

Een fase I/II onderzoek met inotuzumab ozogamicine bij kinderen met CD22-positieve recidief of refractaire acute lymfatische leukemie - studie ITCC-059

Gepubliceerd: 28-04-2016 Laatste bijgewerkt: 07-09-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-504694-20-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. - Primaire doel van stratum 1A is het bepalen van de MTD van InO in kinderen met CD22-positieve relapsed/refractory BCP-ALL...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON47372

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Inotuzumab ozogamicine voor ALL

Aandoening

- Leukemieën

Synoniemen aandoening

beenmerg en lymfeklierkanker, leukemie en Non-Hodgkin lymfoom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Overige ondersteuning: Pfizer

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: acute lymfatische leukemie, inotuzumab ozogamicine, kinderen

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- Primaire uitkomstmaat voor patienten in stratum 1A is het optreden van Dose-limiting toxicities (DLTs) tijdens de eerste kuur.
- Primaire uitkomstmaat voor patienten in fase 2 cohort is Overall Response Rate (ORR), gedefinieerd als CR, CRi, CRp, gemeten als beste response gedurende InO behandeling.
- Primaire uitkomstmaten voor patienten in stratum 2 zijn veiligheid en verdraagzaamheid.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire uitkomstmaten voor patienten in stratum 1A:

1. Veiligheid en verdraagzaamheid
2. Bepaling van anti-tumor activiteit (Overall Response Rate na kuur 1, beste respons na meerdere kuren, MRD levels, responsduur, % transplantaties na InO therapy, event free survival, overall survival).
3. Serum pharmacokinetische parameters van InO en unconjugated calicheamicin.
4. Pharmacodynamische parameters (verband tussen response, CD22 expressie / CD22 saturatie / calicheamicin sensitiviteit / Clonale evolutie)
5. Andere uitkomsten: Percentage van patienten met Anti-Drug Antibodies en het percentage patienten die responderen op InO (ORR) zonder adequaat herstel van CD19-positieve B-cellen of immunoglobulines op 4 weken, 10 weken, 3, 6 en 12 maanden na behandeling met InO, uitgezonderd voor patienten die

getransplanteerd zijn (vanaf de HSCT datum).

Secundaire uitkomstmaten voor patiënten in fase 2 cohort

1. Veiligheid
2. Andere maten voor anti-leukemische activiteit (Overall Response Rate na kuur 1, MRD levels, responsduur, % transplantaties na InO therapy, event free survival, relapses, overlijden, secundaire maligniteiten).
3. Serum pharmacokinetische parameters van InO en unconjugated calicheamicin.
4. Pharmacodynamische parameters (verband tussen response, CD22 expressie / CD22 saturatie / calicheamicin sensitiviteit / Clonale evolutie)
5. Andere uitkomsten: Percentage van patiënten met Anti-Drug Antibodies en het percentage patiënten dat respondeert op InO (ORR) zonder adequaat herstel van CD19-positieve B-cellen of immunoglobulines op 4 weken, 10 weken, 3, 6 en 12 maanden na behandeling met InO, uitgezonderd voor patiënten die getransplanteerd zijn (vanaf de HSCT datum).

Secundaire uitkomstmaat voor patiënten in stratum 2

1. Bepaling van anti-tumor activiteit (Overall Response Rate na kuur 1, beste respons na meerdere kuren, responsduur, % transplantaties na InO therapy, event free survival, overall survival).
2. Serum pharmacokinetische parameters van InO end unconjugated calicheamicin.
3. Andere uitkomsten: Percentage van patiënten met Anti-Drug Antibodies en het percentage patiënten dat respondeert op InO (ORR) zonder adequaat herstel van CD19-positieve B-cellen of immunoglobulines op 4 weken, 10 weken, 3, 6 en 12

maanden na behandeling met InO, uitgezonderd voor patienten die getransplanteerd zijn (vanaf de HSCT datum).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De prognose voor kinderen met ALL die recidiveren of refractair zijn na eerste-lijsbehandeling (20%) is slecht. Recidieven zijn belangrijkste oorzaak van treatment failure en overlijden bij deze patienten. Inotuzumab ozogamicin (InO) is een antilichaam-drug conjugaat dat met hoge affiniteit aan CD22 bindt. InO bestaat uit een gehumaniseerd monoconaal IgG4 antilichaam, gebonden aan het cytotoxische calicheamicin. Binding van InO aan CD22 op target cellen, leidt tot internalisatie van het complex in de cel en tot activatie van calicheamicine. Activatie van calicheamicin veroorzaakt DNA schade, uiteindelijk resulterend in apoptose en celdood.

CD22 komt hoog tot expressie in meer dan 90% van de gevallen van BPC-ALL in kinderen.

In volwassen patienten met B-cel ALL zijn studies gedaan waarin InO is gegeven als monotherapy. Gezien de gebleken activiteit van InO in volwassen patienten, en de noodzaak voor de pediatrische ALL populatie, lijkt de ontwikkeling van InO voor behandeling van kinderen met ALL sterk gerechtvaardigd.

Dit studieprotocol is onderdeel van een Pediatric Investigational Plan (PIP), goedgekeurd door de European Medicines Agency (EMA) en Food and Drug Administration (FDA).

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-504694-20-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

- Primaire doel van stratum 1A is het bepalen van de MTD van InO in kinderen met CD22-positieve relapsed/refractory BCP-ALL
- Primaire doel van cohort 2 is het bepalen van de effectiviteit (ORR) in kinderen met CD22-positieve relapsed/refractory BCP-ALL
- Primaire doel van stratum 2 is het exploreren van veiligheid en effectiviteit van InO in kinderen met andere relapsed/refractory CD22-positieve B-cell maligniteiten.

Onderzoeksopzet

Interventie geneesmiddelen onderzoek; single-arm studie met verschillende

dose-levels InO (beginnend op 80% dosering van de volwassen RP2D).

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patienten krijgen maximaal 6 kuren van 3 giften Inotuzumab Ozogamicin (op dag 1, 8 en 15). InO wordt intravenous toegediend in ongeveer 1 uur. De veiligheid van de medicatie wordt continue tijdens iedere kuur opgevolgd, de effectiviteit wordt gemeten aan het einde van iedere kuur.

Inschatting van belasting en risico

De belasting is acceptabel omdat de behandeling anders gedaan zou worden met andere off-label medicatie, waarbij dezelfde response parameters en onderzoeken gepland zouden worden, wellicht iets minder frequent. De bloed en beenmerg afnames voor wetenschappelijk onderzoek worden zoveel mogelijk gepland samen met de afnames voor standaardzorg, om de belasting voor de patient zo veel mogelijk te beperken.

Het risico komt met name voort uit de eventuele (nog onbekende) bijwerkingen van Inotuzumab Ozogamicin, waar in deze populatie nog niet veel over bekend is, maar waar wel gegevens van bekend zijn uit volwassen studies.

Contactpersonen

Publiek

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Wytemaweg 80
Rotterdam 3015 CN
NL

Wetenschappelijk

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Wytemaweg 80
Rotterdam 3015 CN
NL

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)

Leeftijd:

- Bij inclusie ≥ 1 jaar en <18 jaar
- de eerste 3 BCP-ALL patienten voor dose level 1 moeten tussen 6-18 jaar oud zijn
- vervolgens worden 2 patienten van de leeftijd 1-6 jaar op hetzelfde dose level geïnccludeerd
- Voor de dose levels hierna kunnen patient 1-18 jaar geïnccludeerd worden
- Zolang de 2 jongere patienten nog niet zijn geïnccludeerd, kunnen patienten van 6-18 jaar wel geïnccludeerd worden in dose level 1, tot een maximum van 6 patienten.;Stratum 1A

Diagnose:

- 1e relapse van BCP-ALL post alloSCT of 2e of volgend recidief of refractair BCP-ALL, of refractaire ziekte als hieronder gedefinieerd, en
- M2 of M3 beenmerg status ($\geq 5\%$ morfologische blasten)
- CD22 antigen positief (BM danwel PB)
- De eerste 6 patienten M3 BM status ($\geq 25\%$ morfologische blasten).
- Refractair is gedefinieerd als: nieuw gediagnosticeerde patienten die geen remissie hebben bereikt na inductie behandeling met tenminste 2 andere medicaties., of patienten met refractair eerste recidief die na 1 eerdere reïnductiebehandeling geen remissie hebben bereikt.;Fase 2 cohort diagnose:

- 1e relapse van BCP-ALL post allo-SCT of 2e of volgend recidief of refractair BCP-ALL, of refractaire ziekte als hieronder gedefinieerd
- M2 of M3 beenmerg status ($\geq 5\%$ morfologische blasten)
- CD22 antigen positief (BM danwel PB)
- Refractair is gedefinieerd als: nieuw gediagnosticeerde patienten die geen remissie hebben bereikt na inductie behandeling met tenminste 2 andere medicaties., of patienten met refractair eerste recidief die na 1 eerdere reïnductiebehandeling geen remissie hebben bereikt.;Stratum 2 diagnose:

- 2e of volgend recidief of refractair CD22-positieve B-cell maligniteit (inclusief maar niet uitsluitend: to diffuus large B-cell lymfoom (DLBCL), diffuus large B-cell lymfoom (PMBCL), Burkiet Lymfoom, Burkiet Leukemie of B-cell voorloper Lymphoblastair lymfoom)
- histologische verificatie van de oorspronkelijke diagnose of van een volgend recidief.
- Evalueerbare of meetbare ziekte volgens radiografische criteria of BM ziekte aanwezig bij

inclusive

- CD22 antigen positief (in biopsie materiaal, BM of PB) ;Overige criteria:
- Karnofsky score > 60% voor patiënten > 16 jaar of Lansky > 60% voor patiënten ≤ 16 jaar
- Levensverwachting tenminste 6 weeks
- Patiënten moeten volledig zijn hersteld van de acute toxische effecten van alle voorgaande therapie
- Patiënten moeten volledig zijn hersteld van de acute toxische effecten van alle voorgaande chemo-, immuno en radio-therapie gedefinieerd als afname van alle non-hematologische toxiciteiten tot ≤ Grade 2 (CTCAE 4.03.)
- Chemotherapy: ≥ 7 dagen wash-out; uitgezonderd voor hydroxyurea, 6-mp en steroiden (wash-out 48 uur) en intrathecale therapie (geen wash-out).
- Voor patiënten die recidiveren in de onderhoudsbehandeling is het niet verplicht om de wachtperiode aan te houden
- Tenminste 28 dagen sinds de laatste radiotherapie is gegeven
- Tenminste 90 dagen sinds een voorgaande allo-HSCT is gegeven. Geen aanwijzingen voor actieve GVHD en niet onder behandeling van GVHD behandeling of prophylaxis.
- Tenminste 7 dagen washout van behandeling met GCSF of andere groeihormonen.
- Tenminste 14 dagen wash-out voor pegfilgrastim (Neulasta®).
- Tenminste 42 dagen wash-out voor iedere immunotherapie, bijv. CART therapie. Geen eerdere behandeling met CD22-targeted therapie of tumor vaccines toegestaan.
- Tenminste 3 half-lives wash-out voor antilichamen (bijv: Rituximab = 66 dagen, Epratuzumab = 69 dagen), uitgezonderd blinatumomab. Blinatumomab infusie moet tenminste 14 dagen niet gegeven zijn en alle toxiciteit verdwenen tot max. graad 2.
- Tenminste 7 dagen of 5 drug half-lives wash-out sinds behandeling met enige experimentele medicatie (uitgezonderd monoclonale antilichamen).
- Geen eerder behandeling met een calicheamicin-conjugated antibody (e.g. gemtuzumab ozogamicin).
- serum creatinine ≤ 1.5 x ULN of indien serum creatinine is > 1.5 xULN, radioisotope GFR ≥ 70mL/min/1.73m².
- AST en ALT ≤ 2.5 x ULN.
- total bilirubin ≤ 1.5 x ULN (ingeval van Gilbert syndrome is AST en ALT ≤ 2.5 x ULN toegestaan)
- shortening fraction ≥ 30% met ECG of een ejectie fractie > 50% met MUGA.
- Indien van toepassing: negatieve urine of serum zwangerschapstest voor inclusie.
- Indien van toepassing: patiënt mag geen borstvoeding geven zolang zij in deze studie zit
- Indien van toepassing: gebruik van effectieve contraceptie tijdens studie en voor 5 maanden (mannelijke patiënten) of 8 maanden (vrouwelijke patiënten) na de laatste dosis van InO.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Geïsoleerde extramedullaire ziekte (niet van toepassing by lymphoma patiënten, hier is alleen geïsoleerde CNS-recidief een exclusieve criterium)

- Voorgeschiedenis van eerdere of huidige VOD/SOS, of een eerder leverfalen.
- Symptomatische systemische fungal, bacteriele virale of overige infectie , ondanks behandeling Chronische infectie prophylaxis therapie is toegestaan.
- Gelijktijdig behandeling met non-protocollaire anti-cancer therapie is niet toegestaan
- Voorgeschiedenis van graad 3/4 allergische reacties op een monoclonaal antilichaam
- Significante comorbiditeit, psychiatrische aandoening of sociale zaken die patient veiligheid of protocol compliance in gevaar kunnen brengen
- Kinderen met syndroom van down zullen niet worden geïncludeerd in stratum 1A (wel in phase 2 cohort)

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	19-01-2017
Aantal proefpersonen:	15
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	BESPONSA
Generieke naam:	inotuzumab ozogamicine
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum:	28-04-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-09-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-10-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-08-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-09-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-10-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-04-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-01-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

(Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 02-03-2021

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 03-07-2021

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 14-09-2022

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
CTIS	CTIS2023-504694-20-00
EudraCT	EUCTR2016-000227-71-NL
CCMO	NL56327.078.16