

# Een dosis-escalatie, open label fase 1 studie voor het beoordelen van de veiligheid, haalbaarheid en voorlopige werkzaamheid van HA-1H TCR gemodificeerde T-cellen, MDG1021, bij patiënten met recidiverende of persisterende hematologische maligniteiten na allogene stamceltransplantatie met of zonder niet gemanipuleerde donor lymfocten infusie.

Gepubliceerd: 10-12-2019 Laatste bijgewerkt: 16-11-2024

Primaire doelstellingen voor het dosisescalatiedeel van het onderzoek: • Beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van HA-1H TCR-getransduceerde T-cellen (MDG1021) bij patiënten met recidieve of aanhoudende hematologische maligniteiten na...

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

## Samenvatting

### ID

NL-OMON55022

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

CD-TCR-003

## Aandoening

- Overige aandoening
- Leukemieën

### Synoniemen aandoening

bloed ziekte, hematologische maligniteiten

### Aandoening

AML, CML, MM, ALL, MDS, MPN, MF and malignant B- or T-cell lymphoma

### Betreft onderzoek met

Mensen

## Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Miltenyi Biomedicine

**Overige ondersteuning:** Industry; Miltenyi Biomedicine

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** ATMP, HA-1H TCR T cel, hematologische maligniteiten, immunotherapie

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

DOSISESCALATIEDEEL VAN HET ONDERZOEK

Primaire eindpunten:

- Incidentie en ernst van ongewenste voorvallen (AE) na 28 dagen volgens de

CTCAE v5.0

- MTD en/of RP2D van MDG1021 zoals bepaald door DLT tot 28 dagen na de transfusie.

UITBREIDINGSDEEL VAN HET ONDERZOEK

Primair eindpunt:

- Incidentie en ernst van ongewenste voorvallen (AE) van MDG1021 bij de RP2D na

28 dagen volgens de CTCAE v5.0

## **Secundaire uitkomstmaten**

### **EINDPUNTEN VOOR BEIDE DELEN VAN HET ONDERZOEK**

Secundaire eindpunten: allemaal beoordeeld op dag 28, en in maand 3, 6 en 12, tenzij anders aangegeven.

- Incidentie en ernst van ongewenste voorvallen (AE)  $\geq$  graad 3 alleen op dag 28

volgens de NCI CTCAE v5.0

- ORR
- OS
- PFS
- DoR
- Kwaliteit van het leven beoordeeld door het gebruik van de EQ-5D-5L

(EuroQol) ook voor IMP administratie, maar niet op dag 28

## **Toelichting onderzoek**

### **Achtergrond van het onderzoek**

Allogene hematopoëtische stamceltransplantatie (allogene HSCT) is de behandeling bij uitstek voor een aantal anders ongeneeslijke hematologische maligniteiten. De eliminatie van kwaadaardige cellen na allogene HSCT of donorlymfocyteninfusie (DLI) is gedeeltelijk het gevolg van een \*graft-versus-leukemie\* of \*graft-versus-lymfoom\* (GVL)-reactie die wordt gemedieerd door donor-T-cellen die polymorfe minor histocompatibiliteitsantigenen (MiHA) op de ontvangende cellen herkennen. MiHA zijn gecodeerd door polymorfe genen, gepresenteerd als peptiden gebonden aan MHC-moleculen op ontvangende cellen, d.w.z. kwaadaardige cellen, die immuunreacties kunnen uitlokken wanneer ze worden herkend door effector-T-cellen. De MiHA HA-1H die in hoge mate tot expressie wordt gebracht in leukemie en normale hematopoëtische cellen, maar niet in cellen buiten het hematopoëtische systeem, is een overtuigend doelwit

voor immunotherapie na allogene HSCT met of zonder DLI in een constellatie van een donor die niet de immunogene HA-1H-variant draagt en de ontvanger met de immunogene HA-1H-variant. De MiHA HA-1H wordt gepresenteerd op HLA-A\*02:01. Vandaar dat een adoptieve immunotherapie met HLA-A\*02:01 beperkte HA-1H TCR T-cellen die gericht zijn op de immunogene vorm van HA-1H de mogelijkheid hebben om een therapeutisch antileukemisch effect te veroorzaken en andere toxische effecten tot een minimum te beperken, en tegelijkertijd mogelijk te zorgen voor duurzame remissie.

In de algemene populatie komt bij ongeveer 25% van de mensen zowel HA-1 als het HLA-A\*02:01-beperkende allelomorf voor. Ongeveer 15% tot 20% van de patiënten die allogene HSCT of DLI ondergaan voor hun hematologische maligniteit zou geschikt zijn voor HA-1H-specifieke TCR T-cel-immunotherapie wanneer de donor een mismatch in HA-1H of HLA-A02 heeft.

Dit is de reden om een fase I-onderzoek uit te voeren om de veiligheid en haalbaarheid te beoordelen, alsook om de preliminaire werkzaamheid van de toediening van HA-1H TCR-getransduceerde lichaamseigen T-cellen (MDG1021) te beoordelen en de maximaal getolereerde dosis (MTD) of aanbevolen fase 2-dosis (RP2D) te bepalen.

## **Doel van het onderzoek**

Primaire doelstellingen voor het dosisescalatiedeel van het onderzoek:

- Beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van HA-1H TCR-getransduceerde T-cellen (MDG1021) bij patiënten met recidieve of aanhoudende hematologische maligniteiten na allogene HSCT met of zonder ongemanipuleerde DLI.
- Vaststellen van de MTD en/of RP2D van MDG1021.

Primair doel voor het uitbreidingsdeel van het onderzoek:

Beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid, volgens NCI CTCAE v5.0, van HA-1H TCR-getransduceerde T-cellen (MDG1021) bij de geselecteerde RP2D in recidieve of aanhoudende hematologische maligniteiten na allogene HSCT met of zonder ongemanipuleerde DLI.

Secundair doel voor beide delen van het onderzoek:

- Evalueren van de klinische reactie op MDG1021, met inbegrip van de algemene respons (ORR), algemene overleving (OS), progressievrije overleving (PFS) en de duur van de respons (DR).
- De beoordeling van de kwaliteit van leven

Haalbaarheidsdoel voor beide delen van het onderzoek:

Beoordelen van de haalbaarheid van de productie en toediening van MDG1021

Verkennde doelstellingen voor beide delen van het onderzoek:

- Evalueren van HA-1H TCR-getransduceerde T-cellen met betrekking tot in vivo persistentie
- Evalueren van de functie en het fenotype van HA-1H TCR-getransduceerde

T-cellen in vivo en in vitro

- Onderzoeken van biomarkers en moleculaire signaturen, mogelijk gerelateerd aan de veiligheid, de anti-tumoractiviteit, de werkingswijze van MDG1021 en/of de pathofysiologie van de ziekte
- Evalueren van de verdwijning van de ontvangende hematopoëse (chimerisme-analyse)

## Onderzoeksopzet

Een dosisescalatie-, open-label fase I-onderzoek om de veiligheid, haalbaarheid en preliminaire werkzaamheid van HA-1H TCR-gemodificeerde T-cellen, MDG1021, te beoordelen bij patiënten met recidieve of aanhoudende hematologische maligniteiten na allogene hematologische stamceltransplantatie (allogene HSCT) met of zonder ongemanipuleerde DLI.

Na ondertekening van de geïnformeerde toestemming worden de proefpersonen getest op hun geschiktheid om deel te nemen aan het fase I-onderzoek. In aanmerking komende proefpersonen moeten een positief genotype voor HLA-A\*02:01 en HA-1H (d.w.z. de immunogene vorm van HA-1) hebben, terwijl de donor ofwel HLA-A \* 02: 01 positief maar negatief voor HA-1 H moet zijn of een HLA-mismatch die HLA-A \* 02: 01 negatief moet zijn. Verder moet minimaal  $10 \times 10^6$  donor CD8 + T-cellen worden geoogst door leukaferese van de patiënt voor de MDG1021 productie.

Het doel van het onderzoek is het bepalen van de RP2D van MDG1021. Dit gebeurt op basis van de veiligheid en het vermogen om een cohortspecifieke dosis MDG1021 te produceren. Het dosisescalatiedeel van het onderzoek is bedoeld om de veiligheid en de medische behandeling van MDG1021 te bepalen met gebruik van een standaard 3+3-cohortstudie, met tot 3 aanvullende proefpersonen die in het onderzoek moeten worden opgenomen in geval van dosisbeperkende toxiciteit (DLT).

De proefpersonen ontvangen het geneesmiddel voor onderzoek (GVO) op onderzoeksdag 1 door één enkele intraveneuze transfusie en blijven gedurende één jaar aan het onderzoek deelnemen. Daarna zal de patiënt worden aangeboden om deel te nemen aan een langetermijnvervolgonderzoek, zoals voorgeschreven door de reglementaire vereisten voor met genetisch materiaal gemodificeerde geneesmiddelen voor geavanceerde therapie (ATMP).

De MTD is gedefinieerd als het hoogste doseringsniveau van MDG1021 waarbij niet meer dan 1 patiënt een DLT ervaart in een specifiek doseringscohort, beoordeeld door de algemene terminologiecriteria voor ongewenste voorvallen van het Nationale Kankerinstituut (NCI CTCAE v5.0) en hierna verder besproken.

De Data Monitoring Safety Board (DSMB, Toezichtscommissie Informatie en Veiligheid) wordt betrokken bij het besluit om te escaleren naar het volgende dosisniveau van MDG1021.

Het eerste MDG1021-cohort zal 3 in aanmerking komende proefpersonen omvatten om dosis 1 (D1) te ontvangen. Als er geen DLT optreedt, zal de D2-dosiscohort van MDG1021 worden geïnitieerd. Als bij 1 op de 3 proefpersonen DLT voorkomt, krijgen maximaal 3 aanvullende proefpersonen D1. Als 1 op de 6 proefpersonen een DLT heeft, wordt de RP2D voor MDG1021 gedefinieerd als D1, tenzij de DSMB

aanbeveelt om te escaleren naar D2. Als > 1 proefpersoon DLT heeft, kan het onderzoek worden onderbroken, afhankelijk van de aanbeveling van de DSMB. Het tweede MDG1021-cohort zal 3 in aanmerking komende proefpersonen omvatten om dosis 2 (D2) te ontvangen. Als er geen DLT optreedt, zal de D3-dosiscohort van MDG1021 worden geïnitieerd. Als bij 1 op de 3 proefpersonen DLT voorkomt, krijgen maximaal 3 aanvullende proefpersonen D2. Als 1 op de 6 proefpersonen een DLT heeft, wordt de RP2D voor MDG1021 gedefinieerd als D2, tenzij de DSMB aanbeveelt om te escaleren naar D3. Als > 1 proefpersonen een DLT hebben, wordt de RP2D voor MDG1021 gedefinieerd als D1.

Het derde MDG1021-cohort zal 3 in aanmerking komende proefpersonen omvatten om dosis 3 (D3) te ontvangen. Als bij 1 op de 3 proefpersonen DLT voorkomt, krijgen maximaal 3 aanvullende proefpersonen D3. Als 1 op de 6 proefpersonen een DLT heeft, wordt de RP2D voor MDG1021 gedefinieerd als D3. Als > 1 proefpersoon een DLT heeft, wordt de RP2D voor MDG1021 gedefinieerd als D2. De productie zou echter kunnen leiden tot een buiten de specificatie vallend (OOS) GVO, maar aangezien dit patiëntgebonden, patiëntspecifiek, voor de laatste behandelmogelijkheid geschikt materiaal is, zal alles in het werk worden gesteld om het om ethische redenen voor behandeling beschikbaar te stellen. Patiënten die met een buiten de specificatie vallend GVO worden behandeld, worden geanalyseerd in de volledige analysedataset (FAS), maar niet in de per protocol (PP)-dataset.

Een DLT-voorval wordt gedefinieerd als een van de volgende voorvallen die zich voordoen bij eender welk dosisniveau van het dosisescalatiedeel van het onderzoek, met uitzondering van de toxiciteit die duidelijk en rechtstreeks verband houdt met de progressie van de ziekte of met tussenkomende ziekten:

- Graft-versus-hostziekte (GVHD): Begin van acute GVHD totaalgraad  $\geq$  III binnen 4 weken na toediening van het GVO
- Hematologische DLT: Langdurige cytopenie CTCAE graad  $\geq$  4 niet verholpen op dag 28, nieuw ontwikkeld en niet toe te schrijven aan onderliggende ziekte, overbrugging of lymfodepletierégime
- Niet-hematologische DLT: Om het even welke CTCAE graad  $\geq$  3 toxiciteit wordt als DLT beschouwd behalve:
  - Cytokine-release-syndroom (CRS; CRS gerangschikt volgens Lee et al. 2018) CTCAE graad 3
  - CRS CTCAE graad 4 reageert binnen 48 uur op behandeling (Lee et al., 2018)
  - Toename van aspartaataminotransferase (AST) en/of alanineaminotransferase (ALT) CTCAE graad 3 die wel binnen 14 dagen is verholpen tot  $\leq$  graad 1
  - Zenuwstelselaandoeningen CTCAE graad 3 bij afwezigheid van CRS
  - Zenuwstelselaandoeningen CTCAE graad 4 bij afwezigheid van CRS die wel binnen 48 uur op de behandeling reageren
  - Transfusiegerelateerde toxiciteit die kan worden behandeld of gecontroleerd tot graad  $\leq$  2 door medisch beheer
  - Tumorlysesyndroom (TLS) CTCAE graad 3
  - TLS CTCAE graad 4 dat wel binnen 7 dagen wordt verholpen
  - Elektrolytafwijkingen CTCAE graad 3
  - Elektrolytafwijkingen van CTCAE graad 4 die wel binnen 72 uur met of zonder behandeling verholpen worden tot  $\leq$  graad 2

- Geïsoleerde asymptomatische verhogingen van de biochemische waarden in het laboratorium
- die reageren op een medische ingreep
- Vermoeidheid

Elke andere onaanvaardbare toxiciteit die volgens de onderzoeker en de DSMB in ieder geval mogelijk te maken heeft met de transfusie van MDG1021.

Na voltooiing van het dosisescalatiedeel van het onderzoek, zullen 20 in aanmerking komende patiënten behandeld worden in het uitbreidingsdeel van het onderzoek met MDG1021 in de RP2D om de veiligheid, haalbaarheid en preliminaire werkzaamheid verder te beoordelen.

## Onderzoeksproduct en/of interventie

MDG1021, the IMP, is a gene modified ATMP which contains autologous T cells, expressing the HLA-A\*02:01 restricted TCR targeting HA-1H, in a 0.9% saline solution with human serum albumin in a total volume of 100 mL in a standard infusion bag. Three dose levels of MDG1021 will be investigated to determine the RP2D. The following dose levels will be administered by a single intravenous (IV) transfusion up to 30 minutes: • D1: target dose of  $0.3 \times 10^6$  HA-1H transduced T cells/kg BW  $\pm 20\%$  in 100 mL • D2: target dose of  $1 \times 10^6$  HA-1H transduced T cells/kg BW  $\pm 20\%$  in 100 mL • D3: target dose of up to  $3 \times 10^6$  HA-1H transduced T cells/kg BW  $\pm 20\%$  in 100 mL, waarbij de ondergrens voor D3 is  $> D2$  (bv.  $> 1.2 \times 10^6$ ) The following rules apply to IMP administration: • Dose calculation will not be increased above 120 kg body weight. • In case of BW decrease of  $> 20\%$  between screening and IMP administration the dose will be adjusted by limiting the infused volume of the IMP accordingly to the maximum dose allowed • In case of a serious intolerability event it should be evaluated, according to the patient situation and the administered dose, whether the IMP administration should continue, interrupted or discontinued. A rescue therapy correlating to the seriousness of symptoms should be initiated when appropriate. • Manufacturing could potentially result in an out of specification (OOS) product, however, since this is a patient derived, patient specific, last treatment option material, every effort will be made to make it available for treatment due to ethical reasons: o If all safety release criteria are met (free of microbial contamination etc.), but not all parameters regarding identity, potency or purity (i.e. transduction rate), then the IMP can be administered after a decision by the investigator that is supported by the sponsor, although a certification by the qualified person (QP) might be missing. o If the dose of the IMP per kg body weight could not be reached during manufacturing, the IMP can be administered, after a decision of the investigator that is supported by the sponsor, even without certification by the QP, if a minimal dose of at least  $0.3 \times 10^6 \pm 20\%$  cells/kg BW can be achieved.

## Inschatting van belasting en risico

De infusie van HA1 TCR getransduceerde T cellen kan bloed- of beenmergziekte onderdrukken en genezen, maar zeker is dat niet.

## Contactpersonen

### Publiek

Miltenyi Biomedicine

Linda Hanssens Friedrich-Ebert-Strasse 68  
Bergisch Gladbach D-51429  
DE

### Wetenschappelijk

Miltenyi Biomedicine

Linda Hanssens Friedrich-Ebert-Strasse 68  
Bergisch Gladbach D-51429  
DE

## Locaties

### Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

## Deelname eisen

### Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Recidieve of aanhoudende ziekte wordt beschreven volgens ziektespecifieke richtlijnen (AML, CML, MM, ALL, MDS, MPN, MF en kwaadaardig B- en T-cellymfoom) en omvat MRD-positiviteit.
2. Patiënten positief voor HLA-A\*02:01 volgens de genotyperingsresultaten
3. Patiënten positief voor HA-1H
4. Patiënten die de allo-HSCT ontvangen ten minste 100 dagen voorafgaand aan de leukaferese
5. Patiënten (d.w.z. ontvangers) met getransplanteerde broer/zuster- of niet-verwante HSCT-donor
  - a. waarbij de donor HLA-A\*02:01-positief en HA-1H-negatief is, of
  - b. een donor met een enkele mismatch bij HLA-A\*02:01, waarbij HA-1H positief of



negatief is

Patienten van wie tenminste  $10 \times 10^6$  donor CD8+ T cells geoogst kunnen worden door leukaferese.

6. Leeftijd  $\geq 18$  jaar, van beide geslachten
7. Prestatiestatus volgens de Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) van 0-2.
8. Levensverwachting van minstens 3 maanden
9. Patiënten moeten in staat zijn om de informatie te begrijpen en moeten bereid zijn om een ondertekende geïnformeerde toestemming te geven

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

1. Bewijs van acute of chronische graft-versus-hostziekte (GVHD)  $\geq$  graad II
2. Serologisch bewijs van acute of chronische hepatitis B-virusinfectie (d.w.z. positief voor HBsAg of IgM-anti-HBc). Positieve HIV- en HCV-serologie of actieve bacteriële besmetting
3. Medische of psychologische omstandigheden die de patiënt ongeschikt maken voor celtherapie, naar goeddunken van de onderzoeker. Er moet rekening worden gehouden met bijzondere risico's:
  - a. Creatinine  $> 2,5$  maal de bovengrens van normaal (ULN) serumniveau
  - b. Totaal bilirubine, ALT, AST  $> 3,0 \times$  ULN serumniveau
  - c. Cardiale linker ventriculaire ejectiefraction  $< 35\%$  in rust
  - d. Ernstige restrictieve of obstructieve longaandoeningen
4. Klinisch significante en voortgaande immunosuppressie met inbegrip van, maar niet beperkt tot, immunosuppressieve middelen (bijv. cyclosporine of corticosteroïden (bij een equivalente dosis van  $\geq 10$  mg prednison per dag)). Ingeademde steroïde en fysiologische vervanging voor bijnierinsufficiëntie is toegestaan
5. Patiënten met een voorgeschiedenis van primaire immunodeficiëntie
6. Patiënten met urinewegobstructies en dialysebehandeling of patiënten bij wie cyclofosfamide om andere redenen gecontra-indiceerd is
7. Bekende of vermoedelijke overgevoeligheid of intolerantie voor het GVO, cyclofosfamide, fludarabine en/of tocilizumab of voor een van de hulpstoffen
8. Deelname aan klinische studies  $< 60$  dagen voor de eerste GVO-toediening in het geval van antilichamen en  $< 14$  dagen voor alle andere onderzoeksmiddelen
9. Kwetsbare patiënten en/of patiënten die niet willen of kunnen voldoen aan de procedures die in dit klinisch onderzoeksprotocol worden vereist
11. Zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven
12. Vrouwen die zwanger kunnen worden die geen gebruik maken van zeer effectieve methode(n) voor geboortebeperring (d.w.z. met een laag misluktingspercentage  $< 1\%$  per jaar) gedurende het hele onderzoek en/of die niet bereid zijn om zich te laten testen op zwangerschap. Een negatieve serum  $\beta$ -hCG-test is vereist bij de baseline
13. Vruchtbare mannen die niet akkoord gaan met het gebruik van effectieve

## Onderzoeksopzet

### Opzet

**Type:** Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

### Deelname

Nederland

Status: Beëindigd

(Verwachte) startdatum: 18-11-2020

Aantal proefpersonen: 29

Type: Werkelijke startdatum

### In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Generieke naam: Genetisch gemodificeerde organisme

## Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 10-12-2019

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 01-05-2020

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

|                     |                                                            |
|---------------------|------------------------------------------------------------|
| Datum:              | 03-06-2020                                                 |
| Soort:              | Amendement                                                 |
| Toetsingscommissie: | CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                            |
| Datum:              | 16-06-2020                                                 |
| Soort:              | Amendement                                                 |
| Toetsingscommissie: | CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                            |
| Datum:              | 26-06-2020                                                 |
| Soort:              | Amendement                                                 |
| Toetsingscommissie: | CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                            |
| Datum:              | 01-07-2020                                                 |
| Soort:              | Amendement                                                 |
| Toetsingscommissie: | CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                            |
| Datum:              | 12-02-2021                                                 |
| Soort:              | Amendement                                                 |
| Toetsingscommissie: | CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                            |
| Datum:              | 18-06-2021                                                 |
| Soort:              | Amendement                                                 |
| Toetsingscommissie: | CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                            |
| Datum:              | 14-07-2021                                                 |
| Soort:              | Amendement                                                 |
| Toetsingscommissie: | CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag) |

## 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  | EUCTR2019-002346-20-NL |
| CCMO     | NL72062.000.19         |