

Open label, multicenter fase I-onderzoek naar IPH4102, een gehumaniseerd anti-KIR3DL2 monoklonaal antilichaam, bij patiënten met gerecidiveerde/ refractaire cutane T-cellymfomen (CTCL)

Gepubliceerd: 05-08-2015 Laatst bijgewerkt: 19-04-2024

Primaire doelstelling: _Beoordeling van de veiligheid en verdraagbaarheid van oplopende intraveneuze (i.v.) doses van de enkelvoudige stof IPH4102 toegediend aan patiënten met recidieve/refractaire CTCL door:°karakterisering van de dosisbeperkende...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Non-Hodgkin T-cel lymfomen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON44047

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

IPH4102CTCL

Aandoening

- Non-Hodgkin T-cel lymfomen

Synoniemen aandoening

Cutaan T-cellymfoom; Maligniteit van immuuncellen in de huid

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Innate Pharma

Overige ondersteuning: Innate Pharma SA

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: anti-KIR3DL2, cutane T-cellymfomen (CTCL), Innate IPH4102

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

1. Optreden van DLT:

DLT wordt gedefinieerd als het optreden van:

_niet-hematologische of hematologische toxiciteit graad * 3 die * 8 dagen

aanhoudt, met uitzondering van lymfopenie, of

_symptomen graad * 4 die worden beoordeeld als overeenkomend met een

infusiegerelateerde reactie (IRR)/ het *cytokine release* * syndroom zonder

premedicatie, of

_symptomen graad * 3 die worden beoordeeld als overeenkomend met een recidief

van IRR/ *cytokine release*-syndroom ondanks premedicatie, of

_tumorlyssyndroom graad * 3

MTD wordt gedefinieerd als de hoogste dosissterkte waarmee zich bij geen van de

3 of niet meer dan 1 op de 6 patiënten een DLT voordoet binnen 14 dagen na

eerste toediening van IPH4102.

2. Het optreden van ongewenste voorvallen (AE*s) en ernstige ongewenste

voorvallen (SAE*s)

De veiligheid van IPH4102 wordt beoordeeld aan de hand van het

CTCAE-graderingsysteem (versie 4.03 van 14 juni 2010) en gecodeerd volgens

MedDRA.

Een veiligheidscommissie beoordeelt de veiligheidsgegevens in de fase met dosisophoging en tijdens de fase met cohortuitbreiding.

Secundaire uitkomstmaten

Veiligheidspunten:

_Adverse Events (Aes)

_Serious Adverse Events (SAEs)

_Geneesmiddelgerelateerde AEs

_Geneesmiddelgerelateerde SAEs

Werkzaamheidspunten:

_Algeheel objectief responspercentage (complete respons [CR] + partiële respons [PR])

_Responsduur (CR/PR)

_Progressievrije overleving (PFS)

De respons wordt beoordeeld aan de hand van de *Global Response Score* volgens de criteria van de *International society for Cutaneous Lymphomas/European Organization of Research and Treatment of Cancer* (ISCL/EORTC) voor MF/S. De aantasting van de huid wordt beoordeeld met de *Modified Severity Weighted Assessment Tool* (mSWAT) of op subcutane tumoren met passend beeldvormend onderzoek. De Sponsor kan verzoeken om onafhankelijke bevestiging van de respons.

_Veranderingen in de hevigheid van de pruritus

Pruritus wordt beoordeeld met gebruikmaking van een visuele analoge schaal (VAS) en een gestandaardiseerde huidspecifieke vragenlijst (SkinDex29).

PK eindpunten:

- _Maximale concentratie en dalconcentratie van IPH4102 bij elke toediening.
- _Oppervlak onder de curve van dag 0 tot dag 7 (AUC dag 0-7) voor de eerste en vierde toediening.
- _Accumulatie-index (in termen van verhouding C_{max} en van AUC₀₋₇ dagen tussen de vierde en eerste toediening)
- _Aanwezigheid van humane *anti-drug*-antilichamen (ADA*s) en indien aanwezig, beoordeling van hun neutraliserend potentieel.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De extracellulaire receptor KIR3DL2 blijkt een van de meest consistente markers van CTCL-cellen te zijn, met name bij Sézary-syndroom (SS), getransformeerde mycosis fungoides (tMF) en CD30+ lymfoproliferatieve aandoeningen (LPD, subtype anaplastisch grootcellig lymfoom [ALCL]). KIR3DL2 komt op normale cellen tot expressie bij kleine subgroepen lymfocyten, maar ontbreekt verder op alle andere humane weefsels.

IPH4102 is een gehumaniseerd IgG1, Fc-versterkt monoklonaal antilichaam (mAb) gericht tegen het humane eiwit KIR3DL2. IPH4102 is geselecteerd en ontworpen om cellen die KIR3DL2 tot expressie brengen effectief te verminderen, voornamelijk door antilichaam-afhankelijke celgemedieerde cytotoxiciteit (ADCC).

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling:

_Beoordeling van de veiligheid en verdraagbaarheid van oplopende intraveneuze (i.v.) doses van de enkelvoudige stof IPH4102 toegediend aan patiënten met recidieve/refractaire CTCL door:

- °karakterisering van de dosisbeperkende toxiciteiten (DLT*s) en (S)AE*s en
- °vaststelling van een MTD of bepaling van een dosis voor verder onderzoek (RP2D).

Secundaire doelstellingen:

- _Onderzoek van de anti-tumoractiviteit
- _Beoordeling van de farmacokinetiek (PK)

- _Beoordeling van immunogeniciteit
- _Onderzoek van pruritus

Overige doelstellingen:

- _Beoordeling van de cytokine-afgifte
- _Onderzoek van de farmacodynamie in perifeer bloed, huidlaesies en lymfeklieren
- _Onderzoek van infiltratie door NK-cellen en macrofagen in huidlaesies
- _Beoordeling van de expressie van andere immunoreceptoren dan KIR3DL2 in huidlaesies
- _Beoordeling van minimale residuele ziekte (MRD)
- _In specifieke centra: onderzoek van de NK-cel-functie in het bloed

Onderzoeksopzet

Dit eerste humane *dose finding*-onderzoek omvat twee opeenvolgende onderzoeksfasen:

1. Een fase met dosisophoging om de maximaal verdragen dosis (MTD)/aanbevolen fase 2-dosis (RP2D) vast te stellen en
2. Een fase met cohortuitbreiding voor verdere karakterisering van de MTD/RP2D

Patiënten met recidieve/ refractaire CTCL met expressie van KIR3DL2 komen voor beide fasen van het onderzoek in aanmerking. In de fase met cohortuitbreiding wordt rekrutering gepland voor twee voor het CTCL-subtype specifieke cohorten. Op grond van preklinische gegevens kunnen deze cohorten de CTCL-subtypen tMF en SS omvatten. Patiënten worden behandeld tot er sprake is van ziekteprogressie, onaanvaardbare toxiciteit of totdat de bereidheid tot deelname wordt ingetrokken. De patiënten worden gedurende 12 maanden na het bezoek bij afsluiting van de behandeling of tot beëindiging van het onderzoek ongeacht de reden, gevolgd voor overlevingsstatus en opeenvolgende antineoplastische behandelingen.

Gepland behandelingschema:

Momenteel zijn in beide onderzoekscohorten vergelijkbare behandelingschema's gepland. Patiënten krijgen eenmaal per week 4 toedieningen van IPH4102. Patiënten die een klinisch voordeel vertonen bij de eerste geplande responsbeoordeling, kunnen verder worden behandeld. Er zijn nog eens 10 toedieningen eenmaal per 2 weken toegestaan, gevolgd door behandelingen elke 4 weken tot progressie of stopzetting van de behandeling ongeacht de reden. In de fase met cohortuitbreiding kan een alternatief behandelingschema worden aangehouden dat is aangepast aan nieuwe informatie afkomstig uit de fase met dosisophoging.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Rekrutering van ongeveer 60 patiënten met KIR3DL2-positieve CTCL in twee opeenvolgende onderzoeksfasen: _fase met dosisophoging: opeenvolgende rekrutering van ongeveer 40

CTCL-patiënten in 10 dosiscohorten (0.0001; 0.001; 0.010; 0.050; 0.200; 0.750; 1.5; 3.0; 6.0; 10.0 mg/kg) _fase met cohortuitbreiding: rekrutering van 2 x 10 patiënten in 2 voor het CTCL-subtype specifieke cohorten afkomstig uit de fase met dosisophoging (verwacht: SS en tMF)

Inschatting van belasting en risico

Risico's: mogelijke bijwerkingen van de onderzoeksmedicatie. Belasting:

Lichamelijk onderzoek, Vitale functies onderzoek, ECG's, bloedtesten, vragenlijsten, foto's van de huid.

De patient kan behandeling krijgen totdat er een ziekteprogressie is of een onaanvaardbare toxiciteit

Contactpersonen

Publiek

Innate Pharma

Avenue de Luminy 117
Marseille BP 30191
FR

Wetenschappelijk

Innate Pharma

Avenue de Luminy 117
Marseille BP 30191
FR

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

6 - Open label, multicenter fase I-onderzoek naar IPH4102, een gehumaniseerd anti-KI ... 1-05-2025

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Opmerking: In de fase met dosisophoging zijn alle subtypen van recidief/refractaire CTCL toegestaan; in de fase met cohortuitbreiding is de inclusie gepland van specifieke CTCL-subtypen aan de hand van de bevindingen van de fase met dosisophoging (bijv. tMF en SS).

1) Patiënten met recidief/refractair, in een biopsie aangetoond primair cutaan T-cellymfoom die ten

minste twee eerdere systemische standaardbehandelingen hebben gekregen en, in geval van MF/SS, met stadium IB-IVB bij opname in het onderzoek. Totale huidbestraling met elektronen wordt niet als systemische behandeling beschouwd.

2) Centraal beoordeelde expressie van KIR3DL2 op tumorcellen. Binnen 4 weken na het instellen van de onderzoeksmedicatie worden een bloedmonster en huidbiopsie afgenomen voor beoordeling van KIR3DL2 door middel van flowcytometrie of immunohistochemie (IHC). Expressie van KIR3DL2 op * 5% maligne cellen in de huid of op * 5% maligne in het bloed (immunofenotype: CD3+CD4+CD8-) wordt als KIR3DL2-positief beschouwd. Als een patiënt een andere laesiemorfologie (patch, plaque, tumor) heeft, wordt van elke morfologisch afwijkende laesie een biopsie genomen en KIR3DL2-positiviteit in ten minste één laesie is voldoende om een patiënt in het onderzoek op te nemen.

3) Patiënten moeten voldoen aan de volgende minimale *wash-out* periode van eerdere behandelingen:

- * 12 weken voor totale huidbestraling met elektronen;

- * 4 weken voor monoklonale antilichamen (* 8 weken voor alemtuzumab);

- * 3 weken voor lokale radiotherapie, systemische cytotoxische antikankerbehandeling, behandeling met andere antineoplastische onderzoeksmiddelen;

- * 3 weken voor systemische retinoïden, interferonen, vorinostat, romidepsine, fusieeiwitten;

- * 3 weken voor fototherapie;

- * 2 weken voor topische behandeling (waaronder steroïden, retinoïden, stikstofmosterd of imiquimod). Topische steroïden (maximale sterkte: Klasse III volgens de classificatie van World Health Organization, Topische Corticosteroiden) en/of orale steroïden (* 10 mg prednisonequivaleent/dag) zijn toegestaan, als de patiënt gedurende ten minste 1 maand voorafgaand aan opname in het onderzoek een stabiele dosis gebruikte bij stabiele ziekte.

4) Ten minste 18 jaar oud.

5) ECOG *performance status* van * 2.

6) Toereikende laboratoriumwaarden bij baseline: hemoglobine > 5,6 mmol/l (9 g/dl), absolute neutrofielentelling (ANC) * 1000/*l, CD4+ T-cellen * 200/*l, plaatjes * 50.000/*l, bilirubine * 1,5 X bovengrens van normaal (ULN) of * 3 X ULN voor patiënten met de ziekte van Gilbert, serumcreatinine * 1,5 X ULN, alanineaminotransferase (ALAT) of aspartaataminotransferase (ASAT) * 3 X ULN.

7) Vrouwen die kinderen kunnen krijgen, moeten negatief testen op bèta-HCG in serum

binnen zeven dagen voor behandeling en moeten een effectieve anticonceptiemethode toepassen tijdens de behandeling en voor tenminste 9 maanden (270 dagen) na de laatste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel.

8) Vrouwelijke patiënten die postmenopauzaal zijn of chirurgisch steriel.

9) Mannelijke patiënten die instemmen met het gebruik van effectieve anticonceptie (barrièremethode).

10) Een schriftelijk toestemmingsformulier kunnen begrijpen en bereid zijn dit te ondertekenen.

11) Geen psychische, familiale, sociologische of geografische omstandigheid die in potentie naleven van het onderzoeksprotocol en follow-upschema belemmert.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1) Patiënten met beperkte ziekte (in geval van MF/SS: stadium IA) of een aandoening van het centrale zenuwstelsel (CZS).

2) Klinisch relevante AE*s of laboratoriumuitslagen gerelateerd aan eerdere antineoplastische behandeling die niet zijn afgenomen tot NCI-CTCAE graad * 1.

3) Gelijktijdig gebruik van corticosteroïden, systemisch of topisch, voor behandeling van een huidziekte. Topische steroïden (maximale sterkte: Klasse III volgens de classificatie van World Health Organization, Topische Corticosteroiden) en/of orale steroïden (* 10 mg prednisonequivalent/dag) zijn echter toegestaan als de patiënt gedurende ten minste 4 maanden voorafgaand aan opname in het onderzoek een stabiele dosis gebruikte bij stabiele ziekte.

4) Patiënten die een zware operatieve ingreep hebben ondergaan < 4 weken voorafgaand aan behandeling met het onderzoeksgeneesmiddel.

5) Patiënten die een stamceltransplantatie hebben ondergaan.

6) Patiënten met bekende NCI CTCAE graad 3 of hoger (waarvoor i.v. antibiotica noodzakelijk zijn), actieve systemische of cutane virale, bacteriële of schimmelinfectie.

7) Patiënten die positief zijn voor antilichamen tegen hepatitis B of hepatitis C.

8) Patiënten van wie bekend is dat ze hiv-positief zijn.

9) Eerdere overgevoelighedsreactie op monoklonale antilichamen, andere therapeutische eiwitten of immunotherapie.

10) Patiënten met een voorgeschiedenis van andere maligniteiten in de voorgaande drie jaar. (De volgende aandoeningen vallen niet onder de beperking van drie jaar: nonmelanoma huidkanker, lymfomatoïde papulose, curatief behandelde gelokaliseerde prostaatkanker, curatief behandelde gelokaliseerde borstkanker, geresecteerde schildklierkanker, cervicale intra-epitheliale neoplasie of cervixcarcinoom in situ bij biopsie).

11) Patiënten die het moment van rekrutering zwanger zijn of borstvoeding geven.

12) Patiënten met hartfalen klasse III of IV volgens de criteria van de New York Heart Association (NYHA).

13) Patiënten met een ernstige onderliggende medische aandoening die hun vermogen om de geplande behandeling toegediend te krijgen of te verdragen, negatief zou beïnvloeden.

14) Patiënten met dementie of veranderde geestelijke toestand die zou verhinderen dat het formulier voor geïnformeerde toestemming wordt begrepen en ondertekend.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 22-11-2016

Aantal proefpersonen: 6

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: IPH4102

Generieke naam: IPH4102

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 05-08-2015

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 19-07-2016

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

Goedgekeurd WMO
Datum: 23-09-2016
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 09-11-2016
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 02-05-2017
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 11-07-2017
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 10-08-2017
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 17-10-2017

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

Goedgekeurd WMO
Datum: 18-10-2017
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 01-12-2017
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 21-02-2018
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 19-04-2018
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 23-04-2018
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 01-08-2018

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

Goedgekeurd WMO
Datum: 01-11-2018
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 27-11-2019
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	EUCTR2015-000260-34-NL
CCMO	NL53824.058.15

Resultaten

Einddatum onderzoek: 27-11-2018

Datum resultaten gemeld: 14-04-2021

Totaal aantal deelnemers: 3

Datum eerste publicatie onderzoek

07-04-2021