uit te voeren/dosisveiligheid vast te stellen, maar ook om te proberen vast te stellen welke lymfoomhistologie en behandelingsgroepen de sterkste antitumorsignalen laten zien die zullen leiden tot aanvullende klinische onderzoeken.

## **Doel van het onderzoek**

### **PRIMAIR:**

#### Onderdeel dosisbepaling (fase 1):

Het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van durvalumab wanneer gegeven in combinatie met lenalidomide en rituximab; ibrutinib; of bendamustine en rituximab ter bepaling van de aanbevolen fase 2-doses ('recommended Phase 2 doses' - RP2D's) van iedere combinatie.

#### Onderdeel dosisbevestiging (fase 1):

Het beoordelen van de veiligheid van durvalumab als monotherapie en wanneer gegeven in combinatie met lenalidomide en rituximab; ibrutinib; of bendamustine en rituximab in de RP2D.

#### Onderdeel dosisuitbreiding (fase 2):

Het evalueren van de preliminaire werkzaamheid van durvalumab wanneer gegeven in combinatie met lenalidomide en rituximab; ibrutinib; of bendamustine en rituximab bij proefpersonen met lymfoom of CLL.

### **SECUNDAIR:**

#### Onderdelen dosisbepaling en -bevestiging (fase 1):

Het uitvoeren van een preliminaire beoordeling van de antitumoractiviteit van durvalumab als monotherapie en wanneer gegeven in combinatie met lenalidomide en rituximab; ibrutinib; of bendamustine en rituximab bij proefpersonen met lymfoom of CLL.

#### Onderdeel dosisuitbreiding (fase 2):

Het beoordelen van de veiligheid van durvalumab wanneer gegeven in combinatie met lenalidomide en rituximab; ibrutinib; of bendamustine en rituximab bij proefpersonen met lymfoom of CLL.

#### Alle onderdelen (fase 1/2)

Het karakteriseren van de farmacokinetiek ('pharmacokinetics' - PK) van durvalumab als monotherapie en wanneer gegeven in combinatie.

Het karakteriseren van de PK van lenalidomide en ibrutinib wanneer gegeven in combinatie met durvalumab.

Het bepalen van de farmacodynamische ('pharmacodynamic' - Pd) effecten van durvalumab als monotherapie .

### **VERKENNEND:**

Het bestuderen van populatie-PK-analyses waaronder de mogelijke invloed van intrinsieke en extrinsieke factoren op de blootstelling aan durvalumab.

Het bepalen van de immunogeniciteit van durvalumab als monotherapie en wanneer gegeven in combinatie.

Het bestuderen van de PK/Pd-relatie en het bestuderen van farmacodynamische mechanistische biomarkers voor durvalumab en andere combinatiemiddelen in het onderzoek.

Het bestuderen van moleculaire markers van het gastheerimmuunsysteem en van tumoren die voorspellend zijn voor een respons op durvalumab en andere middelen, wanneer gegeven in combinatie.

Het bestuderen van minimale restziekte ('minimal residual disease' - MRD) en de correlatie ervan met het klinische resultaat.

Het onderzoeken van het abscopale effect (dwz immuun-gemedieerde tumorrespons buiten het stralingsveld) van betrokken veldstraling wanneer deze wordt gegeven in combinatie met durvalumab.

## **Onderzoeksopzet**

Dit is een multicentrisch, open-label fase 1/2-onderzoek voor het beoordelen van de veiligheid, verdraagbaarheid, PK, Pd en preliminaire werkzaamheid van durvalumab als monotherapie en wanneer gegeven in combinatie bij geselecteerde subtypen van R/R lymfoom of R/R CLL.

Het onderzoek zal bestaan uit 3 onderdelen: dosisbepaling, dosisbevestiging en dosisuitbreiding. Er zullen vier behandelingsgroepen worden onderzocht:

- Groep A (durvalumab en lenalidomide ± rituximab); geen nieuwe patienten worden geïnccludeerd in deze groep.
- Groep B (durvalumab en ibrutinib);
- Groep C (durvalumab en rituximab ± bendamustine); en
- Groep D (durvalumab in monotherapie).

Het onderzoek zal beginnen met drie dosisbepalingscohorten (groep A, B en C) en één dosisbevestigingscohort (groep D). Alle 4 de behandelingsgroepen zullen bij de aanvang van het onderzoek open zijn voor inschrijving. Zie de figuur 2 in de sectie 3 'Overall study design' van het protocol voor de algemene onderzoeksopzet en de tabel 3 voor de in aanmerking komende histologische beelden.

## **Onderzoeksproduct en/of interventie**

Onderzoeksbehandelingen Proefpersonen zullen op basis van hun geschiktheid gebaseerd op de keuze van de hoofdonderzoeker, eerdere antilymfoom-/CLL-therapie en plaatsbeschikbaarheid worden toegewezen aan 1 van de 4 behandelingsgroepen. Gedurende iedere behandelingscyclus van 28 dagen zullen proefpersonen durvalumab (intraveneuze [i.v.]-infusie krijgen op dag 1 van cyclus 1 tot en met 13 in een vaste dosis van 1.500 mg eenmaal in de 4 weken, in combinatie met:

- Groep A: Lenalidomide oraal (PO) eenmaal

daags op dag 1 tot en met 21 van iedere cyclus gedurende 12 maanden (cyclus 1 tot en met 13) bij histologische beelden van indolent lymfoom (bv. folliculair lymfoom [FL] of marginale zone-lymfoom [MZL]), of tot ziekteprogressie bij histologische beelden van agressief lymfoom (bv. diffuus grootcellig B-cellymfoom [DLBCL]) ± rituximab (i.v.) infusie: Onder protocol amendement 2: geen nieuwe patienten worden geïnccludeerd in deze groep. - Rituximab Schema 1 (doseringsniveaus 2 en -1B): op dagen 2, 8, 15 en 22 van cyclus 1 en op dag 1 van cycli 2 t / m 5 of - Rituximab Schema 2 (doseringsniveaus -2 en -3): op dag 2 van cyclus 1 en op dag 1 Van cycli 2 tot en met 8 • Groep B: Ibrutinib (PO) continu, eenmaal daags tot ziekteprogressie. • Groep C: Rituximab (i.v.) infusie op dag 2 van cycli 1 tot en met 6 ± bendamustine (i.v.)-infusie op dag 1 en 2 van cyclus 1 tot en met 6. Bendamustine kan na 4 cycli worden stopgezet als de proefpersoon cumulatieve toxiciteit gerelateerd aan bendamustine ondervindt en er geen klinische aanwijzingen zijn voor een gunstige baten-/risicoverhouding voor voortzetting van de bendamustinebehandeling volgens het medische oordeel van de onderzoeker. • Groep D: Durvalumab-monotherapiegroep. Ten tijde van ziekteprogressie kan de onderzoeker onderzoeksbehandelingen toevoegen die eerder in dit protocol zijn onderzocht met durvalumab (d.w.z. lenalidomide ± rituximab; bendamustine ± rituximab; rituximab of ibrutinib), zodra een verdraagbaar dosisniveau is bevestigd voor die combinatie, of proefpersonen kunnen betrokken gebied-bestraling bij een enkelvoudige betrokken nodale plaats krijgen (d.w.z. voor het evalueren van een systemisch abscopaal antitumoreffect) als ze voldoen aan de gedefinieerde criteria in rubriek 3.1.2 van het protocol. Voorafgaand aan toevoeging van een andere therapie aan durvalumab moet de onderzoeker de medische monitor van de sponsor raadplegen.

## **Inschatting van belasting en risico**

Het veiligheidsprofiel van MEDI4736 wordt samengevat in de context van AESI's die invloed kunnen hebben op het risico-/batenevenwicht van MEDI4736. De kans dat deze voorvallen optreden met het gebruik van MEDI4736 wordt voortdurend gekarakteriseerd op basis van de algemene sterkte van de aanwijzingen, van grootste tot minste, klinische gegevens, niet-klinische gegevens en effecten van de farmacologische klasse /werkingsmechanisme. Klinisch significante risico's van belang omvatten immuungemedieerde reacties en hun geassocieerde tekenen en symptomen, risico's als gevolg van immunogeniciteit en andere mogelijke risico's.

Zie sectie E9 voor meer informatie.

## **Contactpersonen**

### **Publiek**

Celgene Corporation

Rue des Moulins 4  
Couvet 2108  
CH

## Wetenschappelijk

Celgene Corporation

Rue des Moulins 4  
Couvet 2108  
CH

## 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)

#### VAN TOEPASSING op ALLE BEHANDELINGSGROEPEN

1. Proefpersoon is  $\geq 18$  jaar oud en  $\leq 80$  jaar oud ten tijde van ondertekening van het informatie- en toestemmingsformulier ('informed consent form' - ICF). Proefpersonen ouder dan 80 jaar mogen deelnemen als ze voldoen aan criteria vermeld in het protocol.
2. Proefpersoon moet een ICF begrijpen en vrijwillig ondertekenen voordat enige onderzoeksgerelateerde beoordelingen/procedures worden uitgevoerd.
3. Proefpersoon is bereid en in staat om zich te houden aan het bezoekschema van het onderzoek en andere vereisten van het protocol.
4. Proefpersoon heeft histologisch bevestigde en gedocumenteerde geschikte histologische beelden, zoals vermeld in het protocol.
5. Proefpersoon is in het verleden behandeld met ten minste één systemische chemotherapie, immunotherapie of chemo-immunotherapie.
6. Proefpersoon met CLL/SLL van hoog risico wordt gedefinieerd aan de hand van de aanwezigheid van ten minste één van de volgende factoren:

- a. Complex karyotype;
  - b. del- (17p) afwijking;
  - c. Gemuteerd TP53;
  - d. Falen van Ibrutinib of andere BTK-remmers of een ontoereikende tumorrespons die minder is dan een partiële respons;
  - e. Recidiverende/progressieve ziekte binnen 6 maanden na het voltooien van zijn/haar laatste therapie welke onderzoeksmiddel kan bevatten.
7. Proefpersoon is bereid en in staat om biopsie te ondergaan:
- a. Proefpersoon met lymfoom is bereid en in staat om tumor-/lymfeknoopbiopsie (incisie-/excisiebiopsie of meerdere boornaaldbiopsieën) te ondergaan:
    - Tijdens de screeningsperiode,
    - Op elk moment tijdens cyclus 2 (sterk aanbevolen), and
    - Ten tijde van ziekteprogressie op basis van proefpersonen die een objectieve respons (CR/PR) op de onderzoeksbehandeling hebben bereikt.
  - b. Proefpersoon met CLL is bereid en in staat om tijdens de screenings- en behandelingsperioden een beenmergbiopsie te ondergaan.
- Materiaal afkomstig van een cytologische punctie is niet aanvaardbaar.
8. Proefpersoon die gedocumenteerde actieve recidiverende of refractaire ziekte heeft waarvoor therapeutische interventie vereist is.
9. Proefpersoon die meetbare ziekte heeft:
- a. Voor een proefpersoon met lymfoom: tweedimensionaal meetbare ziekte bij beeldvorming van de dwarsdoorsnede met behulp van computertomografie (CT), met ten minste één nodale of extranodale laesie  $\geq 2,0$  cm in de langste dimensie. Opmerking: een eerder bestraalde laesie is niet geschikt om als een meetbare doellaesie.
  - b. Voor een proefpersoon met CLL: heeft behandeling nodig zoals gedefinieerd aan de hand van de richtsnoeren voor de diagnose en behandeling van CLL van de IWCLL (Appendix I van het protocol).
- Proefpersoon die een performansstatus van 0, 1 of 2 heeft op de Eastern Cooperative Oncology Group- (ECOG) schaal.
10. Proefpersoon die een levensverwachting van meer dan 6 maanden heeft.
11. Proefpersoon die voldoet aan de vereisten van laboratoriumonderzoek zoals vermeld in tabel 6 van het protocol:
12. Een vrouwelijke proefpersoon die zwanger kan worden (FCBP ) en die seksueel actief is met een man, moet:
- a. Voorafgaand aan de start van elke IP-therapie 2 negatieve resultaten van zwangerschapstests hebben, zoals geverifieerd door de onderzoeker. Ze moeten instemmen met voortdurende zwangerschapstests tijdens het verloop van het onderzoek en na de laatste dosis van een IP. Dit geldt ook als de proefpersoon ware onthouding van heteroseksueel contact toepast.
  - b. Effectieve anticonceptiemethoden (1 zeer effectieve en 1 aanvullende effectieve barrièremethode) gebruiken vanaf 28 dagen vóór het beginnen met durvalumab, en moet instemmen met het blijven gebruiken van dergelijke voorzorgsmaatregelen tijdens behandeling met durvalumab (inclusief dosisonderbrekingen) tot 90 dagen na de laatste dosis durvalumab. Stoppen met anticonceptie na dit moment dient met een verantwoordelijke arts te worden besproken. , Hieronder volgen voorbeelden van zeer effectieve en aanvullende

effectieve anticonceptiemethoden:

- Zeer effectieve methoden (gedefinieerd als methoden die resulteren in een laag faalpercentage [d.w.z. minder dan 1% per jaar] wanneer consequent en op de juiste manier gebruikt):

(i) Spiraaltje. Zie protocol sectie 8.2

(ii) Hormonaal (anticonceptiepillen, injecties, implantaten). Zie protocol voor additionele informatie

(iii) Tubaligatie

(iv) Vasectomie van de partner

- Aanvullende effectieve methoden:

(i) Condoom voor mannen

(ii) Pessarium

(iii) Baarmoederhalskapje

Implantaten en levonorgestrel-afgeevende intra-uterine systemen zijn geassocieerd met een verhoogd risico op infectie op het moment van inname en onregelmatige vaginale bloedingen. Profylactische antibiotica dienen vooral te worden overwogen bij patiënten met neutropenie., c. Instemmen met het zich onthouden van het geven van borstvoeding tijdens deelname aan het onderzoek tot ten minste 90 dagen na de laatste dosis durvalumab.

d. Afzien van eiceldonatie tijdens de behandeling met durvalumab tot ten minste 90 dagen na de laatste dosis durvalumab.

13. Een mannelijke proefpersoon die seksueel actief is met een vrouwelijke partner die zwanger kan worden, moet:

a. Een condoom voor mannen plus spermicide gebruiken (zelfs als hij een geslaagde vasectomie heeft ondergaan) vanaf het begin van de toediening van durvalumab (cyclus 1, dag 1) tot en met 90 dagen na het krijgen van de laatste dosis durvalumab. Echte onthouding is alleen aanvaardbaar wanneer dit overeenkomt met de geprefereerde en gebruikelijke levensstijl van de niet-gesteriliseerde mannelijke proefpersoon.

b. Afzien van spermadonatie tijdens de behandeling met durvalumab tot ten minste 90 dagen na de laatste dosis durvalumab. , Zie het protocol voor inclusiecriteria specifiek voor de behandelarmen A,B en C.

## **Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)**

VAN TOEPASSING op ALLE BEHANDELINGSGROEPEN

1. Proefpersoon die heeft bekende of vermoedelijke centraal zenuwstelsel (CZS)- of meningeale betrokkenheid bij lymfoom.

2. Proefpersoon die heeft andere lymfoomhistologieën die niet zijn vermeld in Tabel 3, Tabel 4 of Tabel 5 van het protocol.

a. Proefpersoon die heeft blastoïde varianten van MCL of MCL met blastoïde transformatie.

b. Uitsluitend onderdelen dosisbevestiging en/of -uitbreiding:

- Getransformeerd lymfoom of Richterse transformatie;

- DLBCL histologie anders dan: niet anders omschreven of T-cel / histiocyte rich
- 3. Proefpersoon die bij beenmergonderzoek een histopathologische bevinding heeft die overeenkomt met myelodysplastisch syndroom.
- 4. Proefpersoon die een significante medische aandoening, afwijkende laboratoriumwaarde of psychiatrische ziekte heeft die deelname van de proefpersoon aan het onderzoek zou verhinderen.
- 5. Proefpersoon die een aandoening heeft, inclusief de aanwezigheid van afwijkende laboratoriumwaarden, die voor de proefpersoon een onaanvaardbaar risico zou vormen als hij/zij aan het onderzoek zou deelnemen.
- 6. Proefpersoon die een aandoening heeft die het vermogen om gegevens uit het onderzoek te interpreteren verstoort.
- 7. Proefpersoon die een ongecontroleerde bijkomende ziekte heeft zoals vermeld in het protocol.
- 8. Proefpersoon die tegelijkertijd is ingeschreven in een ander klinisch onderzoek, tenzij in een follow-upperiode of in een observationeel onderzoek.
- 9. Proefpersoon die een gelijktijdige chemotherapie, immunotherapie, biologische of hormonale therapie voor de behandeling van kanker ondergaat.
- 10. Proefpersoon die gekregen hebben:
  - a) Een systemische antilymfocyt-/leukemietherapie, of hemopoëtische groeifactoren, bloed- of bloedplaatjestransfusies binnen 14 dagen vóór de eerste dosis onderzoeksmiddel (dat wil zeggen cyclus 1 dag 1) en/of
  - b) Een radioimmunotherapie binnen 3 maanden voor de eerste dosis IP (dat wil zeggen cyclus 1 dag 1).
- 11. Proefpersoon die nog niet verdwenen toxiciteiten van een eerdere antikankertherapie heeft, gedefinieerd als nog niet verdwenen tot NCI CTCAE v4.03  $\leq$  graad 1, met uitzondering van alopecia en de volgens de exclusiecriteria vermelde laboratoriumwaarden. Proefpersonen met onomkeerbare toxiciteit waarvan niet redelijkerwijs wordt verwacht dat deze wordt verergerd door durvalumab of andere onderzoeksbehandelingen (bv. gehoorverlies), kunnen na overleg met de medische monitor van de sponsor worden opgenomen.
- 12. Proefpersoon die een eerder mAb tegen PD-1 of PD-L1 heeft gekregen en/of eerder(e):
  - a. Alleen groep A: IMiD's (bv. lenalidomide, thalidomide);
  - b. Alleen groep B: ibrutinib of andere BTK-remmer;
  - c. Alleen groep C: bendamustine.
- 13. Proefpersoon die een voorgeschiedenis van orgaantransplantatie of allogene hemopoëtische stamceltransplantatie heeft.
- 14. Proefpersoon die gedurende de laatste week vóór de eerste dosis van het onderzoeksmiddel (op dag 1 van cyclus 1) corticosteroiden heeft gebruikt, tenzij toegediend in een dosis die equivalent is aan  $\leq$  10 mg/dag prednison. Zie protocol voor uitzonderingen.
- 15. Proefpersoon die binnen 30 dagen vóór de eerste dosis durvalumab een levend, verzwakt vaccin heeft gekregen (OPMERKING: Proefpersonen mogen, als deelnemers, tijdens het onderzoek en voor 12 maanden na de laatste dosis van rituximab of tot het herstel van B-cellen en gedurende 120 dagen na de laatste dosis durvalumab (afhankelijk wat langer duurt) geen levend vaccin krijgen).
- 16. Proefpersoon die binnen 28 dagen vóór de eerste dosis van het

onderzoeksmiddel een zware chirurgische procedure heeft ondergaan (zoals gedefinieerd door de onderzoeker), of nog herstelt van een eerdere operatie.

17. Proefpersoon die voorafgaand aan de eerste dosis durvalumab actieve gedocumenteerde auto-immuunziekte heeft.

18. Proefpersoon die een voorgeschiedenis van primaire immunodeficiëntie of tuberculose heeft.

19. Proefpersoon die bekende seropositiviteit voor of actieve infectie met humaan immunodeficiëntievirus (HIV) of hepatitis C-virus (HCV) heeft.

20. Proefpersoon die seropositief is voor of een actieve virale infectie heeft met hepatitis B-virus (HBV)

a. Het hepatitis B-oppervlakteantigeen (HbsAg) positief

b. Het hepatitis B-oppervlakteantigeen (HbsAg) negatief, het hepatitis B-kernantigeen (anti-HBc) positief, en een waarneembare viraal DNA.

21. Vrouwelijke proefpersoon die zwanger is, borstvoeding geeft of van plan is zwanger te worden tijdens deelname aan het onderzoek.

22. Proefpersoon die binnen 2 jaar voorafgaand aan ondertekening van het ICF een andere invasieve maligniteit heeft, behalve non-invasieve maligniteiten zoals baarmoederhalscarcinoom in situ, non-melanomateus carcinoom van de huid, ductaal carcinoom in situ van de borst, of een incidentele histologische bevinding van prostaatkanker (T1a of T1b met gebruikmaking van het TNM- [tumor, nodi, metastase] klinische stadiëringssysteem) dat/die operatief is genezen.

a. Alleen groep A: Proefpersoon die een voorgeschiedenis van andere maligniteiten heeft, tenzij de proefpersoon gedurende  $\geq 5$  jaar voorafgaand aan ondertekening van het ICF vrij van de ziekte is geweest.

Uitzonderingen: Voorgeschiedenis van eerder behandeld basaalcelcarcinoom van de huid, plaveiselcelcarcinoom van de huid en gerelateerde gelokaliseerde non-melanoomhuidkanker, carcinoom in situ van de baarmoederhals, carcinoom in situ van de borst, incidentele histologische bevinding van prostaatkanker (T1a of T1b met gebruikmaking van het TNM-klinische stadiëringssysteem).

23. Proefpersoon die een bekende allergie of overgevoeligheid voor de werkzame stof of een van de hulpstoffen, of voor andere gehumaniseerde mAb's heeft. , Zie het protocol voor exclusiecriteria specifiek voor de behandelarmen A,B en C.

## Onderzoeksopzet

### Opzet

|                  |                       |
|------------------|-----------------------|
| Fase onderzoek:  | 2                     |
| Type:            | Interventie onderzoek |
| Onderzoeksmodel: | Anders                |
| Toewijzing:      | Niet-gerandomiseerd   |

|           |                         |
|-----------|-------------------------|
| Blinding: | Open / niet geblindeerd |
| Controle: | Actieve controle groep  |
| Doel:     | Behandeling / therapie  |

## Deelname

|                         |                       |
|-------------------------|-----------------------|
| Nederland               |                       |
| Status:                 | Werving gestart       |
| (Verwachte) startdatum: | 25-01-2017            |
| Aantal proefpersonen:   | 15                    |
| Type:                   | Werkelijke startdatum |

## In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

|                 |                                                                   |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------|
| Soort:          | Geneesmiddel                                                      |
| Merknaam:       | Bendamustine                                                      |
| Generieke naam: | Levact 2.5 mg/ml powder for concentrate for solution for infusion |
| Soort:          | Geneesmiddel                                                      |
| Merknaam:       | Durvalumab                                                        |
| Generieke naam: | NA                                                                |
| Soort:          | Geneesmiddel                                                      |
| Merknaam:       | Ibrutinib                                                         |
| Generieke naam: | IMBRUVICA 140 mg hard capsules                                    |
| Registratie:    | Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering            |
| Soort:          | Geneesmiddel                                                      |
| Merknaam:       | Lenalidomide                                                      |
| Generieke naam: | Revlimid 15 mg hard capsules                                      |
| Registratie:    | Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering                  |
| Soort:          | Geneesmiddel                                                      |
| Merknaam:       | Lenalidomide                                                      |
| Generieke naam: | Revlimid 20 mg hard capsules                                      |
| Registratie:    | Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering                  |

## Ethische beoordeling

|                     |                                                                     |
|---------------------|---------------------------------------------------------------------|
| Goedgekeurd WMO     |                                                                     |
| Datum:              | 21-01-2016                                                          |
| Soort:              | Eerste indiening                                                    |
| Toetsingscommissie: | METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                     |
| Datum:              | 21-06-2016                                                          |
| Soort:              | Eerste indiening                                                    |
| Toetsingscommissie: | METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                     |
| Datum:              | 15-08-2016                                                          |
| Soort:              | Amendement                                                          |
| Toetsingscommissie: | METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                     |
| Datum:              | 09-09-2016                                                          |
| Soort:              | Amendement                                                          |
| Toetsingscommissie: | METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                     |
| Datum:              | 24-11-2016                                                          |
| Soort:              | Amendement                                                          |
| Toetsingscommissie: | METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                     |
| Datum:              | 15-12-2016                                                          |
| Soort:              | Amendement                                                          |
| Toetsingscommissie: | METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                     |
| Datum:              | 06-03-2017                                                          |
| Soort:              | Amendement                                                          |
| Toetsingscommissie: | METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                     |
| Datum:              | 13-03-2017                                                          |
| Soort:              | Amendement                                                          |

|                     |                                                                     |
|---------------------|---------------------------------------------------------------------|
| Toetsingscommissie: | METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                     |
| Datum:              | 30-03-2017                                                          |
| Soort:              | Amendement                                                          |
| Toetsingscommissie: | METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                     |
| Datum:              | 12-07-2017                                                          |
| Soort:              | Amendement                                                          |
| Toetsingscommissie: | METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                     |
| Datum:              | 28-07-2017                                                          |
| Soort:              | Amendement                                                          |
| Toetsingscommissie: | METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                     |
| Datum:              | 03-10-2017                                                          |
| Soort:              | Amendement                                                          |
| Toetsingscommissie: | METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                     |
| Datum:              | 06-10-2017                                                          |
| Soort:              | Amendement                                                          |
| Toetsingscommissie: | METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                     |
| Datum:              | 21-02-2018                                                          |
| Soort:              | Amendement                                                          |
| Toetsingscommissie: | METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                     |
| Datum:              | 20-03-2018                                                          |
| Soort:              | Amendement                                                          |
| Toetsingscommissie: | METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                     |

|                     |                                                                     |
|---------------------|---------------------------------------------------------------------|
| Datum:              | 10-07-2018                                                          |
| Soort:              | Amendement                                                          |
| Toetsingscommissie: | METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                     |
| Datum:              | 30-07-2018                                                          |
| Soort:              | Amendement                                                          |
| Toetsingscommissie: | METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                     |
| Datum:              | 12-02-2019                                                          |
| Soort:              | Amendement                                                          |
| Toetsingscommissie: | METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                     |
| Datum:              | 06-06-2019                                                          |
| Soort:              | Amendement                                                          |
| Toetsingscommissie: | METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                     |
| Datum:              | 15-07-2019                                                          |
| Soort:              | Amendement                                                          |
| Toetsingscommissie: | METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                     |
| Datum:              | 02-08-2019                                                          |
| Soort:              | Amendement                                                          |
| Toetsingscommissie: | METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                     |
| Datum:              | 11-12-2019                                                          |
| Soort:              | Amendement                                                          |
| Toetsingscommissie: | METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                     |
| Datum:              | 20-01-2020                                                          |
| Soort:              | Amendement                                                          |
| Toetsingscommissie: | METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam             |

(Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 01-04-2020

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: 05-08-2020

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 18-09-2020

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 22-12-2020

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 12-01-2021

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 06-01-2022

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 17-02-2022

|                           |                                                                     |
|---------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| Soort:                    | Amendement                                                          |
| Toetsingscommissie:       | METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam) |
| Goedgekeurd WMO<br>Datum: | 26-03-2022                                                          |
| Soort:                    | Amendement                                                          |
| Toetsingscommissie:       | METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam) |
| Goedgekeurd WMO<br>Datum: | 02-05-2022                                                          |
| 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  | EUCTR2015-003516-21-NL |
| CCMO     | NL55850.078.16         |

## Resultaten

Datum resultaten gemeld: 09-11-2023

**Datum eerste publicatie onderzoek**  
01-01-1900