

Een open-label fase 1/2-onderzoek met dosisescalatie naar GEN3013 bij patiënten met recidiverend, progressief of refractair B-cellymfoom

Gepubliceerd: 22-01-2018 Laatste bijgewerkt: 21-09-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-504802-12-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Dosisescalatie doelstellingen: Primair* Het bepalen van de maximaal verdraagbare dosis (MTD) en RP2D Secundair* vaststellen van de...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON54761

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

GCT3013-01

Aandoening

- Non-Hodgkin B-cel lymfomen

Synoniemen aandoening

B- cel lymfoom, kanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Genmab

Overige ondersteuning: Pharmaceutical industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: B-cel lymfoom, epcoritamab, 'first in human', open label

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Dosis escalatie:

* Dosisbeperkende toxiciteit (DLT)

* Ongewenste voorvallen (AEs)

Dosis expansie:

* totaal responspercentage (ORR) bepaald aan de hand van de Luganocriteria

zoals beoordeeld door de onafhankelijke beoordelingscommissie (IRC)

Dosis optimalisering:

Percentage van $\geq$ CRS-voorvallen van graad 2 en CRS-gebeurtenissen van alle graad vanaf de eerste dosis epcoritamab tot en met 7 dagen erna toediening van de tweede volledige dosis epcoritamab

Secundaire uitkomstmaten

Dosis escalatie:

Secundair:

- * Cytokinemetingen
- * Laboratoriumparameters (biochemie, hematologie waaronder immunofenotypering voor absolute T-cel- en B-celtellingen en T-celactivatie en markers van uitputting)
- * PK-parameters (klaring, distributievolume en oppervlakte onder de concentratie-tijdcurve (AUC 0-Clast en AUC0-*), maximale concentratie (Cmax), tijd van Cmax (Tmax), waarden vóór toediening en halfwaardetijd)
- * Immunogeniciteit van epcoritamab
- * Antilymfoomactiviteit (d.w.z.verdwijnen van constitutionele symptomen, afname van de tumorgrootte, objectieve en beste respons) (ORR, CR en PR)
- * Duur van respons (DOR)
- * Progressievrije overleving (PFS)
- * Tijd tot volgende antilymfoombehandeling (TTNT)
- * Totale overleving (OS)

Expansiegedeelte werkzaamheideindpunten per IRC en optimaliseringsgedeelte werkzaamheidseindpunten per onderzoeker:

- Responsduur (DOR) bepaald door Lugano-criteria
- Volledige respons (CR) bepaald door Lugano-criteria
- Duur van CR (DoCR) volgens Lugano-criteria
- Progressievrije overleving (PFS) bepaald door Lugano-criteria
- Tijd tot respons (TTR) bepaald door Lugano-criteria
- Objectief en beste responspercentage bepaald door lymfoomrespons aan criteria voor immunomodulerende therapie (LYRIC)

- PFS bepaald door LYRIC
- DOR bepaald door LYRIC
- DoCR bepaald door LYRIC
- TTR bepaald door LYRIC
- Algehele overleving (OS)
- Tijd tot volgende (anti-lymfoom) therapie (TTNT)
- Mate van MRD-negativiteit
- Veiligheid (d.w.z. bijwerkingen, laboratoriumparameters [biochemie, hematologie inclusief immunofenotypering voor absolute T-cel en B-cel tellingen evenals T-celactiverings- en uitputtingsmarkers], ziekenhuisopnames en cytokinemaatregelen)
- PK-parameters (klaring, distributievolume, Cmax, Tmax, dal concentraties en halfwaardetijd) en incidentie van ADA's tot GEN3013
- Veranderingen in lymfoomsymptomen zoals gemeten door de Functional Beoordeling van kankertherapie - lymfoom (FACT-Lym)
- Percentage CRS-voorvallen $\geq$ graad 2 en alle eerstvolgende CRS-voorvallen van graad volledige dosis
- Aantal $\geq$ Graad 2 CRS-gebeurtenissen en alle graad CRS-gebeurtenissen in het algemeen

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Er bestaat een on vervulde medische behoefte aan nieuwe werkzame behandelingen voor de patiëntenpopulatie met B-celmaligniteiten bij wie de ziekte niet langer

reageert op standaardbehandelingen.

Het doel van het dosisescalatiegedeelte van dit onderzoek is het vaststellen van de maximaal verdraagbare dosis epcoritamab en de aanbevolen fase 2-dosis (RP2D) epcoritamab bij patiënten met gerecidiveerd, progressief of refractair B-cellymfoom.

Het doel van het uitbreidingsgedeelte van dit onderzoek is het onderzoeken van de werkzaamheid en veiligheid van epcoritamab in de RP2D bij patiënten met de volgende B-cel-non-hodgkinlymfomen (B-NHL) met beperkte behandelingsmogelijkheden:

- agressief gerecidiveerd of refractair B-NHL (aNHL-cohort) waaronder:
 - o diffuus grootcellig B-cellymfoom (DLBCL)
 - o hooggradig B-cellymfoom (HGBCL)
 - o primair mediastinaal B-cellymfoom (PMBCL)
 - o folliculair lymfoom (FL) graad 3B
- indolent gerecidiveerd of refractair B-NHL (iNHL-cohort) waaronder:
 - o FL graad 1-3A
 - o marginalezonelymfoom (MZL)
 - o klein lymfocytair lymfoom (SLL)
- mantelcellymfoom (MLC)

Epcoritamab is een bispecifiek antilichaam dat het T-celantigen CD3 en het B-celantigen CD20 herkent; het werkingsmechanisme is de activering van T-cellen als effectorcellen om het doden van CD20-exprimerende B-cellen en tumorcellen te induceren. CD20 is een klinisch gevalideerd doel voor de behandeling van B-celmaligniteiten. Aangezien de resistentie van B-celmaligniteiten tegen op CD20 gerichte monoklonale antilichamen niet wordt veroorzaakt door het verlies van CD20-expressie of CD20-mutatie, is epcoritamab gericht tegen CD20 met een ander werkingsmechanisme.

Epcoritamab induceerde op doeltreffende wijze het doden van diverse B-cellymfoomcellijnen in vitro. Bovendien induceerde epcoritamab krachtige antitumoractiviteit in vivo bij lymfoomxenograftmodellen bij muizen met een menselijk immuunsysteem of met menselijke effectorcellen. Bij cynomolgus-aper induceerde epcoritamab dosisafhankelijke B-celdepletie in zowel perifeer bloed als in lymfoïde organen met tijd tot herstel gerelateerd aan de behandelingsdosis.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-504802-12-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Dosisescalatie doelstellingen:

Primair

- * Het bepalen van de maximaal verdraagbare dosis (MTD) en RP2D

Secundair

- * vaststellen van de verdraagbaarheid van epcoritamab
- * vaststellen van het farmacokinetisch (PK) profiel na enkele en meerdere doses
- * evalueren van de immunogeniciteit
- * evalueren van de antilymfocytactiviteit

Verkenkend

- * evalueren van biomarkers die de klinische respons op epcoritamab voorspellen
- * evalueren van farmacodynamische markers gelinkt aan het werkingsmechanisme van epcoritamab

Dosis expansie doelstellingen:

Primair:

- * evalueren van de klinische werkzaamheid bepaald aan de hand van de Luganocriteria

Secundair:

- * verder evalueren van de klinische werkzaamheid bepaald aan de hand van de Luganocriteria
- * evalueren van de klinische werkzaamheid als bepaald aan de hand van de LYRIC
- * verder evalueren van de klinische werkzaamheid
- * evalueren van de MRD-status als een klinisch werkzaamheidseindpunt
- * evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid van epcoritamab
- * evalueren van de PK en immunogeniciteit van epcoritamab
- * evalueren van door de patiënt gemelde uitkomsten (PRO's) in verband met lymfoomsymptomen

Verkenkend:

- * evalueren van biomarkers die predictief zijn voor de klinische respons op epcoritamab
- * evalueren van farmacodynamische markers gelinkt aan het werkingsmechanisme van epcoritamab
- * evalueren van PRO's in verband met welzijn en algemene gezondheidstoestand

Optimalisering doelstellingen:

- * vaststellen of alternatieve priming/intermediate dose regimes het risico of CRS kunnen verlagen

Secundair:

- * De veiligheid en verdraagzaamheid evalueren van alternatieve priming/intermediate dose regimes
- * een PK en farmacodynamisch profiel vaststellen na een enkele en meerdere doses
- * de immunogeniciteit evalueren
- * de klinische werkzaamheid bepalen zoals vastgesteld door de Lugano criteria.
- * de MRD status evalueren als klinisch werkzaamheid eindpunt.

Verkendend:

* het evalueren van farmacodynamische markers gelinked aan het werkingsmechanisme van epcoritamab.

Onderzoeksopzet

Dit is een open-label fase 1/2-onderzoek bij patiënten met gerecidiveerd, progressief en/of refractair rijp B-cellymfoom. In het dosisescalatiegedeelte worden de MTD en RP2D bepaald. Het uitbreidingsgedeelte wordt uitgevoerd in 2 stadia. In stadium 1 worden patiënten met DLBCL, FL graad 1-3A en R/R MCL opgenomen en worden responsgegevens verzameld. Na een tussentijdse futiliteitsanalyse kunnen er extra patiënten met DLBCL, FL graad 1-3A en R/R MCL worden opgenomen in stadium 2 om de voor de statistische analyse vereiste steekproefgrootte te bereiken. Daarnaast kunnen patiënten met andere aNHL- of iNHL-subtypen als hierboven beschreven meedoen aan stadium 2.

Een apart optimalisatiegedeelte zal alternatieve priming/tussendosis niveaus onderzoeken om de incidentie en ernst van CRS te verminderen bij patiënten met DLBCL, FL-graden 1-3A en MCL.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Epcoritamab (GEN3013) wordt toegediend als een subcutane (s.c.) injectie in cycli van 4 weken, d.w.z. 28 dagen. De dosisconcentraties worden bepaald door de startdosis en de escalatiestappen die in het onderzoek worden genomen. Een subcutane vaste startdosis (priming) van 4,0 µg (microgram) is afgeleid als dosis met minimaal verwachte concentratie met biologisch effect (MABEL). De primingdosis voor de eerste patiënt wordt gevolgd door een volgende dosis, namelijk een vaste dosis van maximaal 12,8 µg (microgram). In het optimaliseringsgedeelte zullen de dosisniveaus worden bepaald door de startdosis en de escalatiestappen.

Inschatting van belasting en risico

* Voor de volledige beschrijving zie het studieschema op pagina's 50-65 van het studie protocol.

* Deelname aan deze studie duurt ongeveer 12 maanden en omvat circa 28 ziekenhuisbezoeken (deel 1) 31 bezoeken (deel 2). De bezoeken zullen elk zo'n 2 tot 6 uur duren, met uitzondering van C1, 2, 3 en 4 in de dosis escalatie en C3 in de dosis expansie fase (zie comment sectie).

* Tijdens de screening krijgt de patiënt een toestemmingsformulier. Dit wordt beoordeeld en als de patiënt wil deelnemen, wordt het ondertekend door de patiënt en de examiner. De medische geschiedenis van de patiënt wordt samen met de patiënt beoordeeld.

* Tijdens de studie zullen patiënten lichamelijke onderzoeken ondergaan, inclusief meting van temperatuur, bloeddruk, hartslag, ademhalingsnelheid en zuurstofniveau in het bloed en meting van lengte en lichaamsgewicht.

- * Bloed- en urinetesten zullen worden uitgevoerd, evenals neurologische onderzoeken. Bloedonderzoek kan pijnlijk zijn of blauwe plekken veroorzaken.
- * Patiënten worden getest op hepatitis B, C en cytomegalovirus, en ook op HIV als dit niet eerder is gedaan.
- * ECG's worden gedaan, en CT-, PET- of MRI-scans. Waar nodig wordt tijdens screening ook een lumbaalpunctie gedaan als dit nodig is.
- * Vrouwen in de vruchtbare leeftijd zullen een zwangerschapstest laten doen.
- * Indien mogelijk wordt een monster van een eerder genomen tumorbiopsie genomen bij screening of een optionele nieuwe biopsie wordt gedaan. 2 verse tumorbiopsies aan het begin van Cyclus 2 ($\pm$ 1 week) zijn verplicht voor alle patiënten met toegankelijke tumoren, waar mogelijk zonder een hoog risico op complicaties voor de patiënt op basis van de discretie van de onderzoeker. Bovendien moet, waar mogelijk, een biopsie worden gedaan aan het einde van het behandelingsbezoek. Risico's van een tumorbiopsie omvatten pijn en kleine kans op blauwe plekken. De biopsieprocedure wordt meestal uitgevoerd onder lokale anesthesie.
- * Patiënten in de dosis expansie fase krijgen mogelijk een beenmergbiopsie en/of aspiraatsel als daar een klinische indicatie voor is. Dit wordt gedaan onder plaatselijke verdoving. Zij krijgen ook vragenlijsten en onderzoek van de lymfeklieren.
- * De patiënt zal vragen worden gesteld tijdens bezoeken met betrekking tot (ongewenste) bijwerkingen en het medicijngebruik.
- * Patiënten ontvangen een niet-geregistreerd medicijn, epcoritamab (DuoBody-CD3xCD20). De injecties van het onderzoeksmiddel onder de huid kunnen lokale reacties veroorzaken zoals zwelling, roodheid, warmte en jeuk.
- * Mogelijke bijwerkingen van het onderzoeksmiddel die al bekend zijn, worden beschreven in de Patiënteninformatie en de Investigator's Brochure.
- * Deelnemers in de Optimisering met DLBCL of FL hoeven niet in het ziekenhuis te blijven, maar alleen in de buurt van het ziekenhuis (binnen 30 minuten reistijd) voor 24 uur na de eerste volledige dosis van epcoritamab.

Contactpersonen

Publiek

Genmab

Carl Jacobsens Vej 30
Valby 2500
DK

Wetenschappelijk

Genmab

Carl Jacobsens Vej 30
Valby 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)

1. De patient moet 18 jaar of ouder zijn (voor expansie: in landen waar de wettelijke leeftijd 21 jaar is; komen alleen patienten die 21 jaar of ouder zijn in aanmerking voor deelname)
2. Gedocumenteerd CD20+ rijp non-Hodgkin B-cellymfoom volgens de WHO-classificatie
3. Recidiverende, progressieve en/of refractaire ziekte (Cheson et al., 2007) na behandeling met een anti-CD20 monoklonaal antilichaam
4. Patie*nten moeten minimaal 2 eerdere therapielijnen hebben gehad
5. Patie*nten moeten een meetbare ziekte hebben door middel van beeldvorming
6. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) prestatiestatus 0, 1 of 2. Voor MCL: ECOG PS lager dan 2 vereist voor deelname.
7. Voor het optimalisatiegedeelte moeten patie*nten R/R DLBCL hebben, of FL-graad 1-3A, of MCL (volgens cohort).

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Primair centraal zenuwstelsel (CZS) lymfoom of bekende CZS-betrokkenheid door lymfoom
2. ASAT en/of ALAT groter dan 3 x normale bovengrens
3. Totaal bilirubine hoger dan 1,5 x normale bovengrens

4. Creatinineklaring lager dan 45 ml/min
5. Bekende klinisch significante hartaandoeningen, waaronder:
 - A. Begin van onstabiele angina pectoris binnen 6 maanden na ondertekening van ICF
 - B. Acuut myocardinfarct binnen 6 maanden na ondertekening ICF
 - C. Congestief hartfalen (graad III of IV zoals geclassificeerd door de New York Heart Association en/of bekende afname ejectiefractie van minder dan 45%
6. Aanhoudende actieve bacteriële, virale, schimmel-, mycobacteriële, parasitaire of andere infectie die systemische behandeling vereist (exclusief profylactische behandeling) op het moment van opname of binnen de 2 weken voorafgaand aan de eerste dosis epcoritamab, inclusief COVID-19-infectie.
7. Komt in aanmerking voor curatieve salvagetherapie met hoge dosis therapie gevolgd door stamcelredding
8. Actieve hepatitis B (DNA PCR-positief) of hepatitis C (RNA PCR positieve infectie). Proefpersonen met bewijs van eerder HBV maar die PCR-negatief zijn, mogen deelnemen aan het onderzoek, maar dienen profylactische antivirale therapie te krijgen.
9. Bekende infectie met het humaan immunodeficiëntievirus (HIV).
10. Blootstelling aan levend of levend verzwakt vaccin binnen 4 weken voorafgaand aan ondertekening van ICF
11. Voorafgaande behandeling met chimere antigeenreceptor-T-celtherapie (CAR-T) binnen 30 dagen voorafgaand aan de eerste toediening van GEN3013
12. Autologe HSCT binnen 100 dagen voorafgaand aan de eerste toediening van GEN3013, of een eerdere allogene HSCT of solide-orgaantransplantatie
13. Contra-indicatie voor alle urinezuurverlagende middelen

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelnemers

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	16-07-2018

Aantal proefpersonen: 61
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: DuoBody-CD3xCD20
Generieke naam: Epcoritamab (GEN3013)
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 22-01-2018
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 03-05-2018
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 04-06-2018
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 28-06-2018
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 01-08-2018
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum:	30-08-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-03-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-05-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-06-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-07-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-07-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-09-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-01-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

(Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 14-04-2020

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 08-07-2020

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 09-09-2020

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 12-11-2020

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 18-01-2021

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 21-06-2021

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 02-06-2022

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 25-08-2022

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	05-01-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	14-03-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	25-03-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	03-04-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	11-06-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	04-07-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	27-07-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 21-08-2023

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
CTIS	CTIS2023-504802-12-00
EudraCT	EUCTR2017-001748-36-NL
CCMO	NL64317.078.17