

Een fase III, multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek om de veiligheid en werkzaamheid te beoordelen van emactuzumab vs. placebo bij deelnemers met tenosynoviale reusceltumor

Gepubliceerd: 28-06-2022 Laatste bijgewerkt: 18-01-2025

primair: Beoordeling van het behandelingseffect van emactuzumab op het objectieve responspercentage (ORR) 6 maanden na de start van de therapie in de geblindeerde fase in vergelijking met placebo. Secundair: het effect van emactuzumab op klinische...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON51288

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

TANGENT

Aandoening

- Overige aandoening
- Synovia- en bursa-aandoeningen

Synoniemen aandoening

Maligne reusceltumor, Tenosynoviale reusceltumor (TGCT)

Aandoening

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: SynOx therapeutics Ltd
Overige ondersteuning: SynOx Therapeutics Limited

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Emactuzumab, TGCT

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Objectief respons percentage (ORR) binnen 6 maanden vanaf het begin van de therapie op basis van onafhankelijke, geblindeerde centrale beoordeling.

Secundaire uitkomstmaten

Secundair eindpunt:

- Verandering in Patient-Reported Outcomes Measurement information System - Physical Function (PROMIS-PF) TGCT 6 maanden na eerste toediening in vergelijking met baseline.

Andere secundaire eindpunten

- Verandering in PROMIS-PF TGCT vanaf baseline in de loop van de tijd
- Door arts gerapporteerde gezamenlijke mobiliteitsscore door goniometrie vanaf baseline in de loop van de tijd
- Verandering in de Numerical Rating Scale (NRS) van de ergste pijn ten opzichte van baseline in de loop van de tijd
- Verandering in Short Form 12-Item Survey versie 2 (SF-12 v2) ten opzichte van

baseline in de loop van de tijd

- Verandering in NRS ergste stijfheid vanaf baseline in de loop van de tijd
- PGI van verandering en ernst in de tijd
- Verandering in EuroQoL 5-Dimensie, 5-Level vragenlijst (EQ-5D-5L) ten

opzichte van baseline in de loop van de tijd

- Duur van respons (DoR) zoals gemeten door Response Evaluation Criteria in

Solid Tumors (RECIST) versie 1.1 op basis van onafhankelijke, geblindeerde

centrale beoordeling

- Ziektebeheersingspercentage (DCR) zoals gemeten door RECIST v1.1 op basis van

onafhankelijke, geblindeerde centrale beoordeling

- Tijd tot progressie zoals gemeten door RECIST v1.1 op basis van

onafhankelijke, geblindeerde centrale beoordeling

- Verandering in tumorvolumescore (TVS) vanaf baseline in de loop van de tijd

- Percentage chirurgische interventies, gedefinieerd als het aantal

proefpersonen dat tijdens het onderzoek een operatie ondergaat voor TGCT

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

TGCT's zijn een groep van over het algemeen goedaardige intra-articulaire en weke delen tumoren met gemeenschappelijke histologische kenmerken, grofweg onderverdeeld in gelokaliseerde (ITGCT) en diffuse (dTGCT) typen. De ITGCT omvatten reusceltumoren van de peesschede en gepigmenteerde villonodulaire synovitis en zijn over het algemeen indolent. dTGCT omvat conventionele gepigmenteerde villonodulaire synovitis en diffuse reuzenceltumoren en bestaat uit lokaal agressief, invasief extra-articulair weefsel met een hoog risico op herhaling na chirurgie in ten minste 50% van de gevallen. De meeste TGCT's bevinden zich in de knie, heup, enkel, pols en voet en zijn vaak ernstig en ernstig invaliderend. TGCT leidt vaak tot ernstige morbiditeit met bijbehorende

pijn en onvermogen voor patiënten om dagelijkse activiteiten te ondernemen. Chirurgie is vaak beperkt vanwege de locatie en kenmerken van de tumor. Verder wordt chirurgie vaak geassocieerd met lange hersteltijden, slechte resultaten en hoge recidiefpercentages, afhankelijk van de aard van de laesie. De ziekte treft vaak jonge volwassenen die anders gezond en actief zouden zijn, en kan een aanzienlijke impact hebben op opleiding, werk en gezinsleven (Mastboom et al, 2018a).

Alle TGCT's zijn klonale neoplastische tumoren die worden aangestuurd door overexpressie van macrofaagkoloniestimulerende factor-1 (CSF-1). CSF-1 is een uitgescheiden cytokine/hematopoëtische groeifactor die een essentiële rol speelt bij de proliferatie, differentiatie en overleving van monocyten, macrofagen en verwante cellen. Het is gelokaliseerd op het 1p13-breekpunt en lijkt een belangrijke oncogene rol te spelen bij TGCT.

Het M2-achtige subtype van tumor-geassocieerde macrofagen (TAMs) is betrokken bij het bevorderen van tumorgenese en het onderdrukken van tumor-immuniteit. Tumoren zijn in staat macrofagen te rekruteren en te polariseren in het M2-achtige subtype door verschillende cytokinen uit te scheiden, zoals CSF-1 en interleukine 10 (IL-10). CSF-1 is gekoppeld aan neoplasie en een slechte prognose. Het CSF-1R-tyrosinekinase, dat verantwoordelijk is voor het mediëren van de cellulaire effecten van CSF-1, is daarom een aantrekkelijk doelwit om TAMs van het M2-achtige subtype selectief te remmen.

Emactuzumab is een gehumaniseerd mAb dat zich specifiek bindt aan humaan CSF-1R. Emactuzumab is nog in geen enkel regelgevend gebied goedgekeurd. Niet-klinische gegevens ondersteunen het potentiële nut ervan bij TGCT-reductie via CSF-1R-remming. Emactuzumab vertoont niet-lineaire farmacokinetiek (PK) en target-gemedieerde geneesmiddeldispositie. Na iv toediening van emactuzumab met dosisniveaus ≥ 900 mg en verschillende doseringsintervallen bij de mens werd een doelverzadiging van meer dan 90% bereikt over de gehele doseringscyclus, wat leidde tot de keuze van de dosis van 1000 mg om de twee weken (Q2W).

Emactuzumab vertoonde preliminaire klinische activiteit in een fase Ia/b-onderzoek (BP27772) met 216 proefpersonen met verschillende onderliggende tumoren. Hiervan kregen 63 proefpersonen met TGCT emactuzumab als monotherapie, waaronder 51 proefpersonen die een dosis van 1000 mg emactuzumab kregen. Het aantal proefpersonen met TGCT met een beste onbevestigde volledige respons (CR) of gedeeltelijke respons (PR; door centrale beoordeling) in het dosiscohort van 1000 mg was 35 van de 51 proefpersonen (68,6%). Het klinisch voordeelpercentage (Clinical Benefit Rate; CBR), dwz het aantal proefpersonen met bevestigde CR, PR of stabiele ziekte (SD) door centrale beoordeling in het totale cohort proefpersonen met TGCT was 96,8% (61 van de 63 proefpersonen). De bevestigde CBR in het dosiscohort van 1000 mg (n = 51) was 98,0%.

Doel van het onderzoek

primair:

Beoordeling van het behandel-effect van emactuzumab op het objectieve responspercentage (ORR) 6 maanden na de start van de therapie in de geblindeerde fase in vergelijking met placebo.

Secundair:

het effect van emactuzumab op klinische uitkomstbeoordelingen (COA's) voor:

- o Fysiek functioneren
- o Bewegingsbereik (ROM)
- o Pijn
- o Stijfheid
- o Patient Global Impressions (PGI's) vragenlijst
- o QoL vragenlijst

Antitumoractiviteit van emactuzumab bij TGCT in vergelijking met placebo

Percentage Chirurgische interventies

Onderzoeksopzet

SNX-301-202 is een fase III, multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde studie om de veiligheid en werkzaamheid van Emactuzumab versus placebo bij proefpersonen met tenosynoviale reuzenceltumoren onderzoeken bij volwassen en adolescente proefpersonen in de leeftijd ≥ 12 jaar. Bij de start van het onderzoek worden de proefpersonen gerandomiseerd in een verhouding van 2:1 om een intraveneuze (iv) infusie van emactuzumab of placebo te krijgen in een van de volgende behandelingsgroepen:

Groep 1: 1000 mg emactuzumab toegediend als tweewekelijkse iv infusie gedurende 90 minuten, beginnend op D1 gedurende maximaal 5 cycli.

Groep 2: placebo toegediend als tweewekelijkse iv infusie gedurende 90 minuten beginnend op D1 gedurende maximaal 5 cycli.

Adolescente proefpersonen (12 -17 jaar) zullen tweewekelijks intraveneuze infusies met emactuzumab krijgen, beginnend op D 1 gedurende maximaal 5 cycli (geen randomisatie).

Groep 3: 1000 mg emactuzumab toegediend als tweewekelijkse iv infusie gedurende 90 minuten.

De geschatte totale duur van deelname aan het onderzoek voor elke deelnemer is 2 jaar, bestaande uit de volgende perioden:

- Screening: binnen 14 dagen voorafgaand aan randomisatie (screeningbezoek).
- Dubbelblinde behandelingsperiode: 3 maanden van D 1 (bezoek 1) tot D 91 (bezoek 7/einde van de behandeling/bezoek voor vroege stopzetting).
- Dubbelblinde follow-upperiode: 21 maanden vanaf D 91 (bezoek 7) tot D 721 (bezoek 14/einde studiebezoek).

Cross-over van proefpersonen gerandomiseerd in de placebo-groep naar een open-labelbehandeling met Emactuzumab.

Als de volwassen proefpersoon wordt gerandomiseerd in de placebo groep, komt hij in aanmerking voor behandeling met emactuzumab in de open-labelfase onder de volgende voorwaarden:

- Proefpersoon heeft en minste het 6 maanden bezoek D 181 (bezoek 10; 3 maanden behandeling en 3 maanden observatie) van de dubbelblinde fase voltooid
- Proefpersoon heeft i) progressie van ziekte volgens RECIST v1.1 (objectieve progressieve ziekte op MRI, centraal bevestigd) binnen 6-18 maanden na de initiële behandeling D 1 (Bezoek 1), of ii) stabiele ziekte volgens RECIST v1.1 (op MRI, centraal bevestigd) en klinisch relevante verslechtering zoals beoordeeld door de onderzoeker en bevestigd door de medische monitor binnen 6-18 maanden na initiële behandeling op D 1 (bezoek 1)
- bij het opheffen van de blindering is vastgesteld dat ze placebo hebben gekregen. Note: deblinding dient pas plaats te vinden nadat alle D 181 (Visit 10) beoordelingen, inclusief interviews met proefpersonen, zijn uitgevoerd.

Opnieuw behandelen van proefpersonen die Emactuzumab als initiële behandeling kregen.

Volwassen en adolescente proefpersonen die op basis van RECIST v1.1 reageren op een initiële behandeling met emactuzumab en vervolgens progressie vertonen (objectieve progressieve ziekte op MRI, centraal bevestigd) binnen 9-18 maanden na de initiële behandeling op D 1 (Bezoek 1), komen in aanmerking voor herbehandeling in de Open-Label-fase van de studie. Herbehandeling vindt plaats indien de hoofdonderzoeker dit bepaald heeft en na overeenstemming met de sponsor. Tussen de behandelingen zit een wash-outperiode van minimaal 6 maanden.

Voor proefpersonen die in aanmerking komen voor cross-overbehandeling of herbehandeling met emactuzumab, omvat het onderzoek de volgende aanvullende perioden:

- Open-label behandelingsperiode: 3 maanden van D 1 - open-label (ol) (Bezoek 1-ol) tot D 91-ol (Bezoek 7-ol/einde van de behandeling/bezoek voor vroege stopzetting).
- Open-Label Follow-up Periode: tot 2 jaar na randomisatie in de Dubbelblinde Fase (dwz, afhankelijk van het tijdstip waarop de proefpersoon in de Open-Label Fase komt, kunnen proefpersonen een langere of kortere Open-Label Follow-up periode hebben).

Onderzoeksproduct en/of interventie

Evaluatie van intraveneus toegediende doses emactuzumab. Elke behandelingsdosis is 1000 mg, toegediend als IV-infusie gedurende 90 minuten, herhaald Q2W gedurende maximaal 10 weken (5 cycli). Placebo zal worden toegediend als iv infusie gedurende 90 minuten, herhaald Q2W gedurende maximaal 10 weken (5 cycli). Placebo bestaat uit steriel, kleurloos concentraat van uitsluitend hulpstoffen, gebufferd bij pH 6,0, in een injectieflacon van 10 ml voor eenmalig gebruik.

Inschatting van belasting en risico

Proefpersonen zullen tweewekelijks 5 behandelingscycli krijgen gedurende een periode van 10 weken. Na beëindiging van de behandeling bezoekt de proefpersoon de kliniek maandelijks gedurende 3 maanden en op 6 maandelijks basis gedurende een jaar. De totale duur zal 2 jaar zijn.

Tijdens deze bezoeken worden de volgende onderzoeken beoordeeld: MRI's (6 in totaal), ECG's (5 in totaal), lichamelijk onderzoek, vragenlijsten over gezondheid en kwaliteit van leven (elk bezoek) en bloedafname bij elk bezoek (15-30 ml bij elk bezoek) en beoordeling van eventuele bijwerking bij elk bezoek.

Er is een data safety monitoring board (DSMB) geïnstalleerd die de safety listings van de studie regelmatig zal beoordelen. Verantwoordelijkheden van de DSMB:

1. Verantwoordelijk voor het behartigen van de belangen van proefpersonen en het ongeblindeerd beoordelen van de veiligheid van de studiemedicatie.
2. Toezicht houden op en controleren van de mogelijke schade van de behandeling versus de voordelen, dwz toxiciteit, SAE's, sterfgevallen.
3. Bevestigen van aanvaardbaarheid van voorzetting van studievoortzetting.
4. Adviseren over en/of beoordelen van belangrijke protocolwijzigingen die door de onderzoeker of de sponsor worden voorgesteld.
5. review en feedback op het het rapport van de klinische studie na het einde van de studie.

Aan het einde van elke veiligheidsbeoordelingsvergadering zal de DSMB een geblindeerd rapport uitbrengen aan de sponsor, waarin moet worden bevestigd of de studie moet worden voortgezet met de huidige dosis, of dat er dringende veiligheidsmaatregelen/protocolwijzigingen nodig zijn.

Contactpersonen

Publiek

SynOx therapeutics Ltd

Northwall Quay 25-28
Dublin 1 D01 H104
IE

Wetenschappelijk

SynOx therapeutics Ltd

Northwall Quay 25-28

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)

Adolescenten (16-17 jaar)

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Deelnemers komen alleen in aanmerking voor opname in het onderzoek als aan alle van de volgende criteria is voldaan:

1. Schriftelijke geïnformeerde toestemming.
2. Door biopsie bevestigde lokale of diffuse TGCT (diagnose voorgeschiedenis van de standaardzorg) waarbij chirurgische resectie gepaard zou gaan met voorspelde verslechterende functionele beperkingen als gevolg van chirurgische schade aan het gewricht en aangrenzende zachte weefsels, en/of de proefpersoon presenteert met een verwacht hoog risico op vroeg recidief zoals bepaald door een multidisciplinair tumoronderzoek of equivalent*, of enige andere morbiditeit die verband houdt met de operatie, en/of chirurgische behandeling zal naar verwachting de klinische resultaten van de proefpersoon niet verbeteren.

*De multidisciplinaire tumorraad of equivalent dient uit minimaal 2 personen te bestaan: de onderzoeker plus minimaal één andere gekwalificeerde arts (orthopedisch chirurg of medisch oncoloog) die niet bij dit onderzoek betrokken is.

3. Meetbare ziekte: langste diameter ≥ 20 mm.
4. Leeftijd > 12 jaar.
5. Voldoende orgaan- en beenmergfunctie: Hb $> 10,0$ g/dl, neutrofielen $> 1,5 \times 10^9/l$ en bloedplaatjes $> 100 \times 10^9/l$.
6. Minimale gemiddelde score van 4 op NRS voor ergste pijn gedurende 7 dagen voorafgaand aan randomisatie, op basis van minimaal 4 dagen aan ingevulde dagboekgegevens.

7. Minimale gemiddelde score van 4 op NRS voor ergste stijfheid gedurende 7 dagen voorafgaand aan randomisatie, op basis van minimaal 4 dagen aan ingevulde dagboekgegevens.

8. Vrouwen die kinderen kunnen krijgen moeten een negatieve urine- en serumzwangerschapstest hebben voorafgaand aan het starten van de behandeling. Zowel vrouwen die kinderen kunnen krijgen als mannen moeten instemmen met het gebruik van een zeer effectieve anticonceptiemethode gedurende de volledige behandelingsperiode en gedurende 7 maanden na het stoppen met de behandeling. Aanvaardbare anticonceptiemethoden zijn:

- Hormonale anticonceptie die gepaard gaat met remming van de ovulatie. Orale anticonceptie en parenterale hormonale anticonceptiemiddelen (pleisters, injecteerbare middelen en implantaten) die door enzym-inducerende geneesmiddelen kunnen worden beïnvloed, mogen alleen worden gebruikt in combinatie met een barrièremethode.
- Spiraaltje (IUD).
- Intra-uterien hormoonafgevend systeem (IUS).
- Bilaterale afsluiting van de eileiders.
- Partner die een vasectomie heeft gehad.
- Seksuele onthouding, in overeenstemming met de verkozen en gebruikelijke leefstijl van de deelnemer. Periodieke onthouding (zoals kalender-, ovulatie-, symptothermale en post-ovulatiemethode) en terugtrekking zijn geen aanvaardbare anticonceptiemethoden.

Alle mannen met een partner die kinderen kan krijgen of van wie de partner zwanger is, moeten een barrièreanticonceptiemethode gebruiken tijdens de duur van de toediening en gedurende 5 maanden na de toediening, tenzij ze chirurgisch zijn gesteriliseerd.

9. ALLEEN voor de open-label fase:

Deelnemers moeten:

- Op basis van RECIST v1.1 (CR of PR) gereageerd hebben op de initiële behandeling met emactuzumab tijdens de dubbelblinde fase en vervolgens progressie vertoond (objectieve progressieve ziekte op MRI-beeldvorming centraal bevestigd) binnen 9-18 maanden na de initiële behandeling op D 1 (Bezoek 1) met een minimale uitwasperiode van 6 maanden tussen behandelingen; of
- placebo hebben gekregen, het 6 maanden durende onderzoek en D 181/bezoek 10 (3 maanden behandeling en 3 maanden observatie) van de dubbelblinde fase hebben voltooid en:

(i) progressie hebben vertoond volgens RECIST v1.1 (objectieve progressieve ziekte op MRI beeldvorming centraal bevestigd) binnen 6-18 maanden na initiële behandeling op D 1 (bezoek 1), of

(ii) een stabiele ziekte hebben volgens RECIST v1.1 (op MRI-beeldvorming centraal bevestigd) en klinisch relevante verslechtering zoals beoordeeld door de onderzoeker en bevestigd door de Medische Monitor binnen 6-18 maanden na de eerste behandeling op D 1 (Bezoek 1).

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Deelnemers zijn uitgesloten van het onderzoek als aan een van de volgende criteria is voldaan:

1. Zwanger zijn of borstvoeding geven.
2. Medische aandoeningen, waaronder auto-immuunziekten, die systemische immunosuppressie vereisen. Elke systemische behandeling voor deze aandoeningen (bijv. glucocorticoiden) is niet toegestaan binnen 4 weken na screening en tijdens het onderzoek. Alle Lupus Erythematoses zijn uitgesloten, ongeacht de behandeling.
3. Gemetastaseerde TGCT.
4. TGCT in meerdere gewrichten.
5. Pexidartinib-therapie binnen 3 maanden na screening.
6. Nilotinib, imatinib; andere chemotherapie, radiotherapie of onderzoekstherapie binnen 4 weken na screening.
7. Niet verdwenen klinisch significante toxiciteit van een eerdere behandeling of een voorgeschiedenis van ernstige levertoxiciteit.
8. Huidige of chronische voorgeschiedenis van leverziekte. Dit omvat, maar is niet beperkt tot, hepatitisvirusinfecties, drugs- of alcoholgerelateerde leveraandoeningen, niet-alcoholische steatohepatitis, auto-immuunhepatitis, hemochromatose, de ziekte van Wilson, α -1-antitrypsinedeficiëntie, primaire biliare cholangitis, primaire scleroserende cholangitis of een andere leveraandoening die naar de mening van de onderzoeker als klinisch significant wordt beschouwd.
9. Nierfunctie: creatinineklaring <60 ml/min (Cockcroft-Gault-formule).
10. Leverfunctie: ALAT $> 3,0 \times$ ULN; OF totaal bilirubine $> 1,5 \times$ ULN.
11. Binnen 6 maanden voorafgaand aan baseline: klinisch significant myocardinfarct, ernstige/instabiele angina pectoris, congestief hartfalen volgens de New York Heart Association (NYHA) klasse III of IV of een longaandoening (NYHA Criteria 1994).
12. Klinisch significante actieve infectie die systemische behandeling met antibiotica vereist. Herscreening kan op elk moment plaatsvinden na 7 dagen na afronding van de behandeling.
13. Systemische antiretrovirale therapie binnen 3 maanden voorafgaand aan baseline.
14. Voorgeschiedenis van een andere maligniteit dan TGCT, tenzij de verwachting bestaat dat de maligniteit genezen is en er in de afgelopen 5 jaar geen tumorspecifieke behandeling voor de maligniteit is gegeven.
15. Geplande operatie in de loop van het onderzoek, met uitzondering van een tandheelkundige behandeling.
16. Niet in staat zijn om aan de onderzoeksprocedures te voldoen.
17. ALLEEN voor de dubbelblinde fase:
Eerdere blootstelling aan emactuzumab en/of neutraliserende antilichamen.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	26-09-2022
Aantal proefpersonen:	3
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Emactuzumab
Generieke naam:	Emactuzumab

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-06-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
	metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-09-2022

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

Goedgekeurd WMO
Datum: 10-09-2022
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	EUCTR2021-001716-29-NL
CCMO	NL81295.058.22