

Een open-label onderzoek met één enkele groep om de antitumoractiviteit, veiligheid en farmacokinetiek van isatuximab te beoordelen, bij gebruik in combinatie met chemotherapie bij pediatrische patiënten vanaf 28 dagen oud tot jonger dan 18 jaar, met recidief/refractaire B- of T-cel acute lymfatische leukemie of acute myeloïde leukemie in de eerste of tweede relaps.

Gepubliceerd: 16-07-2019 Laatste bijgewerkt: 10-01-2025

Primaire doel: Het evalueren van de anti-tumor activiteit van isatuximab in combinatie met standaard chemotherapie bij pediatrische patiënten in de leeftijd van 28 dagen tot jonger dan 18 jaar met recidiverende / refractaire acute lymfatische...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Leukemieën
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON55833

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ACT15378 Isakids

Aandoening

- Leukemieën

Synoniemen aandoening

acute leukemie, bloedkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Genzyme Europe BV

Overige ondersteuning: Sanofi

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Acute lymfatische leukemie (ALL), Acute myeloïde leukemie (AML), Isatuximab, Pediatriche patiënten

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Complete respons (CR) -snelheid in B-cel Acute lymfoblastische leukemie (B-ALL)

-cohort

Complete respons (CR) -snelheid in T-cel Acute lymfatische leukemie (T-ALL)

-cohort

Complete respons (CR) -snelheid in Acute myeloïde leukemie (AML) -cohort

Secundaire uitkomstmaten

Veiligheids- en tolerantiebeoordelingen: bijwerkingen

Beoordeling van infusiereacties (IR's)

Farmacokinetiek van isatuximab: Cmax, Ctrough en AUC

Minimale restziekte bij deelnemers die CR of CRi bereiken.

Totaal responspercentage

Algemene overleving

Event vrije overleving

Duur van respons

Verandering in CD38 receptor (dichtheid en bezetting)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Meer dan 80% van de kinderen met acute leukemie worden met succes behandeld; hoewel, een recidief blijft echter een opmerkelijke klinische zorg, waarbij 50% tot 60% van de recidiverende patiënten een fatale afloop heeft. Het behandelplan van patiënten met een recidief omvat gestandaardiseerde intensieve chemotherapie-regimes op basis van conventionele chemotherapie en hematopoietische stamcellen transplantatie of CAR T-cel therapie voor patiënten met ongunstige kenmerken. Biologisch gerichte therapieën, in het bijzonder de mAb's, zouden nieuwe potentiële middelen kunnen zijn om te worden geïntegreerd in de behandeling van acute leukemie om de resultaten van patiënten verder te verbeteren.

Er is behoefte aan een nieuwe systemische behandeling voor kanker en er worden nieuwe benaderingen getest: middelen die zich richten op specifieke eiwitten/componenten van de tumorcellen, die niet bestaan op normale cellen, of

die overmatig tot expressie worden gebracht in kankercellen. Uit eerdere niet-klinische onderzoeken is aangetoond dat bij patiënten met acute leukemie CD38 tot expressie brengen.

Isatuximab (SAR650984) is een immunoglobuline klasse G1 monoklonaal antilichaam (mAb) dat specifiek aan het menselijke CD38-membraaneiwit bindt, dat tot expressie wordt gebracht in een aantal hematologische maligniteiten van B-lymfocyt, T-lymfocyt en myeloïde oorsprong.

Isatuximab vertoonde in vivo antitumor-activiteit als monotherapie en in combinatie met referentiebehandelingen op verschillende CD38-positieve tumormodellen. Daarnaast toonde Isatuximab antitumor-activiteit tegen primaire tumorcellen van de patiënt ex vivo ter ondersteuning van de klinische evaluatie bij patiënten met CD38 + multipel myeloom (MM), non-Hodgkin-lymfoom en leukemie, waaronder ALL van zowel B- als T-celoorsprong en AML.

Doel van het onderzoek

Primaire doel:

Het evalueren van de anti-tumor activiteit van isatuximab in combinatie met standaard chemotherapie bij pediatrische patienten in de leeftijd van 28 dagen tot jonger dan 18 jaar met recidiverende / refractaire acute lymfatische leukemie (ALL) of acute myeloïde leukemie (AML).

Secundaire doel:

- Beoordeling van veiligheid en tolerantie
- Beoordeling van infusiereacties (IR's)
- Farmacokinetiek (PK) van isatuximab
- Minimale restziekte
- Algehele respons
- Algemene overleving
- Event vrije overleving
- Duur van de respons
- Relatie tussen klinische effecten and CD38 receptor (dichtheid en bezetting)

Onderzoeksopzet

Fase 2, enkele arm, open label onderzoek.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Voor ALL-patiënten zal het IntReALL-schema worden gebruikt als standaard behandeling; isatuximab zal aan dat schema worden toegevoegd. Behandelschema inductie: isatuximab: dag 1, dag 8, dag 15, dag 22 en dag 29 dexamethason: dag -3 t/m dag -1, dag 1, dag 8, dag 15 t/m dag 19, dag 22 en dag 29 t/m dag 33 cyclofosfamide: dag 1 (als aantal WBC hoger is dan $20 \times 10^9/L$) mitoxantron: dag 8 en dag 9 vincristine: dag 10, dag 17, dag 24 en dag 31

pegaspargase: dag 10 en dag 24 (als intolerant voor pegaspargase dan is L-asparaginase (erwinase) toegestaan) IT chemo - methotrexaat: dag 8 en dag 15 Behandelschema consolidatie: isatuximab: dag 43 en dag 57 dexamethason: dag 43 t/m dag 47 en dag 57 vincristine: dag 38 pegaspargase: dag 44 (als intolerant voor pegaspargase dan is L-asparaginase (erwinase) toegestaan) cyclofosfamide: dag 50 t/m dag 54 etoposide: dag 50 t/m dag 54 IT chemo - methotrexaat: dag 43 Voor AML-patiënten zal het FLA-dauno-schema worden gebruikt als standaard behandeling; isatuximab zal aan dat schema worden toegevoegd. Behandelschema per cylcus: isatuximab: dag 1, dag 8 en dag 15 dexamethason: dag -3 t/m dag -1, dag 1, dag 8 en dag 15 cytarabine of hydroxyureum: dag 1 (als aantal WBC hoger is dan $20 \times 10^9/L$) fludarabine: dag 8 t/m dag 12 cytarabine: dag 8 t/m dag 12 anthracycline - daunorubicine (niet-liposomaal) (gecombineerd met dexrazoxaan): dag 8, dag 10 en dag 12 IT chemo - methotrexaat: dag 7

Inschatting van belasting en risico

Risico's gerelateerd aan bloedafname, biopsie, en bijwerkingen van het onderzoeksmiddel en standaard chemotherapie.

De toegenomen belasting voor de patiënt zijn de frequentere bezoeken aan het ziekenhuis.

Contactpersonen

Publiek

Genzyme Europe BV

Paasheuvelweg 25
Amsterdam 1105 BP
NL

Wetenschappelijk

Genzyme Europe BV

Paasheuvelweg 25
Amsterdam 1105 BP
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)

Adolescenten (16-17 jaar)

Kinderen (2-11 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- De kinderen zijn tussen de 28 dagen oud tot 18 jaar op het moment van tekenen van het toestemmingsformulier.
- De kinderen zijn gediagnosticeerd met recidief T of B cel ALL, inclusief LBL, of recidief AML (exclusief M3 type: acute promyelocytische leukemie) inclusief deelnemers met een verleden van myelodisplasie (MDS).
- De kinderen moeten in het verleden behandeld zijn voor hun ziekte en hebben een recidief of zijn ongevoelig voor de meest recente behandeling. Kinderen in de eerste of tweede recidief zijn geschikt voor deelname, ongeacht de duur van de remissie.
- De kinderen hebben niet meer dan 1 eerdere *salvage* therapie gehad.
- WBC aantal onder $20 \times 10^9/L$ op Dag 1 voor isatuximab toediening.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Elke ernstige actieve ziekte of comorbiditeit die, naar de mening van de onderzoeker, de veiligheid van de onderzoeksbehandeling of de naleving van het onderzoeksprotocol kan verstoren.
- De kinderen moeten een eerdere behandeling met immunotherapie/onderzoeksmiddelen en chemotherapie langer dan 2 weken geleden hebben gehad en zij moeten hersteld zijn van acute toxiciteit vóór de eerste toediening van het onderzoeksmiddel. Uitgezonderd kinderen die een cytoreductieve chemotherapie moeten krijgen om de tumorlast te verminderen. De behandeling kan mogelijk eerder starten als de medische toestand van de deelnemer dit vraagt (bijv. zeer snelle progressie van de ziekte) maar voorafgaande toestemming van de sponsor is hiervoor nodig.
- Voorafgaande stamceltransplantatie binnen 3 maanden en / of bewijs van actieve systemische graft-versus-hostziekte (GVHD) en / of immunosuppressieve

therapie voor GVHD binnen 1 week vóór toediening van de eerste studiemedicatie.

- Kinderen met LBL met beenmerg voorlopercellen (blasten) < 5%.
- Kinderen met Burkitt-type ALL.
- Acute leukemie waarbij alleen de testis of het zenuwstelsel betrokken is.
- Kinderen die therapie gerelateerde acute leukemie hebben ontwikkeld.
- Levende vaccin(s) binnen 30 days voor de eerste toediening van IMP of is van plan om een dergelijk vaccin te ontvangen gedurende het onderzoek tot 90 dagen na de laatste toediening van IMP.
- Kinderen met aantal witte bloedcellen > 50 x 10⁹/L tijdens de screening.
- Kinderen die blootgesteld zijn aan anti-CD38 therapieën binnen 6 maanden voor Dag -1.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	10-08-2021
Aantal proefpersonen:	5
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	nvt
Generieke naam:	cytarabine
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	nvt

Generieke naam:	dexamethason
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	nvt
Generieke naam:	fludarabine
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	nvt
Generieke naam:	isatuximab
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	nvt
Generieke naam:	mitoxantron
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-07-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-09-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-12-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-12-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-04-2020
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-05-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-08-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-08-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-09-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-09-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-10-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-10-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-10-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-10-2020
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-11-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-11-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-02-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-02-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-07-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-07-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-12-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-03-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-05-2022
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-06-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-07-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-07-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-08-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-08-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec

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
ClinicalTrials.gov
CCMO

ID

EUCTR2018-002697-45-NL
NCT03860844
NL68342.041.19

Resultaten

Einddatum onderzoek: 03-01-2023

Datum resultaten gemeld: 22-09-2023

Datum eerste publicatie onderzoek

06-06-2023