

Een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde fase III multi-center studie van azacitidine met of zonder MBG453 voor de behandeling van patiënten met intermediair, hoog of zeer hoog risico myelodysplastisch syndroom (MDS) volgens IPSS-R, of chronische myelomonocytische leukemie-2 (CMML-2)

Gepubliceerd: 09-07-2020 Laatst bijgewerkt: 08-04-2024

Het anti-TIM-3 monoklonale antilichaam MBG453 is een nieuw immunotherapeutisch middel met veelbelovende activiteit gezien in AML en MDS. Het doel van de huidige studie is om de klinische effecten van MBG453 in combinatie met azacitidine te...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Hematopoëtische neoplasmata (excl. leukemieën en lymfomen)
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON52708

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CMBG453B12301 (MDS)

Aandoening

- Hematopoëtische neoplasmata (excl. leukemieën en lymfomen)

Synoniemen aandoening

beenmergstoornis, myelodysplasie

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Novartis

Overige ondersteuning: Novartis Pharma B.V.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Azacitidine, chronische myelomonocytische leukemie-2 (CMML-2), MBG453, myelodysplastisch syndroom (MDS)

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Totale overleving (OS) in de MBG453 plus azacitidine-arm vergelijken met placebo plus azacitidine-arm

Secundaire uitkomstmaten

Belangrijkste secundaire doelstellingen

- Tijd vergelijken met definitieve verslechtering van vermoeidheid in de MBG453 plus azacitidine-arm versus placebo plus azacitidine-arm zoals gemeten met FACIT-Fatigue
- RBC-transfusievrije intervallen in de MBG453 plus azacitidine-arm vergelijken met placebo plus azacitidine-arm
- Om verbetering van vermoeidheid in de MBG453 plus azacitidine-arm te vergelijken met placebo plus azacitidine-arm met behulp van FACIT-Fatigue
- Om verbetering van fysiek functioneren in de MBG453 plus azacitidine-arm te vergelijken met placebo plus azacitidine-arm met behulp van EORTC QLQ-C30
- Om verbetering van emotioneel functioneren in de MBG453 plus azacitidine-arm

te vergelijken met placebo plus azacitidine-arm met behulp van EORTC QLQ-C30

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De prognose is slecht en de levensverwachting is kort bij patiënten met een gemiddeld, hoog of zeer hoog risico myelodysplastisch syndroom (MDS) en patiënten met chronische myelomonocyttaire leukemie 2 (CMML-2) die worden behandeld met de huidige standaard van zorg op basis van hypomethyleringsmiddelen (HMA's). HMA's vertegenwoordigen de zorgstandaard voor de overgrote meerderheid van de patiënten die geen hematopoietische stamceltransplantatie (HSCT) kunnen krijgen of niet kunnen worden behandeld met intensieve chemotherapie. Azacitidine is de enige HMA die een overlevingswinst toonde ten opzichte van conventionele zorg bij MDS- en CMML-patiënten met hoger risico. Volledige remissie wordt gemeld bij een minderheid van de patiënten die alleen met azacitidine worden behandeld, en de klinische voordelen van dit medicijn zijn vaak van voorbijgaande aard en als het faalt, zijn de behandelingsopties in de tweede lijn beperkt.

Het anti-TIM-3 monoklonale antilichaam MBG453 is een nieuw immunotherapeutisch middel met veelbelovende activiteit gezien in AML en MDS. Het doel van de huidige studie is om de klinische effecten van MBG453 in combinatie met azacitidine te beoordelen bij volwassen proefpersonen met MDS met een gemiddeld, hoog of zeer hoog risico en CMML-2. In deze gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde studie wordt MBG453 plus azacitidine of placebo plus azacitidine vergeleken.

Doel van het onderzoek

Het anti-TIM-3 monoklonale antilichaam MBG453 is een nieuw immunotherapeutisch middel met veelbelovende activiteit gezien in AML en MDS. Het doel van de huidige studie is om de klinische effecten van MBG453 in combinatie met azacitidine te beoordelen bij volwassen proefpersonen met MDS met een gemiddeld, hoog of zeer hoog risico en CMML-2. In dit gerandomiseerde, dubbelblinde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde onderzoek met twee armen wordt MBG453 plus azacitidine of placebo plus azacitidine vergeleken.

Onderzoeksopzet

De studie is een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, multi-center fase III-studie van MBG453 of placebo toegevoegd aan azacitidine voor de behandeling van personen met een middelgroot, hoog of zeer hoog risico volgens IPSS-R of met CMML- 2.

Ongeveer 500 proefpersonen worden gerandomiseerd in een verhouding van 1: 1 om

75 mg / m² azacitidine, intraveneus of subcutaan, met of zonder MBG453 800 mg IV Q4W te ontvangen in behandelingscycli van 28 dagen.

Studiebehandeling bestaat uit cycli van MBG453 of placebo 800 mg IV Q4W toegediend op dag 8 van elke cyclus in combinatie met azacitidine toegediend aan de proefpersonen op dagen 1 tot 7 (of op dagen 1 tot 5 en dagen 8 en 9) van elke cyclus tot stopzetting van de behandeling. De geplande duur van een cyclus is 28 dagen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Behandeling met azacitidine en MBG453/placebo

Inschatting van belasting en risico

Risico: Bijwerkingen van de onderzoeksmedicatie.

Belasting:

Screening 4 weken.

Behandeling:

MBG453 (of placebo): infuus (500ml) 1x per 4 weken tot ziekteprogressie.

Azacitidine (zelfde asl standaard behandeling) 7 dagen per kuur van 4 weken

Lichamelijk onderzoek: 2x per kuur

Bloedonderzoek: elke visite

ECG: 2.

beenmergbipten: maximaal 5

Vragenlijsten 10.

Contactpersonen

Publiek

Novartis

Haaksbergweg 16
Amsterdam 1101 BX
NL

Wetenschappelijk

Novartis

Haaksbergweg 16
Amsterdam 1101 BX
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)

- Ondertekende geïnformeerde toestemming moet voorafgaand aan deelname aan het onderzoek worden verkregen
- Leeftijd ≥ 18 jaar op de datum van ondertekening van het informed consent formulier (ICF)
- Morfologisch bevestigde diagnose van myelodysplastisch syndroom (MDS) op basis van de WHO 2016-classificatie (Arber et al 2016)(persistant PB monocyto $\geq 1 \times 10^9/L$ and monocytes accounting for $\geq 10\%$ of the WBC differential count) door een lokale onderzoeker met een van de volgende Prognostische Risicocategorieën, gebaseerd op de herziene International Prognostic Scoring.
Of:
Morfologisch bevestigde diagnose van chronische myelomonocytische leukemie -2 op basis van WHO 2016-classificatie (Arber et al 2016) door beoordeling door lokale onderzoeker
- Indicatie voor behandeling met azacitidine volgens de onderzoeker, gebaseerd op lokale standaard medische praktijk en institutionele richtlijnen voor behandelbeslissingen
- Niet in aanmerking komen op moment van screening, voor intensieve chemotherapie volgens de onderzoeker, op basis van lokale standaard medische praktijk en institutionele richtlijnen voor behandelbeslissingen, inclusief beoordeling van individuele klinische factoren zoals leeftijd, comorbiditeit en prestatiestatus
- Niet geschikt op moment van screening, voor hematopoietische stamceltransplantatie volgens de onderzoeker, op basis van lokale standaard medische praktijk en institutionele richtlijnen voor behandelbeslissingen, inclusief beoordeling van individuele klinische factoren zoals leeftijd, comorbiditeit en prestatiestatus

- Prestatiestatus van Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) van 0, 1 of 2
- Zie ook het protocol voor meer informatie en aanvullende inclusiecriteria

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Voorafgaande blootstelling aan op TIM-3 gerichte therapie op elk moment. Voorafgaande therapie met immuun checkpoint-remmers (bijvoorbeeld anti-CTLA4, anti-PD-1, anti-PD-L1 of anti-PD-L2), vaccins tegen kanker zijn toegestaan, behalve als het medicijn binnen 4 maanden voorafgaand aan randomisatie werd toegediend
 - Eerdere eerstelijnsbehandeling voor intermediaire, hoog, zeer hoog risico myelodysplastische syndromen (op basis van IPSS-R) of CMML-2 met antineoplastische middelen, waaronder bijvoorbeeld chemotherapie, lenalidomide en hypomethyleringsmiddelen (HMA's) zoals decitabine of azacitidine. Eerdere behandeling met hydroxyurea of **leukofereze om het aantal WBC te verminderen is echter toegestaan **voorafgaand aan randomisatie.
 - Onderzoeksbehandeling ontvangen binnen 4 weken, of 5 halfwaardetijden van deze onderzoeksbehandeling, welke ook langer is, voorafgaand aan randomisatie. In het geval van een controlepuntremmer: een minimaal interval van 4 maanden voorafgaand aan randomisatie is noodzakelijk om randomisatie mogelijk te maken.
 - Patienten met Myelodysplastisch syndroom (MDS) op basis van de WHO-classificatie van 2016 (Arber et al 2016) met een herzien International Prognostic Scoring System (IPSS-R) ≤ 3
 - Diagnose van acute myeloïde leukemie (AML) inclusief acute promyelocyttaire leukemie en extra-medullaire acute myeloïde leukemie, primaire of secundaire myelofibrose graad 2 of hoger op basis van de WHO 2016-classificatie (Arber et al 2016). Patienten met myelofibrose graad 1 mogen niet deelnemen indien ze myeloproliferatieve neoplasm hebben
 - Diagnose van therapiegerelateerde myeloïde neoplasma op basis van de WHO 2016-classificatie (Arber et al 2016)
 - Geschiedenis van orgaan of allogene hematopoietische stamceltransplantatie
- Zie ook het protocol voor meer informatie en aanvullende exclusiecriteria

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel

Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	04-06-2021
Aantal proefpersonen:	8
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	sabatolumab
Generieke naam:	sabatolumab
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Vidaza
Generieke naam:	azacitidine
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-07-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-07-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-09-2020

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	22-09-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	22-02-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	03-04-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	24-10-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	27-10-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	20-01-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	22-04-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-05-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-07-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-08-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-11-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-11-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-01-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-05-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-01-2024
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-01-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-01-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

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	EUCTR2019-002089-11-NL
ClinicalTrials.gov	NCT04266301
CCMO	NL72430.056.20