

Een Fase 1b onderzoek van subcutane daratumumab-regimes in combinatie met bispecifieke antilichamen voor de omleiding van T-cellen als behandeling van patiënten met multipel myeloom

Gepubliceerd: 13-08-2019 Laatste bijgewerkt: 21-09-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-503468-17-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Primaire doelen:- Deel 1: Om aanbevolen doses en schema's (RP2D's) voor Fase 2 voor elke combinatie te identificeren...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Hematopoëtische neoplasmata (excl. leukemieën en lymfomen)
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON54604

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

TRIMM-2

Aandoening

- Hematopoëtische neoplasmata (excl. leukemieën en lymfomen)

Synoniemen aandoening

multipel myeloom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Janssen-Cilag

Overige ondersteuning: de opdrachtgever

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Bispecifieke antilichamen voor de omleiding van T-cellen, Dosisuitbreiding, Dosisverhoging, multipel myeloom

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire eindpunten:

- Frequentie en ernst van dosisbeperkende toxiciteiten
- Frequentie en ernst van bijwerkingen en ernstige bijwerkingen

Secundaire eindpunten:

- serum concentraties en farmacodynamische parameters
- aanwezigheid van anti-drug anti-lichamen
- overall response rate
- ratio voor klinische verbetering (minimale response of beter)
- duur en tijd van/tot de response

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten:

- serum concentraties en farmacodynamische parameters
- aanwezigheid van anti-drug anti-lichamen
- overall response rate
- ratio voor klinische verbetering (minimale response of beter)

- duur en tijd van/tot de response

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Multipel myeloom is een kwaadaardige plasmacelstoornis die wordt gekenmerkt door osteolytische leasies, verhoogde vatbaarheid voor infecties en nierfalen en is de op twee na de meest voorkomende hematologische maligniteit. Behandelingsopties voor multipel myeloom zijn aanzienlijk verbeterd in de loop van de tijd en variëren afhankelijk van de agressiviteit van de ziekte, onderliggende prognostische factoren, fysieke toestand van de patiënt en bestaande comorbiditeiten. Ondanks deze therapeutische prestaties keert de ziekte terug en gaat deze gepaard met bijkomende risicofactoren zoals comorbiditeit of toenemende leeftijd. Hierdoor blijft multipel myeloom een ongeneeslijke maligniteit en een onbeantwoorde medische nood met significante morbiditeit en mortaliteit, hetgeen de noodzaak voor nieuwe therapeutische benaderingen bekrachtigd.

De combinatie van daratumumab met talquetamab of teclistamab is gebaseerd op de volgende reden. Voor Daratumumab is aangetoond, in aanvulling op zijn directe cytotoxiciteit voor myelomacellen, dat het helper en cytotoxische T-cellen vermeerdert en zorgt voor depletie van CD38 + immuunregulerende cellen. In preklinische testen zijn de voordelen van een dergelijke modulatie van het immuunsysteem waargenomen bij in vivo voorbehandeling van multipel myeloom patiënten met daratumumab, die de in vitro cellysis van multipel myeloomcellen verhoogt tot een bispecifiek verhoogde antilichaam gericht op BCMA en CD3 verhoogd. Op basis hiervan kan daratumumab in combinatie met talquetamab of teclistamab leiden tot verbeterde klinische reacties bij de behandeling van recidiverend of refractair multipel myeloom door meerdere werkingsmechanismen. Door zich te richten op CD38, vertoont daratumumab conventionele antitumor effecten van CDC, ADCC, ADCP en apoptose, evenals immunomodulerende effecten. Door met een bispecifiek antilichaam te richten op GPRC5D of BCMA, verwacht men, een door T-cellen gemedieerde cytotoxiciteit door rekrutering van CD3 tot expressie bringende T-cellen naar de cellen die GPRC5D- of BCMA tot expressie brengen. Door zich gezamenlijk op verschillende epitopen op multipel myeloomcellen te richten, effector T-cellen, NK-cellen, en de micro-omgeving van het beenmerg via discrete en complementaire werkingsmechanismen, kan deze combinatie kan een effectief therapeutisch middel zijn bij de aanpak van recidiverend of refractair multipel myeloom.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-503468-17-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Primaire doelen:

- Deel 1: Om aanbevolen doses en schema's (RP2D's) voor Fase 2 voor elke combinatie te indentificeren
- Deel 2: Om de veiligheid van elke RP2D voor

Secundaire doelen:

- karakteriseren van de farmocokinetische en farmacodynamische eigenschappen van elke combinatie van onderzoeksgeneesmiddelen
- vaststellen van de immunogeniciteit van elke combinatie van onderzoeksgeneesmiddelen
- evalueren van de anti-tumor activiteit van elke combinatie.

Onderzoeksopzet

Dit is een open-label, multicenter, multi-cohort onderzoek van daratumumab in combinatie met bispecifieke antilichamen, met of zonder pomalidomide. voor de omleiding van T-cellen als behandeling voor patiënten met multipel myeloom die een eerdere therapie hebben gehad met een immunomodulerend medicijn (IMiD) en een proteasoominhibitor (PI). Deze combinaties worden gelijktijdig getest en de inschrijving zal onafhankelijk zijn. De opdrachtgever zal proefpersonen aan elke combinatie toewijzen. De volgende combinaties zullen worden onderzocht:

- Combinatie 1 (SC-1): daratumumab (SC) en talquetamab (SC)
- Combinatie 2 (SC-2): daratumumab (SC) en teclistamab (SC)
- Combinatie 3 (SC-3): daratumumab (SC) en talquetamab(SC) en pomalidomide
- Combinatie 4 (SC-4): daratumumab (SC) en teclistamab(SC) en pomalidomide

Het onderzoek van elke combinatie zal in twee delen worden uitgevoerd:

- Deel 1: dosisverhoging om de RP2D('s) voor elke combinatie vast te stellen
- Deel 2: dosisuitbreiding op de RP2D('s) voor elke combinatie

Het doel van het onderzoek is om de veiligheid van daratumumab in combinatie met bispecifieke antilichamen, met of zonder pomalidomide, voor de omleiding van T-cellen te evalueren en om de antitumoractiviteit van elke combinatie te onderzoeken.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Dosering van daratumumab: Alle proefpersonen zullen daratumumab, subcutaan toegediend in een dosis van 1800 mg in cycli van 28 dagen, als volgt krijgen: wekelijks in Cycli 1-2, tweewekelijks in Cycli 3-6 en daarna elke 4 weken. Dosering van bispecifieke antilichaam: talquetamab of teclistamab zal subcutaan worden toegediend in cycli van 28 dagen. Dosering pomalidomide: dagelijkse dosis van 4mg.

Inschatting van belasting en risico

Zie het document K6. Risk Benefit analyse dd 20JUN2019:

De werkzaamheid is waargenomen voor IV daratumumab in combinatie met chemo-immunotherapie in patiënten met multipel myeloom. De werkzaamheid en bijwerkingen van SC daratumumab zijn consistent met die van IV daratumumab, met een lager percentage IRR's. Non-klinische farmacologie studies van talquetamab en teclistamab toonden effectieve doding van doelwitmaligne lymfocyten en suggereren dat deze middelen kunnen resulteren in verminderde tumorbelasting voor patiënten met multipel myeloom, dit wordt ondersteund door voorlopige werkzaamheidsgegevens in de lopende FIH-studies 64407564MMY1001 en 64007957MMY1001, respectievelijk. Voorlopige veiligheidsgegevens bij personen met multipel myeloom uit Studies 64407564MMY1001 en 64007957MMY1001 voor talquetamab monotherapie en teclistamab monotherapie tonen gunstige veiligheid aan profielen voor elk.

Contactpersonen

Publiek

Janssen-Cilag

Turnhoutseweg 30 30
Beerse 2340
BE

Wetenschappelijk

Janssen-Cilag

Turnhoutseweg 30 30
Beerse 2340
BE

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)

- Gedocumenteerde initiële diagnose van multipel myeloom volgens de diagnostische criteria van de International Myeloma Working Group (IMWG)
- Moet een van de volgende behandelingen hebben ondergaan: a) ten minste 3 voorafgaande behandelingslijnen, waaronder een proteasoomremmer (PI) (groter dan of gelijk aan $\geq$ 2 cycli of 2 maanden behandeling) en een immunomodulerend geneesmiddel (IMiD) ($\geq$ 2 cycli of 2 maanden behandeling) en een immunomodulerend geneesmiddel (IMiD) ($\geq$ 2 cycli of 2 maanden behandeling) in een willekeurige volgorde tijdens de behandeling of b) ziekte die dubbel refractair is voor een PI en een IMiD
- Meetbare ziekte bij screening zoals gedefinieerd door een van de volgende:
Serum monoklonaal proteïne (M-proteïne) gehalte $\geq$ 1,0 gram per deciliter (g/dL) (in niet-immunoglobuline G (IgG) myeloom, een M-eiwitspiegel $\geq$ 0,5 g/dL); of M-eiwitspiegel in de urine $\geq$ 200 milligram (mg)/24 uur; of multipel myeloom met lichte keten: Serum immunoglobuline (Ig) vrije lichte keten (FLC) $\geq$ 10 milligram per deciliter (mg/dL) en abnormale serum Ig kappa lambda FLC-verhouding.
- Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) prestatiestatus graad 0 of 1 bij screening en op cyclus 1, dag 1 voor de dosis.
- Vrouwelijke deelnemers die zwanger kunnen worden, moeten een negatieve hooggevoelige serum bèta-humaan choriongonadotrofine (bèta-hCG) zwangerschapstest hebben (minder dan $<$ 5 internationale eenheden per milliliter [IE/mL]) bij de screening en een negatieve urine- of serumzwangerschapstest binnen 1 dag vóór de eerste dosis studiegeneesmiddel.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Behandeling in de voorafgaande 3 maanden met een anti-cluster van differentiatie 38 (CD38)-therapie (bijvoorbeeld daratumumab), of stopzetting van een eerdere anti-CD38 behandeling op enig moment als gevolg van een bijwerking gerelateerd aan de anti-CD38 therapie - Levend, verzwakt vaccin binnen 4 weken voorafgaand aan de eerste
Levend, verzwakt vaccin binnen 4 weken voorafgaand aan de eerste dosis

studiemedicijn, tenzij goedgekeurd door sponsor

- Actieve betrokkenheid van het centrale zenuwstelsel of klinische tekenen van meningeale betrokkenheid van multipel myeloom. Als een van beide wordt vermoed, moet er MRI van de hersenen worden gemaakt.

resonance imaging (MRI) van de hersenen en lumbale cytologie vereist.

- Seropositief voor hepatitis B (gedefinieerd door een positieve test voor hepatitis B-oppervlakteantigeen [HBsAg]). Deelnemers met een opgeloste infectie moeten worden gescreend met behulp van real-time

polymerasekettingreactie (PCR) meting van het desoxyribonucleïnezuurgehalte (DNA) van het hepatitis B-virus (HBV). PCR-positieve personen worden uitgesloten

- Actieve hepatitis C-infectie zoals gemeten door een positieve hepatitis C-virus- ribonucleotide (HCV)-RNA-test. Deelnemers met een geschiedenis van Hepatitis C virus antilichaam

positiviteit moeten HCV-RNA-tests ondergaan.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blindering: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestart

(Verwachte) startdatum: 01-06-2021

Aantal proefpersonen: 12

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: NAP

Generieke naam: talquetamab

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: NAP

Generieke naam: teclistamab

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-08-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-11-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-04-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-04-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-07-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-07-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-10-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-10-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-12-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-03-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-03-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-07-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-08-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-09-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-09-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-11-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-12-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	

Datum:	02-02-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-03-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-04-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-05-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-06-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-08-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-09-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-03-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-03-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	

Datum:	20-07-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-08-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-12-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-01-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-04-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

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	CTIS2023-503468-17-00
EudraCT	EUCTR2019-000330-19-NL

Register

ClinicalTrials.gov

CCMO

ID

NCT04108195

NL70702.029.19