

Een Fase I klinische studie, first-in-human, multicenter, open-label, dosisesescalatie gevolgd door een expansiefase, van KBA1412 gegeven als monotherapie of in combinatie met pembrolizumab bij volwassenen met gevorderde solide kwaadaardige tumoren

Gepubliceerd: 01-06-2022 Laatste bijgewerkt: 07-06-2024

DOSISESCALATIEFASE DEEL A: Primaire doelstellingen • Bepalen van de veiligheid en verdraagbaarheid van KBA1412 wanneer het als monotherapie wordt toegediend. • Bepalen van de maximaal verdraagbare dosis (MTD) en/of de aanbevolen dosis voor fase II (...)

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

Samenvatting

ID

NL-OMON53468

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Studie van KBA1412 bij volwassenen met gevorderde solide kwaadaardige tumor

Aandoening

- Hematopoëtische neoplasmata (excl. leukemieën en lymfomen)

Synoniemen aandoening

melanoom, Solide tumoren

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Kling Biotherapeutics B.V.

Overige ondersteuning: Kling Biotherapeutics B.V.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Gevorderde Solide Kwaadaardige Tumoren, Monotherapie, Pembrolizumab

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Dosisescalatiefase: Deel A en mini-dosisescalatie deel C:

Primair eindpunt:

- Om de DLT*s te bepalen.
- Om de MTD en/of RP2D van monotherapie met KBA1412 en KBA1412 plus pembrolizumab te bepalen

Expansiefase: Deel B en C:

Primair eindpunt:

- Om de veiligheid en verdraagbaarheid te bepalen aan de hand van de secundaire veiligheidsresultaatmetingen: Incidentie, aard en ernst van bijwerkingen; veranderingen in de bevindingen van lichamelijke onderzoeken, laboratoriumtestresultaten, en vitale functies na verloop van tijd.
- Om de MTD en/of RP2D van monotherapie met KBA1412 en KBA1412 plus

pembrolizumab te bepalen. • Om de objectieve response rate (ORR) te evalueren in elk van de cohorten die iRECIST gebruiken.

Dosisescalatiefase: Deel A en mini-dosisescalatie deel C:

Tijdstip van evaluatie:

- bij voltooiing van DLT-observatie periode

Expansiefase: Deel B en C:

Tijdstip van evaluatie:

- bij voltooiing van cyclus 8

Secundaire uitkomstmaten

Dosisescalatiefase: Deel A en mini-dosisescalatie deel C:

Secundair eindpunt:

- Om het serum PK-profiel van KBA1412 monotherapie en KBA1412 plus pembrolizumab te bepalen.
- Om de incidentie van vorming van antilichamen voor KBA1412 monotherapie en KBA1412 plus pembrolizumab te bepalen.
- Om de objectieve response rate (ORR) te bepalen in elk van de cohorten die iRECIST gebruiken.

Expansiefase: Deel B en C:

Secundair eindpunt:

- Om het serum PK-profiel van KBA1412 monotherapie en KBA1412 plus pembrolizumab te bepalen.

- Om de incidentie van vorming van antilichamen voor KBA1412 monotherapie en KBA1412 plus pembrolizumab te bepalen.

Tijdstip van evaluatie:

- bij voltooiing van de behandeling van de laatste patiënt in deel A (patiënten van deel C mini-dosisescalatie gaan door naar dosisexpansie)

Expansiefase: Deel B en C:

Tijdstip van evaluatie:

- bij voltooiing van de behandeling van de laatste patiënt in deel B en deel C

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Het wordt al lang beschreven dat patiënten die lijden aan kanker, vooral degenen die een succesvolle behandeling ondergaan, antilichamen kunnen ontwikkelen die zich specifiek aan kankercellen binden. Van het B-cel-repertoire van een patiënt met melanoom met remissie op lange termijn werd een B-cel-kloon geïsoleerd die sterke reactiviteit toonde met diverse huidkankercellijnen (inclusief autologe tumor van de patiënt).

KBA1412 is een volledig humaan, van de patiënt afgeleid, monoclonaal antilichaam.

KBA1412 wordt momenteel ontwikkeld voor de behandeling van solide tumoren, en bij daaropvolgende ontwikkeling zal B-cel acute lymfatische leukemie (B-ALL) worden overwogen. Preklinische gegevens suggereren dat KBA1412 gecombineerd met checkpointremmers aanvullend therapeutisch voordeel bieden en derhalve zal ook deze combinatie in klinische onderzoeken worden onderzocht.

Doel van het onderzoek

DOSISESCALATIEFASE

DEEL A:

Primaire doelstellingen

- Bepalen van de veiligheid en verdraagbaarheid van KBA1412 wanneer het als monotherapie wordt toegediend.
- Bepalen van de maximaal verdraagbare dosis (MTD) en/of de aanbevolen dosis voor fase II (RP2D) van KBA1412 wanneer het als monotherapie wordt toegediend.

Secundaire doelstellingen:

- Onderzoeken van de farmacokinetische (FK) eigenschappen van KBA1412.
- Onderzoeken van de incidentie van de vorming van anti-geneesmiddel antilichamen (ADA) tegen KBA1412.
- Onderzoeken van de farmacokinetische (FK) eigenschappen van KBA1412.
- Beoordelen van de werkzaamheid van KBA1412.

EXPANSIEFASE:

DEEL B en C:

Primaire doelstellingen

- Bepalen van de veiligheid en verdraagbaarheid van KBA1412 wanneer het als monotherapie wordt toegediend (Deel B) of in combinatie met pembrolizumab (Deel C).
- Bepalen van de MTD en/of RP2D van KBA1412 wanneer het als monotherapie wordt toegediend (Deel B) of in combinatie met pembrolizumab (Deel C).
- Evalueren van de werkzaamheid van KBA1412 bij de MTD en/of RP2D als monotherapie (Deel B) of in combinatie met pembrolizumab (Deel C).

Secundaire doelstellingen:

- Onderzoeken van de FK-eigenschappen van KBA1412 wanneer het als monotherapie wordt toegediend (Deel B) of in combinatie met pembrolizumab (Deel C).
- Onderzoeken van de incidentie van vorming van ADA tegen KBA1412 wanneer het als monotherapie wordt toegediend (Deel B) of in combinatie met pembrolizumab (Deel C).
- Onderzoeken van de farmacodynamische eigenschappen van KBA1412 wanneer het als monotherapie wordt toegediend (Deel B) of in combinatie met pembrolizumab (Deel C).

Onderzoeksopzet

KBA1412-101 is een Fase I, first-in-human, multicenter, open-label klinisch onderzoek in volwassenen met gevorderde solide kwaadaardige tumoren.

Dit onderzoek karakteriseert de veiligheid, verdraagbaarheid, FK en biologische activiteit (farmacodynamiek) van KBA1412 wanneer het als monotherapie wordt toegediend of in combinatie met pembrolizumab.

Het onderzoek bestaat uit drie delen - het onderzoek begint met de KBA1412-monotherapie dosisesescalatie Deel A en zodra de MTD en/of RP2D is vastgesteld, gaat het onderzoek over tot de gelijktijdige uitvoering van Deel B (expansiefase van de monotherapie) en Deel C (combinatietherapie met

pembrolizumab mini-dosisescalatie vanaf de gemodificeerde MTD [MTD-1] gevolgd door expansiefase).

DEEL A

Deel A - Monotherapie-dosisescalatiefase

Deel A, de KBA1412 monotherapie-dosisescalatiefase (toediening elke 3 weken [Q3W]) omvat ongeveer 36 patiënten met solide tumoren. Alle cohorten zullen uit 3 patiënten bestaan.

De dosisescalatie wordt uitgevoerd om de MTD van KBA1412 te bepalen. Deel A omvat 6 geplande dosisniveaus voor KBA1412 te beginnen met 0,1 mg/kg.

De dosisescalatie stopt wanneer de MTD is bereikt.

DEEL B

Deel B - Expansiefase bij monotherapie

Deel B beoordeelt de RP2D monotherapiedosis van KBA1412 (Q3W-dosering) basis van de veiligheids-, biomarker- en FK-profielen die zijn waargenomen gedurende de dosisescalatiefase (Deel A) van het onderzoek naar een breder scala van tumortypes. Deel B omvat ongeveer 35 patiënten. Dit deel zal in eerste instantie bestaan uit 4 cohorten van 5 patiënten met de volgende tumortypes: melanoom; eierstokkanker; maagkanker; colorectale kanker.

DEEL C

Deel C - Mini-dosisescalatiefase bij combinatietherapie

Deel C omvat een mini-dosisescalatiefase van de combinatietherapie (Q3W-dosering KBA1412 met pembrolizumab) gevolgd door een expansiefase in een breder scala van tumortypes. Deel C omvat ongeveer 35 patiënten. Dit deel zal in eerste instantie bestaan uit 4 cohorten van 5 patiënten met de volgende tumortypes: melanoom; eierstokkanker; maagkanker; colorectale kanker.

De dosisescalatie vindt plaats met als doel het bepalen van een MTD en/of RP2D voor de combinatietherapie.

Deel C - Expansiefase bij combinatietherapie

Voor de expansiefase van Deel C is de dosis de RP2D die is vastgesteld door de veiligheids-, biomarker- en FK-profielen die zijn waargenomen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Het IMP wordt beheerd

Inschatting van belasting en risico

KBA1412 is in fase 1 van klinische ontwikkeling. Er zijn geen gegevens beschikbaar over het veiligheidsprofiel van dit middel in mensen. KBA1412 is momenteel niet goedgekeurd voor de behandeling van menselijke ziekten.

ANDERE MOGELIJKE RISICO'S VERBONDEN AAN DE STUDIEPROCEDURES DIE GEEN VERBAND

HOUDEN MET DE ONDERZOEKSGENEESMIDDELEN

Bloedmonsters

De afname van bloedmonsters kan pijn, bloedingen, plaatselijke bloeditstorting of trombose veroorzaken.

De risico's van deze infuusnaald zijn infecties, bloeding en licht ongemak en blauwe plekken op de prikplaats.

CT/MRI-scans

Tijdens een CT-scan wordt u blootgesteld aan straling. De extra straling valt binnen de normen die in ons land gelden voor dit soort extra stralingsbelasting. Het is zeer onwaarschijnlijk dat een CT-scan problemen veroorzaakt.

Bij sommige CT-scans moet u een injectie met contrastvloeistof krijgen. Er bestaat een klein risico op een allergische reactie op het contrastmiddel. Deze reactie kan mild (jeuk, huiduitslag, misselijkheid) of ernstig (ademhalingsmoeilijkheden of shock) zijn.

Er kunnen ook MRI-scans van de hersenen en andere gebieden worden gemaakt, indien van toepassing. Een MRI-scanner zendt geen straling uit, maar het is wel een krachtige magneet. Daarom kunt u geen MRI-scan ondergaan als u een elektronisch implantaat hebt (bv. een pacemaker, hoorapparaat, zenuwstimulator, enz.) of als u metalen of magnetische implantaten hebt (bv. huidvergrotingen, bloedvatklemmen, stents).

Tot slot kunt u last krijgen van claustrofobie in een MRI-scanner, omdat u ongeveer 20 minuten stil moet liggen in een nauwe ruimte.

Neem contact op met de onderzoeksarts als u hierover vragen hebt.

Botscan

Er zal een radioactief beeldvormend middel (radioactief betekent dat het straling of energiestralen of deeltjes uitzendt) in uw aders worden geïnjecteerd. De injectie zal uitsluitend worden uitgevoerd door een bevoegd en opgeleid persoon en met de juiste veiligheidsmaatregelen om blootstelling aan straling tijdens de injectie tot een minimum te beperken. De hoeveelheid radioactief beeldvormingsmiddel die voor de procedure in uw ader wordt geïnjecteerd, is zeer klein en het risico is minimaal.

ECG

Tijdens een ecg kan uw huid reageren op de elektroden (zuignapjes) die op uw borstkas worden geplaatst. Deze irritatie verdwijnt meestal onmiddellijk nadat de elektroden zijn verwijderd.

MUGA/ECHO

Bij een MUGA-scan van het hart worden radioactieve deeltjes ingespoten in een vloeistof die zich aan de rode bloedcellen hecht. Op deze manier wordt de werking van het hart in beeld gebracht. Bij een echocardiografie van het hart

wordt gebruik gemaakt van ultrasone golven in plaats van radioactieve stoffen.

Biopsieën

In het algemeen kan een biopsie name pijn, zwelling, bloeding en/of infectie veroorzaken op de plaats waar de biopsienaald door uw huid werd geprikt. Het is ook mogelijk dat door deze ingreep cellen van de tumor in de omliggende weefsels (weefsels die in contact komen met de biopsienaald) terechtkomen. Dit betekent dat de tumor zich naar dat specifieke gebied kan verspreiden.

Contactpersonen

Publiek

Kling Biotherapeutics B.V.

Meibergdreef 59 Meibergdreef 59
Amsterdam 1105 BA
NL

Wetenschappelijk

Kling Biotherapeutics B.V.

Meibergdreef 59 Meibergdreef 59
Amsterdam 1105 BA
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)

- Mannelijke of Vrouwelijke patiënten vanaf 18 jaar met histologisch en/of cytologisch bewezen lokale geavanceerde of metastatische solide tumoren die refractair zijn voor standaardtherapie of voor wie er geen standaardtherapie beschikbaar is.
- Voor Deel B en C worden de tumortypes in eerste instantie beperkt tot melanoom, ovariumkanker, maagkanker en colorectale kanker. Dit kan worden uitgebreid tot andere tumortypes zoals bepaald door het de SRC.
- Voor Deel B en C moeten patiënten voor wie anti*PD*1 of anti*geprogrammeerde celdood ligand 1 (anti*PD*L1) de standaardbehandeling is, moeten vooruitgang hebben geboekt met deze therapieën voordat ze in aanmerking komen voor deel B en C. Patiënten mogen niet meer dan één behandeling op basis van anti*PD*1 of anti*PD*L1 hebben gehad.
- Ziekte toegankelijk voor kernnaaldbiopsie zowel voor als na de behandeling met KBA1412.

Biopsies zullen verplicht zijn afhankelijk van de haalbaarheid van het verkrijgen van weefsel.

- Meetbare ziekte wordt gedefinieerd als: Ten minste 1 laesie van ≥ 10 mm in de langste diameter voor een niet-lymfeklier, of ≥ 15 mm in de korte-as diameter voor een lymfeklier die serieel meetbaar is volgens de Response Evaluation Criteria in Solid Tumors for immunotherapy (iRECIST) met behulp van computertomografie/magnetische resonantiebeeldvorming (CT/MRI) en die niet zal worden gebruikt voor gepaarde biopsieën tijdens het onderzoek.
- Prestatiestatus van de Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG PS) van 0-1.
- Adequate hematologische functie zoals gedefinieerd door:
 - Absoluut aantal neutrofielen $\geq 1500/\mu\text{L}$.
 - Bloedplaatjestelling $\geq 175.000/\mu\text{L}$.
 - Hemoglobine $\geq 9,0$ g/dL (transfusie- en groeifactoronafhankelijk).
 - Protrombinetijd/internationale genormaliseerde ratio (PT/INR) en partiële tromboplastinetijd (PTT) $\leq 1,5 \times$ de bovengrens van de normaalwaarden (ULN).

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Voorgeschiedenis van ernstige overgevoeligheds-reacties op andere monoklonale antilichamen.
- Eerdere behandeling met:
 - Chemotherapie, therapie met kleine moleculen tegen kanker of onderzoeksgeneesmiddel of apparatuur binnen de 14 dagen of 5 halfwaardetijden (afhankelijk van welke het langst is) vóór de toediening van de onderzoeksbehandeling.
 - Biologische middelen (waaronder monoklonale antilichamen) binnen de 28 dagen

voorafgaand aan de toediening van de onderzoeksbehandeling.

- Bestraling binnen de 14 dagen voor de toediening van de onderzoeksbehandeling.
- Behandeling met nitrosourea's of mitomycine C vereist een washoutperiode van 42 dagen voorafgaand aan de toediening van de onderzoeksbehandeling.
- Anti-CD40 antilichaam of met FMS-achtige tyrosinekinase 3 ligand (FLT3L).
- KBA1412.

- zware operatie of ernstig traumatisch letsel binnen 4 weken voor toediening van de onderzoeks-behandeling.

- Met uitzondering van de primaire tumor die tot deelname aan dit onderzoek leidde, elke andere actieve maligniteiten (met uitzondering van definitief behandeld melanoom in situ, basaal- of plaveiselcelcarcinoom van de huid, of carcinoma in situ van de blaas of baarmoederhals) binnen de 24 maanden voorafgaand aan de toediening van de onderzoeksbehandeling.

- Primaire maligniteit van het centrale zenuwstelsel (CNS).

Patiënten met stabiele CNS-metastasen na radiotherapie en die geen corticosteroïden meer krijgen voorafgaand aan de toediening van de onderzoeksbehandeling, kunnen in aanmerking komen voor dit onderzoek.

- Gebruik van immunosuppressieve medicatie binnen 4 weken of systemische corticosteroïden in dosissen van meer dan 10 mg/dag (prednisone-equivalent) binnen de 2 weken voorafgaand aan de toediening van de onderzoeksbehandeling.

- Actieve auto-immuunziekte waarvoor systemische behandeling nodig was binnen de 2 jaar voorafgaand aan de toediening van de onderzoeksbehandeling.

- Klinisch significante cardiovasculaire ziekte, bijv. cerebraal vasculair accident/beroerte of myocardinfarct, binnen de 6 maanden voorafgaand aan de toediening van de onderzoeksbehandeling, instabiele angina, congestief hartfalen (New York Heart Association [NYHA] klasse $\geq$ III), of instabiele hartritmestoornissen die medicatie vereisen.

- Voorgeschiedenis van een ernstige bloeding (waarvoor een bloedtransfusie van >2 eenheden nodig was) die geen verband houdt met een tumor binnen de 12 maanden voorafgaand aan de toediening van de onderzoeksbehandeling.

- Voorgeschiedenis van klinisch significante stollings- of trombocytenaandoening of een geschiedenis van refractaire trombocytentransfusies binnen de 12 maanden voorafgaand aan de toediening van de onderzoeksbehandeling.

- Ontvangt of vereist antistollingstherapie of geneesmiddelen of kruidensupplementen die van invloed zijn op de bloedplaatjesfunctie, met uitzondering van laaggedoseerde antistollings-medicijnen die worden gebruikt om de doorgankelijkheid van een centrale intraveneuze katheter te handhaven.

Patiënten enrolment is toegestaan 2 weken na stopzetting van het gebruik van antistollingstherapie of antistollingsmedicatie.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestart

(Verwachte) startdatum: 07-09-2022

Aantal proefpersonen: 22

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Registratie: Geen registratie

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: Not Applicable

Generieke naam: Not Applicable

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 01-06-2022

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 19-10-2022

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 26-10-2022

Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 30-11-2022
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 06-01-2023
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 08-02-2023
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 13-05-2023
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 21-06-2023
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 28-03-2024

Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 15-04-2024
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 30-04-2024
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 31-05-2024
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

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

EUCTR2021-006869-38-NL

NCT05501821

NL80712.058.22