

Een Twee-Cohorten, Fase 2 Onderzoek naar FL-101 als neoadjuvante behandeling bij patiënten met chirurgisch reseceerbare niet-kleincellige longkanker

Gepubliceerd: 02-11-2021 Laatste bijgewerkt: 05-04-2024

Primaire doelstelling1. Het evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid van FL-101 als monotherapie. Tijdstip van evaluatie primaire doelstelling: Op het moment van de operatie (ong. 6-8 weken na de eerste dosering)Secundair werkzaamheid...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Ademhalingsorgaan- en mediastinale neoplasmata maligne en niet-gespecificeerd
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON50637

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Fase 2 studie naar FL-101 in NSCLC

Aandoening

- Ademhalingsorgaan- en mediastinale neoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

Niet-kleincellig longcarcinoom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Flame Biosciences

Overige ondersteuning: Flame Biosciences Inc.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Effectiviteit, Monoklonaal Antilichaam, Niet-kleincellig longcarcinoom, Veiligheid

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

1. Incidentie en ernst van AE's en SAE's geklasseerd volgens NCI CTCAE v5.0.
2. Incidentie van immuungerelateerde toxiciteiten.
3. Incidentie van gebeurtenissen die een chirurgische ingreep voorkomen of vertragen na de geplande operatiedatum.
4. Veranderingen vanaf de baseline in klinische veiligheidslaboratoriumwaarden, ECG's en vitale lichaamsfuncties.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire werkzaamheid eindpunt

1. Pathologische response (% resttumor) als bepaald door middel van onafhankelijke pathologiebeoordeling.
2. Sterke pathologische respons (MPR), gedefinieerd als $\leq 10\%$ levensvatbare tumor ten tijde van de chirurgische ingreep.
3. Volledige pathologische respons (CPR), gedefinieerd als de afwezigheid van resterende invasieve kanker in geresecteerd longweefsel en lymfeklieren na voltooiing van neoadjuvante therapie ten tijde van de chirurgische ingreep.
4. ORR gedefinieerd door middel van RECIST v1.1 in CT scans.

5. MRD-meting door middel van ctDNA

Farmacologische eindpunten

1. Schattingen van de volgende FL-101 PK-parameters: C_{max}, C_{min}, AUC_{0-t}, AUC_{0-inf}, CL, V_z, t^{*}
2. Verandering vanaf de baseline in serum hsCRP, IL-6, en de verhouding van neutrofiel / lymfocyt.
3. Verandering vanaf baseline in plasma IL-1 β spiegels

Veiligheid eindpunt

1. Prevalentie en incidentie van anti-FL-101 antilichamen.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Vooruitgang in zowel gerichte als immuuntherapie voor NSCLC heeft geleid tot een betekenisvolle vermindering van incidentie gebaseerde mortaliteit (Howlader 2020). Desalniettemin worden in de VS nog steeds naar schatting 230.000 nieuwe gevallen van NSCLC gediagnosticeerd, met jaarlijks ongeveer 135.000 sterfgevallen (Siegel 2020).

Als reactie op lokale ontsteking, orkestreert IL-1 β een cascade van myeloïde reacties en signaleert het uit beenmerg afkomstige myeloïde cellen om zich op te hopen op de plaats van lokale ontsteking, wat zowel tumorontwikkeling als vervolgens lokale en systemische immunosuppressie ondersteunt. Bewijs uit preklinische en klinische studies toont aan dat deze lokale en systemische ontstekingsreactie kan worden geïdentificeerd bij NSCLC-patiënten en dat remming ervan beschermt tegen tumorontwikkeling, progressie en metastase.

Er is een aanzienlijke on vervulde medische behoefte bij patiënten die resectie met curatieve intentie ondergaan, met een 5- jaarsoverleving van 77% voor stadium IA3, afnemend tot 60% voor patiënten met stadium IIA en 53% voor patiënten met stadium IIIA. De peri-operatieve toevoeging van conventionele

cytotoxische chemotherapie, hetzij in de preoperatieve of postoperatieve periode, levert een stijging van ongeveer 5% op in de percentages van de totale overleving (OS) na 5 jaar (Bunn 2019).

FL-101 is nog niet toegediend aan patiënten met de diagnose NSCLC. Op basis van de resultaten van de CANTOS-studie met een ander IL-1 β -blokkerend antilichaam, canakinumab, wordt echter verondersteld dat patiënten met NSCLC die FL-101 monotherapie krijgen, baat hebben bij FL-101-behandeling. Niet-klinisch, klinisch en farmacodynamisch bewijs ondersteunt een mogelijk klinisch voordeel voor remming van door IL-1 β aangestuurde ontsteking en onderdrukking van antitumor-immuunresponsen bij NSCLC en andere tumortypen.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling

1. Het evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid van FL-101 als monotherapie.

Tijdstip van evaluatie primaire doelstelling: Op het moment van de operatie (ong. 6-8 weken na de eerste dosering)

Secundair werkzaamheid doelstellingen

1. Cohort 1: Het evalueren van de werkzaamheid van FL-101 neoadjuvante monotherapie bij patiënten met Fase IA3 of IB NSCLC
- (2. Cohort 2: Het evalueren van het effect van FL-101 in combinatie met nivolumab in vergelijking met nivolumab plus placebo in neoadjuvante therapie bij patiënten met Fase II-III NSCLC - Niet van toepassing voor Nederland)
3. Het bepalen van sterk pathologisch respons (MPR) percentage
4. Het schatten van volledig pathologisch respons (CPR) percentage
5. Het schatten van het objectieve responspercentage (ORR) door middel van RECIST 1.1 na neoadjuvante FL-101
6. Het beschrijven van het tijdsverloop van minimaal resterende ziekte (MRD) respons door ctDNA en recidive in correlatie met klinische respons

Farmacologische (PK/PD) doelstellingen

1. Het evalueren van de PK van FL-101 bij patiënten met NSCLC
2. Het evalueren van het effect van FL-101 op PD-biomarkers

Veiligheid doelstelling

1. Het evalueren van mogelijke immunogeniciteit, anti-geneesmiddelantilichamen

Tijdstip van evaluatie secundaire doelstellingen: Vanaf de eerste dosering tot 3 maanden na de operatie

Onderzoekopzet

Dit is een 2-Cohort, Fase 2, multicentrische, parallel design onderzoek in patiënten met chirurgisch reseceerbare niet-kleincellige longkanker. Nederland zal alleen aan cohort 1 deelnemen.

In cohort 1 zullen patiënten geïncludeerd worden die FL-101 (200 mg) monotherapy IV krijgen toegedient op Dag 1 van een 2-weekse cyclus voor 3 cycli voorafgaande aan de chirurgische ingreep.

De screening kan tot 4 weken voorafgaande aan Dag 1 van cyclus 1 plaatsvinden. Er zullen in totaal 3 behandelingsvisites zijn, die plaats zullen vinden op Dag 1 van ieder behandelingscyclus. Een extra cyclus van de studiemedicatie kan toegediend worden indien de chirurgische ingreep uitgesteld moet worden vanwege een andere reden dan de toxiciteit van de behandeling, zoals COVID-19 gerelateerde logistieke vertraging.

De chirurgische ingreep dient niet eerder dan 6 weken na de eerste dosis onderzoeksgeneesmiddel, maar niet later dan 8 weken na de eerste dosis onderzoeksgeneesmiddel, te worden uitgevoerd. 4 weken na de chirurgische ingreep zal de eerste follow up visite (Einde van behandeling) plaatsvinden en 12 weken na de chirurgische ingreep zal de laatste follow up visite (Einde van studie) plaatsvinden.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten zullen FL-101 (200 mg) monotherapy IV krijgen toegedient op Dag 1 van een 2-weekse cyclus voor 3 cycli preoperatief.

Inschatting van belasting en risico

FL-101 is een onderzoeksgeneesmiddel en is nog niet goedgekeurd voor een indicatie, daarom is het niet gegarandeerd dat proefpersonen klinisch voordeel zullen ondervinden door deel te nemen dit klinische onderzoek. Op basis van de resultaten van de CANTOS-studie met een ander IL-1 β -blokkerend antilichaam, canakinumab, wordt echter verondersteld dat patiënten met NSCLC die FL-101 monotherapie krijgen baat hebben bij FL-101-behandeling. Niet-klinisch, klinisch en farmacodynamisch bewijs ondersteunt een mogelijk klinisch voordeel voor remming van door IL-1 β aangestuurde ontsteking en onderdrukking van antitumor-immuunresponsen bij NSCLC en andere tumortypen. Bovendien kunnen de gegevens van deze studie een indirect voordeel hebben doordat ze zullen worden gebruikt om de veiligheid en het potentiële klinische voordeel van FL-101 verder te begrijpen en te karakteriseren, en kunnen ze daarom patiënten met bepaalde soorten kanker helpen door bij te dragen aan medisch onderzoek. De resultaten van deze studie zullen naar verwachting meer inzicht verschaffen in de veiligheid, verdraagbaarheid en werkzaamheid van FL-101 als monotherapie.

Voorafgaand aan dit onderzoek is FL-101 (voorheen LY2189102) getest in 4 klinische onderzoeken met 220 gezonde vrijwilligers en patiënten met reumatroïde artritis of diabetes type 2 in doses variërend van een enkele IV-dosis van LY2189102 (0,05-5,0 mg / kg) tot meerdere (5 wekelijkse) IV doses van LY2189102 (2,5 mg / kg).

LY2189102 werd over het algemeen goed verdragen bij alle geteste doses en regimes. De meest voorkomende bijwerkingen waren hoofdpijn, misselijkheid, gastro-enteritis, rhinitis (loopneus), urineweginfectie, griep, rugpijn, hoesten, infectie van de bovenste luchtwegen, huiduitslag, huidinfectie, hypertensie, slapeloosheid en reacties op de injectieplaats of infusieplaats. De meeste tijdens de behandeling optredende bijwerkingen (TEAE's) werden niet gerelateerd of onwaarschijnlijk geacht gerelateerd te zijn aan het onderzoeksgeneesmiddel.

De potentiële last en het risico van deelname aan deze studie zullen naar verwachting niet verschillen van die van andere vergelijkbare klinische onderzoeksstudies. Er zijn in totaal 9 geplande bezoeken plus screening.

Contactpersonen

Publiek

Flame Biosciences

Union Square Drive 280
New Hope 18938
US

Wetenschappelijk

Flame Biosciences

Union Square Drive 280
New Hope 18938
US

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Voornaamste inclusie criteria Cohort 1

1. Mannelijke en vrouwelijke patiënten >18 jaar oud.
2. Voorheen onbehandelde en pathologisch bevestigde, chirurgische reseceerbare Fase IA3, IB, II of IIIA NSCLC

van squameuze of niet-squameuze histologie. Stadiëring is gebaseerd op de achtste editie van het AJCC/UICC stadiëringssysteem.

3. ≥ 1 radiologisch meetbare tumor > 2 cm in diameter, als gedefinieerd door RECIST v1.1.
4. Longfunctiecapaciteit die de voorgestelde longoperatie kan verdragen.
5. Voorgeschiedenis van roken van ≥ 10 pakjaren.
6. Ultra-sensitief C-reactief proteïne (hsCRP) spiegel ≥ 2 mg/l
7. Adequate orgaanfunctie als gedefinieerd door ALLE van de volgende:
 - Absolute neutrofielentelling $\geq 1500/\mu\text{l}$
 - Bloedplaatjes $\geq 100.000/\mu\text{l}$
 - Hemoglobine ≥ 9 g/dl
 - Aspartaataminotransferase/alanine-aminotransferase $\leq 2,5 \times$ bovenlimiet van normaal (ULN)
 - Totaal serumbilirubine $\leq 1,5 \times \text{ULN}^*$

*Patiënten met de ziekte van Gilbert: $\leq 3 \times \text{ULN}$

- Alkalische fosfatase $\leq 2,5 \times \text{ULN}$
- Internationaal genormaliseerde verhouding (INR) en geactiveerde partiële tromboplastinetijd (aPTT) $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ tenzij de patiënt therapeutische anticoagulatie gebruikt.
- Serumcreatinine $\leq 1,5 \times \text{ULN}$

OF

Creatinineklaring ≥ 30 ml/min/1,73 m² door middel van Cockcroft-Gault schatting.

De geschatte CrCl van de patiënt zal worden berekend door het lokale laboratorium (voor geschiktheiddoeleinden) met behulp van screening/baselinelengte (m), actueel gewicht (kg) en serumcreatinine:

Mannen: $\text{CrCl} = (140 - \text{leeftijd in jaren}) \times \text{gewicht (kg)} / 72 \times \text{serumcreatinine (mg/dl)}$

Vrouwen: $\text{CrCl} = (140 - \text{leeftijd in jaren}) \times \text{gewicht (kg)} \times 0,85 \div 72 \times \text{serumcreatinine (mg/dl)}$

8. Beschikbaar weefselblok voor analyse uit een naaldbiopsie (of soortgelijk monster).

- Representatieve formaline-gefixeerd paraffine-ingebed (FFPE) tumormateriaal in paraffineblokken (men geeft de voorkeur aan blokken) of ten minste 10 ongekleurde plakjes, met een bijbehorend pathologierapport, voor centraal onderzoek.
- Acceptabele monsters omvatten naald biopten voor diep tumorweefsel (minimaal 3 kernen) of excisionele, incisionele, punch- of forcepsbiopten voor cutane, subcutane of mucosale lesies.

9. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) prestatiestatus van 0 of 1.

10. Mannen moeten bereid zijn anticonceptie te gebruiken of abstinentie toe te passen evenals zich te onthouden van het doneren van sperma tijdens de behandelingsperiode en gedurende ten minste 180 dagen na de laatste dosis onderzoeksbehandeling.

11. Vrouwen kunnen deelnemen wanneer zij niet zwanger zijn, geen borstvoeding geven en ten minste 1 van de volgende condities van toepassing is:

- Geen vrouw die kinderen kan krijgen (WOCBP)
- WOCBP die bereid is de anticonceptierichtlijn te volgen tijdens de behandelingsperiode en gedurende ten minste 180 dagen na de laatste dosis onderzoeksbehandeling.

Vrouwelijke patiënten zullen worden gezien als niet vruchtbaar (geen WOCBP) als zij hetzij:

(1) postmenopauzaal zijn (gedefinieerd als ten minste 12 maanden niet ongesteld geweest zijn zonder een alternatieve medische oorzaak. Bij vrouwen < 45 jaar oud, kan een stimulerend hormoon (FSH) met hoog follikelniveau in het postmenopauzale bereik worden gebruikt om een postmenopauzale status te bevestigen bij vrouwen die geen hormonale anticonceptie of hormonale substitutietherapie gebruiken. Bij afwezigheid van amenorroe gedurende 12 maanden is een enkele FSH-meting niet voldoende.

OF

(2) een hysterectomie en/of bilaterale oöforectomie, bilaterale salpingectomie of bilaterale tubale ligatie/occlusie, ten minste 6 weken vóór screening hebben gehad

OF

(3) een congenitale of verkregen aandoening hebben die het krijgen van een kind voorkomt.

12. In staat en bereid zijn zich te houden aan in het protocol gespecificeerde vereisten en schriftelijke toestemming na ontvangst van informatie te geven.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Voornaamste exclusie criteria Cohort 1

1. Een eerdere blootstelling aan chemotherapie, radiotherapie of systemische antikankertherapie (bijv. monoklonale antilichaamtherapie) voor longkanker
2. Andere maligne tumoren dan NSCLC binnen 2 jaar voorafgaand aan Cyclus 1, Dag 1, met uitzondering van die met een verwaarloosbaar risico op metastase of overlijden en met verwacht curatief resultaat (zoals adequaat behandeld carcinoom in situ van de cervix, basale plaveiselcelhuidkanker, lokale prostaatkanker, chirurgisch behandeld met curatieve bedoeling of ductaal carcinoom in situ, chirurgisch behandeld met curatieve bedoeling) of die actieve surveillance per standaard zorgbehandeling (bijv. chronische lymfocytische leukemie Rai Fase 0, prostaatkanker met Gleason-score ≤ 6 en prostaatspecifiek antigeen [PSA] ≤ 10 mg/ml, enz.)
3. Neemt op dit moment deel of heeft deelgenomen aan een onderzoek naar een onderzoeksgeneesmiddel binnen 4 weken voorafgaand aan de eerste dosis onderzoeksbehandeling of 5 halfwaardetijden, welke daarvan langer is zonder herstel van klinisch significante toxiciteiten uit die behandeling.
4. Een van de volgende tumorlocaties/types:
 - NSCLC waarbij de superieure sulcus betrokken is
 - Grootcellige neuro-endocrine kanker
 - Sarcomatoïde tumor
5. Tumoren waarvan bekend is dat zij drivermutaties van de EGFR- of ALK-routes tot expressie brengen.
Patiënten van wie de drivermutatiestatus niet bekend is, kunnen deelnemen aan het onderzoek en hun weefsel zal na insluiting in het onderzoek worden gecontroleerd. De SAP zal beschrijven hoe de subset van patiënten die vervolgens een van de 2 drivermutaties blijken te hebben, zal worden verwerkt.
6. Voorgeschiedenis van niet-infectieuze pneumonitis /interstitiële longziekte waarvoor steroïden nodig waren of op dit moment pneumonitis /interstitiële longziekte heeft waarvoor steroïden nodig zijn.
7. Allogene weefsel- /solide orgaantransplantatie heeft ondergaan.
8. Bekende ernstige overgevoeligheid (Graad ≥ 3) voor FL-101, het werkzame bestanddeel ervan of enige andere hulpstoffen.
9. Bekende voorgeschiedenis van humaan immunodeficiëntievirus of actieve Hepatitis B- of Hepatitis C-infectie.
10. Heeft radiotherapie binnen 2 weken voor het begin van de onderzoeksbehandeling ontvangen.
11. Symptomatische herpes zoster binnen de afgelopen 30 dagen, een ernstige bacteriële infectie binnen de afgelopen 6 maanden of andere recente of voortdurende tekenen van infectie hebben gehad.
12. Een levend of verzwakt vaccin hebben ontvangen binnen 30 dagen voor de eerste dosis onderzoeksgeneesmiddel.
13. Klinisch instabiele ziekte in een orgaansysteem ondanks huidige behandeling, inclusief, maar niet beperkt tot, voortdurende of actieve infectie inclusief tuberculose, symptomatisch congestief hartfalen, instabiele angina

pectoris, hartritmestoornissen of psychiatrische ziekte/sociale situaties.
14. Gebruik van illegale drugs of excessief alcoholgebruik, gebaseerd op het oordeel van de onderzoeker.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Zal niet starten
Aantal proefpersonen:	10
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	-
Generieke naam:	-

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-11-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 15-11-2021
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

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
Ander register	2020-005602-26
EudraCT	EUCTR2020-005602-26-NL
CCMO	NL79189.100.21