

Een fase 1-2, open label, dosisbepalende, proof-of-concept, first-in-human onderzoek om de veiligheid, verdraagbaarheid, farmacokinetiek en farmacodynamiek van CX-2009 te evalueren in volwassenen met metastaserende of lokaal gevorderde inoperabele solide tumoren

Gepubliceerd: 12-07-2017 Laatste bijgewerkt: 04-01-2025

Deel A - CX-2009 monotherapie: Regime met dosering om de 21 dagenDe primaire doelstelling van Deel A is het vaststellen van het veiligheidsprofiel van CX-2009, de maximaal getolereerde dosis (MTD)/aangeraden fase 2 dosis (RP2D), en de dosis...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Metastasen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON48575

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

PROCLAIM-CX-2009

Aandoening

- Metastasen

Synoniemen aandoening

metastaserende of lokaal gevorderde inoperabele solide tumoren

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: CytomX Therapeutics, Inc.
Overige ondersteuning: CytomX Therapeutics;Inc.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: CX-2009, Metastaserende of Lokaal gevorderde inoperabele solide tumoren

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire criterium voor het definitieve bewijs van anti-kanker activiteit en ook voor regeling van zorg voor het persoon is een klinische respons zoals gedefinieerd door RECIST (Versie 1.1).

De werkzaamheid bij proefpersonen die worden behandeld met de combinatie van CX-2009 plus CX-072 (deel D1 en D2) wordt aanvullend verkend op basis van ORR volgens irRECIST zoals gedefinieerd in de hoofdtekst (bijlage A). Voor de behandeling van proefpersonen in deel D1 en D2 kan de tumorrespons worden meegewogen zoals die is beoordeeld aan de hand van irRECIST.

Substudie:

De parameters die worden geëvalueerd in de substudie zijn als volgt:

- Opname van ⁸⁹Zr-CX-2009 in tumor laesies
- Biodistributie van ⁸⁹Zr-CX-2009 in normaal weefsel; en
- Dosimetrie.

Secundaire uitkomstmaten

Concentratie tegen tijd data zal in een tabel gezet en geplot worden voor de individuele en gemiddelde analyten van CX-2009 (totaal en intact), CX-2009 geconjugeerd DM4 en vrij DM4, inclusief DM4-Me en voor totale and intacte CX-072.

Serummonsters zullen verzameld worden om de immunogeniciteit van CX-2009 and CX-072 (deze laatste alleen voor de delen D1 en D2) te beoordelen. Monster zullen gescreend worden voor ADAs.

Het algehele doel van het biomarker deel van CTMX-M-2009-001 is om A) Probody mechanisch proof-of-concept te verkennen en B) potentiële voorspellende markers geassocieerd met CX-2009, alleen of in combinatie met CX-072, klinische activiteit te vinden.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

CytomX heeft een anti-humaan CD166 therapeutisch Probody ontwikkeld, CX-2009 genaamd, welke is geselecteerd voor specifieke binding, internalisatie en mogelijkheid om cytotoxiciteit te veroorzaken. Daarnaast uit CX-2009 kruisreactiviteit met java apen, waardoor er veiligheidsbeoordelingen mogelijk zijn met deze soort. CX-2009 is een gehumaniseerd, IgG1 isotype N-succinimidyl 4-(2-pyridyldithio) butanoaat-N2*-Deactetyl-N2*-(4-mercapto-4-methyl-1-oxopentyl)-maytansine (SPDB-DM4) medicijn-conjugaat en is getest in niet-klinische studies op effectiviteit en veiligheid. Behandeling met CX-2009 bij therapeutisch relevante doses heeft geleid tot significante remming van tumor groei of regressie in modellen van meerdere tumortypes, inclusief: long, borst, eierstok, hoofd en nek plaveiselcelcarcinoom (HNSCC) en cholangiocarcinoom (CCC). Dezelfde doses toonden aan goed getolereerd te worden in java apen.

Substudie:

Moleculaire radionuclide beeldvorming met PET zal gebruikt worden als een manier om het klinisch inzicht in de farmacokinetiek (PK), binding met de doelstof, selectiviteit bij tumors en heterogeniciteit van tumor targeting van

CX-2009 te optimaliseren.

Personen krijgen 37 MBq ⁸⁹Zr-CX-2009 intraveneus toegediend aangezien verscheidene onderzoeken hebben aangetoond dat toediening van 37 MBq ⁸⁹Zr-gelabelde antilichamen uitvoerbaar en veilig is, en dat de procedure kwantitatieve beoordeling van opname in gerichte laesies en van verspreiding in het lichaam mogelijk maakt.

Doel van het onderzoek

Deel A - CX-2009 monotherapie: Regime met dosering om de 21 dagen

De primaire doelstelling van Deel A is het vaststellen van het veiligheidsprofiel van CX-2009, de maximaal getolereerde dosis (MTD)/aangeraden fase 2 dosis (RP2D), en de dosis-limiterende toxiciteiten (DLTs) van CX-2009, indien elke 21 dagen als monotherapie intraveneus (IV) toegediend bij personen met geselecteerde gevorderde of terugkerende solide tumoren.

Deel A2 - CX-2009 monotherapie: Regime met dosering om de 21 dagen

De primaire doelstellingen van Deel A2 zijn om de volgende punten te bepalen in patiënten die worden behandeld met CX-2009 om de 21 dagen:

- Het karakteriseren van de protease activiteit en het meten van de klieving van CX-2009 in tumor bipten en perifeer bloed van personen die een hoge expressie van CD166 vertonen in hun tumor door middel van immunohistochemie (IHC); en
- Het verkrijgen van aanvullende karakterisatie van de veiligheid van CX-2009 wanneer toegediend als monotherapie op dosisniveaus die zijn geëvalueerd in Deel A

Deel B - CX-2009 monotherapie: Regime met dosering om de 21 dagen

De primaire doelstelling van Deel B is het evalueren van de efficacy van CX-2009 als intraveneus toegediend als monotherapie om de 21 dagen bij de MTD/RP2D (zoals gedefinieerd in overweging van beschikbare gegevens van Deel A en Deel A2) bij personen met geselecteerde gevorderde of terugkerende solide tumoren en waarbij hoge tumor expressie van CD166 is aangetoond door middel van IHC. Efficacy zal beoordeeld worden op basis van de Objectieve Respons Ratio (ORR) door de Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) versie 1.1.

Deel C1 - CX-2009 monotherapie: Regime met dosering om de 14 dagen

De primaire doelstelling van deel C1 is het vaststellen van het veiligheidsprofiel van CX-2009, de maximale getolereerde dosis (MTD)/aangeraden fase 2 dosis (RP2D), en de dosis-limiterende toxiciteiten (DLTs) van CX-2009, indien elke 14 dagen als monotherapie intravenoos (IV) toegediend bij personen met geselecteerde gevorderde of terugkerende solide tumoren met een aangetoonde hoge expressie van CD166 vertonen door middel van immunohistochemie (IHC).

Deel C2 - CX-2009 monotherapie: Regime met dosering om de 14 dagen

De primaire doelstelling van deel C2 is het evalueren van de efficacy van

CX-2009 wanneer elke 14 dagen IV toegediend als monotherapie bij de MTD/RP2D bij personen in een indicatie-specifiek uitbreidingscohort met een aangetoonde hoge tumor expressie van CD166 door middel van IHC. Efficacy zal beoordeeld worden op basis van de Objectieve Respons Ratio (ORR) door de Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) versie 1.1.

Deel D1 - combinatie CX-2009 + CX-072: Regime met dosering om de 14 dagen
Het primaire doel van deel D1 is het veiligheidsprofiel, de maximaal verdraagbare dosis (MTD)/aanbevolen fase 2-dosis (RP2D) en de dosisbeperkende toxiciteiten (DLT's) vaststellen van CX-2009 in combinatie met CX-072, beide elke 14 dagen IV toegediend bij proefpersonen met geselecteerde gevorderde of recidiverende solide tumoren met via IHC aangetoonde PD-L1-positiviteit en hoge expressie van CD166.

Deel D2 - combinatie CX-2009 + CX-072: Regime met dosering om de 14 dagen
Het primaire doel van deel D2 is de werkzaamheid evalueren van CX-2009 in combinatie met CX-072, beide elke 14 dagen IV toegediend in de MTD/RP2D bij proefpersonen met via IHC aangetoonde PD-L1-positiviteit en hoge expressie van CD166. De werkzaamheid wordt beoordeeld op basis van ORR volgens RECIST Version 1.1.

Substudie:

Het hoofddoeleinde van de substudie is het beoordelen van de verspreiding van Zr-CX-2009 door het lichaam, inclusief de opname (zichtbaar en kwantitatief) in tumor laesies en non-tumor weefsel, bij personen met metastaserende of lokaal gevorderde inoperabele solide tumoren.

Onderzoeksopzet

Dit is een fase 1-2, open-label, multi-centrum, dosisbepalende en proof-of-concept onderzoek voor CX-2009 als monotherapie in personen met gevorderde solide tumoren: borstkanker, castratieresistente prostaatkanker, niet-kleincellige longkanker, epitheliale eierstokkanker van de eierstok, endometriumkanker, plaveiselcelkanker van hoofd en hals of cholangiocellulair carcinoom (galwegkanker). Deze tumor typen zijn geselecteerd op hun hoge niveaus van CD166 expressie. Ongeveer 563 personen nemen deel aan dit onderzoek. Het onderzoek heeft 5 delen (Deel A, Deel A2, Deel B, C1, C2, D1 en D2), ieder zo bedacht dat het de dosisbepaling voor de volgende fase in de ontwikkeling kan informeren.

Deel A is ontwikkeld om de MTD in twee verschillende stages: een standaard 3+3 escalatie gevolgd door een gemodificeerd toxiciteitswaarschijnlijkheidsinterval 2(mTPI)-2 cohort. Deel A2 is ontwikkeld voor biomarker evaluatie (met name Probody activatie) om verdere dosisoptimalisatie te informeren. Deel B is gericht op het uitbreiden van klinische ervaring om het veiligheidsprofiel verder te definiëren op de MTD/RP2D alsmede om een voorlopige beoordeling van de efficacy te krijgen bij een select aantal kankers. Deel B mag beginnen zodra

de MTD/RP2D is vastgesteld in Deel A, met de beschikbare data van Deel A2 en in overleg met het Veiligheidsbeoordelingscomite (SRC). Deel C1 is ontwikkeld om de MTD/RP2D te bepalen in personen die elke 14 dagen CX-2009 toegediend krijgen. Deel C2 is gefocust op het uitbreiden van klinische ervaring om het veiligheidsprofiel van CX-2009 verder te bepalen en om een voorlopige beoordeling van de efficacy te verkrijgen wanneer elke 14 dagen toegediend met de MTD/RP2D.

De dosisexpansie voor CX-2009 als monotherapie kan plaatsvinden onder een doseringsregime van ofwel 21 dagen (deel B) ofwel 14 dagen (deel C2), afhankelijk van de beschikbare gegevens uit deel A, A2 en C1. Deel D1 is ontwikkeld om de MTD/RP2D vast te stellen voor proefpersonen die om de 14 dagen CX-2009 in combinatie met CX-072 krijgen. Deel D2 is gericht op uitbreiding van de klinische ervaring voor nadere beschrijving van het veiligheidsprofiel van CX-2009 toegediend in combinatie met CX-072 en voor het realiseren van een voorlopige beoordeling van de werkzaamheid van de combinatie bij toediening van de MTD/RP2D om de 14 dagen.

Substudie:

De substudie is verdeeld in 2 delen. Tot 3 cohorten van 2 tot 3 personen ieder zullen deelnemen aan Deel I-1. Personen in het eerste cohort (Cohort 1) krijgen alleen ⁸⁹Zr-CX-2009 (d.w.z. geen ongelabeld CX-2009). Wanneer Cohorten 2 en 3 open voor inschrijving zijn, krijgen de personen ieder dezelfde vast dosis ⁸⁹Zr-CX-2009 plus een hoeveelheid ongelabeld CX-2009. Cohort 3 krijgt een hogere of lagere dosis ongelabeld CX-2009 dan Cohort 2.

Zodra de optimale dosis van ongelabeld CX-2009 die wordt gegeven in combinatie met ⁸⁹Zr-CX-2009 en de optimale tijd tussen ⁸⁹Zr-CX-2009 toediening en ⁸⁹Zr-CX-2009 PET beeldvorming zijn vastgesteld, zal Deel I-2 van start gaan.

In Deel I-2 worden tot 11 personen ingeschreven zodat het maximum aantal te evalueren personen in Deel I-1 en I-2 20 is. De optimale dosis ongelabeld CX-2009 die wordt gegeven in combinatie met ⁸⁹Zr-CX-2009 wordt vastgesteld in deel I-1. Personen in Deel I-2 ondergaan ⁸⁹Zr-CX-2009 PET beeldvorming op de optimale 2 tijdpunten na ⁸⁹Zr-CX-2009 toediening zoals die zijn vastgesteld in Deel I-1.

Onderzoeksproduct en/of interventie

CX-2009 wordt geleverd als gevriesdroogd poeder in 25 mg flacons voor reconstitutie met 5 ml steriel water voor injectie tot een uiteindelijke concentratie van 5,0 mg/ml. CX-2009 wordt toegediend als een intraveneuze infusie gedurende 90 (± 10) minuten onder zorgvuldige monitoring van infusiegerelateerde reacties. Het geneesmiddel CX-072 wordt op dit moment geleverd als een steriele oplossing voor intraveneuze toediening. CX-072 wordt geleverd in een volume van 10 ml, en elke flacon bevat 100 mg CX-072 geformuleerd met toepasselijke aanvullende hulpstoffen. Het is de bedoeling dat CX-072 na vergunningverlening wordt geleverd als gevriesdroogd poeder in flacons voor eenmalig gebruik voor reconstitutie met steriel water voor injectie voorafgaand aan intraveneuze toediening. CX-072 wordt

toegediend in een vaste dosis van 800 mg gedurende 60 minuten. Wanneer CX-2009 en CX-072 op dezelfde dag worden toegediend, dan moet CX-072 eerst worden toegediend, gevolgd door spoeling met een zoutoplossing, gevolgd door de infusie van CX-2009. CX-2009 mag niet eerder dan 30 minuten na afloop van de CX-072-infusie worden toegediend.

Inschatting van belasting en risico

Risico*s: mogelijke bijwerkingen van de onderzoeksmedicatie

Lasten: onderzoeksprocedures zoals bloedmonsters nemen, CT of MRI scans, botscans en biopsies. Een botscan zal enkel gedaan worden bij een klinische indicatie.

Contactpersonen

Publiek

CytomX Therapeutics, Inc.

151 Oyster Point Boulevard Suite 400
South San Francisco CA 94080-1913
NL

Wetenschappelijk

CytomX Therapeutics, Inc.

151 Oyster Point Boulevard Suite 400
South San Francisco CA 94080-1913
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

7 - Een fase 1-2, open label, dosisbepalende, proof-of-concept, first-in-human onder ... 2-05-2025

65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Personen die aan de volgende criteria voldoen tijdens de Screening zijn geschikt om deel te nemen aan het onderzoek: 1. Histologisch bevestigde diagnose van een actieve metastaserende of lokaal geavanceerde inoperabele solide tumor die niet reageert op de standaard behandeling of waar geen behandeling voor beschikbaar is, in de volgende indicaties (met richtlijn voor standaard behandeling):

Voor deel A2, B, C1, C2, D1 en D2 moet een gearhiveerd monster van tumorweefsel worden ingeleverd bij het centrale laboratorium voor evaluatie van CD166-expressie en om bevestigde hoge CD166-expressie via IHC aan te tonen. Het afnemen van een biopt om geschiktheid te bepalen is niet toegestaan.

Indicaties die in aanmerking komen, per deel van het onderzoek:

- **** Deel A: BC, CRPC, NSCLC (inclusief subtypen van adenocarcinoom en plaveiselcelcarcinoom), epitheliaal ovariumcarcinoom, EC, HNSCC en cholangiocellulair carcinoom;
- **** Deel A2: BC, NSCLC (inclusief subtypen van adenocarcinoom en plaveiselcelcarcinoom), epitheliaal ovariumcarcinoom, EC en HNSCC;
- **** Deel B, C2 en D2: TNBC, hormoonreceptor (HR; d.w.z. oestrogeen en/of progesteron)-positief/HER2-negatief BC, NSCLC (inclusief subtypen van adenocarcinoom en plaveiselcelcarcinoom), epitheliaal ovariumcarcinoom en HNSCC; en
- **** Deel A mTPI-2 cohort, C1 en D1: BC, NSCLC (inclusief subtypen van adenocarcinoom en plaveiselcelcarcinoom) en HNSCC;

Criterium specifiek voor deel B, C en D:

- **** Proefpersonen moeten eerder zijn behandeld voor gemetastaseerde of gevorderde niet-reseceerbare ziekte zoals hieronder beschreven, maar niet meer dan 3 (≤ 3) eerdere lijnen in totaal;

Standaard eerdere behandeling, per tumortype:

BC (deel A, A2, C1 en D1):

- **** Patiënten met HER2-positief BC moeten progressie hebben gehad op HER2-gerichte therapie (trastuzumab, pertuzumab en/of T-DM1);

- Oestrogeenreceptorpositieve patiënten moeten anti-hormoontherapie hebben gevolgd, een CDK4/6-remmer of een mTOR-remmer en progressie hebben gehad; en
- TNBC-patiënten moeten ten minste 2 eerdere therapielijnen hebben gevolgd;

TNBC (deel B, C2 en D2):

- **** Moeten ten minste 2 eerdere therapielijnen hebben gevolgd; en
- **** Proefpersonen met mutaties in het BReast CAncer-gen (BRCA-gen) moeten refractair zijn of anderszins niet in aanmerking komen voor remmers van poly[adenosinedifosfaatribose]polymerase (bijv. olaparib), indien goedgekeurd en beschikbaar;

HR-positief/HER2-negatief BC (deel B, C2 en D2):

- **** Moeten anti-hormoontherapie, doelgerichte therapie (CDK4/6- of mTOR-remmer) of chemotherapie hebben gevolgd en daarop progressie hebben gehad;
- **** Endocrien refractaire proefpersonen moeten ten minste 3 eerdere hormoontherapieën hebben gevolgd en progressie hebben gehad;
- **** Post- of premenopauzale proefpersonen die ablatie van de eierstokken of onderdrukking van de eierstokfunctie hebben ondergaan moeten progressie hebben gehad op een aromataseremmer in combinatie met een CDK4/6-remmer of fulvestrant in combinatie met een CDK4/6-remmer; en
- Proefpersonen die progressie hebben gehad binnen 12 maanden of tijdens een niet-steroïdale aromataseremmer, moeten progressie hebben gehad op een mTOR-remmer en op een combinatie van exemestaan met everolimus (mTOR);

CRPC (deel A):

- Hebben ten minste 1 eerdere therapie gevolgd (bijv. abirateron * prednison of docetaxel * prednison, of enzalutamide);

NSCLC, inclusief subtypen van adenocarcinoom en plaveiselcelcarcinoom (alle delen):

- **** Moeten ten minste 1 platinabevattend regime hebben gevolgd plus een therapie tegen PD-1 of PD-L1; en er moet een immuuncheckpointremmer zijn toegediend indien goedgekeurd en beschikbaar voor de indicatie van de proefpersoon in hun land;
- Proefpersonen met genomische afwijkingen waarvoor door de FDA goedgekeurde doelgerichte therapie beschikbaar is (bijv. niet-resistente epidermale groeifactorreceptor [EGFR]-mutaties, EGFR T790M-mutatie, anaplastisch lymfoom

kinase (ALK)-herschikking, ROS-herschikking, BRAF V600E-mutatie), moeten eerdere behandeling hebben gevolgd met een door de FDA goedgekeurde doelgerichte therapie. Proefpersonen zonder behandelbare mutaties of herschikkingen moeten, indien sprake is van progressie op alle beschikbare therapieën (inclusief combinaties op basis van platina), een antistof tegen PD-1/PD-L1 en docetaxel met ramucirumab toegediend hebben gekregen; en

- **** Proefpersonen met mutaties of ALK-herschikkingen waarvan bekend is dat ze het EGFR tyrosinekinase (TK) activeren moeten een tyrosinekinaseremmer (TKI) hebben gekregen;

Epitheliaal ovariumcarcinoom (deel A, A2, B, C2, D2):

- *****Proefpersonen met een niet-BRCA-mutatie (kiembaan of somatisch) of proefpersonen met een onbekende status voor wat betreft BRCA-mutaties moeten platinaresistent zijn of platinarefractair ovariumcarcinoom hebben voor het expansiecohort;

- Proefpersonen met platinaresistente ziekte moeten progressie hebben gehad op chemotherapie plus bevacizumab; en

- Proefpersonen met BRCA-mutaties moeten refractair zijn of anderszins niet in aanmerking komen voor remmers van poly[adenosinedifosfaatribose]polymerase (bijv. olaparib of rucaparib), indien goedgekeurd en beschikbaar;

EC (deel A, A2):

- Moeten ten minste 1 platinabevattend regime hebben gevolgd voor extra-uteriene of gevorderde ziekte; en

HNSCC (alle delen):

- ****Moeten een platinabevattend regime hebben gevolgd en een anti-PD-1 indien goedgekeurd en beschikbaar voor de indicatie van de proefpersonen in hun land; en

- Moeten progressie hebben ondervonden op een taxaan, cetuximab of methotrexaat;

Cholangiocellulair carcinoom (deel A):

- Moeten ten minste 1 eerdere therapielijn met gemcitabine hebben gevolgd die niet is aangeslagen.

Aanvullende vereisten voor deel D1 en D2:

Moeten gedocumenteerd bewijs hebben van PD-L1-positieve tumorstatus.

2. Gaat akkoord met het geven van tumor weefsel; gearcheveerd, nieuw, of recent afgenomen en bevestigd beschikbaar vóór de start met het van onderzoeksmiddel, voor functioneren van correlatief weefsel en cellulaire onderzoeken van een tumor locatie die niet eerder bestraald is; • Voor Deel A2 moeten proefpersonen toestemming geven voor tumorbiopsie 3 tot 5 dagen na de

eerste dosis CX-2009; en • Voor de dosisexpansie (Deel B), op zijn minst 7 personen (van de 14) van ieder tumor type moeten toestemming hebben gegeven om een bij baseline en tijdens de behandeling een biopsie en bloedmonsters te laten afnemen indien de tumor toegankelijk is en een biopt veilig wordt geacht door de behandelend arts. • Voor deel C2, minimaal 9 (van de 14) personen per tumortype dienen toestemming te geven om een tumorbiopsie te verzamelen tijdens baseline en tijdens de behandeling en perifere bloedmonsters, indien de tumor toegankelijk is en een biopt veilig geacht wordt door de behandelend arts; 3. De ziekte dient evalueerbaar of meetbaar te zijn voor deelname aan het onderdeel dosisescalatie (Deel A) en de ziekte dient meetbaar te zijn voor deelname aan Deel A2 en het onderdeel dosisexpansie met cohorten (Deel B); 4. Proefpersonen die behandeld zijn voor hersenmetastases mogen meedoen als de hersenmetastases stabiel zijn bevonden en het proefpersoon geen bestraling of steroïden nodig heeft. Actieve screening voor hersenmetastases (bijv. CT of MRI vna de hersenen) is niet nodig; 5. Deze persoon is minstens 18 jaar oud; 6. Deze persoon heeft een Eastern Cooperative Oncology Group performance status van 0 of 1; 7. Deze persoon heeft een te verwachten levensverwachting van minstens 3 maanden; 8. De laboratoriumwaarden die tijdens de screening worden gemeten dienen aan de volgende criteria te voldoen: • Waarbij het absolute aantal neutrofielen $\geq 100 \times 10^3/\mu\text{L}$ (En waarbij geen b

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Personen die aan een van de volgende criteria tijdens de screening voldoen komen niet in aanmerking voor toelating: 1. Deze persoon heeft een mate van neuropathie > Graad 1; 2. Deze persoon heeft actieve of chronische corneaproblemen, inclusief maar niet gelimiteerd tot het volgende: Sjogren's syndroom, Fuchs corneale dystrofie (waarvoor behandeling nodig is), heeft in het verleden een hoornvliestransplantatie ondergaan, actieve herpes keratitis, alsmede actieve oculaire aandoeningen die doorgaande behandeling/toezicht nodig hebben, zoals natte leeftijdsgebonden maculaire degeneratie die intravitreale injecties nodig heeft, actieve diabetische retinopathie met een maculair oedeem, de aanwezigheid van een pupiloedeem, en verlies van zicht in één oog; 3. Deze persoon heeft een gelijktijdige ziekte die wordt gecategoriseerd als *serieus*, inclusief maar niet gelimiteerd tot het volgende: • Deze persoon heeft een klinisch relevante actieve infectie, inclusief bekende actieve hepatitis B of C infectie, humaan immunodeficiëntie virus infectie, of cytomegalovirus infectie, of een andere bekende gelijktijdige infectieuze ziekte die IV antibiotica nodig heeft binnen de eerste twee weken dat deze persoon deelneemt aan het onderzoek; • Deze persoon heeft eerder geleden aan of lijdt op het moment aan een auto-immuunziekte. Hieronder vallen onder andere: inflammatoire darmziekte, reumatoïde artritis, auto-immune thyroiditis dat geen sequel is of eerdere immuun-checkpoint therapie, auto-immune hepatitis, systemische sclerose, systemische lupus erythematosus, auto-immune vasculitis,

auto-immune neuropathieën, of type 1 insulineafhankelijke diabetes mellitus; • Deze persoon heeft een significante hartziekte geleden zoals een recent myocardinfarct (≤ 6 maanden vóór dag 1), een onstabiele angina pectoris, ongecontroleerde congestieve hartfalen (met een classificatie van de New York Heart Association $>$ klasse II), ongecontroleerde hypertensie (met een classificatie van de NCI CTCAE v4.03 Graad 3 of hoger), een ongecontroleerde cardiale ritmestoornis, ernstige aortale stenose, of cardiale toxiciteit met een classificatie van $\geq$ graad 3 volgend op eerdere chemotherapie; • Deze persoon heeft een geschiedenis van multiple sclerose of lijdt aan een andere demyelinerende ziekte, het Eaton-Lambert syndroom (para-neoplastisch syndroom), deze persoon heeft een bloedverliezende of ischemische beroerte geleden in de afgelopen 6 maanden, of lijdt aan alcoholische leverziekte; • Deze persoon heeft niet-helende wond(en) of zwe(e)r(en). Dit geldt niet als deze persoon zwerende laesies heeft die zijn veroorzaakt door het onderliggende neoplasme. • Deze persoon lijdt aan een psychiatrische ziekte of bevindt zich in een sociale situatie die de inschikkelijkheid met de onderzoeksvereisten kunnen bemoeilijken; of • Deze persoon heeft een interstitiële longziekte, ongeacht de oorzaak.

4. Deze persoon heeft geavanceerde of metastaserende stadium IV NSCLC met epidermgroefactor receptor of anaplastische lymfoomkinase veranderingen in het genoom tenzij zij zijn gevorderd onder behandeling met gepaste gerichte therapie, inclusief osimertinib voor NSCLC met T790M mutatie.

5. Deze persoon heeft een andere anti-kanker behandeling zoals chemotherapie, immunotherapie, biochemotherapie, een onderzoekende therapie of een hoge dosis steroïden ontvangen binnen 30 dagen vóór het krijgen van een dosis van de onderzoeksmedicatie. Het ontvangen van een lage dosis steroïden, een dosis van luteïniserend hormoon-vrijgevend hormoon, of een dosis van aromatase remmers (bijv. anastrozole), indien deze doses stabiel zijn voor ≥ 30 dagen, zijn toegestaan indien deze persoon lijdt aan CRPC;

6. Deze persoon heeft in het verleden ernstige allergische of anafylactische reacties ontwikkeld bij een eerdere therapie met monoclonale antilichamen;

7. Deze persoon heeft een eerdere behandeling ontvangen met maytansinoïde-houdende medicijn-conjugaten (bijv. Kadevla [T-DM1]);

8. Deze persoon heeft een afwezigheid van thiol-S-purine methyltransferase activiteit welke reeds eerder is gedocumenteerd;

9. Deze persoon heeft geleden aan een onopgeloste acute toxiciteit welke is geclassificeerd als Graad >1 (of baseline, als deze hoger is) volgens de NCI CTCAE v4.03, door toedoen van een eerdere anti-kanker therapie. Indien dit Alopecia of een andere niet-acute toxiciteit is, is dit aanvaardbaar.

10. Deze persoon heeft een geschiedenis van maligne die binnen de afgelopen 2 jaar actief was, met uitzondering van gelokaliseerde kankers die niet gerelateerd zijn aan de huidige kanker die behandeld wordt of kankers die genezen zijn verklaard en die, naar mening van de onderzoeker, een laag risico op terugkeren hebben. Hieronder vallen ook basale of plaveiselcel huidkanker, oppervlakkige blaaskanker of carcinoom op de locatie van de prostaat, baarmoederhals of borst;

11. Deze persoon krijgt op het moment behandeling met warfarine voor anticoagulatie;

12. Deze persoon heeft binnen 3 maanden voor het toedienen van het onderzoeksmiddel een grote chirurgische ingreep ondergaan (welke algehele anesthesie nodig had). Personen die een grote chirurgische

ingreep hebben ondergaan in deze tijdsperiode mogen enkel deelnemen na consult met de Medisch monitor. 13. Proefpersonen die een levend vaccin hebben gekregen binnen 28 dagen voorafgaand aan de voorziene eerste dosis CX-2009 (bijvoorbeeld een vaccin tegen: mazelen, bof, rodehond, waterpokken/zoster, gele koorts, rabiës, Bacillus Calmette-Guérin, tyfus enzovoorts); 14. Deze persoon neemt deel aan een klinisch onderzoek welke nog gaande is en welke een behandeling met medicatie, straling of chirurgie omvat; of 15. Deze persoon is een vrouw die zwanger is of borstvoeding geeft; of 16. Deze persoon weegt >20% onder het ideale lichaamsgewicht, bevestigd door de formule in Appendix F van het protocol. Substudie: 1. Teken en of symptomen van infectie 2 weken vóór 89Zr-CX-2009 toediening Uitzonderingen vereisen goedkeuring van de Sponsor 2. Niet in staat om te voldoen aan aanvullende vereisten van het substudie protocol. 17. Myocarditis in de voorgeschiedenis, ongeacht de oorzaak;

18. Intolerantie voor eerdere immuuncheckpointremmer in de voorgeschiedenis, gedefinieerd als noodzakelijke stopzetting van de behandeling vanwege een immuungerelateerde bijwerking;

19. Syndroom of medische aandoening in de voorgeschiedenis die behandeling met systemische steroïden (equivalenten van ≥ 10 mg prednison per dag) of immunosuppressieve medicatie noodzakelijk maakt. Maar proefpersonen die korte kuren met steroïden nodig hebben (bijv. als profylaxe voor IV-contrastmiddel voor behandeling van een allergische reactie) kunnen in aanmerking komen met de goedkeuring van de sponsor. Topische en inhalatiesteroïden zijn toegestaan;

20. Allogene transplantatie van weefsel/solide organen, stamceltransplantatie of beenmergtransplantatie in de voorgeschiedenis.

Substudie: 1. Teken en of symptomen van infectie 2 weken vóór 89Zr-CX-2009 toediening Uitzonderingen vereisen goedkeuring van de Sponsor 2. Niet in staat om te voldoen aan aanvullende vereisten van het substudie protocol.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland
Status: Beëindigd
(Verwachte) startdatum: 04-10-2018
Aantal proefpersonen: 15
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: 89Zr-CX-2009
Generieke naam: -
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: CX-072
Generieke naam: -
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: CX-2009
Generieke naam: anti-CD166 antilichaam

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 12-07-2017
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO
Datum: 15-02-2018
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO
Datum: 17-05-2018
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO
Datum: 24-08-2018

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-10-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-12-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-02-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-03-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-04-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-07-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-07-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-08-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-08-2019

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-10-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-01-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-01-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-11-2020
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
EudraCT	EUCTR2017-000625-12-NL
CCMO	NL61676.029.17

Resultaten

Einddatum onderzoek: 22-07-2020
Datum resultaten gemeld: 08-11-2021
Totaal aantal deelnemers: 22

Samenvatting resultaten

Trial ended prematurely

Datum eerste publicatie onderzoek

03-09-2021