

Een voor het eerst bij mensen (first-in-human, FIH) onderzoek naar IDRX-42 bij deelnemers met gemetastaseerde en/of niet-reseceerbare gastro-intestinale stromale tumoren (GIST)

Gepubliceerd: 18-01-2023 Laatste bijgewerkt: 30-11-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-514930-19-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Dit onderzoek heeft als doel het beoordelen van IDRX-42 toegediend aan deelnemers met gemetastaseerde en/of chirurgisch niet-...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Maagdarmselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON53904

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

StrateGIST 1

Aandoening

- Maagdarmselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

gastro-intestinale stromale tumoren, kanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: IDRX, Inc.

Overige ondersteuning: Industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: GIST, IDRX, IDRX-42, StrateGIST

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Fase 1b (verkennende cohorten)

Primair:

Veiligheid:

- Het verder kenmerken van de veiligheid en verdraagbaarheid van IDRX-42 bij deelnemers met gemetastaseerde en/of chirurgisch niet-reseceerbare GIST

Werkzaamheid:

- Het beoordelen van de antitumoractiviteit van IDRX-42 bij deelnemers met gemetastaseerde en/of chirurgisch niet-reseceerbare GIST

Secundaire uitkomstmaten

Secundair:

- Het verder beoordelen van de voorlopige antitumoractiviteit van IDRX-42 bij deelnemers met gemetastaseerde en/of chirurgisch niet-reseceerbare GIST
- Het kenmerken van het FK-profiel van IDRX-42 bij deelnemers met gemetastaseerde en/of chirurgisch niet-reseceerbare GIST

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

2 - Een voor het eerst bij mensen (first-in-human, FIH) onderzoek naar IDRX-42 bij d ... 22-06-2025

Er is een hoge onvervulde medische behoefte aan doeltreffende behandelingen voor patiënten met imatinib- en andere tyrosinekinaseremmer-resistente GIST, gedreven door mutatievarianten die niet onder controle worden gebracht met beschikbare behandelingen. IDRX-42 is zeer actief tegen KIT-mutaties in exonen 11, 13 en 17, met een hoge kinaseselectiviteit en uitstekende metabolische stabiliteit, doorlaatbaarheid en oplosbaarheid.

IDRX-42 (voorheen M4205, substantiecode MSC2700000A) is een krachtige, zeer selectieve, oraal toegediende tyrosinekinaseremmer met een kleine molecuul, gericht op ziektespecifieke oncogene drivers en een reeks klinisch relevante resistentiemutaties van KIT. IDRX-42 wordt beoordeeld als behandeling voor patiënten met gemetastaseerde en/of chirurgisch niet-reseceerbare GIST na het falen van ten minste eerdere behandeling met imatinib. In preklinische onderzoeken naar IDRX-42 in GIST xenograftmodellen waarin mutaties in exon 11 tot expressie komen, toonde IDRX-42 superieure antitumoractiviteit in vergelijking met imatinib. In xenograftmodellen waarin secundaire resistentiemutaties tot expressie komen in KIT exon 13, resulteerde behandeling met IDRX-42 in sterke en dosisafhankelijke antitumoractiviteit, vergelijkbaar met de tweedelijns standaardzorg sunitinib.

Soortgelijke resultaten werden waargenomen in een xenograftmodel waarin secundaire resistentiemutaties tot expressie komen in KIT exon 17.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-514930-19-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Dit onderzoek heeft als doel het beoordelen van IDRX-42 toegediend aan deelnemers met gemetastaseerde en/of chirurgisch niet-reseceerbare GIST.

Onderzoeksopzet

Dit is een fase 1/1b, open-label, FIH-onderzoek bij deelnemers met gemetastaseerde en/of chirurgisch niet-reseceerbare GIST. Het onderzoek naar IDRX-42 zal worden uitgevoerd bij deelnemers na het falen van ten minste eerdere behandeling met imatinib in dosisverhoging en -bevestiging (fase 1) en cohorten 1, 2 en 4 (fase 1b). Deelnemers die behandelingsnaïef zijn (eerstelijnsbehandeling) en behandeling volgens de zorgstandaard (standard of care, SOC) weigeren of daarvoor niet geschikt zijn, worden behandeld onder cohort 3 (fase 1b). Dosisverhoging tussen de doses volgens de aangepaste Fibonacci-opzet wordt uitgevoerd om DLT*s te beoordelen en de MTD en/of RP1bD(*s) te bepalen. Cohorten voor het verkennen van deelnemers met verschillende eerdere behandelingslijnen aan de RP1bD(*s) worden toegevoegd in fase 1b om het voorlopige antitumoreffect van IDRX-42 te beoordelen en het veiligheidsprofiel verder te karakteriseren.

Fase 1 dosisverhoging

IDRX-42 dosisverhoging zal een standaard 3 + 3-opzet gebruiken. De startdosis (dosisniveau [dose level, DL]1) is 120 mg q.d. IDRX-42-capsules. Maximaal 6 deelnemers worden ingeschreven op DL1. Meer dan 3 deelnemers kunnen worden ingeschreven om ervoor te zorgen dat er minstens 3 DLT-evalueerbare deelnemers beschikbaar zijn voor analyse. Als geen van de eerste 3 evalueerbare deelnemers een DLT ervaart tijdens de eerste cyclus (28 dagen), kunnen maximaal 6 deelnemers worden ingeschreven in het volgende DL.

Als 1 DLT wordt waargenomen bij een DL, worden er maximaal 3 extra deelnemers (in totaal 6 per DL) behandeld op hetzelfde DL. Als er geen extra DLT*s worden waargenomen, kunnen deelnemers worden ingeschreven voor het volgende DL. Als er 2 of meer DLT*s worden waargenomen bij een DL, dan wordt de MTD gedefinieerd als het eerder onderzochte DL. Zie hoofdstuk 6.1.1 van het protocol voor voorgestelde DL*s voor dosisverhoging van IDRX-42. Aanvullende DL*s en cohorten kunnen worden toegevoegd, afhankelijk van nieuwe veiligheidsgegevens. Tijdens het dosisverhogingsgedeelte van het onderzoek kunnen geselecteerde DL*s aangevuld worden met extra deelnemers om extra gegevens over veiligheid, farmacodynamiek en respons te verkrijgen zodra de beoordelingscommissie voor veiligheid (Safety Review Committee, SRC) heeft vastgesteld dat de dosis veilig is. Elke aanvulling van geselecteerde cohorten vereist goedkeuring van de medische monitor en er zullen in totaal niet meer dan 12 deelnemers worden ingeschreven in een cohort. Op basis van de beoordeling van de klinische gegevens en FK-profielen van IDRX-42, kunnen alternatieve schema*s worden verkend, waaronder tweemaal daagse (b.i.d.) dosering.

Verdere beschrijving van de DLT-evaluatieperiode inclusief DLT-definities is te vinden in hoofdstuk 6.1.1.2.

Bij afwezigheid van een MTD wordt een maximale geplande dosis vastgesteld. In deze studie wordt een SRC gebruikt, die alle beschikbare veiligheidsinformatie zal beoordelen. De SRC is verantwoordelijk voor beslissingen over dosisverhoging, waaronder of een wachtperiode vereist is voor alle deelnemers die in een nieuw cohort zijn ingeschreven, of extra deelnemers moeten worden ingeschreven op een bepaald dosisniveau (wat zou resulteren in > 6 deelnemers), of dat tussenliggende of extra dosisniveaus moeten worden beoordeeld. De SRC zal bestaan uit hoofdonderzoekers, de sponsor en medische vertegenwoordigers van gecontracteerde onderzoeksorganisaties.

Fase 1 dosisbevestiging

Er kunnen extra deelnemers (maximaal ongeveer 30 in totaal) worden toegevoegd op geselecteerde DL*s om aanvullende veiligheids-, farmacodynamische en responsgegevens te verkrijgen.

De selectie van het/de DL(*s) voor verder onderzoek wordt geleid door beschikbare gegevens over veiligheid, FK, farmacodynamiek en antitumoractiviteit van deelnemers.

De RP1bD(*s) wordt/worden gekozen op basis van een holistische beoordeling door de SRC van de gegevens over veiligheid, antitumoractiviteit, FK en farmacodynamiek van fase 1-deelnemers.

Fase 1b verkennende cohorten

Na bepaling van RP1D(*s) in het fase 1-deel van de studie kan fase 1b beginnen met het beoordelen van de RP1bD(*s) van IDRX-42 bij deelnemers met GIST. Voor fase 1b van de studie wordt gepland om de voorlopige antitumoractiviteit, veiligheid en verdraagbaarheid van IDRX-42 verder te beoordelen en het FK- en farmacodynamisch profiel van IDRX-42 te karakteriseren bij deelnemers met gemetastaseerde en/of niet-reseceerbare GIST. Inschrijving in 4 verkennende cohorten kan gelijktijdig plaatsvinden voor elk van de volgende deelnemerspopulaties. Als twee doses worden verkend in fase 1b, kan randomisatie van 1:1 worden gebruikt om de dosis binnen elk cohort toe te wijzen:

Cohort 1: Gemetastaseerde en/of operatief niet-reseceerbare GIST-deelnemers die progressie hebben vertoond met alleen imatinib (tweedelijnsbehandeling) en andere behandelingen volgens de zorgstandaard (standard of care, SOC) hebben geweigerd of daar niet geschikt voor zijn

Cohort 2: Gemetastaseerde en/of operatief niet-reseceerbare GIST-deelnemers die progressie hebben vertoond op zowel imatinib als sunitinib (derdelijnsbehandeling) of progressie hebben vertoond op imatinib, sunitinib en een bijkomend middel (d.w.z. regorafenib of ripretinib) (vierdelijnsbehandeling), of progressie bij imatinib, sunitinib, regorafenib en ripretinib (vijfdelijnsbehandeling of hoger)

Cohort 3 Alleen van toepassing in de VS, het VK, China en Zuid-Korea: Gemetastaseerde en/of operatief niet-reseceerbare GIST-deelnemers die behandelingsnaïef zijn (eerstelijnsbehandeling) en andere behandeling volgens de zorgstandaard (SOC) weigeren of daar niet geschikt voor zijn

Cohort 4: Deelnemers die voldoen aan dezelfde criteria als voor cohort 2 (derdelijns of hoger) en ook eerdere behandeling hebben gehad met studiemiddelen (NB003 of THE-630 of een behandelingslijn met bezuclastinib in combinatie met sunitinib

IDRX-42 wordt toegediend tot ziekteprogressie, onaanvaardbare toxiciteit, overlijden, intrekking van toestemming door de deelnemer, beslissing van de onderzoeker om de behandeling stop te zetten, beslissing van de sponsor om de studie te beëindigen of andere in het protocol gespecificeerde reden voor stopzetting van de studiebehandeling.

Aanbevolen richtlijnen voor dosisaanpassing

Richtlijnen voor dosisaanpassing voor IDRX-42-gerelateerde toxiciteit zijn samengevat in tabel 6 in het protocol. Afwijking van deze richtlijnen moet worden besproken met de medische monitor van het onderzoek.

Responsbeoordelingen

Het primaire eindpunt voor werkzaamheidsbeoordeling in fase 1 is ORR, bepaald a.d.h.v. beoordelingen van respons door de onderzoeker volgens de mRECIST v1.1 responscriteria (Demetri 2013) op basis van beeldvormingsscan's, uitgevoerd op de tijdstippen beschreven in het schema van beoordelingen (tabel 1).

Aanvullende eindpunten voor de werkzaamheidsbeoordeling in fase 1 omvatten PFS, TTR en DOR. Het primaire eindpunt voor werkzaamheid in fase 1 is ORR, bepaald a.d.h.v. beoordelingen van respons door onafhankelijke beoordeling volgens de

mRECIST v1.1 criteria (Demetri 2013) op basis van beeldvormingsscan's, uitgevoerd op de tijdstippen beschreven in het schema van beoordelingen (tabel 1). Aanvullende eindpunten voor de werkzaamheidsbeoordeling in fase 1b omvatten PFS, CBR, TTR en DOR.

Responsbeoordelingen worden uitgevoerd op C2D1, C3D1, C5D1 en daarna om de 2 cycli.

Veiligheidsbeoordelingen

De veiligheid wordt beoordeeld aan de hand van bijwerkingen (adverse events, AE*s), lichamelijke onderzoeken, vitale functies, hematologie- en chemielaboratoriumwaarden en electrocardiogrammen (ecg*s). AE*s worden gecodeerd met behulp van de nieuwste versie van het Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) die beschikbaar is op het moment dat de database wordt aangemaakt en worden beoordeeld volgens de National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Event (NCI CTCAE)

Onderzoeksproduct en/of interventie

IDRX-42 zal dagelijks oraal worden toegediend in continue cycli van 28 dagen in zowel fase 1 als fase 1b van dit onderzoek.

Inschatting van belasting en risico

De primaire therapie voor patiënten met reseceerbare of potentieel reseceerbare GIST is chirurgie. Recidief komt echter voor bij meer dan de helft van de patiënten met een reseceerbare ziekte. Voor de meeste patiënten met gemetastaseerde en/of chirurgisch inoperabele GIST vertoont eerstelijnsbehandeling met imatinib een beperkte effectiviteit. Vaak leiden secundaire mutaties tot resistentie tegen geneesmiddelen, waardoor behandeling met tweede-, derde- en vierdelijns therapieën nodig is, zoals respectievelijk sunitinib, regorafenib en ripretinib. Heterogene activerende mutaties die resistent zijn tegen bestaande kinaseremmers, beperken het klinische voordeel van deze therapieën. Er blijft dus een grote on vervulde behoefte aan een effectieve behandeling voor gemetastaseerde of inoperabele GIST.

Op basis van de resultaten van de toxicologische onderzoeken omvat IDRX-42 een niet-klinisch veiligheidsprofiel dat geschikt is voor de behandeling van patiënten die lijden aan levensbedreigende maligniteiten.

Toxiciteitsonderzoeken met herhaalde dosering hebben aangetoond dat de belangrijkste doelorganen van toxiciteit het hematopoëtische systeem, de mannelijke voortplantingsorganen en de lever zijn. Dit zijn bekende effecten voor de geneesmiddelklasse van KIT-remmers en zijn waargenomen met momenteel beschikbare KIT-remmers. Er werden geen aanwijzingen voor fototoxiciteit van IDRX-42 waargenomen en het genotoxisch risico van IDRX-42 wordt als laag beschouwd. Metabolisme is de belangrijkste eliminatieroute voorafgaand aan excretie en, belangrijker nog, er werden geen voor de mens specifieke metabolieten geïdentificeerd na in vitro metabolismebeoordelingen in

hepatocyten tussen soorten.

Aanbevelingen tijdens klinisch gebruik omvatten de monitoring van de belangrijkste doelorganen van toxiciteit die is bepaald in algemene toxiciteitstesten, inclusief standaard hematologische monitoring met volledige bloedtellingen en monitoring van leverenzymen. Aangezien er geen formele gegevens beschikbaar zijn over reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit, wordt strikt gebruik van anticonceptiva voor mannelijke deelnemers in behandeling en voor vrouwen in de vruchtbare leeftijd als verplicht beschouwd.

Over het algemeen ondersteunt het niet-klinische profiel de evaluatie van IDRX-42 bij deelnemers met gemetastaseerde en/of chirurgisch inoperabele GIST, een levensbedreigende aandoening met een hoge onvervulde behoefte met de MRSD voor de FIH-studie van 120 mg/dag (paragraaf 4.3.2).

Contactpersonen

Publiek

IDRX, Inc.

Court Street 52A
Plymouth MA 02360
US

Wetenschappelijk

IDRX, Inc.

Court Street 52A
Plymouth MA 02360
US

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

7 - Een voor het eerst bij mensen (first-in-human, FIH) onderzoek naar IDRX-42 bij d ... 22-06-2025

Volwassenen (18-64 jaar)

65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Geschikte deelnemers zijn volwassenen met uitgezaaide en/of operatief onverwijderbaar GIST. Een volledige lijst met in- en exclusiecriteria kan gevonden worden in Sectie 7.1 en Sectie 7.2.

Belangrijkste inclusiecriteria:

1. ≥ 18 jaar oud
2. Histologisch of cytologisch bevestigde gemetastaseerde en/of chirurgisch niet-reseceerbare GIST
3. Gedocumenteerde progressie op imatinib (fase 1)
4. Gedocumenteerde pathogene mutatie in KIT OF een PDGFRA-mutatie anders dan exon 18-mutaties, bepaald door lokaal testen
5. Ten minste één meetbare laesie volgens mRECIST v1.1 voor deelnemers met GIST (Demetri 2013)
6. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performancestatus van 0 of 1
7. Verdwijning van toxiciteiten van eerdere behandeling(en) tot \leq graad 1 volgens de NCI CTCAE v5.0, of verdwijning tot de baseline op het moment van de eerste dosis onderzoeksmiddel.
Opmerking: onopgeloste eerdere behandelingsgerelateerde graad 2 alopecie, graad ≥ 2 perifere neuropathie en graad ≥ 2 hypothyreoïdie op een stabiele dosis schildklierhormoonvervangings therapie zijn toegestaan indien deze als onomkeerbaar worden beschouwd.
8. Bereid en in staat zich te houden aan de geplande bezoeken, het geneesmiddeltoedieningsplan, laboratoriumtesten of andere onderzoeksprocedures en onderzoeksbependingen.

Aanvullende inclusiecriteria voor fase 1b verkennende cohorten:

1. Voor cohort 1 was er sprake van progressie met alleen imatinib (tweedelijnsbehandeling) en weigerde of is ongeschikt voor andere SOC*s
2. Voor cohort 2 geldt progressie op zowel imatinib als sunitinib (derdelijnsbehandeling) of progressie op imatinib, sunitinib en een bijkomend middel (d.w.z. regorafenib of ripretinib) (vierdelijnsbehandeling) of had progressie bij imatinib, sunitinib, regorafenib en ripretinib (vijfdelijnsbehandeling of hoger)
3. Voor cohort 3 (alleen van toepassing in de VS, het VK, China en Zuid-Korea), behandelingsnaïef (eerstelijnsbehandeling) en weigert of ongeschikt voor andere behandelingen volgens de zorgstandaard (SOC)
4. Voor cohort 4, voldoet aan dezelfde criteria als cohort 2 (derdelijns of hoger) en heeft ook eerdere behandeling gehad met studiemiddelen NB003 of THE-630 of een behandelingslijn met bezuclastinib in combinatie met sunitinib

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Belangrijkste exclusiecriteria:

1. Een eerdere behandeling met onderzoeksmiddelen NB003 of THE-630 of een behandelingslijn met bezuclastinib in combinatie met sunitinib (behalve deelnemers behandeld in cohort 4 van fase 1b).
2. GIST die zowel KIT als PDGFRA wild-type is.
3. Primaire hersenmaligniteit of bekende onbehandelde of actieve metastasen in het centraal zenuwstelsel.
4. Een actieve ongecontroleerde infectie, inclusief maar niet beperkt tot de noodzaak van intraveneuze antibiotica.
5. Belangrijke, ongecontroleerde of actieve cardiovasculaire ziekte.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestart

(Verwachte) startdatum: 27-05-2024

Aantal proefpersonen: 3

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Registratie: Geen registratie

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: IDRX-42

Generieke naam: IDRX-42

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 18-01-2023
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO

Datum: 07-03-2023
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO

Datum: 17-03-2023
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO

Datum: 31-03-2023
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO

Datum: 09-10-2023
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO

Datum: 12-10-2023
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO

Datum: 08-02-2024
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO

Datum: 29-02-2024
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC NedMec

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
CTIS	CTIS2024-514930-19-00
EudraCT	EUCTR2022-001192-14-NL
CCMO	NL82517.041.22
Ander register	www.clinicaltrialsregister.eu / clinicaltrials.gov