

Een voor het eerst bij de mens uitgevoerd dosisescalatie- en uitbreidingsonderzoek met het SIRP α -gerichte monoklonale antilichaam BYON4228 alleen en in combinatie met rituximab om de veiligheid, farmacokinetiek, farmacodynamiek en werkzaamheid te evalueren bij patiënten met recidiverend/refractair CD20-positief B-cel-non-hodgkinlymfoom (NHL).

Gepubliceerd: 22-12-2022 Laatste bijgewerkt: 25-09-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-512390-27-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. De primaire doelstellingen van dit onderzoek zijn: • Deel 1 (dosisescalatie): Evaluatie van de veiligheid van BYON4228 alleen en...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Non-Hodgkin lymfomen, niet gespecificeerde histologie
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON56086

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

BYON4228

Aandoening

- Non-Hodgkin lymfomen, niet gespecificeerde histologie

Synoniemen aandoening

lymfklierklanker, NHL, Non-Hodgkin-lymfoom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Byondis Bv.

Overige ondersteuning: by the sponsor;Byondis B.V.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: BYON4228, NHL, non-Hodgkin

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt van deel 1 van het onderzoek is:

- incidentie van dosisbeperkende toxiciteit (DLT), of
- optimale biologische dosis (OBD).

Het primaire eindpunt voor deel 2 van het onderzoek is:

- objectieve respons (ORR).

Optimale biologische dosis (OBD) wordt gedefinieerd als het dosisniveau waarbij geen DLT*s werden ervaren, dat een maximale doelbetrokkenheid biedt over het volledige toedieningsinterval (28 dagen voor de 4-wekelijkse cohorten, 14 dagen voor de 2-wekelijkse cohorten) en een aanvaardbaar baten-/risicoprofiel voor alle evalueerbare patiënten in het dosiscohort.

Objectieve respons (ORR) wordt gedefinieerd als het percentage patiënten met een beste totale tumorrespons van complete respons (CR) of partiële respons (PR) volgens de Lugano-classificatie.

Secundaire uitkomstmaten

Veiligheidseindpunten

De eindpunten met betrekking tot veiligheid omvatten:

- incidentie en ernst van (ernstige) AE*s;
- veranderingen in vitale functies en gewicht;
- veranderingen in ECOG performance status;
- veranderingen in laboratoriumparameters;
- percentage patiënten met bevestigde antilichamen tegen BYON4228 en tegen rituximab;
- aantal patiënten met dosisaanpassingen als gevolg van AE*s

Werkzaamheidseindpunten

De voorlopige werkzaamheid zal worden beoordeeld aan de hand van:

- ORR (deel 1);
- mate van klinisch voordeel (clinical benefit rate, CBR);
- aantal patiënten met CR, PR, stabiele ziekte (stable disease, SD) en progressieve ziekte (progressive disease, PD);
- beste procentuele verandering in doellaesiemetingen;
- tijd tot respons;
- duur van respons (duration of response, DOR);
- progressievrije overleving (progression-free survival, PFS);

- totale overleving (overall survival, OS).

Mate van klinisch voordeel (CBR) wordt gedefinieerd als het percentage patiënten met CR, PR, SD of niet-CR/niet-PD (SD of niet-CR/niet-PD gedurende 6 of meer maanden).

Tijd tot respons (TTR) wordt gedefinieerd als de tijd vanaf de eerste dag van behandeling met IMP tot de eerste waarneming van CR of PR.

De duur van de respons (DOR) wordt gedefinieerd als de duur vanaf de eerste waarneming van respons (CR of PR) tot het tijdstip van ziekteprogressie of overlijden door welke oorzaak dan ook.

Progressievrije overleving (PFS) wordt gedefinieerd als de tijd vanaf de eerste dag van behandeling met IMP tot aan ziekteprogressie of overlijden door welke oorzaak dan ook.

Alle hierboven beschreven responsen worden eerst berekend aan de hand van de Lugano-classificatie en vervolgens aan de hand van de LYRIC-criteria.

De totale overleving (OS) wordt gedefinieerd als de tijd vanaf de eerste dag van behandeling met IMP tot aan overlijden door welke oorzaak dan ook.

Farmacokinetische eindpunten

De PK-eindpunten omvatten standaardparameters zoals C_{max}, t_{max}, oppervlakte onder de curve (area under the curve, AUC), C_{min} (dalspiegel), terminale halfwaardetijd (t*), distributievolume en klaring van het geneesmiddel.

Andere eindpunten

De verkennende farmacodynamische en voorspellende biomarker-eindpunten omvatten, maar zijn niet beperkt tot:

- SIRPα-receptorbezetting (RO) op perifere bloedmonocyten in de tijd;
- *whole exome sequencing* van tumor-DNA/RNA;
- transcriptionele profilering van bloed (*RNA sequencing*);
- proteolytische serumfragmenten;
- histamine.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

BYON4228 is een monoklonaal antilichaam, een type eiwit dat is ontworpen om een specifieke doelstof in het lichaam te herkennen en zich eraan te hechten. BYON4228 hecht zich aan een doeleiwit genaamd SIRPα, dat aanwezig is op immuuncellen. Normaal gesproken bindt SIRPα zich aan een CD47-eiwit dat aanwezig is op NHL-tumorcellen. Binding resulteert in een "eet-me-niet-signaal" dat voorkomt dat het immuunsysteem de tumorcel aanvalt. De behandeling met BYON4228 heeft tot doel de binding tussen de immuuncel en de tumorcel te blokkeren. Als gevolg hiervan wordt het "eet-me-niet-signaal" onderdrukt, wat de tumorceldodende activiteit van andere therapeutische behandelingen tegen kanker, zoals rituximab, kan versterken.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-512390-27-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

De primaire doelstellingen van dit onderzoek zijn:

- Deel 1 (dosisescalatie): Evaluatie van de veiligheid van BYON4228 alleen en in combinatie met rituximab om de maximaal getolereerde dosis (MTD) of optimale biologische dosis te bepalen (OBD) als de MTD niet wordt bereikt, en aanbevolen combinatiedosisregime voor uitbreiding (RDE);
- Deel 2 (uitbreiding): Om het objectieve tumorresponspercentage (ORR) van de gecombineerde te evalueren BYON4228/rituximab doseringsschema.

De secundaire doelstellingen van deze studie zijn het evalueren van de combinatie BYON4228/rituximab rekeninghoudend met:

- Veiligheid (Deel 2);
- Farmacokinetiek (PK);
- Immunogeniciteit;
- Voorlopige werkzaamheid

Andere verkennende doelstellingen van deze proef (deel 1 en 2) zijn het evalueren van:

- Farmacodynamische (PD) en voorspellende biomarkers.

Onderzoeksopzet

Dit is het eerste bij de mens uitgevoerde onderzoek met BYON4228, een gehumaniseerd monoklonaal antilichaam (mAb) gericht tegen SIRP α .

Dit onderzoek omvat een dosisescalatiedeel (deel 1), waarin de MTD of OBD en het RDE zullen worden bepaald, en een uitbreidingsdeel (deel 2) om de werkzaamheid en veiligheid in specifieke patiëntengroepen te evalueren. Deelnemers zijn geschikte patiënten met CD20-positief B-cel-NHL. Onderzocht wordt de toediening van BYON4228 als enkelvoudig middel en in combinatie met rituximab.

Onderzoeksproduct en/of interventie

BYON4228 zal aan u worden toegediend door infusie in uw bloed (intraveneuze infusie). Verschillende doses BYON4228 zullen aan verschillende patiënten worden gegeven. De eerste patiënt krijgt de laagste dosis. De dosis voor de volgende patiënten zal worden verhoogd volgens tabel 2 (pagina 6 in het protocol). De maximum dosis BYON4228 zal 1500 mg zijn. De patiënt gaat door met dezelfde dosis als waarmee ze zijn begonnen, dus de dosis wordt voor de patiënt niet verhoogd. In dit onderzoek krijgen de patiënten BYON4228 alleen in de eerste cyclus (vier weken) en de combinatie van BYON4228 + rituximab van cyclus 2 tot 7. Rituximab zal aan u worden gegeven volgens de standaardbehandeling voor NHL, dit zal dezelfde dosis zijn voor alle patiënten voor een totaal van 6 behandelingscycli. Daarna,

vanaf cyclus 8, gaat u door met de behandeling met alleen BYON4228. In dit onderzoek zijn er 2 mogelijke schema's voor de toediening van BYON4228, eenmaal per 4 weken of eenmaal per 2 weken.

Inschatting van belasting en risico

Voor het onderzoek moet de patient tijdens de eerste cyclus van 4 weken ongeveer 7 keer naar het ziekenhuis komen, gevolgd door ongeveer 5 keer in de tweede cyclus, en daarna 1 of 2 keer per cyclus, afhankelijk van het schema waarin de patient zich bevindt. Patiënten die geschikt zijn worden behandeld tot progressie van de ziekte of onaanvaardbare toxiciteit. Een opvolgingsbezoek is gepland 30 dagen na stopzetting van de behandeling. Met de patiënten wordt vervolgens om de 3 maanden contact opgenomen om overlevingsgegevens te verzamelen.

Tijdens de ziekenhuisbezoeken vinden de volgende procedures plaats:

- Lichamelijk onderzoek, vitale functies, demografische gegevens, medische geschiedenis, gewicht
- Bloed- en urineonderzoek
- ECOG-prestatiestatus
- ECG
- Zwangerschapstesten bij vrouwen die zwanger kunnen worden
- PET-CT/MRI-scan
- Buccaal wattenstaafje
- infusie van studiegeneesmiddelen. Voor de eerste twee infusies moet de patiënt een nacht in het ziekenhuis blijven.
- Bij de screening is een tumorbiopsiemonster vereist voor het geval er geen recent archiefmateriaal beschikbaar is.

Contactpersonen

Publiek

Byondis Bv.

Microweg 22
Nijmegen 6545 CM
NL

Wetenschappelijk

Byondis Bv.

Microweg 22

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Man of vrouw, leeftijd ≥ 18 jaar op het moment van ondertekenen van de geïnformeerde toestemming;
2. Patiënt met:
 - a. alleen deel: (Agressief of indolent) B-cel-NHL dat CD20 tot expressie brengt, gebaseerd op immunohistochemie (IHC) of flowcytometrie, en dat R/R is na ten minste 2 eerdere lijnen van behandeling of autologe CAR-T-celtherapie;
 - b. alleen deel 2, cohort A: histologisch bevestigd agressieve B-cel NHL (bijv. DLBCL, MCL) dat CD20 tot expressie brengt, gebaseerd op IHC of flowcytometrie, en dat R/R is na eerstelijnsbehandeling, of tweedelijns 'salvage'-behandelingen of autologe hematopoëtische celtransplantatie, of autologe CAR-T-celtherapie;
 - c. alleen deel 2, cohort B: histologisch bevestigd marginalezone- of folliculair lymfoom (graad 1-3a) dat CD20 tot expressie brengt, gebaseerd op IHC of flowcytometrie, en dat R/R is na ten minste 2 eerdere lijnen van behandeling of autologe CAR-T-celtherapie;beide onderdelen: autologe hematopoëtische stamceltransplantatie (HSCT) en autologe CAR-T-celtherapie (indien meer dan 3 maanden vóór de start met IMP) en allogene HSCT (indien meer dan 6 maanden vóór de start met IMP) zijn toegestaan als voorafgaande regels.
3. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status ≤ 1 ;
4. alleen deel 2: Ziekte die meetbaar is of beoordeeld kan worden op respons volgens de Lugano-classificatie voor lymfomen;
5. Laboratoriumbepalingen, bloedbeeld (Groeifactor (GF) ondersteuning en bloedtransfusies zijn niet toegestaan binnen 2 weken voorafgaand aan deze beoordeling):
 - a. hemoglobine $\geq 8,5$ g/dl ($> 5,28$ mmol/l);

- b. absolute neutrofielentelling (Absolute neutrophil count, ANC) $\geq 1,0 \times 10^9/\text{ml}$;
- c. trombocytentelling $\geq 50 \times 10^9/\text{ml}$; Indien beenmerg betrokkenheid: $\geq 25 \times 10^9/\text{ml}$;
- 6. Laboratoriumbepalingen, leverfunctie:
 - a. aspartaataminotransferase (ASAT)/alanine-aminotransferase (ALAT) $< 5 \times$ bovengrens van normaal (ULN);
 - b. totale bilirubine $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ of $3,0 \times \text{ULN}$ en voornamelijk ongeconjugeerd indien de patiënt een gedocumenteerde voorgeschiedenis heeft van het syndroom van Gilbert of een genetisch equivalent daarvan;
- 7. Laboratoriumbepalingen, nierfunctie: serumcreatinine $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ of berekende glomerulaire filtratiesnelheid (glomerular filtration rate, GFR) $> 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (berekend met CKD-EPI-formule);
- 8. Vrouwen die kinderen kunnen krijgen, moeten bereid zijn om een zeer effectieve anticonceptiemethode te gebruiken tijdens het onderzoek en gedurende 12 maanden na de laatste dosis rituximab of gedurende 6 maanden na de laatste dosis BYON4228, afhankelijk van wat langer duurt;
- 9. Deel 1: bereid om in te stemmen met 1 tumorbiopsie voorafgaand aan de behandeling. Indien een recent (≤ 2 maanden) gearcheveerd tumorbiopt beschikbaar is voordat het toestemmingsformulier (informed consent form, ICF) wordt ondertekend en de patiënt sinds de biopsie geen kankerbehandeling (inclusief steroïden) heeft ondergaan, kan dit worden gebruikt als tumorbiopsie vóór de behandeling;
- 10. Deel 2: bereid om in te stemmen met 1 tumorbiopsie vóór en 1 tumorbiopsie na de behandeling. Indien een recent (≤ 2 maanden) gearcheveerd tumorbiopt beschikbaar is voordat het ICF wordt ondertekend en de patiënt sinds de biopsie geen kankerbehandeling (inclusief steroïden) heeft ondergaan, kan dit worden gebruikt als tumorbiopsie vóór de behandeling.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- 1. Behandeld met:
 - a. CD47 of SIRP α -gerichte middelen op enig moment;
 - b. andere kankertherapie, waaronder chemotherapie of immuuntherapie in de 4 weken voor aanvang van de behandeling met BYON4228, gerichte therapie of onderzoeksmiddelen in de 2 weken voor aanvang van de behandeling met BYON4228 of binnen 4 keer de eliminatiehalfwaardetijd van de therapie, afhankelijk van wat langer duurt (max. 4 weken).
Let op: behandeling met hormonale therapie met LHRH-agonisten voor gelokaliseerde prostaatkanker, en behandeling met bisfosfonaten en RANKL-remmers zijn geen uitsluitingscriteria;
 - c. Radiotherapie binnen 1-week vóór start van BYON4228;
 - d. Autologe HSCT- of CAR-T-celtherapie binnen 3 maanden vóór aanvang van IMP, of allogene HSCT binnen 6 maanden vóór aanvang van IMP. Daarnaast moet de patiënt voldoende hersteld zijn van eventuele klachten behandelingsgerelateerde

- toxiciteiten of CTCAE-graad = 1 of baseline, behalve voor toxiciteiten die naar goedgevoelen van de onderzoeker niet als een veiligheidsrisico voor de patiënt worden beschouwd;
2. Eventuele contra-indicaties voor behandeling met rituximab;
 3. Voorgeschiedenis van overgevoeligheid of allergische reactie op een van de hulpstoffen van BYON4228 of rituximab die heeft geleid tot definitieve stopzetting van de behandeling;
 4. Momenteel gediagnosticeerde of vermoedelijke betrokkenheid van het CZS;
 5. Burkitt-lymfoom;
 6. Bekende actieve of chronische infectie (DNA- of RNA-positief) met hepatitis B, C of E of humaan immunodeficiëntievirus (HIV);
 7. Afhankelijkheid van transfusie van erythrocyten (red blood cells, RBC), gedefinieerd als de noodzaak tot transfusie van meer dan 2 eenheden RBC in de 4 weken voorafgaand aan de screening. RBC-transfusies zijn toegestaan tijdens de screening om te voldoen aan de inclusiecriteria voor hemoglobine, een RBC-transfusie in de 2 weken voor aanvang van de behandeling met BYON4228 is niet toegestaan;
 8. Patiënten met actieve 'graft-versus-host'-ziekte (graft versus host disease, GVHD) of voortdurende immunosuppressie wegens GVHD;
 9. Voorgeschiedenis van auto-immuun hemolytische anemie of auto-immuun trombocytopenie en die naar de mening van de onderzoeker de veiligheid van de patiënt waarschijnlijk in gevaar brengt;
 10. Voorgeschiedenis van actieve auto-immuunziekten (met inbegrip van, maar niet beperkt tot: ziekte van Crohn, reumatoïde artritis, sclerodermie, systemische lupus erythematosus, ziekte van Graves) of andere aandoeningen die het immuunsysteem aantasten of schaden (behalve hypogammaglobulinemie) en die naar de mening van de onderzoeker de veiligheid van de patiënt waarschijnlijk in gevaar brengt;
 11. Tweede maligniteit, anders dan de in dit onderzoek behandelde, in de laatste 3 jaar voor ondertekening van het ICF. Met uitzondering van naar behoren behandelde basaalcelcarcinomen of gelokaliseerde plaveiselcelcarcinomen, gelokaliseerde prostaatkanker, gelokaliseerde baarmoederhalskanker of andere maligniteiten waarvoor de patiënt geen actieve kankertherapie ondergaan zoals omschreven in uitsluitingscriterium. Elke andere indolente maligniteit kan worden toegestaan na overleg met de medische monitor;
 12. Voorgeschiedenis (in de 6 maanden voor aanvang van de behandeling met BYON4228) of aanwezigheid van klinisch significante cardiovasculaire aandoeningen zoals instabiele angina pectoris, congestief hartfalen, myocardinfarct, ongecontroleerde hypertensie of hartritmestoornissen waarvoor medicatie nodig is. De aanwezigheid van atriumfibrilleren kan worden toegestaan na overleg met de medische monitor;
 13. Ernstige actieve infectie of andere ernstige ongecontroleerde systemische aandoening (bv. gevorderde nierziekte, longziekte, ongecontroleerde diabetes mellitus, ernstig immuungecompromitteerde toestand of stofwisselingsziekte) bij de screening;
 14. Grote operatie in de 4 weken voor aanvang van de behandeling met BYON4228;
 15. Zwangerschap of actieve borstvoeding;

16. Andere aandoening die naar het oordeel van de onderzoeker de veiligheid van de patiënt in gevaar kan brengen of die de patiënt kan belemmeren om aan de voorschriften van het onderzoek te voldoen.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving nog niet gestart

(Verwachte) startdatum: 23-08-2023

Aantal proefpersonen: 8

Type: Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Registratie: Geen registratie

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: BYON4228

Generieke naam: BYON4228

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: Truxima

Generieke naam: Rituximab

Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 22-12-2022

Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-04-2023
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-10-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-11-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-01-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-02-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

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	CTIS2024-512390-27-00
EudraCT	EUCTR2022-002018-18-NL
CCMO	NL82832.091.22