

Een open label, voor het eerst in mensen, multi-center studie, om de veiligheid, verdraagbaarheid, farmacokinetiek en antitumoractiviteit van een Thorium-227 gelabeld antilichaam-chelatorconjugaat, BAY 2287411-injectie, te evalueren bij patiënten met solide tumoren waarvan bekend is dat ze mesotheline tot expressie brengen

Gepubliceerd: 10-01-2018 Laatste bijgewerkt: 12-04-2024

Het doel van deze studie is om bij patiënten met tumoren waarvan bekend is dat ze het eiwit mesotheline tot expressie te brengen, de volgende eigenschappen te evalueren van BAY2287411-injectie:- veiligheid (om de aan het studiemedicatie verbonden...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON50671

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

MSLN-TTC

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

mesotheline positieve tumorcellen bij verschillende vormen van kanker

Aandoening

mesotheline expressie solide tumoren. (epithelioid mesothelioma, sereuze ovarium carcinoma, pancreas adenocarcinoma).

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Bayer

Overige ondersteuning: Bayer Healthcare AG

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Mesotheline expressie, Solide Tumoren, Thorium-227 gemerkt antilichaam-chelator conjugaat

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire onderzoeksvariabele is de incidentie van dosis limiterende toxiciteit tijdens de eerste 6 weken van behandeling (cyclus 1) na toediening van de BAY2287411 injecties.

Secundaire uitkomstmaten

- Cmax van Thorium-227 na eenmalige dosis van cyclus 1
- Cmax van Radium-223 na eenmalige dosis van cyclus 1
- Cmax van totaalantilichaam na enkele dosis van cyclus 1
- AUC (0-42 dagen) van Radium-223 na eenmalige dosis van cyclus 1
- AUC (0-42 dagen) totaal antilichaam na enkele dosis van cyclus 1
- AUC (0-42 dagen) van Thorium-227 na een enkele dosis van cyclus 1

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

BAY 2287411 Injectie is een radioactief gelabeld biofarmaceutisch product dat gericht is tegen tumoren, en behoort tot de klasse ****Targeted Thorium Conjugates**** (TTC). TTC*s zijn een nieuwe klasse van middelen die op een unieke manier mogelijk maken om een lokaal dodelijke dosis van α -straling, door het verval van thorium-227 die α -deeltjes uitzendt, direct aan tumorcellen af te leveren. Hierbij wordt gebruik gemaakt van specifiek gerichte moleculen zoals monoklonale antilichamen (mAb).

BAY 2287411 Injectie is samengesteld uit een volledig humaan antilichaam anetumab dat gericht is tegen mesotheline (MSLN) en geconjugeerd is met het octadentaat 3,2-HOPO chelator en een radionuclide die α -deeltjes uitzendt. Het antilichaam-chelator conjugaat is radioactief gelabeld met het tetravalente ion van thorium-227 die α -deeltjes uitzendt, wat leidt tot de formatie van een stabiel complex van thorium-227 met het antilichaam-chelator conjugaat. Het werkingsmechanisme van BAY 2287411 bestaat uit de specifieke binding van het mAb aan tumorcellen met MSLN expressie, waardoor thorium-227 heel specifiek in de tumor wordt afgeleverd en daarmee resulteert in een gelokaliseerde vrijlating van een dodelijke dosis van α -straling.

MSLN wordt fysiologisch tot expressie gebracht op mesotheelcellen die het borstvlies, peritoneum en pericardium bekleden. MSLN wordt pathologisch tot expressie gebracht in een aantal solide tumoren, waaronder mesothelioom, eierstok- en alvleesklierkanker, en bepaalde typen van trippel negatieve borstkanker, cholangiocarcinoom en niet-kleincellig longkanker.

Ondanks een sterke groei in behandelopties, is het klinisch voordeel bij patiënten met MSLN-positieve tumoren beperkt gebleven en blijft de onvervulde medische behoefte bestaan voor behandelingen die langdurig klinisch voordeel bieden en de algehele overleving bij patiënten verbeteren.

BAY 2287411 Injectie wordt ontwikkeld voor patiënten met tumoren waarvan bekend is dat deze MSLN tot expressie brengen en voor patiënten die geen beschikbare behandelopties meer hebben.

Het deelonderzoek is alleen beschikbaar voor deelnemers die in aanmerking komen voor het hoofdonderzoek 18795. Het doel van dit deelonderzoek is om meer te weten te komen over hoe het Zr-89-MSLN beeldvormingsagens (BAY 2616506) toegediend in combinatie met verschillende doses van het koude antilichaam (BAY 2287409) in het lichaam wordt verspreid en hoeveel in de tumor komt. Dit helpt bij het selecteren van de dosis van het antilichaam voor de ontwikkeling van het thorium-227 gelabeld onderzoeksgeneesmiddel.

Doel van het onderzoek

Het doel van deze studie is om bij patiënten met tumoren waarvan bekend is dat ze het eiwit mesotheline tot expressie te brengen, de volgende eigenschappen te evalueren van BAY2287411-injectie:

- veiligheid (om de aan het studiemedicatie verbonden risico's te identificeren, te beoordelen, te minimaliseren en op gepaste wijze te beheren)
- verdraagbaarheid (de mate waarin bijwerkingen kunnen worden getolereerd door het lichaam)
- maximaal getolereerde dosis
- farmacokinetiek (het effect van het lichaam op het studiemedicijn)
- antitumoractiviteit
- aanbevolen dosis (om de aanbevolen dosis voor verdere klinische ontwikkeling te bepalen)

Onderzoeksopzet

Dit is een eerste-in-mens, open-label, multi-center, fase 1-onderzoek, bestaande uit 2 delen:

- een dosis-escalatiedeel, met als doel de MTD van BAY 2287411-injectie te definiëren
- een expansiedeel, met de doelstellingen om de PK te onderzoeken en de aanbevolen dosis te bepalen voor verdere klinische ontwikkeling van BAY 2287411-injectie.

Er is een deelonderzoek beschikbaar voor de deelnemers van 18795 met doelstelling meer te weten te komen over hoe het Zr-89-MSLN beeldvormingsagens (BAY 2616506) toegediend in combinatie met verschillende doses van het koude antilichaam (BAY 2287409) in het lichaam wordt verspreid en hoeveel in de tumor komt.

Onderzoeksproduct en/of interventie

BAY2287411 injectie zal worden toegediend door middel van een intraveneuze injectie op dag 1 van iedere kuur gedurende 6 weken (42 dagen). Proefpersonen zullen een startdosering toegediend krijgen van thorium-227 van 1.5 MBq met antilichaamdoseringen binnen het bereik van 10 tot 400 mg. De thorium-227 dosering zal geleidelijk verhoogd worden op een stapsgewijze manier tot aan de maximaal verdraagbare dosis of de maximaal haalbare dosis. Nadat de MTD is bepaald, wordt de dosis-expansiefase gestart om de aanbevolen dosis voor verdere klinische ontwikkeling te definiëren. Ook in het expansie deel krijgen proefpersonen op dag 1 van iedere kuur een intraveneuze BAY2287411 injectie toegediend. Na afronding van de screeningsperiode voor het hoofdonderzoek ontvangt de proefpersoon de eerste dosis van het Zr-89-MSLN beeldvormingsagens bovenop een dosis van het koude antilichaam dat niet is gelabeld met thorium-227. Dit wordt toegediend door middel van een intraveneuze injectie. De tweede dosis wordt ongeveer 6 weken later gegeven nadat de eerste behandelingscyclus met het thorium-227 is afgerond.

Inschatting van belasting en risico

Het eerste-in-mens onderzoek van BAY 2287411 Injectie zal uitgevoerd worden bij patiënten met gevorderd kwaadaardig epithelioïde mesotheliom, gevorderde recidiverende sereuze eierstokkanker of gemetastaseerd adeno-carcinoom van de alvleesklier, die geen beschikbare behandel opties meer hebben.

In het escalatiedeel is het de bedoeling om de veiligheid, verdraagbaarheid en MTD of maximale haalbare dosis van BAY 2287411-injectie te evalueren.

Na vaststelling van de maximaal haalbare dosis BAY2287411 zal de sponsor de aanbevolen dosis samen met de onderzoeker definiëren voor verdere ontwikkeling in het uitbreidingsgedeelte van het onderzoek.

Op basis van pre-klinische in vitro onderzoeken en in vivo onderzoeken met xenograft muismodellen wordt verwacht dat een therapeutisch voordeel kan worden behaald met monotherapie van tumoren die MSLN tot expressie brengen.

Alle patiënten die deelnamen aan deze studie zullen nauwlettend worden gecontroleerd op veiligheid en verdraagzaamheid met geplande visites die driemaal zullen plaatsvinden tijdens de eerste week na iedere dosering, gevolgd door wekelijkse visites tot aan de laatste visite van de behandeling.

Risico's voor de patiënten zullen worden geminimaliseerd doordat er intensieve monitoring met betrekking tot veiligheid wordt uitgevoerd en patiënten zullen alleen worden toegelaten tot het onderzoek als ze beschikbare therapeutische opties hebben uitgeput.

Intensieve monitoring zal worden uitgevoerd, vooral voor beenmergtoxiciteit (bloedbeeld), levertoxiciteit, en harttoxiciteit (QT prolongatie en LVEF) en eventuele oogheelkundige bijwerkingen.

Mannen en vrouwen die in de vruchtbare leeftijd, dienen adequate voorbehoedsmiddelen te gebruiken, beginnend vanaf voorafgaand aan de start van de studie en gedurende de loop van de studie en ten minste tot aan 6 maanden na de laatste dosering van MSLN-TTC.

Teleconferenties, waarin de veiligheid van de patiënten die deelnemen aan de studie worden besproken, en conferenties met betrekking tot de veiligheid van de dosisescalatie zullen worden georganiseerd. Tijdens deze conferenties zullen beslissingen worden gemaakt of de dosis van thorium-227 stapsgewijs zal worden verhoogd. Deze beslissingen zullen gemaakt worden op basis van een collectieve analyse van alle beschikbare veiligheids- en PK data en een zorgvuldige afweging van de voordelen tegen de risico's.

Door de kleine hoeveelheid radioactiviteit toegediend met het Zr-89-MSLN beeldvormingsagens zouden er geen blootstellingsproblemen moeten zijn voor

anderen. Echter, zodra de patient aan het hoofdonderzoek deelneemt en het thorium-227 gelabeld antilichaam krijgt, is het belangrijk dat de hygiënerichtlijnen die de patient heeft gekregen van het onderzoeksteam worden opvolgt.

Contactpersonen

Publiek

Bayer

Energieweg 1
Mijdrecht 3641 RT
NL

Wetenschappelijk

Bayer

Energieweg 1
Mijdrecht 3641 RT
NL

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)

Opnamecriteria:

6 - Een open label, voor het eerst in mensen, multi-center studie, om de veiligheid, ... 2-05-2025

- Ondertekend informed consent
- Mannelijke of vrouwelijke proefpersonen ≥ 18 jaar oud
- ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) prestatie status van 0 of 1
- Uitbehandelde patiënten met gevorderd maligne epithelioïde mesothelioom of gevorderd recidiverende sereuze eierstokkanker. Daarnaast in het expansie deel van de studie uitbehandelde patiënten met gemetastaseerd pancreas adenocarcinoma
- Beschikbaarheid van verse of eerder bewaarde tumormonsters
- Adequaate beenmerg-, lever- en nierfunctie, zoals beoordeeld aan de hand van de volgende laboratoriumvereisten (binnen 28 dagen voor aanvang van de medicamenteuze behandeling)
- Negatieve serum zwangerschapstest dient uitgevoerd te worden bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd binnen 7 dagen vóór aanvang van de toediening van het onderzoeksgeneesmiddel. Vrouwen en mannen in de vruchtbare leeftijd moeten ermee instemmen om zeer effectieve anticonceptiemethoden te gebruiken wanneer ze seksueel actief zijn.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Uitsluitingscriteria:

- Verminderde hartfunctie of klinisch significante hartaandoening
- Pericarditis (elke CTCAE-graad) of pericardiale effusie (CTCAE-graad ≥ 2)
- Linker ventriculaire ejectiefractie (LVEF) $< 50\%$ (gemeten bij screening door echocardiogram).
- Geschiedenis van anafylactische reacties op monoklonale antilichaamtherapie
- Geschiedenis van myelodysplastisch syndroom (MDS) / behandelingsgerelateerde acute myeloïde leukemie (t-AML) of met kenmerken die wijzen op MDS / AML
- Infecties van CTCAE (Common Terminology Criteria voor Adverse Events) versie 5.0 Grade 2 die niet reageren op therapie of actieve klinisch ernstige infecties van CTCAE Grade > 2 ; bestaande infectie met het humaan immunodeficiëntievirus (HIV); actieve hepatitis B-virus (HBV) of hepatitis C-virus (HCV) infectie die behandeling vereist. Patiënten met chronische HBV- of HCV-infectie komen naar keuze van de onderzoeksarts in aanmerking op voorwaarde dat de ziekte stabiel is en voldoende onder behandeling wordt behandeld
- Bekende hersen-, spinale of meningale metastasen

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	03-01-2019
Aantal proefpersonen:	18
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	N/A
Generieke naam:	niet radioactief equivalent antilichaam
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	N/A
Generieke naam:	thorium-227 gemerkt antilichaam-chelator conjugaat
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	N/A
Generieke naam:	Zr-89-MSLN beeldvormingsagens

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-01-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-04-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-11-2018
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-01-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-02-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-06-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-10-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-01-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-03-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-04-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-04-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-06-2020
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-06-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-10-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-01-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-02-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-02-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

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

EudraCT
ClinicalTrials.gov
CCMO

ID

EUCTR2017-004052-29-NL
NCT03507452
NL64302.042.17

Resultaten

Datum resultaten gemeld: 16-02-2023

Datum eerste publicatie onderzoek

01-01-1900

URL result

Type

ext

Naam

clinicaltrials.bayer.com

URL

Type

ext

Naam

clinicaltrials.gov

URL