

Een internationaal fase 1-onderzoek naar MCLA-117 bij acute myeloïde leukemie

Gepubliceerd: 15-12-2015 Laatst bijgewerkt: 20-04-2024

Primair: Beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van MCLA-117 om MTD/RP2D en frequentie van toediening vast te stellen. Secundair: * Beoordelen van het farmacokinetische (PK) profiel van intraveneuze infusie van MCLA-117* Onderzoeken van de...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON47785

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

MCLA-117-CL01

Aandoening

- Leukemieën

Synoniemen aandoening

Acute myeloïde leukemie OF Leukemie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Merus N.V.

Overige ondersteuning: Merus

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Acute myeloïde leukemie, fase 1, MCLA-117

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Voorlopige klinische werkzaamheid zal worden geëvalueerd conform International Working Group Revised Criteria of Response for AML (Cheson et al, 2003).

Beoordelingen en toewijzing van werkzaamheid zullen plaatsvinden in de onderzoekscentra. Bloed- en BM-monsters worden afgenomen bij de screening en gedurende en na behandeling met tussenperiodes die staan aangegeven in het onderzoeksschema van het onderzoeksprotocol.

Secundaire uitkomstmaten

PK-beoordelingen

In deel 1 en 2 worden monsters afgenomen op vooraf aangegeven tijdstippen, van voorafgaand aan de dosis op dag 1 tot 6 dagen na het eind van het infuus op dag 22 tijdens cyclus 1 en voorafgaand aan de dosis en 5 minuten voorafgaand aan het eind van het infuus op dag 1 en dag 15 tijdens alle overige cycli.

PK-monsterafnames worden uitgevoerd in het onderzoekscentrum. PK monsteranalyse zal worden uitgevoerd in een centraal laboratorium. Bij veranderingen in frequentie van toediening tijdens het onderzoek kunnen timing en het aantal monsterafnames per amendement worden gewijzigd.

Cytokinenpanel

In cyclus 1 zal een cytokinenpanel worden gemeten in serummonsters die zijn afgenomen voorafgaand aan het infuus en op een aantal vooraf aangegeven

tijdstmomenten na toedieningen van MCLA-117.

Cytokinenmonsterafnames worden uitgevoerd in het onderzoekscentrum. De analyse van de cytokinen zal worden uitgevoerd in een centraal laboratorium.

Beoordeling anti-drug antistoffen (deel 1 en deel 2)

Serumtiters van anti-MCLA-117-antistoffen zullen worden vastgesteld voorafgaand aan de dosis op dag 1 en op dag 28 van elke cyclus. Meer monsterafnames bij individuele patiënten zijn toegestaan als een vermoedelijk vertraagde overgevoeligheidsreactie wordt waargenomen. Als ADA-monsterafname en toediening van MCLA-117 op dezelfde dag staan gepland, moet het ADA-monster voorafgaand aan toediening van MCLA-117 worden afgenomen.

Monsterafnames van anti-drug antistoffen worden uitgevoerd in het onderzoekscentrum en analyse zal worden uitgevoerd in een centraal laboratorium.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Acute myeloïde leukemie (AML) is de op twee na meest voorkomende vorm van leukemie ter wereld met weinig verbetering in ziekte-uitkomsten gedurende de afgelopen 40 jaar. Bij het merendeel van de patiënten dat na inductiechemotherapie in remissie was, is de ziekte binnen 3 jaar gerecidiveerd. Dus een beter responspercentage en een langere volledige respons (CR), voorkomen van recidieven, betere ziektevrije overlevingskansen en algemene overlevingskansen bij zowel jongere als oudere patiënten met AML zijn on vervulde medische behoeften. Net als AML-patiënten hebben MDS-risicopatiënten zeer

beperkte therapeutische mogelijkheden als standaardtherapieën bij hen zijn mislukt.

MCLA-117, een menselijke bispecifieke IgG-antistof die CLEC12A en CD3 aanpakt, heeft preklinische Proof-of-Concept getoond op basis van monsters van AML-patiënten. De aanpak van cellen met CLEC12A-expressie door MCLA-117 leidt tot vernietiging van maligne blasten en hun leukemische stamcellen in het BM, en dat kan effectief zijn bij vernietiging van minimale restziekte (MRD) en het voorkomen van recidiveren van de ziekte. De CD3-arm van MCLA-117 werft T-cellen voor AML-cellen die zijn bedekt met de antistof via CLEC12A-binding, waardoor activering van T-cellen, proliferatie en vervolgens lyse van de antigeen-positieve tumorcellen teweeg worden gebracht. Net als bij AML-patiënten wordt bij het overgrote deel van de patiënten met hoog-risico MDS de CLEC12A tot expressie gebracht in myeloblasten bij het overgrote deel van de patiënten met hoog risico op MDS. De toepassing van full-length IgG1-immunoglobuline in MCLA-117 maakt toediening als een conventioneel intraveneus infuus mogelijk zodat geen continue infuus nodig is. Daarnaast kan het uitschakelen van het Fc-stukje van MCLA-117 het risico van ernstige symptomen door afgifte van cytokines tot op zekere hoogte verkleinen bij afwezigheid van binding aan het tumorantigeen (CLEC12A).

MCLA-117 kan in potentie worden ontwikkeld als inductie- of consolidatietherapie voor AML, of voor de behandeling van minimale restziekte (MRD) en als levensreddende behandeling voor de recidiverende/ongevoelige patiëntenpopulatie in kwestie. De klinische ontwikkeling kan zowel als monotherapie worden onderzocht als in combinatie met chemokuren bij AML. Het veiligheidsprofiel van MCLA-117 zal naar verwachting aanvaardbaar zijn met behandelbare neutropenie en aan het infuus gerelateerde reacties.

Doel van het onderzoek

Primair:

Beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van MCLA-117 om MTD/RP2D en frequentie van toediening vast te stellen.

Secundair:

- * Beoordelen van het farmacokinetische (PK) profiel van intraveneuze infusie van MCLA-117
- * Onderzoeken van de farmacodynamische (PD) effecten van MCLA-117 bij volwassen AML-patiënten
- * Vaststellen van de incidentie en serumtiter van ADA's tegen MCLA-117
- * Vaststellen van het cytokineprofiel van MCLA-117 bij volwassen AML-patiënten
- * Evalueren van de preliminaire werkzaamheid/antileukemische activiteit van MCLA-117 bij volwassen AML-patiënten

Onderzoeksopzet

Dit niet-geblindeerd, multinational fase-0-onderzoek met één groep is opgezet ter vaststelling van de veiligheid, verdraagbaarheid en voorlopige werkzaamheid van MCLA-117, een humane T-cel veranderende bispecifieke full-length IgG1-antistof die CLEC12A aanpakt bij patiënten met AML. De dosis en frequentie van toediening van MCLA-117 die in toekomstige klinische onderzoeken moeten worden toegepast, zullen worden vastgesteld. Daarnaast zullen het voorlopige PK-profiel, de incidentie en titer van anti-drug antistoffen (ADA) en het cytokineprofiel worden vastgesteld. Relevante identificatie van biomarkers zal nader worden bekeken.

Het onderzoek bestaat uit twee delen:

Deel 1: Dosisescalatie

Dosisescalatiecohorten, met monotherapie met MCLA-117, worden gepland om de veiligheid en verdraagbaarheid van MCLA-117 vast te stellen, en om de maximaal verdraagbare dosis (MTD) en/of aanbevolen fase-II-dosis-schema (RP2DS) te bepalen. Dosisescalatie start met cohorten met twee patiënten, zodat dosisescalaties tussen patiënten mogelijk zijn tot een PD-effect wordt waargenomen (bijvoorbeeld aan de behandeling gerelateerde bijwerkingen, of een afname in de cellulariteit van het beenmerg of in de blastentelling, of het bereiken van een dosisniveau waarmee een klinisch betekenisvolle respons zou mogen worden verwacht). Vanaf cohort 3 wordt overgestapt op een 3+3-dosisescalatiemethode met stappen van minstens 33% van de dosis totdat dosisbeperkende toxiciteit (DLT) optreedt of het RP2DS is bepaald. Vanaf cohort 7 worden patiënten niet van tevoren geselecteerd op een CLEC12A-expressieniveau $\geq 10\%$. Daarom wordt een aangepaste 3+3 opzet gebruikt, de "A+B"-opzet genoemd (Lin and Shih, 2001; Le Tourneau et al, 2009) met voorafgaand een initiële patiëntinschrijving per cohort van 3-6 patiënten om te zorgen voor de vertegenwoordiging van patiënten met een CLEC12A-expressieniveau $\geq 10\%$. Patiënten die de DLT-observatieperiode niet afronden, zullen worden vervangen tenzij het stopzetten van de behandeling wordt veroorzaakt door DLT. DLT's zullen worden vastgesteld op basis van vooraf gedefinieerde criteria voor hematologische en niet-hematologische toxiciteiten. Ongewenste effecten (AE's) zullen worden geclassificeerd conform NCI CTCAE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events), versie 4.03.

Een bijeenkomst voor de bespreking van de cohorten door een Data Review Committee (DRC) in aanwezigheid van de onderzoeksartsen en betrokken onderzoeksteamleden zal plaatsvinden na afronding van de DLT-observatieperiode van elke dosiscohort. Wanneer de Sponsor of onderzoeksarts het nodig vinden, kunnen meer deskundigen hiervoor worden uitgenodigd. Bij deze bijeenkomst wordt een besluit genomen over het al dan niet openen van de volgende cohort, en met welk dosisniveau en doseringsfrequentie. Daarnaast zullen maatregelen worden aanbevolen die moeten worden genomen om de medische behandeling van mogelijke

IRR's na toediening van MCLA-117 te optimaliseren.

Deel 2: Expansiecohort

Deel 2 start zodra de MTD of RP2DS in deel 1 is vastgesteld. Dit deel zal uit 2 cohorten bestaan van elk ongeveer 15 evalueerbare patiënten (evalueerbaar voor de eerste doeltreffendheidsbeoordeling) die parallel zijn geworven. Cohort A omvat patiënten zonder eerdere hematopoëtische stamceltransplantatie en cohort B omvat patiënten met eerdere hematopoëtische stamceltransplantatie (zie exclusiecriteria #3).

De volgende veiligheidsevaluatieregels zijn op elk cohort afzonderlijk van toepassing. Deel 2 bestaat uit twee stappen in elk cohort om veiligheid, verdraagbaarheid, PK, PD, cytokineprofiel en immunogeniciteit nader te karakteriseren en voorlopige doeltreffendheid van MCLA-117 te beoordelen. De eerste 9 patiënten in elk deel 2 cohort worden beoordeeld op veiligheid. Als in de eerste behandelingscyclus * 2 van de 9 patiënten AE*s ervaren die voldoen aan de criteria van DLT, worden in overleg met onderzoekers en de sponsor maximaal 15 patiënten in elk cohort ingeschreven. Voor elk cohort van deel 2 wordt, zodra 15 patiënten zijn ingeschreven, een nieuwe beoordeling van DLT*s uitgevoerd en als * 4 van de 15 patiënten voldoen aan de criteria voor DLT, zal de expansie in die populatie doorgaan na indiening en goedkeuring van een substantiële protocolwijziging. In dit geval wordt verwacht dat deel 2 van het onderzoek zou kunnen worden uitgebreid tot ongeveer 100 patiënten. Als $> 2/9$ of $> 4/15$ patiënten in één van de 2 cohorten voldoet aan de criteria voor DLT in één van deze twee DLT-evaluatiestappen, zullen de sponsor en de onderzoekers overleggen over verdere verkenning op het lagere dosisniveau of een ander dosisescalatieschema tussen patiënten in de desbetreffende cohort(en).

MCLA-117 wordt geëvalueerd als monotherapie in deel 2. Op basis van de beschikbare gegevens uit deel 1, nieuwe preklinische gegevens, wetenschappelijke gegevens of medische informatie kan de Sponsor extra patiënten opnemen in de expansiecohort en/of meer patiëntengroepen openen ofwel als monotherapie of als combinatietherapie met standaard of veelgebruikte AML-behandelingen of andere experimentele geneesmiddelen (na indiening van een protocolwijziging).

Onderzoeksproduct en/of interventie

Het aanvangsdosisniveau werd geschat op basis van de MABEL-aanpak (minimaal verwacht niveau van biologisch effect). De aanvangsdosis is een vaste dosis van $25 \text{ } > \text{g}$ (gelijk aan ca. $0,4 \text{ } > \text{g/kg}$). De MTD of het RP2DS zal alleen worden vastgesteld op basis van de incidentie van DLT's in de DLT-observatieperiode, evenals PK-eigenschappen en cytokineprofiel van MCLA-117, en mogelijk ondersteund door correlatieve gegevens van biomarkers en ADA's. Patiënten zonder respons kunnen onder behandeling blijven tot ziekteprogressie, niet-aanvaardbare toxiciteit of staken om een andere reden. Patiënten in CR, CRi of CRp krijgen maximaal 6 extra cycli toegediend. MCLA-117 wordt gedurende ongeveer 2 uur intraveneus toegediend. Verlenging van de duur van het infuus tot maximaal 4 uur na de start van het infuus is toegestaan. De DRC kan een verlenging van de duur van een infuus voorstellen op

basis van de gegevens die vrijkomen na afronding van elk cohort. Een behandelcyclus duurt ongeveer 4 weken, en patiënten zullen in het ziekenhuis worden opgenomen gedurende de eerste behandelcyclus. Naar het oordeel van de onderzoeker kunnen patiënten 48 uur na de C1D15- en C1D22-infusies worden ontslagen, met dien verstande dat de patiënt klinisch stabiel is en er geen aanwijzingen van CRS of andere veiligheidsproblemen zijn op het moment van ontslag en de patiënt onmiddellijke toegang tot medische zorg heeft. De onderzoeksarts zal beslissen of de volgende cycli ambulant kunnen worden afgerond. Het onderzoeksgeneesmiddel zal op wekelijkse basis worden toegediend. Tijdens de eerste 2 weken van toediening in cyclus 1 (inclusief dag 15), zal echter een stapsgewijze dosisescalatie tussen patiënten worden toegepast (opvoering). Op dag 28 van de eerste cyclus zal een BM-aspiratie (BMA) en BM-biopsie (BMB) worden uitgevoerd. Op basis van de blastentelling in het BM en/of op basis van perifere bloedceltelling zal de behandelende onderzoeksarts beslissen om verder te doseren of om een pauze voor de patiënt in kwestie in te lassen. Er worden maximaal 13 dosisniveaus verwacht. Een combinatie van een versnelde aanpak van dosisescalatie en de studieopzet met de 3+3-dosisescalatie zal worden toegepast voor de eerste 6 cohorten. Voor de eerste twee cohorten zullen twee patiënten per cohort worden ingeschreven met minstens één evalueerbare patiënt voor de volledige cyclus, inclusief door het protocol gedefinieerde dosisescalatie tussen patiënten in opvolgende doses gedurende de eerste cyclus. De tweede patiënt in elk van deze eerste twee cohorten zal alleen worden ingeschreven nadat de eerste patiënt uit dezelfde cohort minstens 7 dagen van de geplande behandeling heeft afgerond. Vanaf cohort 3 zijn minimaal 3 evalueerbare patiënten vereist. Vanaf cohort 7 kunnen met de A+B-opzet op elk willekeurig moment maximaal 6 patiënten worden ingeschreven, afhankelijk van het aantal patiënten dat binnen dat dosisniveau al als beoordeelbaar wordt beschouwd. Alle beslissingen over dosisescalatie in deel 1 van het onderzoek en de definitie van de MTD en de RP2DS zullen worden genomen door een DRC die zal samenkomen om alle beschikbare gegevens door te nemen. De DRC verenigt deelname van hoofdonderzoekers (of hun bevoegde vertegenwoordigers), de medisch directeur van de Sponsor, de arts die belast is met geneesmiddelenbewaking tijdens het onderzoek, de projectmanagers van het onderzoek en andere relevante onderzoeksteamleden. Indien nodig zullen externe onafhankelijke deskundigen worden uitgenodigd. De DRC zal ook beslissen over uitbreiding van de steekproefgrootte voor deel 2 van het onderzoek. De DRC kan alternatieve dosis- en frequentieschema's aanbevelen voordat wordt doorgegaan met de A+B-opzet. Te beginnen met cohort 3 zullen in alle cohorten minstens 3 evalueerbare patiënten met dosisstappen van minimaal 33% worden opgenomen. Voor alle cohorten worden echter minimaal 3 patiënten ingeschreven met > 10% van de blasten met CLEC12A-expressie, gemeten door flowcytometrie bij de uitgangswaarde (in BMA, BMB of perifeer bloedmonster). De dosisstappen zijn vooraf bepaald zoals weergegeven in tabel 1, maar de DRC kan om veiligheidsredenen een lager of gemiddeld dosisniveau bepalen dat niet eerder is gedefinieerd voordat de volgende cohort wordt geopend. De doeldosis per cohort zoals vooraf is bepaald in tabel 1 kan niet worden overschreden. De dosisescalatie tussen patiënten tijdens de eerste 2 weken van de behandeling (inclusief de dosis op dag 15) is onderhevig aan wijziging, gebaseerd op beslissingen genomen door de DRC. Tijdens deel 1 zal tussen de begin dosis (C1D1) van nieuwe patiënten binnen dezelfde cohort (vanaf cohort 3) minimaal 24 uren zitten. Dosisescalatie (opening van een nieuwe cohort patiënten) zal alleen plaatsvinden nadat de laatste patiënt in de voorgaande cohort minstens 1 volledige cyclus MCLA-117 bij de geplande dosis heeft afgerond. Tijdens deel 2 kunnen patiënten parallel starten met de

RP2DS-behandeling. Het besluit om behandeling voort te zetten voor elke patiënt is afhankelijk van de resultaten van de BMA en BMB op dag 28 van cyclus 1, in overeenstemming met de aanbeveling van de behandelende onderzoeksarts. Vanaf cohort 3 plant het protocol de frequentie van toediening tijdens de eerste cyclus te verlagen, met dien verstande dat de halfwaardetijd in serum van MCLA-117 met een hogere dosis zal toenemen. De-escalatie naar een tussenniveau (bv. tussen het niveau waarbij DLT optrad en het niveau daar direct onder) zal worden uitgevoerd als de DRC dat aanbeveelt. Patiënten mogen in de volgende cycli worden behandeld met hogere dosisniveaus mits die dosisniveaus als veilig zijn verklaard door de DRC. Deze dosisesescalatie tussen patiënten kan bij elke volgende geplande toediening na DRC-goedkeuring van dat dosisniveau worden gestart. De volgende regels voor dosisesescalatie gelden voor cohorten 1 en 2: 1) Geen DLT voor de eerste twee patiënten en geen toxiciteit die niet aan ziekte is gerelateerd van > graad 2: de dosis voor de volgende cohort wordt geëscaleerd volgens het voorgestelde schema in tabel 1. 2) Geen DLT maar > 1 toxiciteit die niet aan ziekte is gerelateerd van graad 2 voor een van de eerste twee patiënten: de dosis voor de volgende cohort wordt geëscaleerd met een lagere stap dan in tabel 1 wordt voorgesteld, die zal worden aanbevolen door de DRC. Na het overstappen op het 3+3-schema gelden de volgende regels voor dosisesescalatie: 1) Geen DLT voor de eerste drie patiënten: de dosis voor de volgende cohort wordt geëscaleerd volgens het voorgestelde schema in tabel 1. 2) Ten minste 1 van de eerste 3 patiënten krijgt last van een DLT: de cohort van drie patiënten wordt uitgebreid naar zes patiënten bij hetzelfde dosisniveau. Als vervolgens geen enkele andere patiënt binnen het dosisniveau last krijgt van een DLT, zal de dosisesescalatie doorgaan naar het volgende dosisniveau volgens tabel 1. Als twee of meer patiënten (van de 3 tot 6 patiënten,) in het dosisniveau last krijgen van DLT, dan is de MTD overschreden. Een voorgaand dosisniveau zal dan als de MTD worden benoemd. Of de DRC kan een tussenniveau aanbevelen die wordt getest in een extra patiëntencohort. Vanaf cohort 7 gelden de volgende regels voor dosisesescalatie: 1) Er worden geen DLT>s waargenomen bij 3-6 evalueerbare patiënten of er wordt maximaal 1 patiënt met DLT waargenomen per 6 evalueerbare patiënten: het volgende dosisniveau wordt getest. 2) Er wordt 1 DLT waargenomen in de initiële cohort van 3-5 evalueerbare patiënten: er zullen extra patiënten worden ingeschreven met maximaal 6 evalueerbare patiënten bij dat dosisniveau. 3) 2 of meer DLT>s worden waargenomen bij het dosisniveau: het voorgaande dosisniveau wordt als de MTD aangegeven. Of de DRC kan een tussenniveau aanbevelen dat wordt getest in een extra patiëntencohort. Vanaf cohort 9 gelden de volgende regels voor dosisesescalatie: 1) Er worden geen DLT>s waargenomen bij 3-6 evalueerbare patiënten: het volgende dosisniveau wordt getest. 2) DLT tijdens de opstartperiode, d.w.z. vóór de hoogste dosis in de cohort: beoordeel de DLT-informatie van alle patiënten die zijn behandeld bij deze opvoering in de huidige of voorgaande cohorten. Als de laatste mogelijkheid dat de werkelijke DLT-frequentie 33% niet overschrijdt ten minste 75% is, wordt deze stijging als veilig beschouwd. Een aantal DLT>s en het minimum aantal patiënten vereist om de opvoering als veilig te verklaren zijn: - 1 DLT en minimaal 5 patiënten behandeld bij deze opvoering; - 2 DLT>s en minimaal 8 patiënten behandeld bij deze opvoering; - 3 DLT>s en minimaal 12 patiënten behandeld bij deze opvoering; - 4 DLT>s en minimaal 15 patiënten behandeld bij deze opvoering. 3) DLT>s bij de hoogste dosis voor de cohort: 3.1) 1 DLT bij de hoogste dosis voor de cohort bij 6 evalueerbare patiënten: ga door naar het volgende dosisniveau. 3.2) 2 of meer DLT>s worden waargenomen bij het dosisniveau: het voorgaande dosisniveau wordt als de MTD aangegeven. Of de DRC kan een tussenniveau aanbevelen dat wordt getest in een extra patiëntencohort. 3.3) 1 DLT bij de hoogste dosis voor de cohort in de initiële cohort van

3-5 evalueerbare patiënten: maximaal 6 extra evalueerbare patiënten worden opgenomen bij dat dosisniveau. Patiënten mogen na cyclus 1 met achtereenvolgende doses worden behandeld als: a) er geen significante aan geneesmiddelen gerelateerde toxiciteit optreedt (bv. die voldoet aan de definitie van DLT); b) de patiënt in de ogen van de onderzoeksarts klinisch voordeel ervaart.

Inschatting van belasting en risico

Bij alle experimentele middelen zijn ongewenste voorvallen (bijwerkingen), complicaties en/of letsel (zowel verwacht als onverwacht) mogelijk. Aangezien dit de eerste keer is dat MCLA-117 bij mensen wordt getest, kunnen er bijwerkingen zijn die nu nog niet kunnen worden voorspeld.

Op basis van informatie m.b.t. laboratoriumtests en andere geneesmiddelen tegen kanker die enige overeenkomsten hebben met dit middel, kunnen de volgende ongewenste reacties optreden:

*** Risico's door toediening van het middel via infuus**

Er kunnen zich symptomen voordoen, zoals koorts, koude rillingen, flebitis (aderontsteking), hypotensie (lage bloeddruk), kortademigheid, huiduitslag, misselijkheid en/of overgeven. Deze reacties kunnen licht, matig of ernstig zijn. Ze treden doorgaans tijdens of na de eerste infusie van het middel op, waarbij de incidentie en ernst bij volgende infusies afnemen.

*** Cytokine release syndroom en neurotoxiciteit**

Deze specifieke bijwerking bij infusie van het geneesmiddel komt voor bij patiënten die behandelingen krijgen die vergelijkbaar zijn met MCLA-117. Symptomen zijn: koorts, vermoeidheid, verlies van eetlust, spier- en gewrichtspijn, misselijkheid, braken, diarree, uitslag, snelle ademhaling, snelle hartslag, lage bloeddruk en neurotoxiciteit (insulten, hoofdpijn, verwardheid, delier (ijlen), encefalopathie (abnormale hersenfunctie), hallucinaties, tremor (beven) en coördinatieverlies). We gaan u tijdens en na elke infusie zorgvuldig bewaken om mogelijke tekenen en symptomen van dit cytokine release syndroom te kunnen zien. Vanwege het mogelijke risico op neurotoxiciteit (wanneer een geneesmiddel een bijwerking in uw zenuwstelsel veroorzaakt), is het belangrijk dat u geen voertuigen bestuurt of machines bedient terwijl u wordt behandeld met MCLA-117 en gedurende ten minste 30 dagen na het stoppen van de behandeling.

*** Risico op allergische reacties**

Er bestaat kans op allergische reacties bij toediening van MCLA-117. Dit risico wordt laag geacht. De symptomen zijn vergelijkbaar met wat hierboven voor infusiegerelateerde reacties is beschreven.

* Risico op neutropenie (verlaagd aantal neutrofielen, een type witte bloedcellen dat verantwoordelijk is voor het bestrijden van infecties) met een hieraan verbonden risico op immuunstoornissen en infectie. Meestal is deze aandoening al aanwezig als gevolg van de leukemie.

* Risico op lever-toxiciteit, inclusief leverfunctietestafwijkingen.

Zwangerschap/anticonceptie

De risico's van het gebruik van MCLA-117 voor zwangere vrouwen of een ongeboren

baby zijn onbekend. Vrouwen moeten een zwangerschapstest ondergaan voordat het onderzoek begint, opnieuw net voordat zij de eerste dosis MCLA-117 krijgen (tenzij de vorige test minder dan 3 dagen eerder is uitgevoerd) en opnieuw als er aanwijzingen zijn dat zij mogelijk zwanger zijn. Bij laatste onderzoeksbezoek krijgt de patient ook een zwangerschapstest. De Patient mag niet zwanger worden tijdens dit onderzoek. Als de patient een vrouw is die kinderen kan krijgen, moet e patient gebruik maken van een uiterst effectieve vorm van anticonceptie tijdens dit onderzoek en tot 6 maanden daarna. De onderzoeksarts zal met de patient bespreken welke anticonceptiemethodes aanvaardbaar zijn.

De effecten van MCLA-117 op een zuigeling zijn onbekend; als de patient borstvoeding geeft, mag de patient niet aan het onderzoek deelnemen.

Als de patient een man is en een kind kunt verwekken, wordt aangeraden dat zowel de patient als de partner tot 6 maanden na voltooiing van het onderzoek anticonceptie gebruikt.

Contactpersonen

Publiek

Merus N.V.

Yalelaan 62
Utrecht 3584 CM
NL

Wetenschappelijk

Merus N.V.

Yalelaan 62
Utrecht 3584 CM
NL

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)

Om in aanmerking te komen voor deelname aan dit onderzoek, moeten alle kandidaten voldoen aan alle volgende criteria:

1. Man of vrouw in de leeftijd van * 18 jaar.
2. Begrijpen en vrijwillig ondertekenen van het informed consent-formulier voorafgaand aan het uitvoeren van onderzoeksspecifieke screeningprocedures.
3. Eén van de twee volgende:
 - i) Gedocumenteerde diagnose van AML, ofwel de novo ofwel secundair [elk subtype behalve acute promyelocytische leukemie (APL)] volgens de classificatie van de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) en die:
 - a. recidiveren na standaardtherapie na een eerste respons;
 - b. een niet-succesvolle primaire inductietherapie zonder CR hebben gehad (* 2 gangen van intensieve inductietherapie). Intensieve chemotherapie gedefinieerd als een intensiteit van * 5+2);
 - c. patiënten * 65 jaar met een recente diagnose en niet behandelde AML met cytogenetica met hoog risico, als ze geen kandidaten zijn voor beschikbare standaardinductiechemotherapie;
 - d. AML secundair aan MDS, ofwel recidief of refractair, eerder gedurende ten minste 4 cycli behandeld met hypomethylerende middelen;
 - e. recidief of refractair AML ongeschikt voor intensieve chemotherapie die eerder is behandeld is volgens een schema met lage intensiteit (bijvoorbeeld lage dosis Ara-c, hypomethylerend middel, enzovoort), waaronder venetoclax gedurende ten minste 2 cycli.
 - Of
 - ii) MDS-patiënten die voldoen aan de volgende criteria: zeer hoog risico op ziekte (IPSS-R score > 6, Greenberg et al., 2012), ofwel recidief of refractair, eerder gedurende ten minste 4 cycli behandeld met hypomethylerende middelen.
4. Moet een baseline BM-monster door middel van BMA en BMB (behalve indien er een contra-indicatie bestaat) voor een nulmeting laten afnemen binnen 28 dagen voorafgaand aan de eerste dosis MCLA-117 voor detectie van CLEC12A. Ingeval van een "dry tap" door middel van BMA is een monster perifeer bloed ook aanvaardbaar.
5. Geschatte levensverwachting van ten minste 8 weken.
6. Status * 2 volgens de ECOG-prestatiestatus (Eastern Cooperative Oncology Group).
7. Significante toxiciteit als gevolg van eerdere antikankerbehandeling moet

zijn behandeld en verlaagd naar * graad 1 of baseline voorafgaand aan deelname, zoals gedefinieerd in NCI-CTCAE (versie 4.03). Opmerking: alopecia en stabiele neuropathie (* graad 2) zijn toegestaan.

8. Aanvaardbare laboratoriumwaarden:

- a. Serumcreatinine * 3,0 x ULN (bovengrens van de normaalwaarde);
- b. Totaal serumbilirubine * 1,5 x ULN, behalve voor patiënten met het syndroom van Gilbert, wanneer het dan * 3 x ULN moet zijn;
- c. Serum-AST (aspartaattransaminase) en -ALT (alaninetransaminase) * 2,5 x ULN;
- d. Serumkalium-, magnesium- en calciumconcentraties binnen de normaal geldende limieten in de instelling.

9. Mannelijke patiënten moeten ermee instemmen een geschikt en medisch aanvaard anticonceptiemiddel te gebruiken tijdens het gehele onderzoek en gedurende minstens 6 maanden daarna als hun geliefden vrouwen in de vruchtbare leeftijd zijn (WOCBP).

10. WOCBP moeten een bijzonder effectief en medisch aanvaard anticonceptiemiddel gebruiken om zwangerschap tijdens het gehele onderzoek en gedurende minstens 6 maanden na het onderzoek te voorkomen, op zo'n manier dat het risico van zwangerschap tot een minimum wordt beperkt. WOCBP zijn ook vrouwen bij wie menarche heeft plaatsgevonden en die geen geslaagde chirurgische sterilisatie (hysterectomie, bilaterale tubaligatie of bilaterale oöforectomie) hebben ondergaan of die niet post menopausaal is (gedefinieerd als amenorroe > 12 opeenvolgende maanden; of vrouwen die hormoonvervangingstherapie gebruiken met gedocumenteerd follikel stimulerend hormoonniveau in serum > 35 mIE/ml).

Vrouwen die orale, geïmplanteerde of injecteerbare hormonen of mechanische anticonceptiemiddelen gebruiken, zoals een spiraaltje of barrièremethoden (pessarium, condooms, spermicides) ter preventie van zwangerschap of zich van seks onthouden of van wie de partner steriel is (bv. vasectomie), moeten worden beschouwd als vrouwen in de vruchtbare leeftijd. Bijzonder effectieve en medisch aanvaardbare anticonceptiemethoden zijn:

* gecombineerde hormonale anticonceptie (met oestrogeen en progesteron) die gepaard gaat met remming van de ovulatie:

* oraal

* intravaginaal

* transdermaal

* hormonale anticonceptie met alleen progesteron die gepaard gaat met remming van de ovulatie:

* oraal

* injecteerbaar

* implanteerbaar

* spiraaltje

* spiraaltje met hormoonafgifte

* sterilisatie

* partner die vasectomie heeft ondergaan

* seksuele onthouding

11. WOCBP moeten een negatieve zwangerschapstest in serum of urine (minimale gevoeligheid 25 IE/l of vergelijkbare eenheden humaan choriongonadotropine)

hebben gedaan binnen 72 uur voorafgaand aan de start met het onderzoeksgeneesmiddel.

12. Perifere blastentelling infusie op cyclus 1 dag 1.

13. In staat en bereid om te voldoen aan alle onderzoeksprocedures.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Kandidaten worden uitgesloten van deelname aan het onderzoek als een van de volgende exclusiecriteria van toepassing is:

1. Diagnose van chronische myeloïde leukemie in blastencrisis.
2. Voorafgaande hematopoëtische stamceltransplantatie (deze exclusie is van toepassing op dosisescalatie deel 1 en cohort A van deel 2).
3. Voor patiënten in cohort B van deel 2, eerdere hematopoëtische stamceltransplantatie indien een van de volgende van toepassing is:
 - a) transplantatie binnen 60 dagen;
 - b) voorgeschiedenis van acute graft-versus-host-ziekte;
 - c) bewijs van actieve chronische graft-versus-host-ziekte;
 - d) noodzaak van immuunsuppressieve therapie (raadpleeg exclusie criterium #7).
4. Behandeling met kankergeneesmiddelen, onderzoeksgeneesmiddelen of radiotherapie binnen de volgende intervallen vóór de eerste dosis met MCLA-117:
 - a) 14 dagen of 5 halfwaardetijden voor kankergeneesmiddelen of onderzoeksgeneesmiddelen. Voor middelen met lange halfwaardetijden (bijv. > 5 dagen) is toestemming van de medische monitor nodig bij inschrijving vóór de vijfde halfwaardetijd. Opmerking: het concomitante gebruik van hydroxyureum is tot en met dag 7 toegestaan tijdens cyclus 1;
 - b) 14 dagen voor radiotherapie. Opmerking: een 1-wekelijkse uitwasperiode is toegestaan voor palliatieve bestraling voor niet-CZS-ziekte met toestemming van de sponsor.
5. Eerdere ontvangst van levende vaccins gedurende de 4 weken voorafgaand aan toediening van het onderzoeksgeneesmiddel (cyclus 1, dag 1).
6. Chronisch gelijktijdig moeten gebruiken van corticosteroïden > 10 mg/dag orale prednison of het gelijkwaardige, behalve topische bereidingen (bv. topische crèmes, steroïde inhalator, neusspray of oftalmische oplossing).
7. Gebruik van immunosuppressiva binnen 4 weken voorafgaand aan toediening van MCLA-117 (cyclus 1, dag 1).
8. Klinisch actieve leukemie in het centraal zenuwstelsel (CZS). Patiënten met leukemie in het CZS die onder controle is, maar die nog steeds worden behandeld met intrathecale therapie bij aanvang van het onderzoek, kunnen op voorspraak van de onderzoeksarts en met instemming van de Sponsor in aanmerking komen voor deelname aan het onderzoek en toch behandeling met IT-therapie voortzetten. Dat de leukemie aan het CZS onder controle is, moet zijn gedocumenteerd met minstens twee opeenvolgende negatieve liquoronderzoeken en met negatieve beeldvormende onderzoeken als die eerder positief waren.

9. Patiënten die zwanger zijn of borstvoeding geven.
10. Patiënten met een actieve infectie of met een niet-verklaarde koorts hoger van 38,5 °C tijdens screeningbezoeken of op de eerste geplande dag van de dosering. (Op voorspraak van de onderzoeksarts mogen patiënten met tumorkoorts worden toegelaten; patiënten met recente infecties moeten een temperatuur < 38,5 °C hebben gedurende minstens 48 uur voorafgaand aan de eerste toediening van MCLA-117).
11. Patiënten met een bekende overgevoeligheid voor een van de bestanddelen van MCLA-117 of die eerder overgevoeligheidsreacties hebben gehad op humane of gehumaniseerde monoklonale antilichamen.
12. Patiënten met bekende hiv, hepatitis-B of -C. Patiënten die eerder zijn behandeld voor HCV en met niet-detecteerbare virale lading, kunnen in aanmerking komen voor deelname aan het onderzoek.
13. Patiënten met NYHA-klasse III of IV decompensatio cordis of bekende linkerventrikel-ejectiefractie (LVEF) < 50%, of significante niet-gecontroleerde hartziekte, actuele diagnose instabiele angina, niet-gecontroleerde CHF, nieuw myocardinfarct of ventriculaire aritmie waarvoor medicatie noodzakelijk is.
14. Eerdere maligniteit (anders dan basaalcelcarcinoom en cervicaal carcinoom in situ) tenzij behandeld met een curatief doel en zonder aanwijzingen van maligne ziekte gedurende 1 jaar voorafgaand aan screening. Patiënten met eerdere hematologische maligniteiten met progressie tot AML (zoals MDS, MPN, bifenotypische leukemie, ALL) of AML die is gerecidiveerd, komen in aanmerking.
15. Urineproteïne > 2+ mogelijk indicatief voor nierziekte. Als de 24-uurs urineproteïne een resultaat toont van < 100 mg proteïne, kan de patiënt in aanmerking komen.
16. Patiënten met andere medische of psychologische aandoeningen waarvan de onderzoeksarts denkt dat de patiënt daardoor waarschijnlijk verhinderd wordt om een informed consent te ondertekenen, mee te werken en deel te nemen aan het onderzoek, of die de interpretatie van de resultaten in de weg staan.
17. WOCP of mannen met een WOCP als partner die niet bereid zijn om bijzonder effectieve en medisch aanvaardbare anticonceptiemethoden gedurende 6 maanden na de laatste toediening van het onderzoeksgeneesmiddel te gebruiken (zie inclusiecriteria #10 voor toegestane anticonceptiemethoden).
18. Noodzaak van gelijktijdige andere cytoreductieve chemotherapie.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland
Status: Werving gestopt
(Verwachte) startdatum: 25-04-2016
Aantal proefpersonen: 43
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: MCLA-117
Generieke naam: MCLA-117

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 15-12-2015
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 01-03-2016
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 05-04-2016
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 11-04-2016
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 26-07-2016
Soort: Amendement

Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-07-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-11-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-11-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-02-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-02-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-04-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-04-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-05-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-05-2019
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-06-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-06-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-08-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-01-2021
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	EUCTR2015-003704-23-NL
CCMO	NL55829.029.15