

Een fase 1/2, als eerste in mensen, dosisverhogingsstudie van MGD006, een CD123 x CD3 'Dual Affinity Re-Targeting' (DART) dubbel specifieke antilichaam gebaseerd molecuul, in patienten met terugkerende of hardnekkige acute myeloide leukemie of een tussen 2/hoog risico voor een myelodysplastisch syndroom

Gepubliceerd: 29-02-2016 Laatste bijgewerkt: 31-12-2024

Hoofddoel: Om de antineoplastische activiteit van flotetuzumab te beoordelen bij patiënten met PIF / ER AML, zoals bepaald door het percentage patiënten dat CR / CRh bereikt
Secundaire doelstellingen: Om responspercentage, responsduur, gebeurtenisvrije...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON55771

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CP-MGD006-01

Aandoening

- Leukemieën

Synoniemen aandoening

Acute myeloïde leukemie; bloedkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: MacroGenics Inc.

Overige ondersteuning: MacroGenics Inc.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Acute Myeloïde Leukemie, Fase 1/2, flotetuzumab, Myelodysplastisch Syndroom (MDS)

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

Werkzaamheid op basis van CR / CRh-percentage: percentage patiënten dat de beste respons van CR (morfologische CR, cytogenetische CR, moleculaire CR of CRh bereikt volgens de Interworking Group AML-responscriteria.

Secundaire uitkomstmaten

Effectiviteitsuitkomstmaat:

responspercentage, responsduur, voorvalvrije overleving, totale overleving en transplantatiepercentage

Toelichting onderzoek**Achtergrond van het onderzoek**

De Dual Affinity Re-Targeting (DART®)-technologie is een nieuw bispecifiek antilichaamplatform dat is ontworpen om AML (of andere tumor) cellen uit te roeien door een gelijktijdige bestrijding van een leukemie- of tumorspecifieke celoppervlaktemarkers (bijv., CD123) en het T-celreceptor (TCR)/CD3-complex op T-cellen als effectorcellen. Celassociatieonderzoeken gaven aan dat de DART eiwit-architectuur zeer geschikt is voor het handhaven van cel-cel contact, en

kennelijk bijdraagt tot het in hoge mate doden van doelwitcellen. CD19 x TCR en CD19 x CD3 DART eiwit hebben het in vitro doden van B-cellymfocyten door menselijke T-cellen of perifere mononucleaire bloedcellen (PBMC's) (14) aangetoond, dat het doden door een vergelijkbaar bispecifiek antilichaamconstruct, BiTE, overtreft. De CD19 x TCR DART eiwit is ook gebruikt in in vivo tumormodellen en heeft blokkering van B-cellymfoom aangetoond bij NOD/SCID-muizen wanneer het gelijktijdig met humane PBMC's wordt toegediend. flotetuzumab, ook bekend als S80880, is een nieuw CD123 x CD3 DART-eiwit dat door MacroGenics, Inc. is ontwikkeld. flotetuzumab is ontworpen om zich op CD123-positieve cellen te richten (waaronder AML-cellen), voor herkenning en eliminatie door T-lymfocyten met expressie van CD3 als effectorcellen. flotetuzumab toont krachtige activiteit om T-cel-killing in vitro om te leiden naar cellijnen met expressie van CD123 en primaire AML-blasten. flotetuzumab toont ook blokkering van de groei van leukemische cellijnen bij muizen en depletie van de CD123-positieve pDC-cellen in toxicologie-onderzoek met herhaling van doses. De gegevens uit de niet-klinische onderzoeken leveren een sterke wetenschappelijke rationale dat een evaluatie van de veiligheid en mogelijke activiteit van de CD123 x CD3 DART eiwit, flotetuzumab, bij patiënten met AML bij wie niet wordt verwacht dat ze voordeel hebben van cytotoxische chemotherapie (zoals hieronder aangegeven), gerechtvaardigd is.

Doel van het onderzoek

Hoofddoel:

Om de antineoplastische activiteit van flotetuzumab te beoordelen bij patiënten met PIF / ER AML, zoals bepaald door het percentage patiënten dat CR / CRh bereikt

Secundaire doelstellingen:

Om responspercentage, responsduur, gebeurtenisvrije overleving, totale overleving en transplantatiepercentage te beschrijven.

Onderzoeksofzet

Dit is een open-label, fase 1/2 onderzoek met meerdere doses, met verhoging van de dosis, met één enkele groep en in meerdere centra om een MTDS te bepalen; voorlopige veiligheid te beschrijven en de farmacokinetiek, immunogeniciteit, immunomodulaire activiteit en mogelijke antineoplastische activiteit van flotetuzumab te bepalen bij patiënten met AML en MDS bij wie niet wordt verwacht dat zij voordeel hebben bij cytotoxische chemotherapie.

Deze studie is opgezet in drie segmenten: het segment voor escalatie van de dosis voor één patiënt (voltooid), gevolgd door het segment voor escalatie van de dosis voor meerdere patiënten (voltooid) en het segment van het MTDS-uitbreidingscohort (lopend). Er waren twee uitbreidingscohorten gepland, één in AML en één in MDS. Met ingang van amendement 7 is de sponsor gestopt met

het inschrijven van patiënten met MDS voor dit onderzoek.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Zie J: aanvullende opmerkingen.

Inschatting van belasting en risico

- Plaatsing van een centrale lijn (voor studie infusies en het afnemen van bloed)
- Vitale functies:
- ECG:
- Lichamelijk onderzoek:
- Bloed afname
- Urine afname
- beenmergaspiraats of beenmergbiopsie
- Behandeling na cyclus 1 dag 8 kan poliklinisch plaatsvinden op basis van de tolerantie van de patiënt voor de therapie. Tijdens cycli 2 kan het mogelijk zijn dat de patiënt in het ziekenhuis moet blijven tijdens de eerste 24 tot 48 uur en voor alle additionele infusies afhankelijk van het doseringsschema.

Contactpersonen

Publiek

MacroGenics Inc.

Medical Center Drive 9704
MD 20850 Rockville
US

Wetenschappelijk

MacroGenics Inc.

Medical Center Drive 9704
MD 20850 Rockville
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. Patiënten moeten een bevestigde diagnose van primaire of secundaire AML hebben (elk subtype behalve acute promyelocytische leukemie [APL]) volgens de classificatie van de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO).

2. Patiënten met AML moeten aan een van de volgende criteria voldoen:

a Primary Induction Failure (PIF) AML, gedefinieerd als een ziekte die ongevoelig is voor een van de volgende:

- Een intensieve introductiepoging, per instelling. Inductiepogingen omvatten een hoge dosis en / of standaard dosis cytarabine +/- een anthracyclines / anthraceendion +/- en antimetabool, met of zonder groeifactor of gerichte therapie bevattende regimes.

Voorbeelden omvatten, maar zijn niet beperkt tot:

1. Een cyclus met een hoge dosis cytarabine (HiDAC) met regime

2. Een cyclus van liposomale cytarabine en daunorubicine

3. Twee cycli met een standaarddosis cytarabine-bevattend regime

- voor volwassenen van 75 jaar of ouder met comorbiditeiten die het gebruik van intensieve inductiechemotherapie onmogelijk maken; PIF wordt gedefinieerd als AML die ongevoelig is voor een van de volgende minder intensieve regimes, 1 of 2:

1. ≥ 2 maar ≤ 4 cycli van Bcl-2-remmers in combinatie met azacitidine, decitabine of een lage dosis cytarabine

2. ≥ 2 maar ≤ 4 cycli gemtuzumab ozogamicine monotherapie

b. Early Relapse (ER) AML, gedefinieerd als AML bij eerste terugval met initiële CR 1-duur < 6 maanden.

3. Beperking van 3 eerdere therapielijnen (exclusief focale radiotherapie voor palliatieve doeleinden): maximaal 2 inductie (inductie, herinductie) of 1 inductie plus / minus 1 consolidatiepoging, gevolgd door maximaal 1 reddings- / herinductiepoging.

4. Prestatiestatus Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) kleiner dan of gelijk aan 2.

5. Levensverwachting van minimaal 4 weken.

6. Perifere blastentelling kleiner dan of gelijk aan 20.000 / mm³ op het moment van de eerste dosis van de studiebehandeling (zie gerelateerd uitsluitingscriterium 3).
7. Aanvaardbare laboratoriumparameters en voldoende orgaanreserve.
8. Volwassene: Achttien (18) jaar of ouder.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Voorgeschiedenis van allogene stamceltransplantatie.
2. Eerdere behandeling met een anti-CD123-gericht middel.
3. Behoeftte aan gelijktijdige andere cytoreductieve chemotherapie
4. Een actieve onbehandelde auto-immuunziekten (uitgezonderd vitiligo, verdwenen atopische dermatitis uit de kinderjaren, eerdere ziekte van Grave die nu klinisch euthyreoot is en met stabiele suppletie).
5. Tweede primaire maligniteit die actieve behandeling vereist. Adjuvante hormonale behandeling is toegestaan.
6. Antitumortherapie (chemotherapie, radiotherapie, antilichaamtherapie, moleculair gerichte therapie, retinoïde therapie of onderzoeksmiddel) binnen 14 dagen of 5 halfwaardetijden van cyclus 1 dag 1, afhankelijk van welke langer is. Ruxolitinib en GMI-1271 zijn toegestaan voor patiënten in de mini-cohorten ruxolitinib en GMI-1271.
7. Vereiste, bij aanvang van het onderzoek, voor gelijktijdige steroïden > 10 mg/dag orale prednison of het equivalent, met uitzondering van inhaler, otische voorbereidingen, neusspray of oogdruppels met steroïden.
8. Gebruik van immunosuppressiva (anders dan steroïden zoals vermeld) in de 2 weken voorafgaand aan het toedienen van het onderzoeksgeneesmiddel (cyclus 1 dag 1).
9. Gebruik van granulocyt koloniestimulerende of granulocyt-macrofaag koloniestimulerende factor in de 2 weken voorafgaand aan het toedienen van het onderzoeksgeneesmiddel (cyclus 1 dag 1).
10. Bekend central nervous system (CNS) leukemie.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blindering: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland
Status: Beëindigd
(Verwachte) startdatum: 30-05-2017
Aantal proefpersonen: 20
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: flotetuzumab
Generieke naam: nvt

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 29-02-2016
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 08-11-2016
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 06-12-2016
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 16-12-2016
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 18-07-2017
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO

Datum:	31-07-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-08-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-01-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-01-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-03-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-04-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-04-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-08-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-10-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	14-11-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-02-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-03-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-06-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-07-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-11-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-02-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-07-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-11-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	17-03-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-05-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-10-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

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	EUCTR2015-003813-11-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02152956
CCMO	NL56485.042.16

Resultaten

Einddatum onderzoek:	05-07-2022
Datum resultaten gemeld:	06-06-2023

Datum eerste publicatie onderzoek

17-03-2023

10 - Een fase 1/2, als eerste in mensen, dosisverhogingsstudie van MGD006, een CD123 ... 19-05-2025