

Een fase 1/2 onderzoek van FPA008, een anti-CSF1-receptor antilichaam, bij patiënten met gepigmenteerde villonodulaire synovitis (PVNS)/diffuus type tenosynoviale reusceltumor (dt-TGCT)

Gepubliceerd: 01-06-2015 Laatste bijgewerkt: 16-04-2024

Primair: * Fase 1: Het bepalen van de aanbevolen dosis (RD, recommended dose) van cabiralizumab bij patiënten met gepigmenteerde villonodulaire synovitis (PVNS)/diffuus type tenosynoviale Giant Cell Tumor (dt-TGCT, tenosynoviale reusceltumor)* Fase...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Synovia- en bursa-aandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON47675

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

2252/0031 (FPA008-002)

Aandoening

- Synovia- en bursa-aandoeningen
- Botstelselneoplasmata benigne

Synoniemen aandoening

Synovitis villonodularis pigmentosa/diffuus type reusceltumor; PVNS/dt-TGCT

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Five Prime Therapeutics, Inc.

Overige ondersteuning: the study sponsor

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: dt-TGCT, Fase 1/2, FPA008, PVNS

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Fase 1: De incidentie van graad 3 en graad 4 ongewenste voorvallen (AE*s, adverse events) en als dosisbeperkende toxiciteit (DLT*s, dose-limiting toxicities) gedefinieerde afwijkende laboratoriumwaarden

Fase 2: De incidentie van bevestigde objectieve responsen volgens RECIST 1.1

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten

* FK-parameters

* Het aantal AE*s, afwijkende laboratoriumwaarden en ecg-afwijkingen

* De duur van de respons volgens RECIST 1.1

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

In Dutch

Gepigmenteerde villonodulaire synovitis (PVNS, pigmented villonodular synovitis) is een goedaardig gezwel van het synovium met kenmerken van zowel reactieve ontsteking als klonale neoplastische proliferatie met overexpressie van kolonie-stimulerende factor-1 (CSF1). Een veelvoorkomende translocatie van het CSF1-gen (1p13) naar de COL6A3-promoter (2q35) komt bij ongeveer 60 % van de PVNS-patiënten voor. De translocatie gaat vergezeld van overexpressie van

CSF1 in het synovium. Bovendien bestaat bij ongeveer 40 % van de patiënten met PVNS overexpressie van CSF1 in afwezigheid van een geïdentificeerde CSF1-translocatie. De consistente aanwezigheid van CSF1-overexpressie in alle gevallen van PVNS en reactieve synovitis doet vermoeden dat CSF1 een belangrijke rol speelt in het spectrum van synoviale aandoeningen en tevens dat het van nut kan zijn zich te therapeutisch richten op de interactie tussen CSF1 en CSF1R (West, 2006).

Chirurgie is de voorkeursbehandeling bij patiënten met gelokaliseerde PVNS. Recidieven doen zich voor bij 8-20 % van de patiënten en zijn eenvoudig te behandelen door re-excisie. PVNS/dt-TGCT heeft de neiging om vaker te recidiveren (33-50 %) en heeft een veel agressiever beloop. Patiënten zijn vaak symptomatisch en moeten gedurende hun leven vaak meermaals geopereerd worden. Bij patiënten bij wie de ziekte zich niet operatief laat behandelen of bij meerdere recidieven kan systemische behandeling met CSF1R-remmers helpen om chirurgische ingrepen te vertragen of te voorkomen en functionele resultaten te verbeteren (Ravi, 2011).

Onlangs hebben de voorlopige resultaten van twee studies met krachtige CSF1-sigtaalremmers een overtuigende klinische activiteit aangetoond bij patiënten met PVNS. PLX3397, een CSF1R-kinaseremmer en RG7155, een monoklonaal antilichaam gericht tegen CSF1R, werden beoordeeld bij patiënten met PVNS (Cassier, 2014; Tap, 2014). Volgens de criteria van RECIST, FDG-PET en/of totale volumescore, een met MRI gemeten ziektemaat, reageerde in beide studies een meerderheid van patiënten met PVNS op de behandeling.

Cabiralizumab is een gehumaniseerd monoklonaal IgG4-antilichaam met een enkele aminozuursubstitutie in het scharniergebied om hemi-dimeer-uitwisseling te voorkomen. Het heeft een hoge bindingsaffiniteit voor de humane kolonie-stimulerende factor 1-receptor (CSF1R), een receptor-tyrosinekinase.

Bij PVNS leidt de overexpressie van CSF1 door een minderheid van de cellen tot de rekrutering van CSF1R-exprimerende cellen die het grootste deel van de tumormassa uitmaken. Cabiralizumab is een antagonist van CSF1R en zou moeten leiden tot een vermindering van CSF1R-exprimerende cellen in de tumor. Dit zou klinisch voordeel moeten bieden.

Doel van het onderzoek

Primair:

- * Fase 1: Het bepalen van de aanbevolen dosis (RD, recommended dose) van cabiralizumab bij patiënten met gepigmenteerde villonodulaire synovitis (PVNS)/diffuus type tenosynoviale Giant Cell Tumor (dt-TGCT, tenosynoviale reusceltumor)

- * Fase 2: Het schatten van het objectieve responspercentage (ORR = CR+PR) van FPA008 bij patiënten met PVNS/dt-TGCT

Secundair:

- * Het karakteriseren van de veiligheid en verdraagbaarheid van cabiralizumab bij patiënten met PVNS/dt-TGCT
- * Het bepalen van de duur van de respons bij reagerende patiënten
- * Het beoordelen van de farmacokinetiek van cabiralizumab bij patiënten met PVNS/dt-TGCT

Verkenkend:

- * Het beoordelen van de farmacodynamiek van cabiralizumab zoals gemeten aan de hand van veranderingen van CSF1-, IL34-, TRAP5b- en CTx-serumspiegels, geselecteerde serummarkers en CD14+/CD16+ monocytensubsets in volbloed
- * Immunohistochemische (IHC) of in situ hybridisatie (ISH) beoordeling van synoviale biopten op CSF1, CSF1R, en CD68-markers bij geselecteerde patiënten
- * Het beoordelen van de cabiralizumab -concentratie in synoviaalvocht en veranderingen van de celrijkdom bij geselecteerde patiënten
- * Het gebruik van pijnstillende medicatie voor en tijdens de studie beoordelen
- * Het beoordelen van de functionele resultaten zoals gemeten aan de hand van:
 - * de speciaal voor PVNS ontwikkelde Ogilvie-Harris-score
 - * Korte vragenlijst voor pijn
 - * Stijfheid van gewrichten - numerieke beoordelingsschaal
 - * EQ-5D-5L
 - * Global Impression Scales
 - * Patient Global Impression of Symptom Severity (PGIS)
 - * Patient Global Impression of Treatment Satisfaction (PGITS)
 - * Patient Global Impression of Treatment Side Effects (PGITSE)
 - * Clinician Global Impression of Severity * PVNS/dt-TGCT
 - * Pigmented villonodular synovitis signs and symptoms assessment form (PVNS-SSAF)
 - * Patient Reported Outcomes Measurement Information System-Physical Function (PROMIS-PF) 10b

Onderzoeksopzet

Dit is een fase 1/2-onderzoek. Fase 1 is een open-label onderzoek met dosisverhoging naar de veiligheid, verdraagbaarheid, FK en FD van cabiralizumab.

Fase 2 is een open-label onderzoek met dosis uitbreiding naar de werkzaamheid van cabiralizumab. Fase 2 bestaat uit 2 delen: Cohort 2A, 4mg/kg Q2W & Cohort 2B * 4 mg/kg op dag 1 en 15, en Q4W daarna.

Patiënten in fase 1 en cohort 2A worden behandeld in cycli van 28 dagen. Patiënten in cohort 2B zullen 4mg/kg cabiralizumab krijgen op dag 1 van cycle 1 en dag 15 van cycle 1. Daarna elke 4 weken daarna.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Fase 1: FPA008 elke twee weken in cycli van 28 dagen met een dosis van 1 mg/kg, 2 mg/kg en 4/mg/kg Fase 2: FPA008 elke twee weken in cycli van 28 dagen met de aanbevolen dosis zoals bepaald in fase 1. Cohort 2b: 4mg/kg cabiralizumab op dag 1 van cycle 1 en dag 15 van cycle 1. Daarna elke 4 weken daarna.

Inschatting van belasting en risico

Zie sectie E9

Contactpersonen

Publiek

Five Prime Therapeutics, Inc.

Corporate Drive 2
South San Francisco CA 94080-7047
US

Wetenschappelijk

Five Prime Therapeutics, Inc.

Corporate Drive 2
South San Francisco CA 94080-7047
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)

1. Voorafgaand aan enige beoordeling in het kader van het onderzoek een door een institutionele beoordelingscommissie/onafhankelijke ethische commissie goedgekeurd geïnformeerd toestemmingsformulier begrijpen en ondertekenen
2. Leeftijd * 18 jaar
3. Histologisch bevestigde diagnose van inoperabele PVNS/dt-TGCT of mogelijk receseerbare tumor die zou leiden tot onaanvaardbaar functieverlies of morbiditeit zoals beoordeeld door een gekwalificeerde chirurg of multidisciplinair tumor board (moet gedocumenteerd zijn in de CRF tijdens screening)
4. Meetbare PVNS/dt-TGCT volgens RECIST v1.1 bij MRI
5. ECOG performancestatus * 1
6. Bereid en in staat om aan alle onderzoeksprocedures te voldoen
7. Bij seksueel actieve patiënten (d.w.z., vrouwen in de vruchtbare leeftijd die nog niet in de menopauze zijn, gedefinieerd als 12 maanden ononderbroken amenorroe of die een permanente sterilisatie hebben ondergaan, en mannen die niet permanent gesteriliseerd zijn), bereidheid om 2 effectieve anticonceptiemethoden te gebruiken, waarvan er één een fysieke barrièremethode moet zijn (condoom, pessarium of baarmoedermondkapje/portiokapje) tijdens de studie en tot 6 maanden na de laatste dosis van cabiralizumab. Andere effectieve vormen van anticonceptie zijn permanente sterilisatie (hysterectomie en/of bilaterale ovariectomie, of bilaterale chirurgische tubaligatie, of vasectomie) ten minste 6 maanden voorafgaand aan de screening. Vrouwen < 55 jaar oud moeten een FSH > 40 hebben. Vrouwelijke patiënten in de vruchtbare leeftijd moeten stabiele orale anticonceptie of een spiraaltje of implantaat gebruiken gedurende ten minste 90 dagen voorafgaand aan het onderzoek, of een levenswijze hebben met onthouding van geslachtsgemeenschap.
8. Patiënten die in het herbehandelingscohort worden ingeschreven moeten ook voldoen aan voltooiing van 6 cycli van de beginbehandeling op het dosisniveau van 1 mg/kg of 2 mg/kg, en van de follow-upperiode aan het einde van de behandeling. Opmerking: Vóór de herbehandeling zullen potentiële patiënten in dit herbehandelingscohort opnieuw worden beoordeeld om te controleren of ze aan dezelfde geschiktheidscriteria voldoen als onbehandelde patiënten.
9. Patiënten moeten een minimale gemiddelde Brief Pain Inventory (BPI) score van 2 punten tijdens screening hebben (gebaseerd op het gemiddelde van vragen 3-6 van de BPI, en getoetst voor tenminste 5 tot 14 dagen voor C1D1; zie appendix 7)
10. Patiënten moeten een stabiele, pijnstillende behandeling krijgen, 2 weken voor de 1e dosis; Vrijstelling van deze inclusiecriteria wordt niet verleend.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Patiënten die worden ingeschreven voor fase 1 of fase 2 zullen worden uitgesloten als een of meer van de volgende criteria van toepassing zijn:

1. Eerdere behandeling met een ander anti-CSF1R-antilichaam binnen 3 maanden van de 1e studie dosis toediening (Note: Patiënten die gestopt zijn met eerder een anti-CSF1R-antilichaam door drugs-gerlateerde serious adverse events, mogen niet worden ingeschreven).
2. Eerdere behandeling met pexidartinib (PLX3397), imatinib, of nilotinib binnen 4 weken van de 1e studie dosis toediening
3. Leverfunctietests (waaronder AST, ALT en totaal bilirubine), buiten de normale laboratoriumwaarden bij de screening
4. Onvoldoende orgaan- of beenmergfunctie, gedefinieerd als: hemoglobine < 10 g/dl, absoluut aantal neutrofielen $< 1,5 \times 10^9/l$, aantal bloedplaatjes $< 100 \times 10^9/l$, serumcreatinine $> 1,5 \times$ ULN of berekende creatinineklaring < 30 ml/min
5. Elke operatie van het betrokken gewricht binnen 12 weken voorafgaand aan het eerste toedienen van de onderzoeksdosis (met uitzondering van baseline synoviumbiopsie, indien uitgevoerd)
6. Actieve spieraandoening of een klinisch significante spieraandoening (zoals myositis) in de voorgeschiedenis, recent niet-genezen spierletsel of enige aandoening waarvan bekend is dat het de CK-spiegel in het serum verhoogt
7. Voorgeschiedenis met congestief hartfalen of myocardinfarct < 1 jaar voorafgaand aan de eerste toediening van de onderzoeksdosis
8. Verminderde hartfunctie van NYHA $>$ klasse 2
9. Ongecontroleerde of significante hartaandoening zoals instabiele angina pectoris
10. Significante ecg-afwijkingen bij de screening. Bij de screening QTc > 450 msec bij mannen of > 470 msec bij vrouwen
11. Contra-indicaties voor MRI en gebruik van intraveneuze contrastmiddelen op basis van gadolinium
12. Voorgeschiedenis van ernstige allergische, anafylactische of andere infusiegerelateerde reacties op een eerder gebruikt biologisch middel
13. Behandeling met een antikankertherapie of deelname aan een ander therapeutisch klinisch onderzoek met experimentele geneesmiddelen * 28 dagen voorafgaand aan de eerste dosis cabiralizumab
14. Bekende voorgeschiedenis van ADA*s op eerdere biologische middelen
15. Bekende voorgeschiedenis van overgevoeligheid voor componenten van de studie drug formulatie
16. Regelmatige consumptie van ongepasteuriseerde melk, of bekend significant risico van blootstelling aan opportunistische intracellulaire infecties zoals Listeria, of andere dergelijke ziekteverwekkers.
17. Binnen 28 dagen voorafgaand aan de eerste dag van de behandeling een vaccin gekregen hebben. Het effect van cabiralizumab op het oproepen van een immunologische respons op een vaccin is niet bekend. Griep- en andere vaccinaties kunnen tijdens het onderzoek worden toegediend maar het effect van cabiralizumab op de veiligheid en werkzaamheid van de vaccinatie is niet bekend.
18. Active niet-genezen infectie of chronische actieve klinisch significante infectie (door virus [zoals HBV, HCV], bacterie, schimmel of anderszins) waarbij de patiënt naar het oordeel van de onderzoeker gevaar zou lopen door blootstelling aan een CSF1R-remmer
19. Bekende positieve test voor het humaan immunodeficiëntievirus (hiv)
20. Actieve tb
21. Positieve test voor latente tb bij de screening (T-spot of Quantiferon-test)

22. Voorgeschiedenis van eerdere maligniteit, met uitzondering van:
- * Curatief behandelde niet-melanome huidkanker
 - * Baarmoederhalskanker in situ
 - * Vaste tumor die meer dan 2 jaar geleden curatief is behandeld zonder aanwijzingen voor een recidief
23. Ontoegankelijkheid van perifere venen of een aandoening die het toedienen van het geneesmiddel of het afnemen van onderzoeksmonsters in de weg zou staan
24. Elke medische of psychiatrische aandoening, die niet onder controle is en naar het oordeel van de onderzoeker een risico zou vormen voor de veiligheid van de patiënt, of die deelname aan het onderzoek of de interpretatie van de resultaten van individuele patiënten zou hinderen
25. Niet in staat zijn de onderzoeks- en follow-upprocedures uit te voeren en/of na te leven
26. Bekende voorgeschiedenis van metastatische PVNS/dt-TGCT
- Vrijstelling van deze exclusiecriteria wordt niet verleend.
27. Creatine kinase (CK) * 1.5x ULN
28. Patiënten met een screening anti-nucleair antilichaam (ANA) titer van 1:160 of hoger
29. Actieve, bekende, of vermoedde auto-immuun ziekte. Patiënten met type I diabetes mellitus, hypothyroïdie die alleen hormoon vervanging nodig hebben, huid ziektes (zoals vitiligo, psoriasis, or alopecia) die geen systemische behandeling nodig hebben, of condities waarvan niet verwacht wordt dat ze terugkomen in afwezigheid van een externe trigger, mogen wel ingesloten worden.;Vrijstelling van deze exclusiecriteria wordt niet verleend.

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:	20-11-2015
Aantal proefpersonen:	5
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Cabiralizumab
Generieke naam: N/A

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 01-06-2015
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 18-11-2015
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 11-12-2015
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 27-01-2016
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 14-10-2016
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 20-01-2017

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 03-07-2017

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 11-09-2017

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 24-10-2017

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 18-12-2017

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 03-10-2018

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 14-01-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 16-05-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 18-09-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

metc-ldd@lumc.nl

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

EudraCT

ID

EUCTR2015-000547-17-NL

Register

ClinicalTrials.gov

CCMO

ID

NCT02471716

NL52824.058.15