

Een fase 1/2-onderzoek van NM21-1480 (anti-PDL-1/anti-4-1BB/anti-HSA tri-specifiek antilichaam) bij volwassen patiënten met gevorderde solide tumoren.

Gepubliceerd: 27-05-2021 Laatste bijgewerkt: 05-04-2024

Deel BPrimair: • Het bepalen van de anti-tumoractiviteit van NM21 1480 volgens RECIST 1.1 • Het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van NM21-1480 bij patiënten met gekozen gevorderde kankers die bij of bij ongeveer de aanbevolen fase 2-...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Diverse en niet plaatsgespecif. neoplasmata, maligne en niet-gespecif.
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON52041

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

NB-ND021 (NM21-1480)-101 [ICON 5013/0001]

Aandoening

- Diverse en niet plaatsgespecif. neoplasmata, maligne en niet-gespecif.

Synoniemen aandoening

Gevorderde solide tumoren, kanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Numab Therapeutics

Overige ondersteuning: Numab Therapeutics

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Gevorderde solide tumoren, NM21-1480

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Deel B

- BOR (primair eindpunt voor cohort B1-4, 6-7)
- ORR (primair eindpunt voor cohort B5)
- Incidentie en ernst van TEAE's met een specifieke gerichtheid op incidentie en ernst van irAE's
- Karakterisering van blootstellingsafhankelijke PD markers voor doelwit- en routekoppeling. Potentiële PD markers zijn opgenomen in onderstaande lijst met verkennende markers, die van toepassing is op alle delen A, A-2 en B

Secundaire uitkomstmaten

- Ziektecontrolepercentage ('disease control rate', DCR)
- DOR
- PFS
- OS
- BOR, DCR, ORR, DOR, PFS volgens iRECIST
- PK parameters

o AUCtau

o AUC (0-oneindig) (alleen eerste dosis)

o Cmax

o Cmin

o t*

o Tmax

o *z

o CL

o Vd

- Frequentie van specifieke anti-geneesmiddelantilichamen tegen NM21 1480

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

NM21-1480 is een eiwit dat zich bindt aan drie moleculen, namelijk PD-L1, 4-1BB en menselijk serumalbumine (HSA).

Men verwacht dat NM21-1480 met deze werking het immuunsysteem kan helpen bij de bestrijding van de kanker.

Doel van het onderzoek

Deel B

Primair:

- Het bepalen van de anti-tumoractiviteit van NM21 1480 volgens RECIST 1.1
- Het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van NM21-1480 bij patiënten met gekozen gevorderde kankers die bij of bij ongeveer de aanbevolen fase 2-dosis ('recommended Phase 2 dose', RP2D) worden behandeld
- Het bepalen van de RP2D
- Het bepalen van de veiligheid en werkzaamheid van NM21-1480 in combinatie met anti-PD1-therapie als standaardzorg bij patiënten met plaveiselcelkanker van hoofd en hals (cohort B5)

Secundair:

- Het verder evalueren van de preliminaire anti-tumoractiviteit van NM21-1480
- Het karakteriseren van het PK profiel van NM21-1480

- Het evalueren van de immunogeniteit van NM21-1480

Onderzoeksopzet

Dit is een first-in-human (FIH), open label, multicenter fase 1/2-dosisescalatieonderzoek met dosisuitbreidingscohorten bij specifieke tumortypen voor het beoordelen van NM21 1480 op veiligheid en immunogeniteit, voor het bepalen van de MTD en aanbevolen fase 2-dosis (RP2D), het definiëren van de farmacokinetiek (PK), het onderzoeken van de farmacodynamiek (PD) en het verkrijgen van voorlopige aanwijzingen voor de klinische activiteit bij volwassen patiënten met gekozen gevorderde solide tumoren.

NM21-1480 is een recombinant eiwit dat bestaat uit 3 gestabiliseerde antilichaam-Fv-fragmenten die zijn gericht tegen de moleculaire doelwitten geprogrammeerde dood-ligand 1 (PD-L1), 4-1BB en serumalbumine (SA). Het is ontworpen voor het vermijden van systemische 4-1BB-activering en voorkeurs-4-1BB-activering in het TME ter vermindering van de dosisbeperkende toxiciteiten (DLT) van systemisch actieve 4-1BB-agonisten.

Dit is een open-label onderzoek dat een cohortcomponent met oplopende dosis (deel A) omvat die optioneel wordt gevolgd door een aanvullend cohort (optioneel deel A-2) ter verdere karakterisering van de blootstelling/PD-responsrelatie van de verbinding ter ondersteuning van de optimale dosisbereik keuze voor verdere evaluatie bij de dosisuitbreidingscohorten bij specifieke tumortypen in deel B. Afhankelijk van de gegevens uit deel A kan met deel B worden begonnen zonder uitvoering van het optionele A2-cohort. Voor patiënten in alle cohorten zal het onderzoek bestaan uit 3 perioden: Screening (maximaal 28 dagen), behandeling (totdat er sprake is van bevestigde progressie of er wordt voldaan aan een andere reden tot beëindiging zoals omschreven in het protocol) en follow-up (maximaal 12 weken).

In deel A (en optioneel deel A-2) van het onderzoek zal NM21-1480 worden toegediend als een enkelvoudige intraveneuze (IV) infusie ongeveer elke 14 dagen voor een totaal van 2 infusies per behandelingscyclus. Een behandelingscyclus wordt dus gedefinieerd als 28 dagen (4 weken). In deel A (en optioneel deel A-2) worden responsbeoordelingen om de 8 weken uitgevoerd, dus één beoordelingscyclus wordt gedefinieerd als 8 weken. Elk dosisniveau dat in deel B (of optioneel in deel A-2) wordt onderzocht, zal lager dan of gelijk aan de MTD zijn, zoals bepaald door het oordeel van de veiligheidsbewakingscommissie ('safety monitoring committee', SMC) nadat alle in deel A opgenomen patiënten hun 28-daagse DLT-evaluatieperiode hebben afgerond. In deel B van het onderzoek zal NM21-1480 worden toegediend als een enkelvoudige intraveneuze infusie, ongeveer elke 14 of 21 dagen, afhankelijk van het desbetreffende dosisniveau. Dosisniveau(s) en overeenkomstige doseringsinterval(len) voor deel B worden bepaald op grond van het voorstel van de sponsor en het besluit van de SMC na de formele conclusie inzake de gegevens van de 28-daagse DLT-evaluatieperiode van deel A en de resulterende bepaling van de MTD, nadat voor alle in deel A opgenomen patiënten de beoordeling van de

28 dagen/het einde van de DLT-periode is afgerond. Als het optionele deel A-2 van het onderzoek wordt uitgevoerd, kan de SMC ook de resulterende gegevens ervan in overweging nemen voor de dosiskeuze voor deel B. Het dosisniveau dat door de SMC wordt gekozen voor deel B mag de in deel A bepaalde MTD nooit overschrijden. In deel B wordt een behandelingscyclus, afhankelijk van het door de SMC gekozen doseringsinterval voor een gegeven dosisniveau (d.w.z. doseringsinterval van 2 weken of 3 weken) derhalve gedefinieerd als respectievelijk 28 dagen (4 weken) of 42 dagen (6 weken). Responsbeoordelingen in deel B zullen gedurende de eerste 24 weken dat de patiënten worden behandeld elke 6 weken plaatsvinden, en na 24 weken behandeling elke 8 weken

Onderzoeksproduct en/of interventie

In deel A (en optioneel deel A-2) van het onderzoek zal NM21-1480 worden toegediend als een enkelvoudige intraveneuze (IV) infusie ongeveer elke 14 dagen voor een totaal van 2 infusies per behandelingscyclus. Een behandelingscyclus wordt dus gedefinieerd als 28 dagen (4 weken). In deel A (en optioneel deel A-2) worden responsbeoordelingen om de 8 weken uitgevoerd, dus één beoordelingscyclus wordt gedefinieerd als 8 weken. Elk dosisniveau dat in deel B (of optioneel in deel A-2) wordt onderzocht, zal lager dan of gelijk aan de MTD zijn, zoals bepaald door het oordeel van de veiligheidsbewakingscommissie ('safety monitoring committee', SMC) nadat alle in deel A opgenomen patiënten hun 28-daagse DLT-evaluatieperiode hebben afgerond. In deel B van het onderzoek zal NM21-1480 worden toegediend als een enkelvoudige intraveneuze infusie, ongeveer elke 14 of 21 dagen, afhankelijk van het desbetreffende dosisniveau. Dosisniveau(s) en overeenkomstige doseringsinterval(len) voor deel B worden bepaald op grond van het voorstel van de sponsor en het besluit van de SMC na de formele conclusie inzake de gegevens van de 28-daagse DLT-evaluatieperiode van deel A en de resulterende bepaling van de MTD, nadat voor alle in deel A opgenomen patiënten de beoordeling van de 28 dagen/het einde van de DLT-periode is afgerond. Als het optionele deel A-2 van het onderzoek wordt uitgevoerd, kan de SMC ook de resulterende gegevens ervan in overweging nemen voor de dosiskeuze voor deel B. Het dosisniveau dat door de SMC wordt gekozen voor deel B mag de in deel A bepaalde MTD nooit overschrijden. In deel B wordt een behandelingscyclus, afhankelijk van het door de SMC gekozen doseringsinterval voor een gegeven dosisniveau (d.w.z. doseringsinterval van 2 weken of 3 weken) derhalve gedefinieerd als respectievelijk 28 dagen (4 weken) of 42 dagen (6 weken). Responsbeoordelingen in deel B zullen gedurende de eerste 24 weken dat de patiënten worden behandeld elke 6 weken plaatsvinden, en na 24 weken behandeling elke 8 weken

Inschatting van belasting en risico

NM21-1480 is nog niet bij mensen onderzocht en dat is de reden waarom de bijwerkingen van dit middel nog niet bekend zijn. NM21-1480 is echter wel onderzocht bij dieren. Ook zijn andere geneesmiddelen, die op NM21-1480 lijken - zoals avelumab en atezolizumab (ook tegen PD-L1 gerichte antilichamen) - wel onderzocht bij mensen.

Op grond van onderzoeken bij mensen met andere tegen PD-L1 gerichte

antilichamen zouden de volgende ernstige bijwerkingen kunnen optreden: longproblemen (pneumonitis), leverproblemen (hepatitis), darmproblemen (colitis), problemen met hormoonproducerende klieren (bijvoorbeeld schildklierproblemen of diabetes), het hart, het zenuwstelsel en andere organen.

In bijlage D van de SIS-ICF is meer over bijwerkingen en risico's in verband met de onderzoeksactiviteiten te lezen.

Contactpersonen

Publiek

Numab Therapeutics

Einsiedlerstrasse 34
Wadenswil CH-8820
CH

Wetenschappelijk

Numab Therapeutics

Einsiedlerstrasse 34
Wadenswil CH-8820
CH

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)

Deel A en A-2 worden niet uitgevoerd in EU/EEA en daarom worden die specifieke inclusie criteria niet beschreven.

Deel B (alle cohorten): Patiënten met plaatselijk gevorderde of metastatische, niet-reseceerbare ziekte.

- Cohorten B1 en B7
 - o Patiënten met NSCLC
- Cohort B2
 - o Patiënten met HPV-geassocieerd (d.w.z. HPV+ tumor) SCC van de anus, baarmoederhals, vulva, vagina, penis of orofarynx
- Cohort B4
 - o Patiënten met recidiverend, persistent of metastatisch eierstok-, primair peritoneaal of eileidercarcinoom
- Cohort B5
 - o Patiënten met plaveiselcelkanker van hoofd en hals
- Cohort B6
 - o Patiënten met TNBC volgens de huidige richtsnoeren van de ASCO/CAP die meetbaar is volgens RECIST1.1-criteria

Deel B:

Voor cohort B1, B2, B6 (subgroep met vereiste eerdere checkpointremmertherapie) en B7: De laatste dosis van de behandeling met anti-PD-1-antilichaam moet ten minste 2 weken voorafgaand aan de toediening van de eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel zijn ontvangen. Alle cohorten (maar niet van toepassing op cohort B5): Eerdere chemotherapie moet ten minste 4 weken voorafgaand aan de toediening van de eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel zijn voltooid. Uitzonderingen: Hormoonvervangingstherapie.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Belangrijkste exclusiecriteria:

Patiënten die eerder een onmiddellijke of vertraagde overgevoeligheidsreactie of idiosyncrasie voor de hulpstoffen (raadpleeg bijlage I) van het onderzoeksproduct ['investigational product', IP]) heeft gekend of irAE's van

>=graad 3 bij een eerdere therapie met een checkpointremmer heeft ondervonden.

- Cohort B1 en B7:

- o Behandeling met PD-1-antilichaam binnen 2 weken.

- o Patiënten die, voor de behandeling van de huidige kanker, een andere behandeling hebben gekregen dan anti-PD-1 en/of chemotherapie vóór het beginnen met het onderzoeksgeneesmiddel of die niet naar CTCAE V5.0 graad 1 of beter zijn hersteld van de AE als gevolg van eerder toegediend anti-PD-1; bovendien worden patiënten met een aanhoudende AE van graad 1 of hoger van colitis, hepatitis, nefritis of pneumonitis die worden geacht gerelateerd te zijn aan eerdere anti-PD-1-therapie, uitgesloten. Sensorische neuropathie van <=graad 2, alopecia en endocriene stoornis behandeld met hormoonvervanging zijn echter aanvaardbaar.

- Cohort B2:

- o Patiënten die, voor de behandeling van de huidige kanker, een andere behandeling hebben gekregen dan anti-PD-1 of een op platina gebaseerd chemotherapieregime, door de huidige behandelingsrichtsnoeren van het National Comprehensive Cancer Network (NCCN) aanbevolen als eerstelijns- of tweedelijnsbehandeling, of die niet naar CTCAE V5.0 graad 1 of beter zijn hersteld van de AE als gevolg van eerste- of tweedelijnsbehandeling; bovendien worden patiënten met een aanhoudende AE van graad 1 of hoger van colitis, hepatitis, nefritis of pneumonitis die worden geacht gerelateerd te zijn aan eerdere anti-PD-1-therapie, uitgesloten. Sensorische neuropathie van <=graad 2, alopecia en endocriene stoornissen behandeld met hormoonvervanging zijn echter aanvaardbaar.

Cohort B4:

- o Patiënten die eerdere therapie hebben gekregen met anti-PD-1-, anti-PD-L-, anti-4-1-BB- of anti-CTLA-4-antilichamen of een ander antilichaam of geneesmiddel dat specifiek is gericht op T-celcostimulatie of immuuncheckpointroutes.

- o Patiënten die eerdere chemotherapie hebben gekregen voor een buik- of bekentumor, behalve voor de behandeling van eierstok-, eileider- of primaire peritoneale kanker binnen de afgelopen 3 jaar; patiënten mogen eerdere adjuvante chemotherapie en radiotherapie hebben gekregen voor gelokaliseerde borstkanker, mits deze meer dan 2 jaar voorafgaand aan het geven van toestemming voor dit onderzoek werd voltooid, en de patiënt vrij van recidief of metastasering blijft en hormoonbehandeling is stopgezet; patiënten die eerdere radiotherapie hebben gekregen voor een gedeelte van de buikholte of bekken- of borstholte binnen de afgelopen 3 jaar zijn uitgesloten; eerdere bestraling voor gelokaliseerde kanker van hoofd en hals of huid is toegestaan, mits deze meer dan 3 jaar voorafgaand aan het geven van toestemming voor dit onderzoek werd voltooid, en de patiënt vrij van recidief of metastasering blijft.

Cohort B5

o Patiënten die in het verleden behandeld zijn met systemische geneesmiddelen.

Cohort B6

o Voor patiënten in de subgroep waarbij eerdere therapie met een checkpointremmer vereist is:

* Behandeling met PD-1-antilichaam binnen 2 weken voorafgaand aan de eerste dosis onderzoeksgeneesmiddel

* Behandeling met PD-L1-antilichaam binnen 5 halfwaardetijden voorafgaand aan de eerste dosis onderzoeksgeneesmiddel

* Patiënt die niet vanaf de AE is hersteld tot CTCAE V5.0 graad 1 of beter als gevolg van eerder toegediend anti-PD-1 of anti-PD-1-antilichaam; bovendien wordt een patiënt met aanhoudende AE van graad 1 of hoger van colitis, hepatitis, nefritis of pneumonitis die wordt geacht verband te houden met eerdere anti-PD1- of anti-PD-L1-therapie uitgesloten. Sensorische neuropathie ≤graad 2, alopecia en endocriene stoornis behandeld met hormoonvervanging zijn echter aanvaardbaar

* Eerdere behandeling met anti-CTLA-4- of anti-4-1BB-antilichaam of een geneesmiddel dat specifiek is gericht op T-celcostimulatie of immuuncheckpointroutes buiten de PD-1/PD-L1-route

o Voor patiënten in de subgroep waarbij eerdere therapie met een checkpointremmer is verboden

* Patiënten die eerdere therapie hebben gekregen met anti-PD-1-, anti-PD-L1-, anti-4-1BB- of anti-CTLA 4-antilichamen of een ander antilichaam of geneesmiddel dat specifiek is gericht op T-celcostimulatie of immuuncheckpointroutes

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Zal niet starten

Aantal proefpersonen: 20
Type: Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: NM21-1480
Generieke naam: NM21-1480

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 27-05-2021
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 26-10-2021
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 04-01-2022
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 24-03-2022
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

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	EUCTR2021-000441-41-NL
ClinicalTrials.gov	NCT04442126
CCMO	NL77592.056.21