

# Een Phase I/II studie ter vaststelling van de veiligheid en effectiviteit van een combinatie van anti-CD3 & anti-CD7 immunotoxins voor de behandeling van steroïde-resistente acute omgekeerde afstotingsziekte (graft-versus-host disease).

Gepubliceerd: 21-04-2008 Laatste bijgewerkt: 07-05-2024

PRIMAIR • Het bepalen van de mate waarin de IT-combinatie in staat is om op studie Dag 28 een klinische response te induceren bij patiënten met een ernstige acute GVHZ die niet reageert op de 'eerstelijns behandeling' met gemiddelde...

|                             |                       |
|-----------------------------|-----------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO       |
| <b>Status</b>               | Zal niet starten      |
| <b>Type aandoening</b>      | Overige aandoening    |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Interventie onderzoek |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON31737

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

IT-combinatie voor aGVHD

### Aandoening

- Overige aandoening

### Synoniemen aandoening

acute omgekeerde afstotingsziekte, graft-versus-host disease

## Aandoening

Immuunsysteemaandoeningen: acute omgekeerde afstotingsziekte

## Betreft onderzoek met

Mensen

## Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Henogen S.A.

**Overige ondersteuning:** Ministerie van OC&W, An attempt will be made to obtain some R&D grants, Contribution of the Sponsor

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** acute graft-versus-host ziekte, hematopoetische stamcel transplantatie, immunotoxine, steroïde resistent

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

PRIMAIR

- De fractie van patiënten met een aantoonbare klinische response van de acute GVHZ op studie Dag 28.

### Secundaire uitkomstmaten

SECONDAIR

- De veiligheid en de verdraagzaamheid van de IT-combinatie, zoals bepaald door het aantal en de ernst van ongewenste medische gebeurtenissen (adverse events) en ernstige ongewenste medische gebeurtenissen ('serious adverse events') gedurende 12 maanden na de start van de behandeling.

- Het aantal patiënten waarbij de acute GVHZ terugkeert.
- De incidentie van chronische GVHZ gedurende 12 maanden na start van de behandeling.
- De totale overleving, en de overleving zonder verergering van de GVHZ, gedurende 12 maanden na start van de behandeling.
- De kinetiek van de behandeling-geïnduceerde opruiming van T-cellen en Natural Killer (NK)-cellen.
- Het farmacokinetische profiel van de IT-combinatie.
- Het optreden, en de mate van, humorale responsen tegen de IT-combinatie.
- Het optreden van behandeling-geïnduceerde cytokine vrijgifte, zoals bepaald door het meten van de IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- $\alpha$ , en IFN- $\gamma$  plasma waarden op het tijdstip  $t = 0$  (pre-dose), 1, en 4 uur na de start van elk infusie.

#### ADDITIONEEL ONDERZOEK

- De samenstelling en de evolutie van het T-, B- en NK-cel compartiment zoals bepaald met flowcytometrie direct voor behandeling, en op Dag 28 en na 3, 6, en 12 maanden.
- De samenstelling en de evolutie van het T-cel-receptor repertoire zoals bepaald direct voor behandeling, en op Dag 28, en na 3, 6, en 12 maanden.
- De identificatie en de evolutie van gastheer-reactieve T-cellen zoals bepaald direct voor behandeling en op Dag 28, en na 3, 6, en 12 maanden.
- De monitoring van genexpressie patronen die geassocieerd zijn met tolerantie voor/afstoting van de gastheer, zoals bepaald direct voor behandeling en op Dag 28, en na 3, 6, en 12 maanden.
- Het monitoren van de frequentie van gastheer-specifieke cytotoxische T-cellen in het perifere bloed van de patiënten, zoals bepaald direct voor behandeling en op Dag 28, en na 3, 6, en 12 maanden.
- Het bepalen van het aantal EBV/CMV virus-specifieke T-cellen, en de EBV/CMV virale 'load', zoals bepaald direct voor behandeling en op Dag 28, en na 3, 6, en 12 maanden.

## Toelichting onderzoek

## Achtergrond van het onderzoek

Acute Graft-versus-Host Ziekte (GVHZ) is een gevreesde en vaak levensbedreigende complicatie van allogene hematopoetische stamceltransplantatie. De ziekte wordt veroorzaakt door donor T-cellen die meegekomen zijn met het transplantaat en de weefsels van hun nieuwe gastheer als 'vreemd' herkennen. Acute GVHZ kan ook ontstaan in patiënten die na de transplantatie behandeld zijn met donor lymfocyten infusies (DLI) ter voorkoming/behandeling van een terugkeer van de onderliggende kwaadaardige ziekte. De in vivo opruiming van uitgerijpte (meest donor-afkomstige) T-cellen in de patiënt kan gebruikt worden om de ziekte te bestrijden. De achterliggende gedachte is dat dit resulteert in een heropbouw van het T-cel compartiment met 'nieuw opgevoede' T-cellen. Aangezien deze opgroeien in hun nieuwe omgeving, zullen ze de ontvanger als 'eigen' beschouwen en als zodanig accepteren ('resetting' van het T-cel compartiment).

In deze studie wordt een combinatie onderzocht van twee anti-T-cel antilichamen die beide zijn gekoppeld aan een celdodend toxine. Eerdere laboratoriumstudies hebben aangetoond dat deze zogeheten immunotoxine-combinatie (IT-combinatie) een synergistische opruiming van T cellen bewerkstelligt. In een daaropvolgende historische pilot-studie heeft de IT-combinatie bemoedigende resultaten opgeleverd als \*derdelijns behandeling\* bij zeven patiënten met ernstige acute GVHZ. Er werden uitgebreide biologische en klinische responsen waargenomen zonder dat er sprake was van ernstige toxiciteiten. Voortbouwend op deze resultaten, is het doel van de huidige studie om de effecten van de IT-combinatie te onderzoeken wanneer deze in een eerdere fase van de ziekte wordt toegediend, d.w.z. als 'tweedelijns' in plaats van als 'derdelijns behandeling\*.

## Doel van het onderzoek

### PRIMAIR

- Het bepalen van de mate waarin de IT-combinatie in staat is om op studie Dag 28 een klinische response te induceren bij patiënten met een ernstige acute GVHZ die niet reageert op de 'eerstelijns behandeling' met gemiddelde dosering corticosteroïden.

### SECONDAIR

- Het evalueren van de veiligheid en de effectiviteit van de IT-combinatie gedurende de eerste 12 maanden na start van het onderzoek.
- Het bepalen van het farmacokinetische profiel van de IT-combinatie.
- Het bepalen van de immunogeniciteit van de IT-combinatie.

### ADDITIONEEL ONDERZOEK

- De patiënt zal daarnaast gevraagd worden om aan een additioneel onderzoek deel te nemen dat als doel heeft om de aanwezigheid en evolutie van biomarkers

te bepalen die indicatief zijn voor de mate waarin de IT-combinatie in staat is om het T-cel compartiment te 'resetten', tolerantie voor de gastheer te induceren, en/of eventueel leidt tot over-immunosuppressie.

## **Onderzoeksopzet**

- Het betreft een niet-placebo-gecontroleerde multicenter Fase I/II studie met een vaste dosis IT-combinatie.
- De behandeling bestaat uit een standaarddosering van 4 infusies IT-combinatie (4 mg/m<sup>2</sup>), die om de dag worden toegediend over een periode van 4 uur.
- In het geval dat er dosis limiterende toxiciteiten optreden, zal een dosis reductie schema worden toegepast dat is gebaseerd op het traditionele '3+3 design' (Paragraaf 6.6 klinisch protocol). De maximaal tolereerbare dosis is gedefinieerd als de hoogste dosis waarbij dosis limiterende toxiciteiten in minder dan 33% van de patiënten optreedt.
- De behandeling van de tweede en derde patiënt uit het eerste 3-patiënten cohort vereist dat de voorafgaande patiënt voor ten minste 48 uur is geobserveerd na toediening van het laatste infuus en dat de maximaal tolereerbare dosis nog niet bereikt is.
- De bedoeling is dat er in totaal 12 patiënten geïnccludeerd worden, verdeeld over 4 Nederlandse transplantatiecentra, in een periode van 9 tot 12 maanden.
- De geplande 'follow-up' periode bedraagt 12 maanden na de behandeling.

## **Onderzoeksproduct en/of interventie**

De behandeling bestaat uit 4 doses IT-combinatie (4 mg/m<sup>2</sup>), toegediend met tussenpozen van 48-uur als een 100 ml intraveneus infuus over een periode van 4 uur.

## **Inschatting van belasting en risico**

De belangrijkste dosis limiterende toxiciteiten zoals gerapporteerd voor vergelijkbare producten zijn een verhoogde vasculaire doorlaatbaarheid (vascular leak syndrome), en spierpijnen geassocieerd met verhoogde serum creatine kinase (CK) waarden. De toediening van xenogene eiwitten in zijn algemeenheid kan leiden tot anafylactische reacties. De systemische toediening van anti-CD3 antilichamen, zoals aanwezig in de IT-combinatie, kan resulteren in de activering van T-cellen leidende tot ernstige cytokine vrijgifte syndroom (cytokine releas syndrome, CRS). De opruiming van T-cellen en NK-cellen (het werkingsmechanisme van de IT-combinatie), kan de patiënt gevoeliger maken voor infecties en secundaire maligniteiten (zoals b.v. posttransplantatie

lymfoproliferatieve ziekte, PTLD).

De observatie dat de IT-combinatie, wanneer toegepast als 'derdelijns behandeling', duidelijke biologische en klinische responsen genereerde in afwezigheid van ernstige acute toxiciteiten, rechtvaardigt de verwachting dat patiënten met minder vergevorderde ziekte ook profijt kunnen hebben bij deze behandeling. Het immuunsysteem en de vitale organen van deze patiënten hebben naar verwachting nog geen onherstelbare schade geleden door de acute GVHZ en de immunosuppressieve behandeling. De verwachting vooraf is dan ook dat deze studie gekenmerkt zal worden door een belangrijke fractie van responderende patiënten, die hopelijk samen gaat met een goede lange termijn prognose.

## Contactpersonen

### Publiek

Henogen S.A.

Toernooiveld 100  
6525EC Nijmegen  
Nederland

### Wetenschappelijk

Henogen S.A.

Toernooiveld 100  
6525EC Nijmegen  
Nederland

## 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)**

Patiënten met ernstige acute GVHD (Grade II-IV) die verslechtert na drie dagen, of gelijk blijft na 7 dagen, van behandeling met 2 mg/kg prednisolone per dag.

## **Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)**

Patienten die ten tijde van de opname in de studie gelijktijdig ander experimentele middelen krijgen toegediend voor de behandeling en/of voorkoming van GVHD.

## **Onderzoeksopzet**

### **Opzet**

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

### **Deelname**

|                         |                      |
|-------------------------|----------------------|
| Nederland               |                      |
| Status:                 | Zal niet starten     |
| (Verwachte) startdatum: | 01-05-2008           |
| Aantal proefpersonen:   | 12                   |
| Type:                   | Verwachte startdatum |

## **In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen**

|           |                                                                                                      |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Soort:    | Geneesmiddel                                                                                         |
| Merknaam: | Een mengsel van anti-CD3 mAb (SPV-T3a)-ricine A keten fusie proteïne en anti-CD7-ricine A keten fusi |

Generieke naam:

De IT-combinatie

## Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum:

21-04-2008

Soort:

Eerste indiening

Toetsingscommissie:

CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

## 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            | EUCTR2007-005467-97-NL |
| ClinicalTrials.gov | NCT00640497            |
| CCMO               | NL14386.091.08         |