

Een fase-I/II-onderzoek met brentuximab vedotin (SGN-35) bij kinderen met recidiverend of refractair systemisch anaplastisch grootcellig lymfoom of hodgkinlymfoom

Gepubliceerd: 12-01-2012 Laatste bijgewerkt: 30-04-2024

Primair • Beoordelen van het veiligheidsprofiel en vaststellen van de maximaal verdraagbare dosis en/of aanbevolen dosis brentuximab vedotin bij kinderen • Beoordelen van de farmacokinetiek van brentuximab vedotin • Bepalen van het totale...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON37406

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Brentuximab Vedotin (SGN-35)

Aandoening

- Hodgkin-lymfomen

Synoniemen aandoening

Anaplastisch grootcellig lymfoom (ALCL), Hodgkin lymfoom (HL)

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Millenium Pharmaceuticals

Overige ondersteuning: Millenium

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: brentuximab vedotin, Fasel/II, hodgkinlymfoom, systemisch anaplastisch grootcellig lymfoom

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- AE's, SAEs, beoordeling van klinische labwaarden, metingen van vitale kenmerken
- plasmaconcentraties van BV, totale therapeutische antilichaam en MMAE
- overall response rate (CR, PR) zoals bepaald door een IRF mbt PET, CT, en klinische evaluatie volgens de IWG gewijzigde responscriteria

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten

- Anti-therapeutische antilichamen (ATA) titer en neutraliserende ATA titer
- Totale respons (CR, PR), zoals bepaald door een onafhankelijke beoordeling faciliteit (IRF) met behulp van positron emissie tomografie (PET), computertomografie (CT), en klinische beoordeling, volgens de International Working Group (IWG) gewijzigde responscriteria
- De tijd tot progressie
- Tijd tot respons
- Duur van de respons
- Event-vrije overleving
- Progressie-vrije overleving

- Totale overleving
- bijwerkingen, ernstige bijwerkingen, een evaluatie van klinisch laboratorium waarden en vitale metingen

- Plasmaconcentraties van brentuximab vedotin, totale therapeutische antilichamen, en MMAE

- Anti-therapeutische antilichamen (ATA) titer en neutraliserende ATA titer

verkennende eindpunten

- Immuun reconstitutie (opsomming van het totaal aantal lymfocyten en lymfocyten subsets, totale immunoglobuline en IgG, IgM, IgA-niveau, het niveau van de antistoffen tegen tetanus, Hib, en polio serotypes) bij aanvang, einde van de behandeling, en 6 - en 12-maanden na de laatste dosis.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Klassiek hodgkinlymfoom (HL) wordt als histopathologisch gedefinieerd door de aanwezigheid van maligne Hodgkin-Reed-Sternberg-cellen (H/RS-cellen) tegen een achtergrond van ontstekingscellen. H/RS-cellen worden gekenmerkt door expressie van CD30, een tumormarker op het oppervlak en een celmembraaneiwit, behorend tot de superfamilie van receptoren van de tumornecrosefactor (TNF). HL komt voor bij patiënten in alle leeftijdsgroepen en vertegenwoordigt een bimodale distributie met pieken tussen 15 en 35 jaar en boven de leeftijd van 60. De mediane leeftijd bij de diagnose is 38 jaar bij volwassenen en 13,5 jaar in de pediatrie populatie. De ziekte komt zeer zelden voor bij kinderen jonger dan 4 jaar en komt zo goed als niet voor bij kinderen jonger dan 2 jaar. Het meest voorkomende teken is pijnloze cervicale lymfadenopathie (> 70%)(5) bij kinderen met HL, vaak met een fluctuerend verloop wat leidt tot een vertraging in de diagnose. Mediastinale tumoren komen vaak voor (bij ongeveer 60% van de pediatrie patiënten) en werden soms ontdekt na routine röntgenfoto's van de borst. Patiënten met mediastinale adenopathie kunnen ademhalings symptomen vertonen, zoals kortademigheid, pijn op de borst of

hoesten. Minder dan 5% vertoont een ziekte die zich beperkt tot de bovenste cervicale lymfklieren, boven het niveau van het tongbeen. Bij patiënten met HL komt uitgezaaide lymfadenopathie zelden voor.

Ongeveer 25% van de patiënten vertonen systemische B-symptomen (gedefinieerd volgens het Ann Arbor-systeem), gewoonlijk vermoeidheid, koorts, gewichtsverlies en nachtzweeten. Pruritus en intermitterende koorts wat gewoonlijk gepaard gaat met nachtelijk transpireren zijn klassieke symptomen van HL. De frequentie van deze symptomen neemt bij gevorderde stadia van de ziekte toe. Aan de hand van een nauwkeurige stadiëring en classificatie van het histologische subtype van de ziekte kunnen de meest gunstige behandelopties en de prognose worden bepaald. Het stadium van de ziekte wordt toegewezen volgens het Ann Arbor stadiëringssysteem met Cotswold-modificaties voor HL. Alle casussen worden onderverdeeld in subklassen waarmee de afwezigheid (A) of aanwezigheid (B) van systemische symptomen worden aangeduid. Bij pediatrische patiënten is de kans groter dan bij volwassenen dat ze een ziekte in stadium I/II vertonen en de kans is kleiner dat zij een ziekte in stadium IV vertonen. Bij adolescenten is de kans op B-symptomen groter dan bij pediatrische patiënten jonger dan 10 jaar en het percentage recidieven is bij adolescenten ook veel hoger.

Transplantatie-gerelateerde sterfte van meer dan 20% en zelfs een hogere kans op terugval bij kinderen en volwassenen compromitteren het overlevingsvoordeel. Patiënten die een terugval of progressieve HL ondervinden na allogene SCT maken het slecht. Uit een samengevoegde analyse van 5 internationale transplantatiecentra met 756 patiënten die recidief HL vertonen na autologe stamceltransplantatie (ASCT) liet een mediane overleving zien van 2,4 jaar, met minder dan 10% van de patiënten in leven na 5 jaar. Toen de verzamelde gegevens werden geanalyseerd per decennium waarin de behandeling werd ontvangen, was er geen duidelijk verschil in behandelingsuitkomst, wat erop wijst dat de invoering van nieuwe behandelmethoden en allogene transplantatie de OS (overall survival) niet wezenlijk heeft verbeterd. De huidige behandelingen voor pediatrische HL zijn dramatisch veranderd om deze toxiciteit te verminderen - een hoge dosis bestraling wordt niet meer gebruikt, bij chemotherapie wordt gebruik gemaakt van lagere doseringen van alkylerende middelen, hybride regimes zorgen voor lagere doses van anthracycline en bleomycine - waardoor de huidige late effecten bij patiënten die moderne therapie ontvangen, worden geminimaliseerd. Er is echter nog steeds behoefte om de werkzaamheid en veiligheid van deze behandelingen versus chemotherapie alleen te onderzoeken bij kinderen en adolescenten. Omdat de late effecten 10 tot 30 jaar of meer kunnen duren om klinisch zichtbaar te worden, is het te vroeg voor een conclusie over de veiligheid op lange termijn van deze behandelingen. De voorgestelde pediatrische studie is ontworpen om brentuximab vedotin te onderzoeken bij patiënten met recidief of refractaire HL, waar gegevens van volwassenen met deze ziekte op dit moment beschikbaar zijn en waar momenteel een onbeantwoorde medische behoefte bestaat aan nieuwe behandelingen.

Doel van het onderzoek

Primair

- Beoordelen van het veiligheidsprofiel en vaststellen van de maximaal verdraagbare dosis en/of aanbevolen dosis brentuximab vedotin bij kinderen
- Beoordelen van de farmacokinetiek van brentuximab vedotin
- Bepalen van het totale responspercentage (complete remissie, partiele remissie) bij gebruik van de aanbevolen dosis brentuximab vedotin

Secundair

- Bepalen van de immunogeniciteit van brentuximab vedotin
- Bepalen van de tijd tot aan progressie, tijd tot aan respons, duur van de respons, en de voorvalvrije, progressievrije en totale overleving bij gebruik van brentuximab vedotin

Explorerend

- Beoordelen van de immuun reconstitutie

Onderzoeksopzet

Dit is een open label, fase I/II multicenter monotherapeutisch dosisescalatie-onderzoek met brentuximab vedotin bij kinderen met recidiverend of refractair sALCL of HL. Tijdens fase I zijn patiënten met een primair mediastinaal B-cel lymfoom geschikt voor deelname. De primaire doelen van het onderzoek zijn het beoordelen van de veiligheid en de farmacokinetiek en het vaststellen van de pediatrische maximaal verdraagbare dosis (MVD) en/of de ADF2 van brentuximab vedotin bij kinderen. Bovendien worden bij voor deelname aan het onderzoek geschikte kinderen de immunogeniciteit en de antitumor activiteit van brentuximab vedotin beoordeeld.

De totale respons wordt na 2 cycli therapie beoordeeld. De objectieve respons wordt beoordeeld door een onafhankelijke beoordelingscommissie (independent review facility, IRF) in overeenstemming met de Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma van de International Working Group (IWG).¹) Kinderen die een respons vertonen of bij wie de ziekte stabiel is, mogen tot aan maximaal 16 cycli brentuximab vedotin ontvangen. Kinderen die op enig moment ziekteprogressie doormaken of een onacceptabele toxiciteit ervaren, worden uit het onderzoek teruggetrokken. Gedurende 12 maanden na de laatste dosis brentuximab vedotin vindt bij alle kinderen een follow-up plaats om de totale overleving vast te stellen.

Brentuximab vedotin wordt in dit onderzoek eens per 21 dagen via een intraveneuze (IV) infusie toegediend. Elke behandelcyclus van 21 dagen bestaat uit 1 dag met behandeling met het onderzoeksgeneesmiddel, gevolgd door een bewakingsperiode van 20 dagen. De startdosis is 1,4 mg/kg per week en de escalatie vindt plaats met behulp van een traditioneel 3 + 3 ontwerp tot aan een maximale dosis van 1,8 mg/kg.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten krijgen maximaal 16 kuren van 21 dagen, waarin op dag 1 van elke kuur onderzoeksmedicatie wordt toegediend. De dosering is afhankelijk van het gewicht van de patiënt.

Inschatting van belasting en risico

Zie sectie E8.

Contactpersonen

Publiek

Millenium Pharmaceuticals

Landsdowne Street 40
Cambridge, MA 02139
US

Wetenschappelijk

Millenium Pharmaceuticals

Landsdowne Street 40
Cambridge, MA 02139
US

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)

Adolescenten (16-17 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Mannelijke of vrouwelijke patiënten in de leeftijd van 2 tot 18 jaar (5 tot 18 jaar voor patiënten met HL).;2. Diagnose van systemisch anaplastisch grootcellig lymfoom of hodgkinlymfoom waarvoor geen standaard, curatieve, levensverlengende of palliatieve behandeling bestaat of als deze niet langer effectief is. Patiënten met de diagnose recidiverende of refractaire CD30+ hematologische maligniteit (bv. primair mediastinaal B-cellymfoom) mogen in fase 1 van het onderzoek worden opgenomen.;3. Bij patiënten met sALCL moet de status van het anaplastisch lymfoomkinase (ALK) gedocumenteerd zijn.;4. Patiënten met HL moeten een tweede of volgend recidief doorgemaakt hebben, en gefaald hebben op systemische chemotherapie als inductietherapie of vervolghtherapie en zijn niet geschikt voor stamceltransplantatie (SCT), hebben SCT geweigerd, of hebben eerder een SCT gehad.;5. Patiënten met recidiverend of refractair sALCL moeten voorbij in eerste remissie zijn of zijn refractair voor eerstelijnschemotherapie.;6. Prestatiescore ≥ 60 op de Lansky Play Performance Scale indien ≤ 16 jaar;7. Vrouwelijke patiënten, die in de vruchtbare leeftijd zijn, moeten instemmen met het gebruik van 2 effectieve anticonceptiemethoden tegelijkertijd vanaf het moment van het ondertekenen van het toestemmingsformulier tot aan 6 maanden na de laatste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel, of moeten ermee instemmen dat ze zich volledig onthouden van heteroseksuele geslachtsgemeenschap;8. Mannelijke patiënten, ook als deze operatief gesteriliseerd zijn, die instemmen met het gebruik van een effectieve barrièremethode als anticonceptie gedurende de volledige behandelperiode van het onderzoek en tot aan 6 maanden na de laatste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel, of instemmen met het zich volledig onthouden van heteroseksuele geslachtsgemeenschap.;9. Voorafgaand aan het uitvoeren van een onderzoeksgerelateerde procedure die geen deel uitmaakt van de standaard medische zorg moet vrijwillige schriftelijke toestemming worden gegeven, samen met een instituutspecifieke instemming die is aangepast aan het begripsvermogen van de patiënt, waarbij duidelijk is dat de patiënt zelf of de voogd van de patiënt de toestemming/instemming op elk moment weer kan intrekken zonder dat dit nadelige effecten heeft voor de toekomstige medische zorg.;10. Geschikte veneuze toegang voor de voor het onderzoek vereiste procedures.;11. Klinische laboratoriumwaarden zoals hieronder zijn gespecificeerd binnen 14 dagen voorafgaand aan de eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel:

- Absolute neutrofielwaarde groter dan of gelijk aan $1.500/\mu\text{L}$.
- Trombocytenwaarde groter dan of gelijk aan $75.000/\mu\text{L}$.
- Bilirubinewaarde in serum lager dan of gelijk aan $1,5 \times$ de bovengrens van normaal (ULN).
- Creatininewaarde in serum lager dan of gelijk aan $1,5 \times$ ULN.
- Alanineaminotransferase (ALAT of SGPT) en aspartaat aminotransferase (ASAT of SGOT) minder dan of gelijk aan $2,5 \times$ ULN.;12. Patiënten moeten volgens de IWG(1)-criteria een röntgenologisch of klinisch evalueerbare tumor hebben.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Huidige diagnose primaire cutane ALCL ; patiënten met systemische ALCL zijn geschikt.
2. Binnen een half jaar voorafgaand aan de eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel een allogene stamceltransplantatie hebben ondergaan, of de aanwezigheid van een detecteerbare polymerasekettingreactie (PCR) op CMV bij een postallogene transplantatiepatiënt. Een eerdere PCR-positiviteit die met succes werd behandeld is acceptabel, mits de PCR-uitslag bij de uitgangssituatie voorafgaand aan de eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel negatief is.
3. Behandeling met immunosuppressieve therapie
4. Behandeling met systemische therapie voor chronische 'graft versus host'-ziekte (plaatselijke therapie is toegestaan).
5. Eerdere behandeling met een anti-CD30-antilichaam.
6. Gebruik van therapeutisch monoklonaal antilichaam binnen 6 weken of 5 halfwaardetijden in plasma, wat het langst duurt.
7. Symptomatische hartziekte inclusief ventriculaire dysfunctie, aandoening van de kransslagaders of aritmieën, als dit, naar de mening van de onderzoeker of medische monitor, storend werkt op de beoordeling van de werkzaamheid of veiligheid van het geneesmiddel.
8. In de voorgeschiedenis een andere primaire maligniteit die gedurende minimaal 3 jaar niet in remissie is. (Op de volgende maligniteiten is de limiet van 3 jaar niet van toepassing: niet-melanome huidkanker en cervicale carcinoma in situ bij een biopsie of een squameuze intra-epitheliale laesie bij een Pap-uitstrijkje).
9. Bekend met cerebrale/meningeale ziekte, inclusief tekenen of symptomen van progressive multifocale leukoencefalopathy (PML).
10. Levercirrose in de voorgeschiedenis.
11. Actieve systemische virale, bacteriële of schimmelinfectie waarvoor binnen 2 weken voorafgaand aan de eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel behandeling met antibiotica, virustatica of fungistatica noodzakelijk is (routine antibioticaprofylaxe is aanvaardbaar).
12. Gelijktijdige therapie met een ander antineoplastisch of experimenteel middel.
13. Gelijktijdige behandeling met corticosteroiden met meer dan of gelijk aan 0,5 mg/kg of 10 mg/dag prednison.
14. Elke ernstige onderliggende medische aandoening die, naar de mening van de onderzoeker of medische monitor, het vermogen van de patiënt om de geplande behandeling te ontvangen of te vertragen belemmert.
15. Bekende overgevoeligheid voor recombinant eiwitten, muriene eiwitten of een hulpstof die deel uitmaakt van de samenstelling van het geneesmiddel.
16. Binnen 6 weken voorafgaand aan de eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel ontvangen therapie met stikstofmosterdgas, melfalan of BCNU.
17. Eerdere autologe hematopoëtische stamcelinfusie binnen 6 weken voorafgaand aan de eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel.
18. Graad 2 of hoger niet opgeloste toxiciteit als gevolg van eerdere antineoplastische therapie.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	29-10-2012
Aantal proefpersonen:	5
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	SGN-35
Generieke naam:	Brentuximab vedotin

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-01-2012
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-10-2012
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	28-01-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-02-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-04-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-05-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-08-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-10-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-07-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-08-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

(Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 02-03-2016

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 14-04-2016

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 16-03-2017

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 24-04-2017

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 29-01-2018

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 28-02-2018

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	EUCTR2011-001240-29-NL
CCMO	NL38209.078.11