

Onderzoek waarin patiënten met een (eerder behandeld) perifere T-cel lymfoom (PTCL) behandeld zullen worden met een anti-CCR4 monoklonaal antilichaam KW-0761(mogamulizumab)

Gepubliceerd: 15-08-2012 Laatste bijgewerkt: 26-04-2024

De primaire doelstelling van dit onderzoek is:* Bepalen van het algehele responspercentage van KW-0761 bij de behandeling van patiënten met recidiverend of refractair PTCL.De secundaire doelstellingen van dit onderzoek zijn:* Bepalen van de duur van...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Hematopoëtische neoplasmata (excl. leukemieën en lymfomen)
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON39990

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

KKP 0761-007

Aandoening

- Hematopoëtische neoplasmata (excl. leukemieën en lymfomen)

Synoniemen aandoening

Perifere T-Cel Lymphoma, PTCL

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Kyowa Hakko

Overige ondersteuning: Pharmaceutical Industry Farmaceutische industrie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: CCR4, Mogamulizumab, PTCL, T-Cel Lymfoom

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire doelstelling van dit onderzoek is:

- * Bepalen van het algehele responspercentage van KW-0761 bij de behandeling van patiënten met recidiverend of refractair PTCL.

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire doelstellingen van dit onderzoek zijn:

- * Bepalen van de duur van de respons, de progressievrije overleving en de totale overleving van patiënten met recidiverend of refractair PTCL die zijn behandeld met KW-0761;
- * Verder beoordelen van de veiligheid van KW-0761;
- * Beschrijven van de immunogeniciteit van KW-0761.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

PTCL is een zeldzame, heterogene ziekte die momenteel moeilijk te diagnosticeren en te behandelen is. Bij de meeste subtypes van PTCL zijn de patiënten ouder dan 60 jaar en wordt de ziekte in een vergevorderd stadium vastgesteld. Met uitzondering van het ALCL-ALK-positieve subtype, dat goed reageert op CHOP-combinatiechemotherapie, zijn de meeste subtypes van PTCL refractair tegen zelfs agressieve vormen van chemotherapie of zijn ze recidiverend. De totale overleving van PTCL-patiënten is slecht vergeleken met

de totale overleving van patiënten met agressieve B-cellymfomen. Daarom zijn er nieuwe, effectieve therapieën nodig.

In diverse klinische onderzoeken onder proefpersonen met verschillende typen kanker van de T cellen is aangetoond dat Mogamulizumab (KW-0761) veilig en goed te verdragen is. Het is een veelbelovend nieuw therapeutisch middel voor de behandeling van patiënten met recidiverend of refractair PTCL.

Doel van het onderzoek

De primaire doelstelling van dit onderzoek is:

- * Bepalen van het algehele responspercentage van KW-0761 bij de behandeling van patiënten met recidiverend of refractair PTCL.

De secundaire doelstellingen van dit onderzoek zijn:

- * Bepalen van de duur van de respons, de progressievrije overleving en de totale overleving van patiënten met recidiverend of refractair PTCL die zijn behandeld met Mogamulizumab (KW-0761);
- * Verder beoordelen van de veiligheid van Mogamulizumab (KW-0761);
- * Beschrijven van de immunogeniciteit van Mogamulizumab (KW-0761).

Onderzoeksopzet

Voor dit open-label, multicentrische fase 2-onderzoek worden proefpersonen met eerder behandeld PTCL aangeworven.

Patiënten dienen refractair of recidief gereageerd te hebben op de vorige behandeling.

Onderzoeksbehandeling

De behandeling wordt toegediend op poliklinische basis. Proefpersonen krijgen 1,0 mg/kg KW-0761 via een intraveneuze infusie van 1 uur op dag 1, 8, 15 en 22 van de eerste cyclus en op dag 1 en 15 van de volgende cycli.

Voor de behandeling van de maligniteit van de proefpersoon mogen geen andere experimentele of commerciële middelen of therapieën worden toegepast dan de onderzoeksbehandeling en de in paragraaf 5.8.1 genoemde middelen en therapieën.

Omschrijving van de behandelcyclus

Elke behandelcyclus duurt 28 dagen.

Vertragingen tussen cycli

De volgende cyclus van een proefpersoon moet beginnen binnen 2 weken na voltooiing van de vorige cyclus. De start van een nieuwe cyclus mag worden uitgesteld om met de behandeling geassocieerde toxiciteiten te laten verdwijnen of om niet-medische redenen (feestdagen, vakantie, enz.). Uitstel van de start van een nieuwe cyclus dat langer duurt dan 2 weken moet worden besproken met de Medical Monitor van KKP.

Duur van de behandeling

Proefpersonen kunnen in de behandelphase blijven totdat er progressie van de ziekte (PD) optreedt, totdat ze intolerant worden voor het geneesmiddel, totdat ze onaanvaardbare toxiciteit vertonen, of totdat ze voldoen aan een van de andere criteria voor verwijdering uit het onderzoek.

In gevallen waarbij de definitie van PD van toepassing is op één onderdeel van de ziekte maar het klinisch beeld twijfelachtig is, mogen de proefpersonen na overleg met de Medical Monitor van KKP gedurende ten minste 28 dagen blijven deelnemen aan het onderzoek. Evaluatie van aanvullende ziektebeoordelingen op dat moment door de onderzoeker en de Medical Monitor van KKP zullen vervolgens bepalen of aanvullende behandeling of verwijdering uit het onderzoek gerechtvaardigd is.

Proefpersonen bij wie een volledige respons (CR) optreedt, kunnen na de volledige respons nog gedurende maximaal 2 cycli worden behandeld. Daarna kan de onderzoeker besluiten dat de proefpersoon maandelijks een infusie van KW-0761 blijft ontvangen.

Vervanging van proefpersonen

Proefpersonen die zich om andere redenen dan progressie van de ziekte terugtrekken voordat ze het bezoek op dag 26-28 van de eerste behandelcyclus voltooien, worden vervangen.

Dosisaanpassingen

In dit onderzoek zijn aanpassingen van de dosis KW-0761 niet toegestaan.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patienten worden behandeld met Mogamulizumab (KW-0761) zoals hierboven beschreven bij de onderzoeksopzet. Er is geen placebo groep.

Inschatting van belasting en risico

Tot op heden hebben in totaal 218 proefpersonen met mogamulizumab (KW-0761) toegediend gekregen. De bijwerkingen die de patiënten hadden waren over het algemeen mild van aard.

Bijwerkingen die in verband gebracht zijn met het gebruik van mogamulizumab (KW-0716):

- Één patient, die mogamulizumab (KW-0761) toegediend kreeg, kreeg Stevens-Johnson-syndroom, een ernstige kwaal, waarbij de huid en slijmvliezen sterk op medicatie of infectie reageren wat tot schilfering van de huid kan leiden en tot huidafval
- Twee personen met een T-cel lymfoom ontwikkelden een andere soort T-cel lymfoom. Het is moeilijk na te gaan, of dit een gevolg was van het natuurlijke

verloop van hun ziekte of het gebruik van mogamulizumab (KW-0761) hierbij betrokken was.

Veel voorkomende bijwerkingen (die gebeuren in meer dan 10% van de patiënten)

- Infusiereactie (een allergische reactie op het geneesmiddel die de volgende symptomen kunnen veroorzaken: jeuk en huiduitslag in de vorm van galbulten, pijn in de rug, koorts, verkoudheid, hoofdpijn, misselijkheid en in sommige gevallen kortademigheid en lage bloeddruk);
- Een laag aantal witte bloedcellen (mogelijk verhoogd risico op infecties)
- Een laag aantal neutrofielen (mogelijk verhoogd risico op infecties)
- Laag aantal bloedplaatjes (wat tot een hoger risico op een bloeding kan leiden)
- Koorts
- Huiduitslag
- Verkoudheid
- Misselijkheid
- Hoofdpijn
- Afwijkende leverfunctie
- Tachycardie (snelle hartslag)
- Verhoging van de bloeddruk
- Afwijkende zuurstofspanning in het bloed, gemeten aan de pols

Andere nadelen, risico's en bijwerkingen van dit onderzoek zijn:

- Bloedafnames en injecties; deze kunnen mogelijk blauwe plekken, bloedingen of (soms) infectie, flauwvallen of schade aan zenuwen tot gevolg hebben.
- Bij PET- en CT-scan komt men in aanraking met straling. Aangezien straling nadelig kan zijn, wordt er naar gestreefd de hoeveelheid straling tot een minimum te beperken.
- De meeste voorkomende bijwerkingen voor de contrastmaterialen die bij de CT-scan gebruikt omvatten:
 - o Allergische reactie
 - o Blozen/roodheid
 - o Netelroos
 - o Aspiratie van beenmerg/biopsie; de gevolgen hiervan kunnen zijn: bloedingen, infectie, pijn op de plaats waar de biopse is ingenomen. Ook kan men mogelijk reacties hebben op de verdoving.
- Biopsie van een lymfklier en een stukje huid kan mogelijk bloedingen, infectie, pijn op de plek waar de biopsie werd uitgevoerd, problemen met het genezen van de wond of reacties op de verdoving tot gevolg hebben.
- Reacties op de verdoving kunnen mogelijk zijn allergische reacties, misselijkheid of onregelmatige hartslag zijn.

Contactpersonen

Publiek

Kyowa Hakko

Carnegie Center, Suite 101 212
Princeton NJ 08540
US

Wetenschappelijk

Kyowa Hakko

Carnegie Center, Suite 101 212
Princeton NJ 08540
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)

Ondertekend toestemmingsformulier

- 1) Vrijwillig ondertekend en gedateerd, door een ethische commissie (EC) goedgekeurd toestemmingsformulier in overeenstemming met de wettelijke en institutionele richtlijnen. De schriftelijke toestemming moet worden verkregen voordat er aan het onderzoek gerelateerde procedures worden verricht.;Leeftijd en geslacht
- 2) Mannen en vrouwen * 18 jaar ten tijde van de inschrijving.;Doelpopulatie
- 3) Histologisch bevestigde diagnose van PTCL volgens de classificatie van de

Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) uit 2008, zoals hieronder wordt aangegeven:⁶⁴

- a. PTCL-NOS;
 - b. Angio-immunoblastisch T-cellymfoom;
 - c. Anaplastisch grootcellig lymfoom, ALK-positief;
 - d. Anaplastisch grootcellig lymfoom, ALK-negatief;
 - e. Getransformeerde mycosis fungoides.
- 4) Mislukking van of intolerantie voor ten minste één eerdere systemische therapie tegen kanker.
- 5) Score van * 2 op de ECOG-schaal (van de Eastern Cooperative Oncology Group)⁶⁵ voor de prestatiestatus bij aanvang van het onderzoek.
- 6) Ten minste één ziektelocatie meetbaar in twee dimensies door middel van computertomografie (CT). Zowel nodale als extranodale ziektes komen in aanmerking (lymfeknopen moeten een lange as van > 1,5 cm hebben, ongeacht de lengte van de korte as, of een lange as van 1,1 tot 1,5 cm en een korte as van > 1,0 cm).
- 7) Een positief testresultaat voor CCR4 door middel van immunohistochemie.
- 8) Alle klinisch significante toxische effecten van eerdere kankertherapie zijn afgenomen tot graad * 1 volgens de Common Terminology Criteria for Adverse Events van het National Cancer Institute, versie 4.0 (NCI-CTCAE, v.4.0) met uitzondering van de in 9, 10 en 11 hieronder vereiste specificaties.
- 9) Voldoende hematologische functie:
- a. absoluut aantal neutrofielen (ANC) * 1500/mm³;
 - b. bloedplaatjes * 100.000/mm³ of * 75.000/mm³ indien bekend is dat het beenmerg is aangedaan door de ziekte.
- Opmerking: Opnieuw testen voor waarden die buiten de criteria vallen is toegestaan.
- 10) Voldoende leverfunctie:
- a. bilirubine * 1,5 keer de specifieke institutionele bovengrens van de normaalwaarde (ULN); behalve voor proefpersonen met ziekte van Gilbert/Ziekte van Meulengracht
 - b. aspartaat-aminotransferase (ASAT) en alanine-aminotransferase (ALAT) beide * 2,5 x ULN of * 5,0 x ULN indien bekend is dat de patiënt leverkanker heeft.
- Opmerking: Opnieuw testen voor waarden die buiten de criteria vallen is toegestaan.
- 11) Voldoende nierfunctie zoals blijkt uit een serumcreatininewaarde van * 1,5 x ULN of een berekende creatinineklaring van * 60 ml op basis van de Cockcroft-Gault-formule.
- Opmerking: Opnieuw testen voor waarden die buiten de criteria vallen is toegestaan.
- 12) Bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd moet een zwangerschapstest met negatief resultaat zijn gedaan binnen 7 dagen vóór toediening van het onderzoeksmiddel;
- 13) Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten toezeggen dat zij tijdens het onderzoek en tot 3 maanden na de laatste dosis een effectieve anticonceptiemethode zullen gebruiken, gedefinieerd als orale anticonceptie, dubbele-barrièremethode (condoom plus zaaddodend middel of pessarium plus zaaddodend middel) of volledige onthouding van seksuele gemeenschap (periodieke onthouding, bijv. via een kalender-, ovulatie-, symptothermale of post-ovulatiemethode, en voortijdige terugtrekking zijn geen aanvaardbare anticonceptiemethoden). Vrouwen in de vruchtbare leeftijd zijn alle vrouwen die de menarche hebben meegemaakt en die niet met succes chirurgisch zijn gesteriliseerd of postmenopauzaal zijn (gedefinieerd als amenorroe * 12 opeenvolgende maanden).
- 14) Mannelijke proefpersonen en hun vrouwelijke partners in de vruchtbare leeftijd moeten bereid zijn tijdens het onderzoek en tot 3 maanden na de laatste dosis een geschikte anticonceptiemethode te gebruiken, gedefinieerd als orale anticonceptie, dubbele-

barrièremethode (condoom plus zaaddodend middel of pessarium plus zaaddodend middel) of volledige onthouding van seksuele gemeenschap (periodieke onthouding, bijv. via een kalender-, ovulatie-, symptothermale of post-ovulatiemethode, en voortijdige terugtrekking zijn geen aanvaardbare anticonceptiemethoden).

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Medische voorgeschiedenis en gelijktijdige aandoeningen

1) Proefpersonen met de volgende PTCL-diagnoses worden uitgesloten:

- a. Precursor T/NK-celneoplasme;
- b. Adult T-cell-leukemia lymphoma;
- c. Prolymfocytenleukemie van de T-cellen;
- d. Grootkorrelige lymfocytenleukemie (GLG-leukemie) van de T-cellen;
- e. Agressieve NK-celleukemie;
- f. Systemische EBV-positieve T-cellymfoproliferatieve aandoening in de kinderleeftijd;
- g. Hydroa vacciniforme-like lymphoma;
- h. Mycosis fungoides, met uitzondering van getransformeerde mycosis fungoides;
- i. Sézary-syndroom;
- j. Primaire, cutane CD30+-aandoeningen: anaplastisch grootcellig lymfoom en lymfatoïde papulose;
- k. Primair, cutaan CD8+ agressief epidermotroop cytotoxisch T-cellymfoom;
- l. Primair, cutaan CD4+ klein/middelgroot T-cellymfoom;
- m. Primair, cutaan gamma-delta T-cellymfoom;
- n. Extranodaal NK/TT-cellymfoom van het nasale type;
- o. Enteropathie-geassocieerd T-cellymfoom;
- p. Hepatosplenisch T-cellymfoom;
- q. Subcutaan panniculitis-achtig T-cellymfoom;
- r. Chronische lymfoproliferatieve aandoening van de NK-cellen.

2) Voorgeschiedenis van een invasieve, solide maligne tumor in de afgelopen 5 jaar, met uitzondering van niet-melanome huidkanker, melanoma in situ, carcinoom in situ van de baarmoederhals, ductaal/lobulair carcinoom in situ van de borst of niet-uitgezaaide prostaatkanker met een huidige PSA-waarde van $\leq 0,1$ ng/ml zonder huidige verschijnselen van de ziekte.

3) Recidief minder dan 75 dagen na autologe stamceltransplantatie.

4) Voorgeschiedenis van allogene stamceltransplantatie.

5) Aanwijzingen voor metastasen in het centrale zenuwstelsel.

6) Psychiatrische aandoening, beperking of sociale situatie die risico's inhoudt voor de veiligheid van de patiënt, voor het vermogen van de patiënt tot het geven van toestemming of voor de naleving van de onderzoeksvereisten door de patiënt.

7) Voorgeschiedenis van matige tot ernstige psoriasis (die $> 3\%$ van het lichaamsoppervlak bedekt) of psoriasis die wordt geassocieerd met systemische symptomen, bijv. artropathie, of een familielid van de eerste graad met een voorgeschiedenis van psoriasis waarvoor medisch ingrijpen noodzakelijk was.

8) Een significante, niet-gecontroleerde bijkomende ziekte, met inbegrip van, maar niet

beperkt tot:

- a. een infectie die niet onder controle is en waarvoor antibiotica nodig zijn;
- b. een klinisch significante hartaandoening (klasse III of IV volgens de classificatie van de New York Heart Association [NYHA], zie Bijlage 1);
- c. instabiele angina pectoris;
- d. angioplastiek, plaatsing van een stent of een hartinfarct in de afgelopen 6 maanden;
- e. hypertensie die niet onder controle is (systolische bloeddruk > 160 mmHg of diastolische bloeddruk > 100 mmHg, vastgesteld bij twee achtereenvolgende metingen met een tussentijd van 1 week) ondanks gebruik van twee geneesmiddelen tegen hypertensie;
- f. een klinisch significante hartritmestoornis, of
- g. diabetes die niet onder controle is.

9) Eerdere diagnose van of positief testresultaat voor hiv, hepatitis B of hepatitis C.

10) Actieve herpes simplex of herpes zoster:

- a. Proefpersonen met een voorgeschiedenis van herpes zoster die in de laatste 3 maanden een uitbraak hebben gehad, worden ook uitgesloten;
- b. Proefpersonen die worden behandeld met een profylaxe voor herpes en die ten minste 30 dagen vóór de start van hun onderzoeksdeelname zijn begonnen met de inname van medicatie dienen de voorgeschreven medicatie te blijven gebruiken tijdens het gehele onderzoek.

11) Proefpersonen die allergische reacties hebben vertoond op monoklonale antilichamen of andere therapeutische eiwitten.

12) Vastgestelde actieve auto-immuunziekte (bijv. ziekte van Graves, systemische lupus erythematoses, reumatoïde artritis, ziekte van Crohn).

13) Vrouwen die zwanger zijn (bevestigd via bèta humaan choriongonadotrofine [*-HCG]) of borstvoeding geven.;Niet-toegestane therapieën en/of geneesmiddelen

14) Eerdere behandeling met KW-0761.

15) Start van behandeling met systemische corticosteroïden tijdens het onderzoek is alleen toegestaan voor acute en kortstondige complicaties van de onderliggende ziekte (bijv. hyperkaliëmie) of voor aan de behandeling gerelateerde bijwerkingen. Proefpersonen die systemische corticosteroïden gebruiken vóór hun inschrijving moeten 7 dagen vóór de start van de behandeling met KW-0761 zijn gestopt met deze systemische corticosteroïden. Alle testen ter documentatie van de ernst van de ziekte moeten worden uitgevoerd na beëindiging van de steroïdenbehandeling en vóór de eerste infusie van KW-0761 (proefpersonen mogen naar behoefte intra-articulaire corticosteroïden injecties, intraoculaire corticosteroïden druppels, nasale inhalatiesteroïden en vervangende doses systemische steroïden ontvangen).

16) Start van behandeling met topische corticosteroïden tijdens het onderzoek is niet toegestaan, behalve voor behandeling van acute huiduitslag. Beoordeling van huidziekten moet worden gedocumenteerd na beëindiging van de corticosteroïdenbehandeling en voordat de behandeling met KW-0761 wordt hervat.

17) Behandeling met anti-neoplastische chemotherapie, bestraling, immunotherapie of experimentele geneesmiddelen binnen 4 weken vóór de start van de behandeling;

18) Proefpersonen die behandeld worden met immunomodulerende geneesmiddelen, voor de gelijktijdige of bijkomende condities anders dan T-cel lymfoom of die een van deze middelen binnen 4 weken voorafgaande aan de behandeling gebruikt hebben, inclusief, maar niet beperkt tot lage dosis of orale methotrexaat, azathioprine, intraveneus (iv)

immunoglobuline, lage dosering of orale cyclofosfamide, cyclosporine, mycofenolaat, infliximab, etanercept, leflunomide, adalimumab, abatacept, rituximab, anakinra, interferon-*, IL-2, lenalidomide en natalizumab.

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:	01-12-2012
Aantal proefpersonen:	6
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Mogamulizumab
Generieke naam:	Mogamulizumab (KW-0761 een recombinant gehumaniseerd geglycosyleerd gedefucosyleerd immunoglobine G

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-08-2012
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-11-2012

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-11-2012
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-01-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-04-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-06-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-04-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-01-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-04-2015
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	EUCTR2011-004151-39-NL
CCMO	NL41526.029.12