

Een adaptieve, multicenter, open-label studie ter beoordeling van de veiligheid, verdraagbaarheid, werkzaamheid en farmacokinetiek van intra-articulaire AMB-05X-injecties bij proefpersonen met een tenosynoviale reusceltumor van de knie

Gepubliceerd: 05-01-2021 Laatste bijgewerkt: 08-04-2024

Verkrijgen van veiligheids- en werkzaamheidsgegevens voor het onderzoeksgeneesmiddel AMB-05X bij de behandeling van tenosynoviale reuzenceltumor (TGCT).

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

Samenvatting

ID

NL-OMON50981

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

AMB-05X-behandeling, in het gewricht, voor patiënten met TGCT in de knie.

Aandoening

- Synovia- en bursa-aandoeningen

Synoniemen aandoening

reuscel tumor in de knie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: AmMax Bio Inc

Overige ondersteuning: Industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: in-gewricht-behandeling, TGCT

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

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

Secundaire uitkomstmaten

1. 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 (Eisenhauer, 2009)
2. 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 synoviale activiteit bij maximale uitzetting.
3. Gemiddelde wijziging ten opzichte van baseline in het bewegingsbereik (Range of Motion of ROM)
4. Gemiddelde verandering ten opzichte van baseline in de PROMIS-score (Patient-Reported Outcomes Measurement Information System) voor lichamelijk functioneren

5. Gemiddelde verandering ten opzichte van baseline in de NRS-score voor ergste stijfheid (Worst Stiffness Numeric Rating Scale)
6. Percentage proefpersonen die reageren met een daling van ten minste 30% in de gemiddelde BPI-score (Brief Pain Inventory)
7. Gemiddelde verandering ten opzichte van baseline in BPI
8. Gemiddelde verandering ten opzichte van baseline in NRS-score voor ergste pijn (Worst Pain Numeric Rating Scale)
9. EQ-5D-5L-gezondheidsbeoordeling
10. CSF1-concentratie in serum en synoviale vloeistof
11. AMB-05X-concentratie in serum en synoviale vloeistof
12. Concentratie antilichamen tegen AMB-05X in serum en 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

Verkrijgen van veiligheids- en werkzaamheidsgegevens voor het onderzoeksgeneesmiddel AMB-05X bij de behandeling van tenosynoviale reuzenceltumor (TGCT).

Onderzoeksopzet

Dit is een multicentrische studie met een adaptieve opzet waarbij circa 12 proefpersonen met een TGCT van de knie worden geïncludeerd voor open-label

behandeling met meervoudige doses MB-05X gedurende 12 weken.

Het studieoverzicht is te vinden in paragraaf 1.2, en het Studieprogramma is te vinden in paragraaf 1.3 van het protocol.

De begindosis AMB-05X in de studie is 150 mg, toegediend via een intra-articulaire injectie in het aangedane kniegewricht. Proefpersonen krijgen 12 weken lang eenmaal per 2 weken een injectie met AMB-05X (d.w.z. in totaal 6 behandelingen).

Beoordelingen van de veiligheid, farmacokinetiek (PK), farmacodynamiek (PD) en werkzaamheid worden door de Sponsor continu en per proefpersoon bestudeerd om vast te stellen of de toegewezen dosis geschikt is.

Afhankelijk van deze resultaten kan de Sponsor de dosissterkte voor later geïnccludeerde proefpersonen eventueel verlagen naar 90 mg of verhogen naar 210 mg. In het algemeen is de verwachting dat proefpersonen de studie zullen voltooien met de dosissterkte waarmee ze ook aan de studie zijn begonnen, tenzij ze een klinisch significante bijwerking (AE) ervaren die een dosisverlaging rechtvaardigt. Klinisch significante bijwerkingen zijn in het algemeen onder meer, maar niet uitsluitend, alle bijwerkingen waarvoor ten minste geldt dat ze mogelijk verband houden met de studiemedicatie en dat ze ernstig zijn qua intensiteit, of die voldoen aan de criteria voor ernstige bijwerkingen (SAE*s). Proefpersonen die een dosissterkte van 90 mg niet kunnen verdragen, worden teruggetrokken uit de studie.

Als ten minste 3 proefpersonen week 6 hebben voltooid, zal een datamonitoringscommissie (DMC) de beschikbare gegevens over de veiligheid, verdraagbaarheid, farmacokinetiek, farmacodynamiek en werkzaamheid bestuderen. De inclusie voor de studie en de uitvoering van de studie kunnen ongewijzigd doorgaan tijdens deze review door de DMC. Op basis van de aanbevelingen van de DMC kan de Sponsor vervolgens een of meerdere van de volgende adaptieve wijzigingen doorvoeren zonder dat het protocol via een amendement moet worden aangepast:

- * Voortzetting van inclusie op basis van de bestaande opzet, zonder wijzigingen in de studie.

- * Voortzetting van inclusie met een nieuwe dosis. Specifiek kan de DMC een dosisverlaging naar 90 mg of een dosisverhoging naar 210 mg aanbevelen voor later te includeren proefpersonen. Proefpersonen mogen geen hogere dosis dan 210 mg en geen lagere dosis dan 90 mg krijgen. Proefpersonen die een dosis van 90 mg niet kunnen verdragen, worden teruggetrokken uit de studie.

- * Stopzetten van verdere inclusie en/of opschorting/beëindiging van de studie. Het is de bedoeling dat de DMC daarna gedurende de hele studie regelmatig de beschikbare gegevens blijft bestuderen (telkens wanneer 3 proefpersonen de studiebehandeling hebben voltooid) en doorlopend aanbevelingen blijft doen ten aanzien van de juiste volgende stappen in de uitvoering van de studie (zoals hierboven is beschreven). Als er een dosisverandering wordt doorgevoerd tijdens de studie, zal de DMC opnieuw de beschikbare gegevens bestuderen zodra er weer

3 proefpersonen week 6 hebben voltooid met de nieuwe dosis en verdere aanbevelingen doen zoals hierboven is beschreven.

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 65,0 ml bloed (zie details in rubriek J) en ongeveer 12 ml synoviaal vocht worden afgenomen. 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.
 - 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. Proefpersoon van * 18 jaar oud die in staat is om goed met het studiepersoneel te communiceren, om de eisen voor de studie te begrijpen en zich eraan te houden, en om het toestemmingsformulier (ICF) te lezen en te ondertekenen vóór de uitvoering van studiespecifieke procedures.
2. Diagnose van TGCT van het kniegewricht die histologisch is bevestigd, ofwel door een patholoog in de behandelende instelling ofwel door een centrale patholoog. Als de diagnose nog niet is bevestigd, moet deze histologische bevestiging worden uitgevoerd op basis van een biopt.
3. Meetbare ziekte van ten minste 1 cm op basis van RECIST v1.1, beoordeeld door een centrale radioloog aan de hand van MRI-scans. Slechts één aangedane knie, met slechts beperkte posterieure extra-articulaire nodulaire TGCT-laesies, zoals beoordeeld door een centrale radioloog en een tumorbeoordelingscommissie.
4. Pijnstillingsregime volgens een stabiel voorschrift tijdens de 2 weken voorafgaand aan baseline.

5. Negatief urineonderzoek op drugs bij screening en baseline.
6. Vrouwen die mogelijk zwanger kunnen worden, moeten bij de screening een negatieve serumzwangerschapstest hebben en bij baseline een negatieve urinezwangerschapstest.
7. Toezegging van de proefpersoon dat hij/zij zich aan de richtlijnen voor anticonceptie zal houden (zie paragraaf 5.3).
8. Adequate hematologische functie en lever- en nierfunctie bij het screeningsbezoek, gedefinieerd door:
 - * Absolute neutrofielentelling $\times 1,5 \times 10^9/l$
 - * Aspartaat-aminotransferase of alanine-aminotransferase (AST of ALT) $\times 1,5 \times$ de bovengrens van normaal (ULN)
 - * Hemoglobine $> 10 \text{ g/dl}$
 - * Totaal bilirubine $\times 1,5 \times$ ULN
 - * Trombocytentelling $\times 100 \times 10^9/l$
 - * Serumcreatinine $\times 1,5 \times$ ULN
9. Bereidheid en vermogen om de BPI-vragenlijst, de NRS-vragenlijst van 1 item over de ergste stijfheid, de PROMIS-vragenlijst over lichamelijk functioneren, de EQ-5D-5L-vragenlijst en andere zelfbeoordelingsinstrumenten in te vullen gedurende de hele studie.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Eerder 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, of orale tyrosinekinaseremmers (bijv. imatinib of nilotinib).
3. Voorgeschiedenis van uitgebreide knieoperatie(s) behalve voor diagnostische synovectomie; dit laatste is geen exclusie criterium als het ten minste 6 maanden vóór baseline heeft plaatsgevonden.
4. Actieve kanker (ofwel op dit moment ofwel binnen 1 jaar vóór baseline) waarvoor behandeling nodig is (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.
5. Bekende metastatische TGCT.
6. Hepatitis C-virus (HCV) of hepatitis B-virus (HBV) of bekende actieve of chronische hiv-infectie.
7. Bekende actieve tuberculose.
8. 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 zijn/haar resultaten.

9. Vrouwen die borstvoeding geven.
10. Fridericia-gecorrigeerd QT-interval (QTcF) bij de screening van * 450 ms (mannen) of * 470 ms (vrouwen)
11. Contra-indicaties voor MRI (bijv. pacemaker, losse metalen implantaten).
12. Voorgeschiedenis van overgevoeligheid voor een van de bestanddelen van de studiemedicatie.
13. Voorgeschiedenis van drugs- of alcoholmisbruik binnen 3 maanden vóór de eerste dosis van de studiemedicatie.
14. 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 of die van invloed kan zijn op de interpretatie van studieresultaten en, naar het oordeel van de onderzoeker, de proefpersoon ongeschikt maakt voor deze studie
15. Proefpersonen die, naar het oordeel van de onderzoeker, om welke reden dan ook niet zouden moeten deelnemen aan de studie, waaronder proefpersonen van wie het twijfelachtig is of zij kunnen 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 gestopt
(Verwachte) startdatum:	11-05-2021
Aantal proefpersonen:	10
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

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

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 05-01-2021

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 23-02-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 26-03-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 02-04-2021

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 13-09-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 29-09-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 18-02-2022
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 10-05-2022
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	ID
EudraCT	EUCTR2020-003275-17-NL
CCMO	NL75437.058.20
Ander register	US IND 151382