

Een adaptieve, open-label fase-2-studie met meervoudige, oplopende doses ter beoordeling van de werkzaamheid, veiligheid, verdraagbaarheid en farmacokinetiek van intraveneus AMB-05X in proefpersonen met een tenosynoviale reusceltumor

Gepubliceerd: 11-05-2021 Laatste bijgewerkt: 04-04-2024

De doelstelling van deze studie is het evalueren van de veiligheid, werkzaamheid en farmacokinetiek (PK) van AMB-05X bij de behandeling van tenosynoviale reusceltumoren (TGCT*s)

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

Samenvatting

ID

NL-OMON50912

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Een studie om de behandeling met IV AMB-05X bij proefpersonen met een TGCT

Aandoening

- Synovia- en bursa-aandoeningen

Synoniemen aandoening

reuscel tumor

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: AmMax Bio Inc
Overige ondersteuning: Industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: infuus, intraveneus, TGCT

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Frequentie en ernst van gemelde, tijdens de behandeling optredende bijwerkingen (TEAE*s).

Secundaire uitkomstmaten

Werkzaamheid

In week 12 worden de volgende werkzaamheidseindpunten beoordeeld:

- Het deel van de proefpersonen dat in week 12 een algehele tumorrespons bereikt (objectieve respons [OR], d.w.z. zowel complete respons [CR] als partiële respons [PR]), volgens de RECIST-criteria (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors), versie 1.1.
- Het deel van de proefpersonen met een algehele respons op basis van de tumorvolumescore (TVS), een TGCT-specifieke methode die het tumorvolume berekent als percentage van de geschatte maximaal uitgezette gewrichtsholte
- Gemiddelde verandering ten opzichte van baseline in de score voor het bewegingsbereik (Range of Motion of ROM)
- Gemiddelde verandering ten opzichte van baseline in de PROMIS-score

(Patient-Reported Outcomes Measurement Information System) voor lichamelijk functioneren

- Gemiddelde verandering ten opzichte van baseline in de NRS-score voor ergste stijfheid (Worst Stiffness Numeric Rating Scale)
- Percentage proefpersonen die reageren met een daling van ten minste 30% in de gemiddelde BPI-score (Brief Pain Inventory) ten opzichte van baseline
- Gemiddelde verandering ten opzichte van baseline in de BPI-score
- Gemiddelde verandering ten opzichte van baseline in de NRS-score voor ergste pijn (Worst Pain Numeric Rating Scale)
- Gemiddelde verandering ten opzichte van baseline in de EQ-5D-5L-gezondheidsbeoordeling

Farmacokinetiek en farmacodynamiek

- AMB-05X-concentratie in serum (en optioneel in synoviale vloeistof)
- Concentratie van AMB-05X-bindende antilichamen tegen het geneesmiddel (ADA) in serum (en optioneel in synoviale vloeistof)
- Concentratie van koloniestimulerende factor 1 (CSF1) in serum (en optioneel in synoviale vloeistof)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

AMB-05X-geneesmiddelsubstantie is een menselijk monoklonaal antilichaam tegen de koloniestimulerende factor 1-receptor(CSF1R).

Aangenomen wordt dat dit kandidaat-geneesmiddel de groeibevorderende activiteit bij TGCT blokkeert.

Gezien de beperkingen van de huidige behandelingsopties, de gelokaliseerde aard van de ziekte en eerdere klinische validatie van CSF1R als een effectief behandeldoel, wordt AMB-05X ontwikkeld door de sponsor.

Doel van het onderzoek

De doelstelling van deze studie is het evalueren van de veiligheid, werkzaamheid en farmacokinetiek (PK) van AMB-05X bij de behandeling van tenosynoviale reusceltumoren (TGCT*s)

Onderzoeksopzet

Dit is een open-label fase-2-studie met meervoudige, oplopende doses met een adaptieve opzet waarbij circa 36 proefpersonen met TGCT worden geïnccludeerd voor open-label behandeling met intraveneus (IV) AMB-05X gedurende 12 weken. Elke proefpersoon krijgt eenmaal per 2 weken een dosis AMB-05X; dit zijn in totaal 6 doses in de behandelingsperiode van 12 weken.

De studie omvat maximaal 3 dosiscohorten die elk uit 3 tot 12 proefpersonen bestaan. De volgende dosiscohorten worden gepland:

Cohort A: Initiële dosis van 4 mg/kg, gevolgd door 5 doses van 2 mg/kg

Cohort B: Initiële dosis van 8 mg/kg, gevolgd door 5 doses van 4 mg/kg

Cohort C: Initiële dosis van 12 mg/kg, gevolgd door 5 doses van 8 mg/kg

Op basis van de doorlopende bestudering van de gegevens kan de sponsor ervoor kiezen om cohorten gespreid en/of overlappend te includeren (d.w.z. dat inclusie voor de volgende cohort wordt gestart terwijl de vorige cohort nog moet worden voltooid of de inclusie hiervoor nog aan de gang is) of sequentieel (d.w.z. dat de volgende cohort pas wordt gestart als er meer volledige gegevens beschikbaar zijn van de huidige cohort).

Een studieoverzicht is te vinden in paragraaf 1.2, en het Studieprogramma is te vinden in paragraaf 1.3. De studie bestaat uit een screeningsperiode van maximaal 4 weken, een behandelingsperiode van 12 weken en een opvolg periode na behandeling van 12 weken.

Een datamonitoringscommissie (DMC) van de sponsor, bestaande uit gekwalificeerde medische/klinische vertegenwoordigers, zal de beschikbare gegevens over de veiligheid, verdraagbaarheid, farmacokinetiek (PK), farmacodynamiek (PD) en werkzaamheid doorlopend bestuderen en aanbevelingen doen ten aanzien van de juiste volgende stappen in de uitvoering van de studie, inclusief eventuele wijzigingen in geplande doseringen. De DMC zal beginnen met het bestuderen van studiegegevens nadat de eerste 3 proefpersonen week 6 hebben voltooid en zal de gegevens gedurende de hele studie blijven bestuderen (steeds wanneer er weer ten minste 3 proefpersonen [uit om het even welke cohort] week

12 hebben voltooid).

Als er een dosisverandering wordt doorgevoerd tijdens de studie, zal de DMC opnieuw de beschikbare gegevens bestuderen zodra 3 proefpersonen week 6 hebben voltooid met de nieuwe dosis en verdere aanbevelingen doen zoals hierboven is beschreven.

De onderzoeker kan op basis van zijn/haar klinische oordeel een verlaging van de onderhoudsdosis van een individuele proefpersoon overwegen (van 2 mg/kg naar 1 mg/kg, 4 mg/kg naar 2 mg/kg, of 8 mg/kg naar 4 mg/kg) voor proefpersonen die een bijwerking van graad 3 of hoger ervaren volgens de CTCAE-criteria (Common Terminology Criteria for Adverse Events) die op zijn minst mogelijk gerelateerd is aan de studiemedicatie (zie paragraaf 7.4.3). Vóór de doorvoering van een dosisverlaging voor een proefpersoon moet de onderzoeker contact opnemen met de medische monitor om de casus te bespreken.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Het Studieprogramma is te vinden in paragraaf 1.3 van het protocol.

Inschatting van belasting en risico

De patiënten komen 10 keer naar het ziekenhuis, de behandeling vindt 6 keer plaats.

Risico's verbonden aan beoordelingen die tijdens deze bezoeken worden uitgevoerd:

- Bloedafname: tijdens dit onderzoek wordt bloed afgenomen uit een ader in de arm. Bij sommige studiebezoeken zal ongeveer 70,0 ml bloed (zie details in rubriek J). Mogelijke bijwerkingen of risico's van bloedafname zijn onder meer zwelling van de ader, pijn, blauwe plekken of bloeding op de plaats van afname, zich flauw of duizelig voelen.
- Optioneel, zal ongeveer 2ml synoviale vloeistof afgenomen worden tijdens 2 studie bezoeken. Mogelijke bijwerkingen of risico's van deze afname zijn bloedingen, pijn of stijfheid in het gewricht.
- ECG: Huidirritatie kan optreden door de elektroden of gel die wordt gebruikt.
- Vragenlijsten / tests van eenvoudige taken: er zijn geen fysieke risico's verbonden aan deze vragenlijsten / tests.
- vertrouwelijkheid, maar er wordt alles aan gedaan om te voldoen aan de AVG.
- vaak voorkomende bijwerkingen: vermoeidheid (zich moe voelen), zwelling van het gezicht, toename van leverenzymtests (veranderingen in tests die de werking van uw lever meten), huiduitslag, jeuk, verminderde eetlust. Omdat het medicijn AMB-05X experimenteel is, kunnen er andere risico's zijn die onbekend zijn.
- Soms hebben mensen ernstige allergische reacties op medicijnen. Een ernstige allergische reactie kan levensbedreigend zijn en de dood tot gevolg hebben. Symptomen van mogelijke allergische reacties zijn onder meer huiduitslag,

ademhalingsmoeilijkheden, hoesten, piepende ademhaling, plotselinge daling van de bloeddruk, zwelling van de mond, keel of ogen, toevallen, blozen, flauwvallen, een snelle pols en zweten.

AMB-05X kan leiden tot verbetering van de ziekte, maar dit is niet zeker.

Contactpersonen

Publiek

AmMax Bio Inc

Twin Dolphin Drive 555, Suite 610
Redwood City CA94065
US

Wetenschappelijk

AmMax Bio Inc

Twin Dolphin Drive 555, Suite 610
Redwood City CA94065
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. Man of vrouw ≥ 18 jaar oud.
2. In staat om goed met het studiepersoneel te communiceren, om de eisen voor de studie te begrijpen en zich eraan te houden, en om het formulier voor geïnformeerde toestemming (ICF) te ondertekenen vóór de uitvoering van studie specifieke procedures.
3. TGCT die voldoet aan allebei de volgende criteria:
 - a. Diagnose is histologisch (d.w.z. met weefselonderzoek) bevestigd door een patholoog. Als de diagnose nog niet histologisch is bevestigd, is vóór inclusie een biopsie met histologische bevestiging vereist.
 - b. De tumor is ook niet chirurgisch verwijderd, ofwel omdat chirurgische verwijdering zou worden geassocieerd met potentieel erger wordende functionele beperking / ernstige morbiditeit (lokaal gevorderde ziekte) of omdat de proefpersoon een operatie heeft geweigerd.
4. Meetbare ziekte zoals gedefinieerd door RECIST v1.1 (behalve met een minimale grootte van 2 cm), beoordeeld door een centrale radioloog aan de hand van MRI-scans.
5. Symptomatische ziekte gedefinieerd door een of meer van de volgende kenmerken:
 - a. Een score van ten minste 4 bij de NRS voor ergste pijn ten tijde van de screening.
 - b. Een score van ten minste 4 bij de NRS voor ergste stijfheid ten tijde van de screening.
6. Pijnstillingsregime volgens een stabiel voorschrift tijdens de 2 weken voorafgaand aan baseline.
7. Vrouwen die mogelijk zwanger kunnen worden, moeten bij de screening een negatieve serumzwangerschapstest hebben en bij baseline een negatieve urinezwangerschapstest.
8. Toezegging van de proefpersoon dat hij/zij zich aan de richtlijnen voor anticonceptie zal houden (zie paragraaf 5.3).
9. Adequate hematologische functie en lever- en nierfunctie bij de screening, gedefinieerd door:
 - Absolute neutrofielentelling $\geq 1,5 \times 10^9/l$
 - Aspartaat-aminotransferase (AST) en alanine-aminotransferase (ALT) $\leq 1,5 \times$ de bovengrens van normaal (ULN)
 - Hemoglobine $> 10 \text{ g/dl}$
 - Totaal bilirubine $\leq 1,5 \times$ de bovengrens van normaal (ULN)
 - Trombocyten telling $\geq 100 \times 10^9/l$
 - Serum creatinine $\leq 1,5 \times$ de bovengrens van normaal (ULN)
10. Bereid en in staat om de PROMIS-vragenlijst over lichamelijk functioneren, de NRS voor ergste stijfheid, de BPI en de EQ-5D-5L op diverse momenten tijdens de studie in te vullen.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Gebruik van een onderzoeksgeneesmiddel binnen 4 weken of (als dit langer is) 5 keer de halfwaardetijd vóór baseline.
2. Eerder gebruik van pexidartinib, een biologische behandeling gericht op CSF1 of CSF1R. Gebruik van een andere orale tyrosinekinaseremmer dan pexidartinib (bijv. imatinib of nilotinib) binnen 3 maanden vóór baseline.
3. Actieve kanker (ofwel op dit moment ofwel binnen 1 jaar vóór baseline) waarvoor behandeling nodig is/was (bijv. operatie, chemotherapie of bestraling), met uitzondering van adequaat behandeld basaalcelcarcinoom of plaveiselcelcarcinoom van de huid, melanoma in situ, carcinoma in situ van de cervix of borst, of prostaatkanker waarvoor geen andere behandeling nodig is dan actieve controle.
4. Bekende metastatische TGCT.
5. Hepatitis C-virus (HCV) of hepatitis B-virus (HBV) of bekende actieve of chronische hiv-infectie.
6. Bekende actieve tuberculose (tbc).
7. Significante bijkomende artropathie in het aangedane gewricht, ernstige ziekte, ongecontroleerde infectie, of een medische of psychiatrische voorgeschiedenis die, naar het oordeel van de onderzoeker, waarschijnlijk van invloed zou zijn op de studiedeelname van de proefpersoon of de interpretatie van de resultaten van de proefpersoon.
8. Een vrouw die borstvoeding geeft.
9. Fridericia-gecorrigeerd QT-interval (QTcF) bij de screening van ≥ 450 ms (mannen) of ≥ 470 ms (vrouwen)
10. Contra-indicaties voor MRI (bijv. pacemaker, losse metalen implantaten)
11. Voorgeschiedenis van overgevoeligheid voor een van de bestanddelen in de studiemedicatie.
12. Voorgeschiedenis van drugs- of alcoholmisbruik binnen 3 maanden vóór baseline.
13. Andere ernstige acute of chronische medische of psychiatrische aandoening of klinisch significante afwijking in laboratoriumwaarden die het met studiedeelname of behandeling geassocieerde risico kan verhogen, die van invloed kan zijn op de interpretatie van studieresultaten of die, naar het oordeel van de onderzoeker, de proefpersoon ongeschikt maakt voor deze studie.
14. Een proefpersoon die, naar het oordeel van de onderzoeker, om welke reden dan ook niet zou moeten deelnemen aan de studie, waaronder gevallen waarin er twijfels zijn over de stabiliteit van de proefpersoon of zijn/haar vermogen om te voldoen aan de eisen van de studie.

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:	16-06-2021
Aantal proefpersonen:	6
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	AMB-05X
Generieke naam:	AMB-05X

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-05-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
	metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-07-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
	metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-09-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 02-09-2021

Soort: Eerste indiening

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	ID
EudraCT	EUCTR2020-004870-22-NL
CCMO	NL75992.058.21
Ander register	US IND 100835