

Een fase 1b/2, open-label, dosisescalatie- en dosisexpansieonderzoek van GB5121 bij volwassen patiënten met recidiverend/refractair primair of secundair centraalzenuwstelsellymfoom of primair intraoculair lymfoom, met een open-label fase 2-onderzoek met één dosisniveau van GB5121 bij volwassen patiënten met recidiverend/refractair primair centraalzenuwstelsellymfoom

Gepubliceerd: 04-10-2022 Laatste bijgewerkt: 06-04-2024

Fase 1b Dosisescalatie Doelstellingen • Bepalen van de veiligheid en verdraagbaarheid van dosisverhogingen van GB5121 • Bepalen van de optimale biologische dosis (OBD) en/of maximaal getolereerde dosis (MTD), en van de aanbevolen fase 2-dosis (RP2D)...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Zenuwstelselneoplasmata benigne
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON53713

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

GB5121-2101 STAR CNS

Aandoening

- Zenuwstelselneoplasmata benigne

Synoniemen aandoening

kanker van het centrale zenuwstelsel, lymfoom/lymfekliergezwel

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: GB005, Inc., a wholly-owned subsidiary of Gossamer Bio, Inc.

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: centraal zenuwstelsel, GB5121, lymfoom

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Fase 1b Dosisescalatie primaire eindpunten

- Incidentie van AE*s, DLT*s en SAE*s
- OBD en/of MTD en RP2D van GB5121

Fase 1b Expansie primaire eindpunt

- Incidentie van AE*s en SAE*s

Fase 2 primaire eindpunt

- ORR zoals bepaald door de commissie voor geblindeerde onafhankelijke centrale beoordeling (BICR) aan de hand van de IPCG-criteria

Secundaire uitkomstmaten

Fase 1b Expansie secundaire eindpunt

- ORR zoals bepaald door de onderzoeker aan de hand van de criteria van de

International Primary CNS Lymphoma Collaborative Group (IPCG)

Fase 2 secundaire eindpunt

- Responsduur (DOR) zoals bepaald door de BICR-commissie

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Lymfoom van het centrale zenuwstelsel (CZS-lymfoom) is een non-hodgkinlymfoom waarbij kwaadaardige cellen aanwezig zijn in de hersenen en/of het ruggenmerg. CZS-lymfoom is een erg agressieve vorm van kanker. De prognose ervan blijft ongunstig, ondanks verbeteringen van eerstelijnsbehandelingen.

Omdat er tot op heden geen algemeen geldende standaardbehandeling beschikbaar is, wordt deelname aan klinische onderzoeken aangemoedigd. Er is dringend behoefte aan nieuwe, veilige en werkzame behandelingen.

GB5121 is een selectieve, irreversibele, kleinmoleculaire remmer van Bruton's tyrosinekinase (BTK). Het middel dringt gemakkelijk door in het centrale zenuwstelsel en blokkeert daar BTK. Dit kan een mogelijke behandeloptie zijn voor vormen van kanker en andere ziekten waarbij BTK een belangrijke rol speelt (zoals CZS-lymfoom).

Er zijn tot nu toe geen andere onderzoeken bij mensen uitgevoerd met het onderzoeksgeneesmiddel: op dit moment is er een fase 1-onderzoek bij gezonde vrijwilligers gaande. Tot dusver heeft de onderzoeksbehandeling in niet-klinische onderzoeken een gunstig profiel laten zien, met minimale effecten bij toxicologische testen (waarbij wordt bepaald in hoeverre een stof giftig is).

Doel van het onderzoek

Fase 1b Dosisescalatie Doelstellingen

- Bepalen van de veiligheid en verdraagbaarheid van dosisverhogingen van GB5121
- Bepalen van de optimale biologische dosis (OBD) en/of maximaal getolereerde dosis (MTD), en van de aanbevolen fase 2-dosis (RP2D) van GB5121

Fase 1b Expansie Doelstellingen

- Bepalen van de veiligheid en verdraagbaarheid van de RP2D van GB5121

Fase 2 Doelstellingen

- Beoordelen van het ORR aan de hand van de IPCG-criteria

Onderzoeksopzet

Dit is een open-label, multicentrische, multinationale fase 1b/2-studie met dosisescalatie en -expansie van GB5121 bij volwassen patiënten met r/r PCNSL of SCNSL of PVRL, met een open-label fase 2-studie met enkelvoudig dosisniveau van GB5121 bij volwassen patiënten met r/r PCNSL.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Fase 1b (Dosisescalatie en Expansie) In Fase 1b Dosisescalatie is de verwachte startdosis van GB5121 10 mg tweemaal daags (BID). In de Fase 1b Expansie, zal de toegediende dosis van GB5121 de RP2D zijn die is vastgesteld in de Fase 1b Dosisescalatie. Fase 2 GB5121 aan de RP2D van Fase 1b Dosisescalatie.

Inschatting van belasting en risico

Risico's die verband houden met het onderzoeksgeneesmiddel en de procedures worden gedetailleerd beschreven in de patienteninformatie folder en het formulier voor geïnformeerde toestemming.

Contactpersonen

Publiek

GB005, Inc., a wholly-owned subsidiary of Gossamer Bio, Inc.

Science Park Road 3013
San Diego CA 92121
US

Wetenschappelijk

GB005, Inc., a wholly-owned subsidiary of Gossamer Bio, Inc.

Science Park Road 3013
San Diego CA 92121
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)

Fase 1b Dosisverhoging en -uitbreiding:

1. Patiënten moeten minimaal 18 jaar oud zijn bij ondertekening van het toestemmingsformulier (ICF) voordat wordt gestart met onderzoeksspecifieke activiteiten/procedures.
2. Patiënten moeten histologisch/cytologisch bevestigd PCNSL, primair vitreoretinaal lymfoom (PVRL) of een systemisch B-cel lymfoom beperkt tot het CZS hebben.
3. Alle patiënten moeten recidiverende/refractaire ziekte hebben en moeten alle mogelijke op het CZS gerichte standaardbehandelingen hebben gekregen of patiënten voor wie verdere standaardbehandelingen gecontra-indiceerd of afgewezen zijn.
4. Patiënten moeten met gadolinium aangekleurde MRI- of contrastversterkte CT-scans verdragen.
5. Bij patiënten met parenchymale laesies moet een baseline beeldvorming worden uitgevoerd (met gadolinium aangekleurde MRI of, indien gecontra-indiceerd, CT met contrastmiddel van de hersenen) binnen 28 dagen voorafgaand aan de eerste dosis onderzoeksmiddel. Alleen bij patiënten met leptomeningeale ziekte moet CSV-cytologie positief zijn voor lymfoomcellen en/of moeten bevindingen bij beeldvorming consistent zijn met leptomeningeale ziekte na geïnformeerde toestemming en voorafgaand aan de eerste dosis onderzoeksmiddel (afhankelijk van het oordeel van de onderzoeker).
6. Patiënten met parenchymale laesies moeten meetbare ziekte hebben (ziekte met ten minste één laesie ≥ 10 mm gemeten langs de grootste doorsnede) op beeldvorming (met gadolinium aangekleurde MRI of, indien gecontra-indiceerd, CT met contrastmiddel van de hersenen) voorafgaand aan de eerste dosis onderzoeksmiddel.
7. Patiënten moeten een lumbaalpunctie verdragen en hier toestemming voor geven, of bij hen moet eerder een Ommaya-reservoir zijn geplaatst, tenzij klinisch gecontra-indiceerd.
8. Patiënten moeten zijn hersteld naar $\leq$ graad 1 toxiciteit door eerdere behandeling.

9. Wanneer beschikbaar, moeten patiënten minimaal 3 en maximaal 20 objectglaasjes hebben met niet-gekleurde, formaline-gefixeerde, paraffine-ingebedde (FFPE) coupes van de initiële weefseldiagnose, bij voorkeur voorafgaand aan opname in het onderzoek.
10. Patiënten moeten een performancestatus 0, 1, of 2 hebben volgens de Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Scale .
11. Patiënten moeten een adequate beenmerg- en orgaanfunctie hebben zoals hieronder gedefinieerd. Alle laboratoriumonderzoeken op orgaanfunctie voor de screening moeten worden uitgevoerd binnen 14 dagen voor aanvang van de onderzoeksbehandeling.
12. Vrouwelijke patiënten moeten voldoen aan het volgende:
- a. Niet zwanger kunnen worden: bewijs voor postmenopauzale status. of
 - b. Indien een vrouwelijke patiënt wel zwanger kan worden, moet ze een zeer effectieve anticonceptiemethode toepassen. Vrouwelijke patiënten moeten bereid zijn een zeer effectieve anticonceptiemethode toe te passen gedurende ten minste 1 menstruatiecyclus voor aanvang van de onderzoeksbehandeling, tijdens GB5121-behandeling en ten minste 30 dagen na de laatste dosis GB5121.
 - c. Vrouwelijke patiënten die zwanger kunnen worden, moeten een negatieve zwangerschapstest in serum of urine hebben in de 72 uur vóór de eerste dosis onderzoeksmiddel.
13. Mannelijke patiënten zonder gehele onthouding en hun partners die zwanger kunnen worden, moeten 2 zeer effectieve anticonceptiemethoden toepassen gedurende de gehele onderzoeksperiode. Zie bijlage 4 (paragraaf 10.4) voor informatie over anticonceptie. Degenen met een partner die een hormonaal voorbehoedsmiddel gebruikt, moeten een barrièremethode toepassen (zoals eerder beschreven).
14. Zowel mannen als vrouwen moeten zich onthouden van sperma- of eiceldonatie vanaf het tekenen van het toestemmingsformulier tot en met minimaal 30 dagen na de laatste dosis GB5121 voor vrouwen en 90 dagen voor mannen.
15. Patiënten geven schriftelijk geïnformeerde toestemming voor het onderzoek waarmee ze toezeggen zich te zullen houden aan de vereisten en beperkingen vermeld in het ICF en dit protocol.

Fase 2: criteria specifiek voor fase 2, de overige criteria zijn identiek aan fase1b, criterium 7 is niet van toepassing

2. Patiënten met histologisch/cytologisch bevestigd PCNSL

5. Bij patiënten met parenchymale laesies moet een baseline beeldvorming worden uitgevoerd (met gadolinium aangekleurde MRI of, indien gecontra-indiceerd, CT met contrastmiddel van de hersenen) na geïnformeerde toestemming en voorafgaand aan de eerste dosis onderzoeksmiddel. Alleen bij patiënten met leptomeningeale ziekte moet CSV-cytologie positief zijn voor lymfoomcellen en/of moeten bevindingen bij beeldvorming consistent zijn met leptomeningeale ziekte na geïnformeerde toestemming en voorafgaand aan de eerste dosis onderzoeksmiddel (afhankelijk van het oordeel van de onderzoeker).

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Fase 1b Dosisverhoging en -uitbreiding:

1. Patiënten die gelijktijdig andere goedgekeurde antineoplastica of antineoplastica tijdens de onderzoeksfase gebruiken.
2. Patiënten met een actieve gelijktijdige maligniteit die werkzame behandeling vereist.
3. Patiënten die allergisch zijn voor bestanddelen van het onderzoeksmiddel (paragraaf 5.1).
4. Patiënten met een bekende hemorragische diathese (bijv. ziekte van von Willebrand) of hemofilie.
5. Patiënten die therapeutische anticoagulantia nodig hebben, waaronder twee plaatjesaggregatieremmers. Patiënten die therapeutische anticoagulantia, waaronder twee plaatjesaggregatieremmers, hebben gekregen, binnen 5 halfwaardetijden van het anticoagulans, of 14 dagen, afhankelijk van welke periode het langst is, voor aanvang van de onderzoeksbehandeling. Patiënten die plaatjesaggregatieremmers nodig hebben, moeten worden besproken met de medisch monitor van de opdrachtgever.
6. Patiënten met significante afwijkingen op het elektrocardiogram (ECG) bij screening en actieve en significante cardiovasculaire ziekte, zoals niet onder controle gebrachte of symptomatische ritmestoornissen, congestief hartfalen, niet onder controle gebrachte hypertensie, hartklepaandoening, pericarditis of myocardinfarct in de 6 maanden voorafgaand aan screening.
7. Uitgesloten worden patiënten met een of meer van het volgende:
 - a. met bij baseline een opvallende verlenging van het QT/QTc-interval (bijv. herhaald aangetoond QTc-interval > 480 ms [CTCAE-graad 2]) volgens de QT-correctieformule van Fridericia.
 - b. met een voorgeschiedenis van aanvullende risicofactoren voor Torsades de Pointes (bijv. hartfalen, hypokaliëmie, familiegeschiedenis van lang QT-syndroom).
 - c. die comedicaatie gebruiken die het QT/QTc-interval verlengen (paragraaf 10.6).
8. Patiënten met een bekende geschiedenis van actieve of chronische infectie met het hepatitis C-virus (HCV) of het hepatitis B-virus (HBV), zoals vastgesteld met serologisch onderzoek.
9. Patiënten met een bekende geschiedenis van infectie met hiv.
10. Patiënten met een bekende, niet onder controle gebrachte actieve infectie.
11. Patiënten met een geschiedenis van beroerte of intracraniële bloeding in de 6 maanden voorafgaand aan deelname van het onderzoek.
12. Patiënten met een levensbedreigende ziekte, aandoening of disfunctie van een orgaansysteem die, naar het oordeel van de onderzoeker, de veiligheid van de patiënt in gevaar kan brengen of een te hoog risico oplevert voor de onderzoeksresultaten.
13. Patiënten die geen capsules of tabletten kunnen doorslikken, of met een ziekte die de maag-darmfunctie en/of de absorptie in de dunne darm aanzienlijk aantast (inclusief malabsorptiesyndroom, resectie van de dunne darm of slecht

onder controle gebrachte inflammatoire darmziekte).

14. Vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven.

15. Patiënten die behandeld zijn met chemotherapie, monoklonale antilichamen of gerichte antikankerbehandeling ≤ 2 weken of 5 halfwaardetijden voorafgaand aan het starten van de onderzoeksbehandeling, afhankelijk van wat langer is, of patiënten niet hersteld van de bijwerkingen van een dergelijke behandeling.

16. Patiënten die behandeld zijn met uitwendige radiotherapie (WBRT, SRS) van het CZS in de 21 dagen voorafgaand aan de eerste dosis onderzoeksmiddel.

17. Patiënten die niet voldoen aan de criteria voor eerdere en gelijktijdige medicatie (paragraaf 5.5.3).

18. Patiënten die eerder een BTK-remmer hebben gekregen. Patiënten die eerder een BTK-remmer kregen maar om andere redenen dan ziekteprogressie zijn gestopt met de behandeling, komen wel in aanmerking.

19. Patiënten die behandeld moeten worden met > 8 mg/dag dexamethason of equivalent.

20. Patiënten die zware systemische chirurgie hebben ondergaan ≤ 2 weken voorafgaand aan opname in het onderzoek, of die niet zijn hersteld van de bijwerkingen van een dergelijke ingreep, of die van plan zijn een operatie te ondergaan binnen 2 weken van de eerste dosis onderzoeksmiddel.

21. Patiënten die eerder allogene stamceltransplantatie hebben ondergaan (autologe stamceltransplantatie is GEEN reden voor exclusie).

22. CAR-T-therapie (chimere antigeenreceptor T-celtherapie) binnen 60 dagen vóór de eerste dosis GB5121 of lopende behandeling met immunosuppressiva na CAR-T-therapie op het moment van screening, klinisch significante graft-versus-host-ziekte (GVHD), of noodzaak voor behandeling met anticytokinen in verband met toxiciteit door de CAR-T-therapie; restsymptomen van neurotoxiciteit $>$ graad 1 door de CAR-T-therapie.

23. Patiënten die een levendvirusvaccin toegediend hebben gekregen in de 30 dagen vóór de eerste dosis onderzoeksmiddel. Voorbeelden van levendvirusvaccins zijn onder meer: vaccins tegen mazelen, bof, rubella, varicella/zoster (waterpokken), gele koorts, rabiës, Bacillus Calmette-Guérin (BCG) en tyfus.

Geïnjecteerde vaccins tegen seizoensgriep zijn doorgaans vaccins met geïnactiveerd virus en zijn toegestaan. Intranasale griepvaccins (bijv. FluMist®) zijn echter levende verzwakte vaccins en zijn niet toegestaan.

Goedgekeurde COVID-19-vaccins (met toestemming voor gebruik in noodsituaties en/of volledige goedkeuring) zijn toegestaan.

24. Patiënten die op dit moment deelnemen of die hebben deelgenomen aan een onderzoek naar een onderzoeksgeneesmiddel of een hulpmiddel in de onderzoeksfase hebben gebruikt in de 2 weken voorafgaand aan de eerste dosis studiemedicatie.

Fase 2: criteria specifiek voor fase 2, de overige criteria zijn identiek aan fase1b

1. Patiënten met SCNSL of PVRL.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Zal niet starten

Aantal proefpersonen: 22

Type: Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: GB5121

Generieke naam: GB5121

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 04-10-2022

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 05-01-2023

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 27-01-2023

Soort: Amendement

Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-03-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

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	EUCTR2021-006234-39-NL
ClinicalTrials.gov	NCT05242146
CCMO	NL81285.078.22