

Een Open-label, fase 1b/2-onderzoek naar de veiligheid en werkzaamheid van epcoritamab (GEN3013; DuoBody®-CD3 X CD20) bij recidiverende/refractaire chronische lymfatische leukemie en het syndroom van Richter

Gepubliceerd: 03-08-2020 Laatste bijgewerkt: 07-09-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-504828-25-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Belangrijkste doelstelling Monotherapie-cohorten (R/R CLL): • Identificeer de RP2D en de MTD van epcoritamab • Evalueer de...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Leukemieën
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON54099

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

GCT3013-03

Aandoening

- Leukemieën

Synoniemen aandoening

chronische lymfatische leukemie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Genmab

Overige ondersteuning: pharmaceutical industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: chronische lymfatische leukemie (CLL, Epcoritamab, Fase 1b/2, recidiverende/refractaire

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Monotherapiecohorten (R/R CLL)

- Incidentie van DLT's
- Incidentie en ernst van AE's en SAE's.
- Incidentie en ernst van CRS, ICANS en TLS

Monotherapie (R/R CLL [arm 1] en RS [arm 2A]):

- ORR zoals beoordeeld door het IRC

Dosisesescalatie Venetoclax Combinatietherapie (R/R CLL)

- Incidentie van DLT's
- Incidentie en ernst van bijwerkingen

Uitbreiding Venetoclax Combinatietherapie bij R/R CLL (arm 3)

- ORR zoals beoordeeld door het IRC

Uitbreiding Lenalidomide Combinatietherapie in RS (arm 2B) en R CHOP

Combinatietherapie in RS (arm 2C)

- ORR zoals beoordeeld door het IRC

Secundaire uitkomstmaten

- Farmacokinetische parameters (bijv. klaring, distributievolume en AUC_{0-last} en AUC_{0-*}, C_{max}, T_{max}, predosiswaarden en t^{*}]
- Farmacodynamische markers in bloedmonsters
- Incidentie van ADA's bij epcoritamab
- ORR
- CR/CRi-tarief
- DOR
- TTR
- PFS
- Besturingssysteem

Monotherapie (R/R CLL [Arm 1] en RS [Arm 2A]), Expansion Lenalidomide

Combinatietherapie in RS (Arm 2B) en R CHOP Combinatietherapie in RS (Arm 2C):

- DOR
- CR-percentage (beide cohorten)/CRi-percentage (alleen CLL-cohort)
- PR/nPR-percentage
- TTR
- PFS
- Besturingssysteem
- TTNT
- Incidentie en ernst van AE's en SAE's.
- Incidentie en ernst van CRS, ICANS en CTLs

- Farmacokinetische parameters (bijv. klaring, distributievolume en AUC_{0-last} en AUC_{0-*}, C_{max}, T_{max}, predosis-waarden en t_{1/2})
- Incidentie van algemene MRD-negativiteit
- Duur van MRD-negativiteit
- Incidentie van ADA's bij epcoritamab

Dosisescalatie Venetoclax Combinatietherapie (R/R CLL)

- ORR
- DOR
- CR/CRi-tarief
- TTR
- PFS
- Besturingssysteem
- TTNT
- Farmacokinetische parameters (bijv. klaring, distributievolume en AUC_{0-last} en AUC_{0-*}, C_{max}, T_{max}, predosis-waarden en t_{1/2})
- Incidentie van algemene MRD-negativiteit
- Duur van MRD-negativiteit
- Incidentie van ADA's bij epcoritamab

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

CLL is een B-celmaligniteit die wordt gekenmerkt door ophoping van klonale CD5+CD19+CD23+ B-cellen in het bloed en de lymfoïde organen, zoals de

lymfeklieren, de milt en het beenmerg. De mediane leeftijd bij het stellen van de diagnose CLL is 70 jaar. CLL is de meest voorkomende vorm van leukemie in de westerse wereld. In ongeveer 25% tot 30% van alle gevallen van leukemie in de Verenigde Staten gaat het om CLL. In de VS zullen in 2020 naar schatting 21.040 nieuwe gevallen van CLL worden vastgesteld met naar verwachting 4060 overlijdensgevallen. Ondanks de aanzienlijke vooruitgang in de behandeling blijft CLL een ongeneeslijke ziekte, behalve bij agressieve behandeling met stamceltransplantatie. Verdere ontwikkeling van nieuwe behandelingen is nodig, in het bijzonder voor patiënten die een vroeg recidief hebben gehad na behandeling met ibrutinib of venetoclax. Epcoritamab is een volledig humaan bispecifiek IgG1-antilichaam dat een krachtige activering en cytotoxiciteit kan opwekken van CD4+ en CD8+ T-cellen in de aanwezigheid van cellen met CD20-expressie en bemoedigende klinische gegevens heeft opgeleverd bij R/R B-NHL. Patiënten met CLL kunnen baat hebben bij epcoritamab wat betreft vermindering van tumorcellen, tumorstabilisatie en/of verbetering van tumorgerelateerde symptomen.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-504828-25-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Belangrijkste doelstelling Monotherapie-cohorten (R/R CLL):

- Identificeer de RP2D en de MTD van epcoritamab
- Evalueer de veiligheid en verdraagbaarheid van epcoritamab

Uitbreiding Monotherapie (R/R CLL [Arm 1] en RS [Arm 2A]):

- Beoordeel de voorlopige werkzaamheid van epcoritamab

Dosisescalatie Venetoclax Combinatietherapie (R/R CLL)

- Identificeer de RP2D en de MTD van epcoritamab bij gelijktijdige toediening met venetoclax 400 mg
- Evalueer de veiligheid en verdraagbaarheid van de combinatie van epcoritamab en venetoclax

Uitbreiding Venetoclax Combinatietherapie bij R/R CLL (arm 3)

- Beoordeel het voorlopige antitumoreffect van epcoritamab in combinatie met venetoclax

Uitbreiding Lenalidomide Combinatietherapie in RS (arm 2B) en R CHOP

Combinatietherapie in RS (arm 2C)

- Beoordeel het voorlopige antitumoreffect van epcoritamab in combinatie met lenalidomide of R-CHOP

Secundaire doelstellingen:

- Karakteriseren van de farmacokinetische eigenschappen van epcoritamab
- Evalueer de immunogeniciteit van epcoritamab

- Evalueer de veiligheid en verdraagbaarheid van epcoritamab
- Beoordeel de voorlopige antitumoractiviteit van epcoritamab
- Beoordeel MRD in bloed en merg

Onderzoeksopzet

Dit is een open-label, multicenter fase 1b/2-onderzoek naar de veiligheid, verdraagbaarheid, farmacokinetiek, farmacodynamiek, immunogeniciteit en voorlopige werkzaamheid van epcoritamab als monotherapie bij deelnemers met R/R CLL en het syncroom van Richter. Het onderzoek wordt in 2 delen uitgevoerd: Dosisescalatie (deel 1) en dosisexpansie (deel 2). Elk deel bestaat uit een keuringsfase (maximaal 21 dagen voorafgaand aan dag 1 van cyclus 1), een behandelingsfase (dag 1 van cyclus 1 tot staken van epcoritamab) en een vervolgfase (d.w.z. veiligheidsvervolg van 60 dagen na de laatste dosis epcoritamab en vervolg bij overleving). Bij de dosisescalatie wordt epcoritamab getest bij 2 volledige dosisniveaus (d.w.z. 24 mg en 48 mg) volgens een aangepaste opzet van 3+3. Dosisbeperkende toxiciteiten worden geëvalueerd tijdens de eerste behandelingscyclus (d.w.z. 28 dagen). Na het vaststellen van de RP2D wordt de voorlopige werkzaamheid van epcoritamab als monotherapie beoordeeld, samen met de veiligheid, verdraagbaarheid, farmacokinetiek, farmacodynamiek en biomarkers in deel 2 (dosisexpansie). Evaluatie van de ziekte en beoordeling van de respons worden uitgevoerd volgens de iwCLL-criteria.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Epcoritamab wordt in cycli van 4 weken (d.w.z. 28 dagen) als subcutane injectie toegediend volgens het volgende schema: wekelijks in cycli 1, 2 en 3, tweewekelijks in cycli 4 t/m 9 en vervolgens maandelijks vanaf cyclus 10, totdat aan een van de criteria voor beëindiging van de behandeling wordt voldaan. De dosis wordt stapsgewijs verhoogd: startdosis op dag 1 van cyclus 1, gevolgd door een tussendosis op dag 8 van cyclus 1, en daarna volledige doses op dag 15 en dag 22 van cyclus 1 en in volgende doses. Een dosisescalatiecommissie (DEC) en een commissie voor gegevenscontrole (DMC) zullen de veiligheid beoordelen per individu.

Inschatting van belasting en risico

De behandeling met epcoritamab omvat subcutane injecties (tijdens de eerste 4 bezoeken gevolgd door ziekenhuisopname en premedicatie). Risico's van deelname zijn bijwerkingen, waaronder tumorlyssyndroom, cytokineafgiftesyndroom en neurologische symptomen (ICANS).

De risico's voor deelnemers worden tot een minimum beperkt door naleving van geschiktheidscriteria en onderzoeksprocedures, nauwlettende bewaking en het goed en tijdig behandelen van bijwerkingen die optreden tijdens de behandeling (TEAE's).

De patiënten moeten afspraken voor bezoeken nakomen en ondergaan een lichamelijk onderzoek, ECOG, neurologische beoordeling (ICANS), ECG, venapuncties, scans en biopsieën. Met patiënten worden recente en eerdere medische aandoeningen, ziekten, operaties, allergieën en eerdere geneesmiddelen besproken. Patiënten mogen daarnaast niet zwanger worden, geen borstvoeding geven, geen kind verwekken en geen sperma of eicellen doneren en moeten ermee instemmen een zeer effectieve anticonceptiemethode te gebruiken vanaf de keuring tot 12 maanden na de laatste dosis epcoritamab. Patiënten worden getest op hepatitis B/C, cytomegalovirus en hiv.

De GCT3013-03-onderzoekspopulatie is beperkt tot deelnemers met R/R CLL bij wie standaardbehandelingen niet werken (of die standaardbehandelingen niet verdragen) en die daardoor beperkte behandelingsmogelijkheden over hebben. Op basis van bemoedigende klinische gegevens bij R/R B-NHL heeft epcoritamab het potentieel om tegemoet te komen aan de dringende medische behoefte aan behandelingen voor R/R CLL. CLL is een B-celneoplasma en patiënten met CLL kunnen baat hebben bij epcoritamab wat betreft vermindering van tumorcellen, tumorstabilisatie en/of verbetering van tumorgerelateerde symptomen. Zolang er veiligheidsmaatregelen worden getroffen en het plan voor zorgvuldige bewaking wordt gevolgd, weegt het mogelijke voordeel dat epcoritamab voor deelnemers zou kunnen hebben op tegen de beschreven risico's.

Uitgebreidere informatie over de bekende en verwachte voordelen, risico's en AE's die redelijkerwijs verwacht kunnen worden van epcoritamab staan in de IB.

Contactpersonen

Publiek

Genmab

Carl Jacobsen Vej 30
Valby DK-2500
DK

Wetenschappelijk

Genmab

Carl Jacobsen Vej 30
Valby DK-2500
DK

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)

Alle deelnemers

- De proefpersoon moet een ICF ondertekenen voorafgaand aan eventuele screeningprocedures
- Moet minimaal 18 jaar oud zijn
- ECOG-prestatiestatusscore van 0,1 of 2
- Bewijs van CD20-positiviteit in een monster dat representatief is voor de ziekte (bijv. tumorbiopsie/perifeer bloed/botpijl) bij screening
- Heeft aanvaardbare laboratoriumparameters
- Een vruchtbare vrouw moet ermee instemmen om adequate anticonceptie te gebruiken tijdens het onderzoek en gedurende 12 maanden na de laatste toediening van epcoritamab.
- Een vrouw in de vruchtbare leeftijd moet een negatieve serum (betahCG) zwangerschapstest hebben bij de screening en een negatieve serum of urine zwangerschapstest vóór toediening van de behandeling op dag 1 van elke cyclus.
- Een vrouw moet ermee instemmen om gedurende de hele proef, tot 12 maanden na de laatste behandeling, geen eicellen (eicellen, oöcyten) te doneren voor geassisteerde voortplanting.
- Een man die seksueel actief is met een vrouw die zwanger kan worden en geen vasectomie heeft ondergaan, moet ermee instemmen een barrièremethode te gebruiken
- controle.

Specifieke criteria voor proefpersonen met R/R CLL - monotherapie met dosisescalatie (alle cohorten) en monotherapie met uitbreiding (arm 1)

- Moet een actieve CLL/SLL-ziekte hebben die moet worden behandeld.
- R/R CLL na minimaal 2 eerdere therapielijnen.
- Diagnose van CLL/SLL die voldoet aan gepubliceerde diagnostische criteria
- Moet profylaxe nemen voor TLS

Inclusiecriteria specifiek voor proefpersonen met het syndroom van Richter -
Uitbreidingsmonotherapie-arm 2A

- Moet een meetbare ziekte hebben zoals bepaald door FDG-PET CT en een CT-scan (of MRI)
- Moet een verplicht FFPE-tumorweefselmonster verstrekken;

Inclusiecriteria specifiek voor proefpersonen met het syndroom van Richter -
Lenalidomide Combinatietherapie Uitbreidingsarm 2B

- Een door tumorbiopsie bewezen CD20+ DLBCL en een klinische voorgeschiedenis van CLL/SLL hebben.
- Komt niet in aanmerking voor chemo-immunotherapie
- Komt in aanmerking voor behandeling met lenalidomide.
- Moet een meetbare ziekte hebben zoals bepaald door FDG-PET CT en een CT-scan (of MRI)
- Moet een verplicht FFPE-tumorweefselmonster verstrekken;
- Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten 2 vormen van anticonceptie gebruiken
- Een vrouw in de vruchtbare leeftijd moet een negatieve serum (betahCG) zwangerschapstest hebben
- Mannen moeten tijdens het gebruik van lenalidomide altijd een latex of synthetisch condoom gebruiken tijdens elk seksueel contact met vrouwen die zich kunnen voortplanten.

Inclusiecriteria specifiek voor proefpersonen met het syndroom van Richter -
R-CHOP Combinatietherapie Uitbreidingsarm 2C

- een door tumorbiopsie bewezen CD20+ DLBCL hebben en een klinische voorgeschiedenis van CLL/SLL hebben.
- Komt in aanmerking voor R-CHOP per bepaling van de onderzoeker.
- Moet een meetbare ziekte hebben zoals bepaald door FDG-PET CT en een CT-scan (of MRI)
- Moet een verplicht FFPE-tumorweefselmonster verstrekken;

Inclusiecriteria specifiek voor proefpersonen met R/R CLL - Venetoclax
Combinatietherapie Dosisescalatiecohorten en uitbreidingsarm 3

- Moet een actieve CLL/SLL-ziekte hebben die moet worden behandeld
- Minstens 1 van de volgende ziektegerelateerde (constitutionele) symptomen:
- Onbedoeld gewichtsverlies $\geq 10\%$ in de voorgaande 6 maanden
- Aanzienlijke vermoeidheid

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Alle deelnemers • Proefpersoon is eerder behandeld met een CD3×CD20 bsAb. •
Proefpersoon heeft eerder een allogene HSCT of solide-organtransplantatie ondergaan • Proefpersoon werd als volgt behandeld met een middel tegen kanker:
- Proefpersoon kreeg behandeling met een onderzoeksgeneesmiddel, binnen 4 weken

of 5 halfwaardetijden, afhankelijk van welke korter is, voorafgaand aan de eerste dosis van epcoritamab. • Proefpersoon heeft een auto-immuunziekte of andere ziektes die een permanente of hoge dosis immunosuppressieve therapie vereisen • Ongecontroleerde auto-immuun hemolytische anemie of immuuntrombocytopenie (waarvoor meer dan 20 mg prednisolon per dag nodig is) of andere gelijktijdige ongecontroleerde medische aandoeningen. • Instabiele of ongecontroleerde ziekte/aandoening die verband houdt met of invloed heeft op de hartfunctie, bijv. onstabiele angina pectoris, congestief hartfalen graad III of IV zoals geclassificeerd door de New York Heart Association (zie bijlage 3), ongecontroleerde klinisch significante hartritmestoornissen (CTCAE v5.0 cijfer 2 of hoger), of klinisch significante ECG-afwijkingen • Myocardinfarct, intracraniale bloeding of beroerte in de afgelopen 6 maanden • Proefpersoon leeftijd ≥ 75 en 2 of meer actieve graad ≥ 2 cardiovasculaire aandoeningen. • Proefpersoon heeft toxiciteiten van eerdere antikankertherapieën die niet zijn opgelost tot basislijnniveaus of tot graad 1 of lager, met uitzondering van alopecia en perifere neuropathie • Proefpersoon heeft een voorgeschiedenis of aanwezigheid van een klinisch relevante stoornis die het CZS aantast • ICE-score van minder dan 8 bij aanvang van de studie • Proefpersoon heeft in het verleden of op dit moment een andere maligniteit gekend dan inclusiediagnose, met uitzondering van: A. Cervicaal carcinoom van stadium 1B of lager B. Niet-invasief basaalcel- of plaveiselcelcarcinoom van de huid C. Niet-invasieve, oppervlakkige blaaskanker D. Prostaatkanker met een huidig PSA-gehalte $< 0,1$ ng/ml e. Elke geneesbare kanker met een CR van > 2 jaar • Proefpersoon heeft vermoedelijke allergieën, overgevoeligheid of intolerantie voor epcoritamab of een ander anti-CD20 mAb of zijn hulpstoffen (zie de IB voor meer informatie). • Actief HBV (DNA PCR-positief). Proefpersonen met bewijs van eerdere HBV maar die PCR-negatief zijn, mogen deelnemen aan het onderzoek, maar moeten het krijgen profylactische antivirale therapie. • Actieve hepatitis C (RNA-PCR-positieve infectie). Proefpersonen die een behandeling voor HCV hebben ondergaan die bedoeld was om het virus uit te roeien, mogen deelnemen als de hepatitis C-RNA-niveaus niet detecteerbaar zijn • Proefpersoon is een vrouw die zwanger is of borstvoeding geeft, of die van plan is zwanger te worden tijdens deelname aan dit onderzoek of binnen 12 maanden na de laatste dosis epcoritamab. • Proefpersoon is een man die van plan is een kind te verwekken tijdens deelname aan dit onderzoek of binnen 12 maanden na de laatste dosis epcoritamab

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	16-11-2020
Aantal proefpersonen:	10
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Registratie:	Geen registratie
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	GEN3013; DuoBody®-CD3 X CD20
Generieke naam:	Epcoritamab

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-08-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-09-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-11-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-12-2020
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-04-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-06-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-06-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-08-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-09-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-10-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-05-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	02-07-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-11-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-01-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-01-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

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
CTIS	CTIS2023-504828-25-00
EudraCT	EUCTR2020-000848-57-NL
CCMO	NL74221.056.20