

Een fase Ia/Ib, open-label, dosis-escalatie onderzoek naar de combinatie van BI 907828 met BI 754091 (ezabenlimab) en BI 754111 en de combinatie van BI 907828 met BI 754091 (ezabenlimab) gevolgd door expansiecohorten bij patiënten met gevorderde solide tumoren

Gepubliceerd: 04-07-2022 Laatste bijgewerkt: 10-01-2025

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-511352-41-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Onderzoek van de maximaal verdraagbare dosis (MTD) van BI 907828 in combinatie met ezabenlimab op basis van dosisbeperkende...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Metastasen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON53927

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

1403-0002: BI907828 met ezabenlimab en BI754111 bij solide tumoren

Aandoening

- Metastasen

Synoniemen aandoening

Kanker (solide tumoren)

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Boehringer Ingelheim

Overige ondersteuning: De opdrachtgever Boehringer Ingelheim

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: BI 907828, Ezabenlimab, sarcoom, solide tumoren

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Fase I b:

- objectieve respons (OR), zoals beoordeeld door de onderzoeker overeenkomstig RECIST v.1.1, afzonderlijk gemeten voor elke cohort. OR wordt gedefinieerd als de beste algehele respons van bevestigde volledige respons (CR) en/of bevestigde partiële respons (PR) vanaf het begin van de behandeling tot aan het vroegste stadium van ziekteprogressie (PD), overlijden of laatste evalueerbare tumoronderzoek, en vóór het begin van de volgende antikankertherapie.
- Progressievrije overleving gedefinieerd als de tijd vanaf het begin van de behandeling tot tumor progressie is gebaseerd op objectieve evaluatie per RECIST v.1.1 door de onderzoekers.

Secundaire uitkomstmaten

Fase I ter:

- objectieve respons (OR) volgens iRECIST zoals beoordeeld door de onderzoeker.
- Ziektebestrijding (DC) volgens RECIST 1.1 en iRECIST zoals beoordeeld door de onderzoeker.

- Totale overleving (OS): gedefinieerd als het tijdstip vanaf het begin van de behandeling tot de dood door welke oorzaak dan ook.
- Aantal patiënten met DLT* s die gedurende de gehele behandelperiode voor elke combinatiebehandeling zijn waargenomen.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De tumorsuppressor TP53 is een van de meest gemuteerde genen bij kanker bij de mens. De functie van TP53 wordt vaak verzwakt door andere mechanismen met inbegrip van overexpressie/versterking van de belangrijkste negatieve regulator MDM2, het menselijke homoloog van de 'murine double minute 2' (MDM2). Het MDM2-eiwit bindt aan het TP53-eiwit en remt de TP53-functie. MDM2-TP53 antagonisten zijn een unieke kans om TP53 te activeren in tumoren van het wild type TP53. De MDM2-p53 antagonist BI 907828 is een nieuw klein molecuul dat de interactie tussen de tumorsuppressor TP53 en de negatieve regulator MDM2 remt.

In het wild type TP53 syngene muismodel kan MDM2-remming een adaptieve immuniteit teweeg brengen die verder wordt versterkt door een blokkering van de PD-1/PDL1-route. Er werd een synergistisch effect waargenomen voor BI 907828 in combinatie met anti-PD-1 in wild-type TP53 syngene muismodellen van het wild type, terwijl het additionele voordeel van anti-LAG-3 niet werd aangetoond in een aantal door BI gesponsorde onderzoeken. Daarom is de opzet van dit onderzoek veranderd van een dosisbepalende drievoudige combinatie van BI 907828 plus ezabenlimab (BI 754091, anti-PD-1 mAb) met BI 754111 naar een dosisbepalende combinatietherapie van BI 907828 met een dubbele combinatie. abenlimab in een verscheidenheid aan TP53 wild-type vaste tumoren.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-511352-41-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Onderzoek van de maximaal verdraagbare dosis (MTD) van BI 907828 in combinatie met ezabenlimab op basis van dosisbeperkende toxiciteiten (DLT) tijdens de eerste behandelingscyclus en de aanbevolen dosis voor expansie (RDE), veiligheid en verdraagbaarheid, farmacokinetiek, farmacodynamiek en voorlopige werkzaamheid van de combinatie BI 907828 met ezabenlimab b bij patiënten met gevorderde of gemetastaseerde solide tumoren.

Zie protocol sectie 2.1.1.

Onderzoeksopzet

Open-label, dosisescalatiestudie, gevolgd door expansiecohorten.

Zie protocol sectie 3.1.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Fase Ib - dosisverhoging: De aanbevolen dosering voor expansie (RDE) van BI 907828 in combinatie met een vaste dosis ezabenlimab, op dag 1 om de 3 weken, zoals vastgesteld in Fase I a. De RDE wordt geselecteerd na voltooiing van het Fase I a-dosisescalatie/uitbreidingsgedeelte. - BI 907828: Orale toediening, onmiddellijk voor de toediening van ezabenlimab. - Ezabenlimab: Intraveneuze toediening (v.v.). Zie protocol sectie 4.1.

Inschatting van belasting en risico

Belasting/mogelijk risico:

- Verergering van de ziekte
- De patiënt kan last krijgen van bijwerkingen of bijwerkingen van het
- De patiënt kan last krijgen van ongemak als gevolg van de procedures en metingen tijdens de studie
- Aanvullende procedures en metingen worden uitgevoerd (buiten de SoC), zoals beschreven in het protocol
- Deelname aan de studie zal extra tijd vergen
- De patiënt wordt gevraagd een tumorbiopsie te ondergaan
- De patiënt moet zich houden aan het onderzoeksschema

De onderzoeken van deze studie zijn beschreven in sectie E4, E5 en E6 van deze ABR.

Mogelijke voordelen:

- De studiemedicatie kan de symptomen die samenhangen met de desbetreffende kanker verbeteren
- Deelname aan de studie helpt onderzoekers een beter inzicht in de ziekte te verwerven.

Zie protocol sectie 1.4 m.b.t. de baten-risicobeoordeling.

Contactpersonen

Publiek

Boehringer Ingelheim

Basisweg 10
Amsterdam 1043AP
NL

Wetenschappelijk

Boehringer Ingelheim

Basisweg 10
Amsterdam 1043AP
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)

1. Verstrekking van een ondertekend en gedateerd formulier voor schriftelijke geïnformeerde toestemming van het ICF overeenkomstig ICH-GCP en de plaatselijke wetgeving, voorafgaand aan testprocedures, bemonstering of analyses.
2. Mannelijke of vrouwelijke ≥ 18 jaar op het tijdstip van ondertekening van het ICF.
3. ECOG-prestatiestatus van 0 of 1.
4. Levensverwachting ten minste 12 weken na het begin van de behandeling volgens het oordeel van de onderzoeker.
5. Patiënten met radiologisch gedocumenteerde progressie of terugval van de ziekte tijdens of na alle standaardbehandelingen. Patiënten die niet in aanmerking komen voor een standaardbehandeling en voor wie geen bewezen

behandeling bestaat, komen in aanmerking.

6. Voorafgaande behandeling met een anti-PD-1/PD-L1 mAb is toegestaan zolang de laatste toediening van de anti-PD-1/PD-L1 mAb op de vorige behandeling ten minste 28 dagen voor de eerste toediening van de onderzoeksbehandeling plaatsvond.

7. De patiënt moet bereid zijn deel te nemen aan de bloedbemonstering voor de analyse van de farmacokinetiek, de PD en de tumormutatie.

8. Adequate orgaanfunctie gedefinieerd als volgt (alle screeninglaboratoria dienen lokaal te worden uitgevoerd binnen 10 dagen na aanvang van de behandeling):

Absolute neutrofielentelling $\geq 1.5 \times 10^9/l$ (of $\geq 1.5 \times 10^3/\mu L$ of $\geq 1500/mm^3$)

Platelets $\geq 100 \times 10^9/l$ (of $\geq 100 \times 10^3/\mu L$ of $\geq 100 \times 10^3/mm^3$)

Hemoglobine $\geq 8,5$ g/dL of $\geq 5,3$ mmol/l (de transfusie van rode bloedcellen is toegestaan om aan de criteria te voldoen) of ≥ 85 g/l

Totaal bilirubine $\leq 1,5$ maal de bovengrens van normaal (ULN) (patiënten met het syndroom van Gilbert, totaal bilirubine $\leq 3 \times$ ULN)

AST en ALT $\leq 2,5 \times$ ULN OF $\leq 5 \times$ ULN voor patiënten met levermetastasen

Creatinine $\leq 1,5 \times$ ULN

Patiënten kunnen meedoen als creatinine groter is dan $1,5 \times$ ULN en de geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) groter dan 50 ml/min (bepaald met de vergelijking voor chronische nierziekte Epidemiologie [CKDEPI] Samenwerking); bevestiging van eGFR is alleen vereist wanneer creatinine groter is dan $1,5 \times$ ULN

International Normalised Ratio (INR) of Protrombine Time (PT). Geactiveerde partiële trombocytopenie (aPTT) $\leq 1,5 \times$ institutionele ULN. Patiënten die een lage doses warfarine gebruiken, moeten hun INR nauw opvolgen volgens de institutionele richtlijnen.

9. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd (WOCBP) en mannen die een kind kunnen verwekken, moeten bereid en in staat zijn twee medisch aanvaardbare methoden voor geboortebeperking te gebruiken per ICH M3 (R2) die resulteren in een laag percentage mislukkingen van minder dan 1% per jaar wanneer ze consequent en correct worden gebruikt bij screening, tijdens deelname aan het onderzoek en tot er enige tijd is verstreken na de laatste toediening van de onderzoeksmedicatie:

- Vrouwen: 6 maanden en 12 dagen na het einde van BI 907828; 6 maanden na het einde van de ezabenlimab.

- Mannen: 102 dagen na het einde van BI 907828; 6 maanden na het einde van de ezabenlimab.

De patiënteninformatie bevat een lijst van anticonceptiemethoden die aan deze criteria voldoen.

Inclusiecriteria 10-14 alleen van toepassing in Fase I a.

De volgende inclusiecriteria zijn alleen van toepassing in Fase I b:

15. Ten minste één target laesie die nauwkeurig kan worden gemeten per RECIST

1.1. Bij patiënten die slechts één target laesie hebben, moet de beeldvorming bij aanvang van de behandeling ten minste twee weken na een biopsie van de

target laesie worden uitgevoerd.

16. Patiënten met TP53 wild-type status bevestigd op tumorweefsel.

17. Verstrekking van een nieuw biopt bij screening (kan achterwege blijven indien de patiënt binnen 12 maanden voor opname in het archief weefsel beschikt) en bereidheid om bij onderzoek verse weefselbiopsie te verrichten, mits dit veilig en haalbaar is.

18. Patiënten met de volgende typen tumoren:

- cohort 1: Patiënten met onresecteerbare, gevorderde en/of gemetastaseerde TP53 die subtypes van weke-weefselsarcomen selecteerden zoals hieronder vermeld, en die ten minste één lijn systemische medische behandeling kregen in een gevorderde en/of gemetastaseerde omgeving:
 - Liposarcoma met uitzondering van gedifferentieerd liposarcomen
 - ongedifferentieerd pleomorfe sarcoma
 - Myxofibrosarcoma
 - Synoviale sarcoma
 - Leiomyosarcomen
- cohort 2: Patiënten met onresecteerbare, gevorderde en/of gemetastaseerde TP53wt met MDM2 geamplificeerde tumoren zoals hieronder vermeld, die ten minste één lijn systemische medische behandeling in een gevorderd en/of gemetastaseerd stadium kregen:
 - NSCLC (patiënten met NSCLC met genoomafwijkingen waarvoor goedgekeurde gerichte therapie is goedgekeurd en beschikbaar is, moeten een dergelijke voorafgaande behandeling hebben ondergaan)
 - maagdarmkanker
 - Urotheelcelcarcinoom
 - galwegcarcinoom (met inbegrip van cholangiocarcinoom, intra- en extrahepatische galboom, galblaas en ampulla van de vater)

Zie protocol sectie 3.3.2.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Patiënten mogen niet aan de studie deelnemen als aan één van de volgende uitsluitingscriteria is voldaan:

1. Eerdere toediening van BI 907828 of een andere MDM2-p53- of MDMX (MDM4)-p53-antagonist.
2. In Fase I b (uitbreidingsfase) en Fase I a uitbreidingscohort: een gedocumenteerde aminozuurverandering in TP53 die optreedt in de tumor van de patiënt.
3. Symptomatische hersenmetastasen.

Opmerking: Patiënten met eerder behandelde hersenmetastasen kunnen deelnemen, maar behandelde laesies mogen niet als target laesies worden gebruikt.

4. Uitsluitingscriterium 4 is niet van toepassing op patiënten die zijn ingeschreven nadat protocolversie 4 is goedgekeurd.

5. Actieve bloedingen, significant risico op bloedingen (bv. eerdere ernstige gastro-intestinale bloeding, eerdere hemorragische beroerte op enig moment), of huidige bloedingsstoornis (bv. hemofilie, ziekte van von Willebrand).
6. Grote chirurgie (volgens de beoordeling van de onderzoeker groot) uitgevoerd binnen 12 weken vóór het begin van de onderzoeksbehandeling of gepland binnen 12 maanden na de screening (bv. heupvervanging).
7. Elke andere gedocumenteerde actieve of vermoede maligniteit of voorgeschiedenis van maligniteit binnen 3 jaar vóór de screening, behalve adequaat behandeld basaalcelcarcinoom van de huid of in situ carcinoom van de baarmoederhalsbaarmoederhals, of andere lokale tumoren die door lokale behandeling genezen worden geacht.
8. Patiënten die de inname van bepaalde geneesmiddelen moeten of willen voortzetten (zie sectie 4.2.2.1 van het protocol) of geneesmiddelen waarvan wordt aangenomen dat zij de veilige uitvoering van het onderzoek kunnen verstoren.
9. Momenteel meedoen aan een ander geneesmiddelonderzoek, of minder dan 4 weken na toediening van andere onderzoeksbehandelingen. Patiënten bij wie een follow-up of observatie voor een ander klinisch onderzoek plaatsvindt, mogen meedoen.
10. Uitsluitingscriterium 10 is niet van toepassing op patiënten die zijn opgenomen nadat protocolversie 4 is goedgekeurd.
11. Patiënten die niet hersteld zijn van alle klinisch significante bijwerkingen van hun meest recente therapie of interventie voorafgaand aan het inschrijven van het onderzoek.
12. Bekende voorgeschiedenis van infectie met het humaan immunodeficiëntievirus (HIV).
13. Een van de volgende bekende laboratoriumaantwijzingen voor een infectie met het hepatitis-virus:
 - o Positieve resultaten van het hepatitis B-virus (HBs) antigeen
 - o Aanwezigheid van HBc-antilichamen samen met HBV-DNA
 - o Aanwezigheid van hepatitis C RNA
14. Bekende overgevoeligheid voor de diergeneesmiddelen of de hulpstoffen daarvan.
15. Ernstige gelijktijdige ziekte of medische aandoening die de naleving van de onderzoekseisen aantast of die relevant worden geacht voor de beoordeling van de werkzaamheid of veiligheid van het onderzochte geneesmiddel, zoals neurologische aandoeningen, psychiatrische aandoeningen, infectieziekten of actieve zweren (maag-darmkanaal, huid) of laboratoriumafwijkingen die het risico van deelname aan het onderzoek of toediening van het geneesmiddel aan het onderzoek kunnen vergroten, en naar het oordeel van de onderzoeker, zou de patiënt ongeschikt maken om aan het onderzoek deel te nemen.
16. Chronisch alcohol- of drugsmisbruik of een aandoening die volgens de onderzoeker tot een onbetrouwbare proefpatiënt leidt of het onwaarschijnlijk is dat zij het onderzoek zal voltooien.
17. Vrouwen die zwanger zijn, borstvoeding geven of van plan zijn zwanger te worden tijdens het onderzoek; vrouwelijke patiënten die niet instemmen met het onderbreken van de borstvoeding vanaf het begin van de onderzoeksbehandeling

- tot 6 maanden en 12 dagen na de laatste dosis van de onderzoeksbehandeling.
18. Voorgeschiedenis van (huidige) interstitiële longziekte of pneumonitis in de laatste 5 jaar.
19. Voorgeschiedenis van ernstige overgevoeligheidsreacties op andere monoklonale antilichamen
20. Immunosuppressieve corticosteroïddoses (> 10 mg prednison per dag of equivalent) binnen 4 weken voorafgaand aan de eerste dosis van de onderzoeksbehandeling.
21. Actieve auto-immuunziekte of een gedocumenteerde voorgeschiedenis van auto-immuunziekte die systemische behandeling vereist, d.w.z. corticosteroïden of immunosuppressieve geneesmiddelen, met uitzondering van vitiligo of verdwenen astma/atopie bij kinderen, alopecia of een chronische huidaandoening waarvoor geen systemische therapie nodig is; Patiënten met auto-immuungerelateerde hypothyreoïdie die een stabiele dosis thyroïd-substitutie hormoon en/of een patient met gecontroleerde type 1 diabetes mellitus, mogen meedoen aan de studie.
22. Actieve infectie waarvoor systemische behandeling (antibacteriële, antivirale of antifungale therapie) nodig is bij aanvang van de behandeling in dit onderzoek.
23. één van de volgende hartcriteria:
- Gemiddeld voor rust gecorrigeerd QT-interval (QTc) >470 msec
 - Alle klinisch belangrijke afwijkingen (zoals beoordeeld door de onderzoeker) in ritme, geleiding of morfologie van het rusten van ECG's, bv. volledig linkerbundeltakblok, derdegraads hartblok
 - Elke factor die het risico op QTc-verlenging of het risico op aritmische voorvallen zoals hartfalen, hypokaliëmie, congenitaal verlengd QT-syndroom, familiegeschiedenis van lang QT-syndroom of onverklaarde plotselinge dood onder de 40 jaar, of elke
 - Patiënten met een ejectiefractie (EF) < 50% of de ondergrens van de normale waarde van de institutionele standaard zullen worden uitgesloten. Alleen in gevallen waarin de onderzoeker (of de behandelend arts of beide) hartziekten vermoedt met een negatief effect op de EF, zal de EF tijdens de screening worden gemeten met behulp van een geschikte methode volgens de plaatselijke normen om te bevestigen dat zij in aanmerking komen (bv. echocardiogram, een scan met meerdere versnellingen). Een historische meting van EF niet ouder dan 6 maanden voor de eerste toediening van het studiegeneesmiddel kan worden aanvaard, mits er klinische aanwijzingen zijn dat de EF-waarde sinds deze meting volgens de onderzoeker of de behandelend arts of beide niet is verslechterd.

Zie protocol sectie 3.3.3.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving nog niet gestart

(Verwachte) startdatum: 05-09-2022

Aantal proefpersonen: 4

Type: Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Registratie: Geen registratie

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: Brigimadlin

Generieke naam: Brigimadlin

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: Ezabenlimab

Generieke naam: Ezabenlimab

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 04-07-2022

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 10-10-2022

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum:	23-02-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-02-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-04-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-04-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-04-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-08-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-12-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-02-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek

	(Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-05-2024
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
CTIS	CTIS2024-511352-41-00
EudraCT	EUCTR2019-001173-84-NL
CCMO	NL81551.056.22