

Een open-label, fase Ib, dosisescalatie-onderzoek naar de veiligheid en de farmacologie van het anti-CD40 monoklonale antilichaam SGN-40, toegediend in combinatie met bortezomib (Velcade®, PS-341) aan patiënten met gerecidiveerd of refractair multipel myeloom.

Gepubliceerd: 12-02-2008 Laatste bijgewerkt: 07-05-2024

De primaire doelen van het onderzoek zijn het vaststellen van de MTD (Maximaal Tolereerbare Dosis) van SGN-40 uit drie mogelijke dosisniveaus als die gecombineerd worden met een standaarddosis bortezomid en het vaststellen van de veiligheid en het...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Plasmacelneoplasmata
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON31502

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

GNE ACF4375g

Aandoening

- Plasmacelneoplasmata
- Plasmacelneoplasmata

Synoniemen aandoening

Ziekte van Kahler; Plasmacel woekering

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Genentech

Overige ondersteuning: Farmaceutische Industrie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: anti CD40, Multipel Myeloom, SGN-40, veiligheid

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

Optreden en aard van de DLT

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire onderzoeksvariabelen/uitkomstmaten:

- Optreden, aard en ernst van de ongewenste voorvallen tijdens de behandeling,

beoordeeld volgens de criteria van de NCI CTCAE v3.0

- Veranderingen in vitale functies, bevindingen bij lichamelijk onderzoek,

ECOG-score en klinisch laboratoriumonderzoek

- Aanvullende veiligheidsgegevens uit laboratoriumonderzoek, zoals de

immuunglobulinespiegels in het serum en immunogeniciteitsgegevens (HAHA)

Verkennde diagnostische eindpunten

- CD40 expressieniveaus in myeloomcellen in het beenmerg voor behandeling
- Genexpressieanalyse van myeloomcellen in het beenmerg voor behandeling
- Frequentie van polymorfieën in Fc* γ R DNA (optioneel)

Verkennde farmacodynamische eindpunten

- Veranderingen in de eigenschappen van B- en T-cellen, NK-cellen, monocyten en andere lymfocyten subsets
- Veranderingen in de concentraties van een aantal cytokines en chemokines in het perifere bloed

Eindpunten op het gebied van de werkzaamheid

- Objectieve respons, vastgesteld volgens de criteria van IMWG en EBMT/IBMTR
- Gebeurtenisvrije overleving, gedefinieerd als de tijd van dag 1 tot het eerste optreden van progressie, recidief of overlijden door alle oorzaken of het instellen van een nieuwe behandeling voor multipel myeloom
- Duur van de objectieve respons, gedefinieerd als het tijdsinterval tussen het eerste optreden van een gedocumenteerde objectieve respons en progressie van de ziekte, het instellen op een nieuwe behandeling voor multipel myeloom of overlijden door alle oorzaken
- Tijd tot aan een objectieve respons, gedefinieerd als het tijdsinterval tussen dag 1 en het eerste optreden van een gedocumenteerde objectieve respons

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

CD40 is een type I transmembraaneiwit van de superfamilie van tumornecrosereceptoren. CD40 komt tot expressie op cellen met een hoog proliferatief vermogen en speelt een belangrijke rol bij de proliferatie en differentiatie van B-cellen, de **isotype switching** van immuunglobulinen en de levensvatbaarheid van de cel. CD40 komt sterk tot expressie bij verschillende soorten hematologische maligniteiten van de B-cellen zoals multipel myeloom (MM). Omdat > 90% van de tumormonsters positief reageren, is CD40 een aantrekkelijk doelwit voor een kankerbehandeling gebaseerd op antilichamen. Multipel myeloom (MM) is een ongeneeslijke, maligne aandoening van de B-cellen met onbekende etiologie en wordt gekenmerkt door een ongecontroleerde groei van

monoklonale plasmacellen in het beenmerg en de aanwezigheid van monoklonaal immuunglobuline (M-eiwit of paraproteïne) in het serum en/of de urine, behalve bij de 1%-2% patiënten met niet-secretoir MM. MM gaat vaak gepaard met multiële osteolytische laesies, botpijn, hypercalcemie, anemie, nierinsufficiëntie en verhoogde vatbaarheid voor infecties.

MM vertegenwoordigt 1% van alle kankergevallen, met naar schatting 19.900 nieuwe gevallen van multipel myeloom in de VS in 2007, waarvan ongeveer 50% niet reageert op chemotherapie. Zonder behandeling is de levensverwachting minder dan 1 jaar, met behandeling ten minste 2 tot 3 jaar. De huidige behandelprogramma's hebben de kans op remissie en de overleving doen toenemen. Het gaat hierbij om hooggedoseerde chemotherapie gevolgd door autologe stamceltransplantatie, allogene transplantatie en doseringsschema's met recent goedgekeurde geneesmiddelen zoals thalidomide, bortezomib en lenalidomide. Ondanks deze vooruitgang overlijden alle MM-patiënten aan de ziekte. Nieuwe behandelstrategieën zijn nodig om de prognose van deze patiënten te verbeteren. SGN-40 is een gehumaniseerde IgG1-vorm van S2C6, een murine anti-humaan CD40 monoklonaal antilichaam dat is ontwikkeld door Seattle Genetics. Sinds 2004 wordt er klinisch fase-I-onderzoek verricht en vanaf 2006 ook fase-II-onderzoek. SGN-40 bindt zich aan CD40 dat tot expressie is gekomen op het celoppervlak en functioneert als partiële agonist in vitro. In MM- en NHL-cellijnen werd een aantal werkingsmechanismen van SGN-40 aangetoond, waaronder apoptose geïnduceerd door groeiremmende signalering, antilichaamafhankelijke cellulaire cytotoxiciteit en antilichaamafhankelijke cellulaire fagocytose.

Doel van het onderzoek

De primaire doelen van het onderzoek zijn het vaststellen van de MTD (Maximaal Tolereerbare Dosis) van SGN-40 uit drie mogelijke dosisniveaus als die gecombineerd worden met een standaarddosis bortezomid en het vaststellen van de veiligheid en het profiel van ongewenste voorvallen van een combinatie van SGN-40 en bortezomib.

Onderzoeksopzet

Het onderzoek wordt in twee delen uitgevoerd. Deel 1: dosisescalatie voor het vaststellen van de MTD, waarna een dosis voor het verdere onderzoek wordt gekozen; deel 2: uitbreiding van het cohort tot maximaal 20 MM-patiënten die behandeld worden met een vastgestelde dosis op of onder de MTD voor het bepalen van de veiligheid en het farmacokinetisch profiel en om een eerste inschatting te kunnen maken van de werkzaamheid tegen multipel myeloom.

De patiënten worden gedurende 2 tot 8 cycli (van 21 dagen) behandeld. Bij alle patiënten worden de volgende parameters beoordeeld: veiligheid, tumorrespons, farmacokinetische onderzoeksgegevens en gegevens uit correlatief biomarkeronderzoek. De patiënten die geen ziekteprogressie, maar ook geen respons hebben, worden gedurende maximaal 8 cycli behandeld. Na voltooiing van

de behandeling worden patiënten zonder ziekteprogressie gedurende 6 weken gecontroleerd op veiligheid, farmacokinetiek en ziektestatus in tweewekelijkse bezoeken aan het ziekenhuis. Daarna worden zij om de 6 weken gecontroleerd tot aan progressie van de ziekte, het instellen van een andere MM-behandeling of overlijden totdat alle patiënten * 52 weken aan het onderzoek hebben deelgenomen of hun deelname hebben gestaakt, als dat eerder gebeurt.

Deel 1: Dosisescalatie

In cohort 1 worden eerst 3 patiënten geïncludeerd. Als er voor dag 15 van cyclus 2 (d.w.z. 8 doses bortezomib en 6 doses SGN-40) geen dosisafhankelijke toxiciteit (Dose Limiting Toxicity; DLT) is opgetreden, wordt er begonnen met het opnemen van patiënten in het volgende cohort. Als er bij de eerste 3 patiënten 1 DLT optreedt, worden er 3 nieuwe patiënten in het cohort opgenomen die behandeld worden met dezelfde dosering. Als er onder de 6 patiënten in deze uitgebreide dosisgroep slechts 1 DLT wordt waargenomen, begint het volgende cohort. Als er op een van de dosisniveaus * 2 DLT*s optreden, wordt dat dosisniveau beschouwd als niet verdragen. Alle beslissingen over dosisescalatie en -de-escalatie worden genomen door de Medical Monitor en de onderzoekers. In een cohort kunnen extra patiënten worden opgenomen om de patiënten die zich voor dag 15/cyclus 2 terugtrekken (behalve voor DLT) te vervangen. Bij patiënten met DLT wordt de medicatietoediening gestaakt; zij krijgen in principe geen SGN-40 meer toegediend in combinatie met bortezomib. Als er echter bij hen een objectief klinisch resultaat wordt aangetoond en als de toxiciteit goed behandeld kan worden, kunnen de Medical Monitor en de regelgevende autoriteiten op individuele basis beslissen of de behandeling kan worden voortgezet.

Part 2: Uitgebreide dosiscohorten

Nadat de MTD is vastgesteld zal de Medical Monitor, na overleg met de onderzoekers en bestudering van alle beschikbare veiligheids- en farmacokinetische gegevens, een dosis op of onder de MTD kiezen voor het uitgebreide cohort dat wordt gevormd door opname van extra patiënten totdat er totaal 20 MM-patiënten met de gekozen dosis behandeld worden. Als geen van de dosiscohorten de behandeling voltooit met minder dan twee DLT*s en als er geen MTD kan worden vastgesteld, dan worden er geen extra patiënten geïncludeerd.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Toediening van SGN-40 en bortezomib volgens protocol

Inschatting van belasting en risico

Belasting van de proefpersonen ontstaat vooral door het infuus met SGN-40 en/of bortezomib op de dagen 1, 4, 8, 11, 15 (cyclus 1) of de dagen 1, 4, 8, 11 (cycli 2 - 8) en het afnemen van bloedmonsters voor onderzoek. Het risico is het optreden van anafylactische voorvallen.

De mogelijke ongewenste voorvallen bij deze medicatie zijn onder andere: cytokine-release syndroom (hoofdpijn met koorts en spierpijn bij de eerste dosis), asymptomatische verhoging van de transaminasen in de lever, conjunctivitis/ontsteking aan de ogen. Andere, ook mogelijk kankergerelateerde ongewenste voorvallen zijn onder andere: vermoeidheid, hoofdpijn, misselijkheid, koorts, diarree, pijn in de rug, anemie, rillingen, obstipatie, dyspnoe, verminderde eetlust, braken, hypercalcemie, hoesten, hypotensie, perifeer oedeem, trombocytopenie, oculaire hyperemie en uitslag. Voorvallen die geen of waarschijnlijk geen verband houden met SGN-40 zijn onder andere: progressie van de ziekte, nierinsufficiëntie en diepe veneuze trombose.

Contactpersonen

Publiek

Genentech

1 DNA Way
94080-4990 CA, South San Francisco
US

Wetenschappelijk

Genentech

1 DNA Way
94080-4990 CA, South San Francisco
US

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)

- Pathologisch vastgestelde diagnose van multipel myeloma, welke een terugval kent of niet reageert na behandeling met tenminste één in het verleden uitgevoerde systemische therapie (anders dan corticosteroïden monotherapie).
- Meetbare aandoening, als volgt gedefinieerd:
Serum M-proteïne ≤ 1 g/dL (10 g/L)
Urine M-proteïne 200 mg/24 uur urine collectieinzameling
Bijbehorende FLC waarden ≤ 10 mg/dL (≤ 100 mg/L, indien serum FLC ratio abnormaal is)
- Minimaal één voorafgaande systemische therapie, anders dan *single-agent* corticosteroïden.
- Patiënten uit de EU moeten in het verleden autologe beenmergtransplantatie gehad hebben of niet geschikt zijn bevonden voor transplantatie (opmerking: de noodzaak voor eerdere beenmergtransplantatie is gebaseerd op de goedgekeurde indicatie van bortezomib in de Europese Unie op het moment dat het protocol gefinaliseerd werd).
- Bij eerdere behandeling met Bortezomib; een klinische respons van elke duur of gestabiliseerde ziekte met een progressie vrije interval van ≥ 6 maanden vanaf de start van die therapie.
- Indien eerder met Bortezomib behandeld, moet er sprake zijn van volledig herstel van Bortezomib gerelateerde toxiciteit en het hebben van een perifere neuropathie score van Graad ≤ 1 , volgens NCI CTCAE v3.0.
- Indien van toepassing, voltooiing van autologe transplantatie ≥ 12 weken voorafgaand aan Dag 1.
- Stoppen van eerdere antikanker- of onderzoekstherapie ≥ 21 dagen voorafgaand aan de behandeling, of ≥ 90 dagen voorafgaand aan behandeling bij voorafgaande toediening van monoclonale antilichamen.
- ECOG performance status van 0 of 1 (zie Appendix F).
- Levensverwachting van > 3 maanden.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Voorafgaande behandeling met monoclonale antilichamen tegen CD40.
- Voorafgaande allogene beenmergtransplantatie
- Gelijktijdige systemische corticosteroïd therapie (met uitzondering van corticosteroïd therapie ≤ 20 mg/dag prednison of equivalent, gegeven voor behandeling van een ziekte anders dan lymfoma).
- Klinische laboratorium waarden bij screening:
ANC $< 1000/\mu\text{L}$
Bloedplaatjes telling $< 75,000/\mu\text{L}$
Totaal bilirubine > 1.6 mg/dL
AST of ALT groter dan de bovenste normaalwaarde (ULN)
Serum creatinine > 1.5 keer de bovenste normaalwaarde of berekende creatinine

uitscheiding < 50 mL/min

Hemoglobine < 9 g/dL (eventuele transfusie om dit niveau te handhaven of te overschrijden is toegestaan).

- Andere invasieve maligniteiten binnen 3 jaar voorafgaand aan Dag 1, met uitzondering van adequaat behandelde basaal cel- of squameus cel huidkanker; carcinoom in situ van de baarmoederhals, borst, of prostaat; of andere kanker waarvan de patiënt ³ 3 jaar ziektevrij is.
- Ernstige, niet-helende wond, ulcus of botfractuur.
- Klinisch significante hartaandoening (New York Heart Association, Klasse III of IV), inclusief bestaande aritmie, congestief hartfalen, of cardiomyopathie.
- Iedere contra-indicatie voor behandeling met bortezomib, inclusief hypersensitiviteit voor bortezomib, boor of mannitol.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blindering: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestart

(Verwachte) startdatum: 10-11-2008

Aantal proefpersonen: 26

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: Bortezomib

Generieke naam: Velcade

Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: SGN-40

Generieke naam: NA

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-02-2008
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-04-2008
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-07-2008
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-05-2009
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-10-2009
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-10-2009
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	EUCTR2007-006213-17-NL
CCMO	NL21130.029.08