

Een fase 2, multicenter, single-arm studie van moxetumomab pasudotox bij pediatrische proefpersonen met gerecidiveerde of refractaire B-cel voorloper acute lymfatische leukemie (ALL) of lymfoblastair lymfoom

Gepubliceerd: 07-10-2014 Laatste bijgewerkt: 20-04-2024

Het primaire doel is: Beoordelen van de effectiviteit gedefinieerd als Composite Complete Response (CRC) De secundaire doelen van deze studie zijn: * Evalueren van veiligheid en verdraagbaarheid * Evalueren van immunogeniciteit en farmacokinetiek * De...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Leukemieën
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON41557

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CD-ON-CAT8015-1036

Aandoening

- Leukemieën

Synoniemen aandoening

B-cel precursor acute lymfatische leukemie of Non-Hodgkin lymfoom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: MedImmune, LLC

Overige ondersteuning: MedImmune;LLC

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Kinderen, Moxetumomab Pasudotox, Voorloper B-cel Non-Hodgkin Lymfoom, Voorloper B-cel Recidief/refractaire ALL

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire doel van deze single-arm fase 2-studie is het evalueren van de werkzaamheid van moxetumomab pasudotox zoals gemeten door de CRc in de voor werkzaamheid beoordeelbare populatie. Beoordeelbare proefpersonen zijn de proefpersonen die moxetumomab pasudotox hebben ontvangen en een baseline-ziektebeoordeling en minstens één post-baseline-ziektebeoordeling hebben voltooid. De CRc omvat de bevestigde CR, de CRu of de CR met onvolledig herstel van de bloedgetallen (CRi). Proefpersonen met CR zonder herstel van de bloedgetallen (CRp) vallen onder de CRi-responscategorie. Bevestigde responsen zijn de responsen die aanhouden bij herhaalde beoordelingen ≥ 4 weken na de eerste documentatie van de respons. De primaire analyse van het CRc-percentage en het 95 % betrouwbaarheidsinterval (CI) ervan zal worden gebaseerd op responsbeoordelingen, verkregen met behulp van onafhankelijk beoordeelde gegevens door het Data Monitoring Committee. De exacte methode zal worden gebruikt om het 95 % betrouwbaarheidsinterval te berekenen. Er zal een secundaire analyse worden uitgevoerd op basis van de responsbeoordelingen met door de onderzoeker bepaalde gegevens.

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire eindpunten van antitumoractiviteit zijn onder andere het MRD-negatieve (gedefinieerd als $< 0,01$ % leukemische cellen) CRc-percentage, ORR, het aandeel beoordeelbare proefpersonen die in aanmerking komen voor een SCT en de tijd tot aan de SCT, het aandeel beoordeelbare proefpersonen die bij het begin van de studie neutropeen zijn en hematologische activiteit hebben, DOCR, DOR, PFS, en OS. Ze zullen worden uitgevoerd op basis van responsbeoordelingen met gebruikmaking van door de onderzoeker vastgestelde gegevens en onafhankelijk beoordeelde gegevens. Andere secundaire eindpunten zijn onder andere veiligheid, verdraagbaarheid, PK en immunogeniciteit. Exploratieve eindpunten kunnen ook biomarkers bevatten die verband houden met het resultaat van de behandeling. Deze zullen worden geanalyseerd met behulp van beschrijvende statistieken.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Zie Protocol Amendment 4 dd 17Jun2014 - Sectie 1.1 Disease Background op pagina 12 - 14

Doel van het onderzoek

Het primaire doel is:

Beoordelen van de effectiviteit gedefinieerd als Composite Complete Response (CRC)

De secundaire doelen van deze studie zijn:

- * Evalueren van veiligheid en verdraagbaarheid
- * Evaluaeren van immunogeniciteit en farmacokinetiek
- * De progressievrije overleving (PFS), de totale overleving (OS), Duur van de complete respons (DOCR), duur van de totale respons (DOR)
- * Minimale residuele ziekte negatieve CRC koers
- * Aantal in aanmerking komend voor stamceltransplantatie

* Totale response percentage (ORR)

* Hematologische activiteit

Onderzoeksopzet

Dit is een wereldwijde, multicenter, open-label, single-arm fase 2-studie voor het evalueren van de werkzaamheid en veiligheid van moxetumomab pasudotox-monotherapie bij pediatrische proefpersonen met gerecidiveerde of refractaire B-cel ALL of B-cel lymfoblastair lymfoom. Circa 76 proefpersonen zullen worden geïnccludeerd op circa 52 locaties in Noord-Amerika, Europa, en Australië. Proefpersonen zullen worden behandeld met moxetumomab pasudotox in een dosering van 40 µg/ kg op dag 1,3,5,7,9 en 11 van elke 21-dagen cyclus.

Dit is een studie van circa 35 maanden die bestaat uit een 30 dagen durende screeningperiode, een 22 maanden durende inclusieperiode, en een 12 maanden durende follow-up periode vanaf de laatst geïnccludeerde proefpersoon.

Proefpersonen krijgen elke 21 dagen behandelingscycli met moxetumomab pasudotox tot voltooiing van maximaal 6 cycli van de therapie, progressieve ziekte (PD), de toestemming wordt ingetrokken, overlijden, starten met een andere behandeling, zwangerschap, vertraging in de cyclus die groter is dan in het protocol gespecificeerd, een graad 3 of 4 allergische reactie op het onderzoeksgeneesmiddel ondanks premedicatie, of significante geneesmiddelgerelateerde toxiciteiten of complicaties die volgens de onderzoeker een contra-indicatie vormen voor verdere behandeling met moxetumomab pasudotox.

Om veiligheidsredenen is er een follow-up periode van 30 dagen na de behandeling. Daarnaast worden alle proefpersonen elke 3 maanden (± 2 weken) gevolgd voor evaluatie van hun ziekte nadat de behandeling is stopgezet tot aan progressie van de ziekte, het starten met een andere behandeling tegen kanker, een beenmergtransplantatie, overlijden, intrekking van toestemming, of het einde van de studie. Ze zullen elke 3 maanden worden gevolgd op overleving, tot aan overlijden, intrekking van toestemming, of het einde van de studie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Proefpersonen krijgen elke 21 dagen een cyclus met moxetumomab pasudotox tot de voltooiing van maximaal 6 cycli van de therapie, PD of totdat ze beantwoorden aan een van de criteria voor terugtrekking uit de studie. Elke cyclus zal bestaan uit in totaal 6 doses moxetumomab pasudotox van 40 µg/kg, die om de dag (ie. Dag 1, 3, 5, 7, 9 en 11) worden toegediend in een cyclus van 21 dagen. Alle doses van cyclus 1 moeten worden toegediend terwijl de proefpersoon opgenomen is in het ziekenhuis. Moxetumomab pasudotox wordt intraveneus toegediend gedurende 30 minuten (+ 5 minuten).

Inschatting van belasting en risico

Een overzicht van de risico's kan men terugvinden in het patienteninformatie formulier, bijlage 2.

Studieprocedures kan u ook terugvinden in het patienteninformatie formulier, onder de rubriek '3. Hoe wordt de studie uitgevoerd' en ook in het protocol onder de studie procedures.

Contactpersonen

Publiek

MedImmune, LLC

MedImmune Way 1
Gaithersburg 20878
US

Wetenschappelijk

MedImmune, LLC

MedImmune Way 1
Gaithersburg 20878
US

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)

Adolescenten (16-17 jaar)

Kinderen (2-11 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen

(Inclusiecriteria)

Proefpersonen moeten voldoen aan alle van de volgende criteria:

1. Leeftijd tussen de ≥ 6 maanden en < 18 jaar ten tijde van de screening
2. Schriftelijke geïnformeerde toestemming (indien van toepassing) en eventuele lokaal vereiste toestemming (bijvoorbeeld, HIPAA in de VS, de EU Data Privacy richtlijn in de EU) verkregen van de proefpersoon / wettelijke vertegenwoordiger voorafgaand aan het uitvoeren van elke protocol-gerelateerde procedure, inclusief screening evaluaties
3. Moet histologisch bewezen B-cel ALL of B-cel lymfoom lymfatische met beenmerg betrokkenheid hebben volgens de Frans-Amerikaanse-Britse classificatie. OPMERKING: Proefpersonen met extra medullaire activiteit buiten het CZS zullen niet worden uitgesloten op voorwaarde dat zij beenmerg betrokkenheid hebben.
4. Alle proefpersonen (zowel ALL en patiënten met lymfatische lymfoom) moeten M2 of M3 beenmerg indeling hebben.
5. Status ziekte:
 - a. Proefpersonen moeten recidiverende of refractaire ziekte hebben en ten minste een standaard chemotherapie en welke andere redding therapie of allogene stamceltransplantatie hebben ontvangen.
 - b. In het geval van recidief na voorafgaande allogene HSCT moeten er ten minste 3 maanden verstreken zijn na de transplantatie en mag de proefpersoon geen bewijs van actieve graft-versus-host ziekte vertonen en moet er tenminste 4 weken zijn verstreken sinds de laatste dosis immunosuppressiva.
 - c. Moet resolutie van de acute toxische effecten hebben tot $\leq$ graad 2 van voorafgaande chemotherapie voor deelname, dit naar het oordeel van de hoofdonderzoeker of gedelegeerde.
6. Voor niet-leukemische proefpersonen (d.w.z. proefpersonen met lymfoom), is een absolute neutrofielenwaarde $ANC > 1000 / \mu L$ en aantal bloedplaatjes $> 50.000 / mm^2$ vereist, tenzij cytopenie wordt beoordeeld door de hoofdonderzoeker of gedelegeerde en wordt toegewezen aan de onderliggende ziekte (d.w.z. potentieel omkeerbaar met antineoplastische therapie). OPMERKING: Er zal geen WBC vereiste, ANC, hemoglobine (Hb) of aantal bloedplaatjes vereiste zijn voor deelname van proefpersonen met leukemie.
7. Prestatie status:
 - * Voor proefpersonen ≥ 12 jaar, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) score ≤ 2 (Bijlage 2)
 - * Voor proefpersonen < 12 jaar, Lansky schaal $\geq 50\%$ (Bijlage 3)
 - * Proefpersonen die niet in staat zijn om te lopen, maar die rechtop in een rolstoel kunnen zitten zullen worden beschouwd als ambulant (ECOG score ≥ 1 en ≤ 2 , Lansky score $\geq 50\%$ en $\leq 70\%$) voor de berekening van de prestatie status (een conversietabel van ECOG, Karnofsky en Lansky kunt u vinden in Bijlage 4).
8. Proefpersonen met de volgende CZS (CZS 1 of 2 zoals hieronder beschreven) komen alleen in aanmerking bij afwezigheid van neurologische symptomen zoals hersenzenuw parese, suggestief CZS leukemie:
 - a. CZS 1, gedefinieerd als afwezigheid van blasten in cerebrospinale vloeistof (CSF) op cytospin voorbereiding, ongeacht het aantal WBCs
 - b. CZS 2, gedefinieerd als aanwezigheid van $< 5 / \mu L$ WBC in CSF en cytospin positief voor blasten, of $> 5 / \mu L$ WBCs maar negatief door Steinherz / Bleyer algoritme:

- i. CZS 2a: $<10 / \mu\text{L}$ rode bloedcellen (RBC); $<5 / \mu\text{L}$ WBC's en cytospin positief voor blasten
- ii. CZS 2b: $\geq 10 / \mu\text{L}$ RBC; $<5 / \mu\text{L}$ WBC's en cytospin positief voor blasten
- iii. CZS 2c: $\geq 10 / \mu\text{L}$ RBC; $\geq 5 / \mu\text{L}$ WBC's en cytospin positief voor blasten, maar negatief door Steinherz / Bleyer algoritme (bijlage 1).

9. Met toestemming van de ouders / voogd, zoals vereist door de lokale regelgeving, zal het onderzoekspersoneel met vrouwelijke proefpersonen in de vruchtbare leeftijd en post-puberele mannelijke proefpersonen het gebruik van een goedgekeurde methode van anticonceptie voor de studie bespreken. Seksueel actieve proefpersonen moet akkoord gaan met het gebruik van een goedgekeurde methode van anticonceptie (zie tabel 4.2.1-1) of zich te onthouden van vaginale geslachtsgemeenschap vanaf de screening tot 90 dagen na de laatste dosis van het onderzochte geneesmiddel.;Tabel 4.2.1-1 Goedgekeurde anticonceptiemiddelen

Barriere methoden:

Mannen condoom met zaaddodende gel

Koperen T-spiraaltje

Levonorgesterel-uterien system (bijv. Mirena®)

This is also considered a hormonal method.

Hormonale methode:

Implantaat

Hormoon injectie

Gecombineerde pil

Minipil

Pleister

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- 1) Elke aandoening die, naar de mening van de onderzoeker, de evaluatie van het experimentele geneesmiddel of de interpretatie van de veiligheids- en studieresultaten van de proefpersoon zou belemmeren.
- 2) Gelijktijdige deelname aan een andere klinische studie, voor de behandeling van kanker, tenzij de proefpersoon in de follow-up periode zit van een eerdere studie.
- 3) Werknemers van de studielocatie die rechtstreeks betrokken zijn bij de uitvoering van de studie op de plaats waar de inschrijving zal plaatsvinden, of directe familieleden van dergelijke personen.
- 4) Geïsoleerde testiculaire ALL of CZS ALL.
- 5) Proefpersonen met leukemie met een myeloïde-lymfoïde-leukemie (MLL)-genherschikking.
- 6) Onvoldoende leverfunctie.
- 7) Onvoldoende nierfunctie.
- 8) Radiologisch gedetecteerd CZS-lymfoom.
- 9) Proefpersonen met duidelijke laboratoriumuitslagen of klinisch bewijs van gedissemineerde intravasale stolling (DIC).
- 10) Hyperleukocytose of een snel evoluerende aandoening die het voltooien van de studiebehandeling nadelig zou kunnen beïnvloeden.

- 11) Een QtcF-interval (handmatig overread) van ≥ 481 milliseconden (dwz $\geq$ graad 2), die wordt bevestigd door 2 extra aparte elektrocardiogrammen (ECG's) binnen 28 dagen voorafgaand aan het starten van het onderzoeksgeneesmiddel. De initiële screening ECG hoeft niet te worden herhaald voor bevestiging als de QTcF interval (manual overread) < 481 milliseconds is.
- 12) Zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven.
- 13) Een eerdere behandeling met CAT-3888 (BL22), moxetumomab pasudotox, of een middel met pseudomonas exotoxine.
- 14) Een eerdere behandeling met een biologische antikankertherapie binnen 2 weken voor het starten met het onderzoeksgeneesmiddel, inclusief maar niet beperkt tot therapeutische monoklonale antilichamen of antistof-conjugaten.
- Systemische chemotherapie ≤ 2 weken (6 weken voor nitrosoureas) en bestraling ≤ 3 weken voordat wordt begonnen met de studiemedicatie
- 15) Systemische chemotherapie ≤ 2 weken (6 weken voor nitrosourea) en bestraling ≤ 3 weken voorafgaand aan het starten studie geneesmiddel met uitzonderingen per protocol
- 16) Seropositiviteit voor humaan immunodeficiëntievirus (hiv).
- 17) Seropositiviteit voor hepatitis B (HBsAg) of hepatitis C (HCV-antilichamen).
- 18) Klinisch significante oogheelkundige bevindingen (bewijs van schade of letsel aan het netvlies) tijdens de screening.
- 19) Ongecontroleerde, symptomatische, intercurrente ziektes inclusief, maar niet beperkt tot infecties, congestief hartfalen, hartritmestoornissen, malaria-infectie of een andere aandoening die het voldoen aan de studie-eisen zou kunnen beperken.
- 20) Aanwezigheid van een tweede invasieve maligniteit.
- 21) Een fysieke, sociale, of psychische aandoening, of een andere aandoening die volgens de onderzoeker of vertegenwoordiger een effectieve medewerking of deelname aan de studie in de weg zou staan.
- 22) Ongecontroleerde pulmonaire infectie, aanwezigheid van longoedeem.
- 23) Onvoldoende zuurstofsaturatie.
- 24) Serumalbumine < 2 g/dl. Albumine infusies voor het corrigeren van hypoalbuminemie zijn toegestaan, maar kan niet binnen 7 dagen voor aanvang van het studiegeneesmiddel worden toegediend.
- 25) Radio-immunotherapie binnen 2 jaar voor start van toedieining onderzoeksgeneesmiddel.
- 26) Proefpersoon met een eerdere geschiedenis van trombotische microangiopathie of HUS.
- 27) T-cel ALL of T-cell lymfoblastisch lymfoom
- 28) Geschiedenis van de bekende aangeboren hypercoaguleerbare conditie
- 29) Vorige levensbedreigende anafylactische reacties op eerdere monoklonale antilichamen gebaseerde immuuntherapie of een onderdeel van de moxetumomab pasudotox formulering
- 30) patiënten die een hoge dosis oestrogeen therapie ontvangen gedefinieerd als > 0.625 mg / dag van een oestrogeen verbinding of binnen 2 weken vóór start onderzoeksgeneesmiddel.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	01-10-2014
Aantal proefpersonen:	4
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Moxetumomab pasudotox
Generieke naam:	-

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-10-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-05-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-07-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

(Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 19-08-2015

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	EUCTR2012-003101-10-NL
Ander register	IND 100372 en NTC0227108
CCMO	NL43470.078.14