

Een open label, eerste-bij-mensen studie van BAY2927088 bij deelnemers met gevorderd niet-kleincelligel longkanker (NSCLC) met een EGFR en/of HER2-mutatie

Gepubliceerd: 28-11-2022 Laatste bijgewerkt: 27-12-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-503795-24-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Primaire doelstellingen:- Bepalen van de veiligheid en verdraagbaarheid van oraal toegediend BAY 2927088- Bepalen van de...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON53944

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

FIH studie van BAY2927088 in deelnemers met NSCLC

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

longkanker, niet-kleincellige long kanker (NSCLC)

Aandoening

longkanker

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Bayer

Overige ondersteuning: Bayer AG

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: EGFR, HER2, niet-kleincellige long kanker, TKI

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- Aantal deelnemers met door de behandeling optredende bijwerkingen (TEAE's) en door de behandeling optredende ernstige bijwerkingen (TESAE's), ingedeeld naar ernst. Aantal deelnemers dat de studiebehandeling stopzet vanwege een AE
- MTD of MAD van BAY 2927088 binnen de DLT-observatieperiode in Dose Escalation (inclusief deelnemers van Backfill)
- Aantal deelnemers dat dosisbeperkende toxiciteiten (DLT's) ervaart bij elk dosisniveau geassocieerd met toediening van BAY 2927088 in de DLT-observatieperiode in Dose Escalation (inclusief deelnemers van Backfill)
- PK-parameters: Cmax en oppervlakte onder de curve (AUC) van het respectieve doseringsinterval van BAY 2927088 na toediening van een enkele dosis en meervoudige doses

Secundaire uitkomstmaten

- Totaal responspercentage (ORR) volgens RECIST v1.1 door onderzoekerbeoordeling
- Veiligheids-/verdraagbaarheidseindpunten zoals beschreven onder Primaire eindpunten, PK zoals beschreven onder Primaire eindpunten, en ORR per RECIST zoals beoordeeld door de onderzoeker van BAY 2927088 dosis(en) geëvalueerd in

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Activerende EGFR-drivermutaties komen vaak voor bij NSCLC en zijn ook met een lagere frequentie geïdentificeerd bij andere maligniteiten. Klassieke EGFR-veranderingen zijn verantwoordelijk voor ~88% van alle EGFR-mutaties in NSCLC. De extra 12% van de EGFR-mutaties omvat exon 20-inserties, ongewone puntmutaties (bijv. G719X, L861X, S768I/V en E709X) en andere wijzigingen (Harrison et al. 2020, Remon et al. 2020). De totale frequentie van driver-EGFR-mutaties bij NSCLC is 10-15% bij blanken en 40-45% bij Aziaten. EGFR-ex20ins-mutaties komen voor in 2-3% van alle NSCLC, ongeacht etniciteit, en worden vaker aangetroffen bij vrouwen, niet-rokers en in tumoren met histologie van adenocarcinoom. NSCLC-patiënten met EGFR-ex20ins hebben een slechtere prognose in vergelijking met patiënten met klassieke EGFR-mutaties (mediane OS: 16,5 versus 33,0 maanden) of enkele van de zeldzame EGFR-drivermutaties (mediane OS 16,8 versus 22,5 maanden) (Yasuda et al. 2013). EGFR-ex20ins-mutaties zijn met een lage frequentie (<1%) geïdentificeerd bij andere kankers dan NSCLC (bijv. blaas- en endometriumkanker) (Consortium 2020). Er zijn momenteel slechts twee goedgekeurde gerichte therapieën voor NSCLC met een EGFR ex20ins-mutatie. Amivantamab (EGFR/MET bispecifiek antilichaam) kreeg versnelde goedkeuring van de FDA op 21 MEI 2021. Naast amivantamab kreeg mobocertinib (EGFR TKI) versnelde goedkeuring van de FDA op 15 SEP 2021. Er is ook een verscheidenheid aan andere onderzoeksagentia die gericht zijn op EGFR-ex20inen in eerdere fasen van klinische ontwikkeling (Harrison et al. 2020, Remon et al. 2020). Exon 20-insertiemutaties verlenen primaire resistentie tegen de gerichte therapieën die zijn goedgekeurd voor gebruik op andere EGFR-drivermutaties, en correleren met een zeer slechte prognose (Vyse en Huang 2019). Deze mutaties bevinden zich in het tyrosinekinasedomein en treden op als heterogene in-frame inserties of duplicaties van tussen 3 en 21 bp geclusterd tussen aminozuren 762 en 774. In tegenstelling tot klassieke EGFR-mutaties, hebben EGFR-ex20ins-mutaties geen invloed op de ATP-bindende pocket die is vereist voor kinase-activiteit, maar vormt eerder een wig aan het einde van de C-helix om een **actieve kinaseconformatie te bevorderen zonder de affiniteit voor EGFR-TKI's te vergroten (Arcila et al. 2013, Robichaux et al. 2018, Yasuda et al. 2013) .

Activerende driver-mutaties in HER2 worden gevonden in 2-4% van gevorderde NSCLC in blanke en Aziatische populaties, waarbij de overgrote meerderheid HER2-ex20ins (96%) is en een minderheid bestaat uit puntmutaties (Remon et al. 2020). Bovendien zijn HER2-ex20ins-mutaties met een lage frequentie (<1%) gedetecteerd bij andere kankertypes (bijv. Borst-, eierstok- en blaaskanker) (Consortium 2020). Bovendien zijn HER2 ex20ins-mutaties gedetecteerd met een

lage frequentie (<1%) bij andere soorten kanker (bijv. Borst-, eierstok- en blaaskanker) (Consortium 2020). Onlangs heeft de FDA versnelde goedkeuring verleend aan fam-trastuzumab deruxtecan-nxki (Enhertu) in augustus 2022 voor volwassen patiënten met inoperabele of gemetastaseerde NSCLC bij wie de tumoren activerende menselijke epidermale groeifactorreceptor 2 HER2 (ERBB2)-mutaties hebben, zoals gedetecteerd door een door de FDA goedgekeurde test, en die een eerdere systemische therapie hebben gekregen. Gerichte therapieën zijn goedgekeurd door de FDA voor eerstelijnsbehandeling van patiënten met NSCLC die EGFR bevatten klassieke mutaties en enkele van de zeldzame EGFR-driverpuntmutaties. De geprefereerde eerstelijnsbehandeling voor patiënten met NSCLC met een klassieke mutatie is osimertinib, dat een superieure algehele overleving (OS) en een vergelijkbaar veiligheidsprofiel vertoonde in vergelijking met erlotinib of gefitinib (mediane OS van 38,6 maanden voor osimertinib en 31,8 maanden voor erlotinib/gefitinib) (Ramalingam et al. 2019). Afatinib is door de FDA goedgekeurd voor eerstelijnsbehandeling van patiënten met NSCLC met specifieke EGFR-driverpuntmutaties (d.w.z. G719X, S768I en L861Q) (Harrison et al. 2020). Hoewel tumoren met EGFR-mutaties vaak een eerste respons op goedgekeurde gerichte therapie vertonen, ontwikkelt zich onveranderlijk resistentie. Resistentie kan het gevolg zijn van het verwerven van aanvullende wijzigingen die niet direct verband houden met EGFR (bijv. amplificatie van MET of een activerende mutatie in HER2), of van het verwerven van een secundaire EGFR-mutatie (bijv. EGFR T790M of EGFR C797X na behandeling met EGFR TKI's zoals respectievelijk erlotinib of osimertinib) (Leonetti et al. 2019). Wanneer resistentie het gevolg is van een verworven secundaire EGFR-mutatie, blijft de initiële driver-EGFR-mutatie behouden. Daaropvolgende behandeling met een alternatieve EGFR TKI die actief blijft in de aanwezigheid van de secundaire mutatie, kan de verworven resistentie met succes overwinnen. Tumoren die bijvoorbeeld resistentie ontwikkelen tegen erlotinib via de verwerving van de secundaire EGFR T790M-mutatie, reageren op osimertinib (Jänne et al. 2015).

De initiële klinische ontwikkeling voor BAY 2927088 zal gericht zijn op patiënten met gevorderd NSCLC (d.w.z. patiënten met een ex20ins-drivermutatie in EGFR of HER2), en patiënten die resistentie hebben ontwikkeld tegen andere gerichte therapieën via verwerving van een secundaire EGFR-mutatie waartegen BAY 2927088 actief blijft (bijv. EGFR C797X), of via acquisitie van een activerende HER2-mutatie. De brede activiteit van BAY 2927088 tegen een breed repertoire van EGFR- en HER2-drivermutaties, het behoud van activiteit in de aanwezigheid van enkele van de bekende secundaire EGFR-resistentiemutaties, en het verwachte brede therapeutische window in de kliniek vanwege de relatief zwakke activiteit tegen het wildtype EGFR, bieden BAY 2927088 het potentieel om een verscheidenheid aan patiënten met NSCLC te helpen die naïef zijn voor andere gerichte therapieën of die resistentie hebben gekregen tegen deze middelen.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-503795-24-00 raadpleeg het CTIS

register voor de actuele gegevens.

Primaire doelstellingen:

- Bepalen van de veiligheid en verdraagbaarheid van oraal toegediend BAY 2927088
- Bepalen van de maximaal getolereerde dosis (MTD) of maximaal toegediende dosis (MAD) van BAY 2927088
- Karakteriseren farmacokinetiek (PK) van BAY2927088

Secundaire doelstellingen:

- Beoordelen van de voorlopige antitumoractiviteit van BAY 2927088
- Bepaal de aanbevolen fase II-dosis (RP2D) van BAY 2927088

Onderzoeksopzet

Dit is een niet-gerandomiseerde, open-label, eenarmige, multicenter Fase 1 FiH-studie om de MTD of MAD te bepalen en de RP2D van BAY 2927088 te bepalen. De studie bestaat uit de onderdelen Dose Escalation, Backfill en Dose Expansion.

Onderzoeksproduct en/of interventie

BAY 2927088 zal worden toegediend in cycli van 21 dagen met continue daagse orale toediening en zonder onderbreking van de behandeling tussen cycli. Alternatieve doseringsschema's kunnen worden onderzocht.

Inschatting van belasting en risico

Bezoeken: behandelcycli van 21 dagen, zie Schedule of Activities (SoA) in het protocol.

Metingen:

- Vitale functies en lichamelijk onderzoek - Geen risico's. Mogelijk ongemak rond de arm door het bloeddruk-manchet.
- ECOG-PS vragenlijst - Geen risico's.
- Bloedafnames - risico's: Pijn, Blauwe plekken, Zwak of duizelig gevoel, Infectie.
- Urineonderzoek - Geen risico's.
- Elektrocardiogram (ecg) - Risico: Huidirritatie.
- Dagboek - Geen risico's.
- Echocardiogram - Geen risico's.
- Beeldvorming met behulp van magnetische resonantie (MRI) / Positronemissietomografie magnetische resonantiebeeldvorming (PET-MRI-scan) - Risico's: ongemak in kleine ruimtes; misselijkheid, hoofdpijn en/of allergische reactie op contrastvloeistof.
- Computertomografiescan (CT-scan) Risico's: stralingsbelasting; ongemak in kleine ruimtes; contrastvloeistof: blozen, misselijkheid of allergische

reactie. De injectie kan ook pijn, bloedingen, blauwe plekken, netelroos of jeuk veroorzaken.

- Botscintigrafie - Risico's: stralingsbelasting; De injectie kan ook pijn, blauwe plekken, een zwelling op de injectieplaats, een bloeding, het lekken van vloeistof rond de ader, alsook een infectie of een allergische reactie veroorzaken.

- Tumorweefsel (gearchiveerd) - Geen risico's.

- Chirurgische biospie of kernnaaldbiopsie - Risico's: Pijn, bloeding, blauwe plekken, infectie, zenuwshade, littekenvorming. Als het juiste weefsel niet wordt afgenomen, moet de procedure mogelijk worden herhaald. Anesthetica (lokaal of algemeen): uitslag, ernstige allergische reactie (ademhalingsmoeilijkheden of daling van de bloeddruk), misselijkheid, braken.

- Gezichtsscherpte - Geen risico's.

- Spleetlamp - Risico's: Allergische reactie op oogdruppels, Tijdelijk wazig zicht, Verhoogde druk in het oog (zeer zelden), Licht en kortstondig ongemak veroorzaakt door het sterke licht van het toestel (dit blijft niet duren of veroorzaakt geen schade)

BAY 2927088 heeft mogelijk een therapeutisch voordeel, dit kan echter niet gegarandeerd worden. Patiënten lopen het risico op bijwerkingen.

Contactpersonen

Publiek

Bayer

Siriusdreef 36
Hoofddorp 2130 AB
NL

Wetenschappelijk

Bayer

Siriusdreef 36
Hoofddorp 2130 AB
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)

Belangrijkste algemene inclusiecriteria

2. Gedocumenteerd histologisch of cytologisch bevestigd lokaal gevorderde NSCLC, niet geschikt voor definitieve therapie of terugkerende of gemetastaseerde NSCLC bij screening (kleincellige of gemengde histologieën zijn uitgesloten).
3. Gedocumenteerde ziekteprogressie na behandeling met ten minste één eerdere systemische therapie voor gevorderde ziekte. Deelnemers die om welke reden dan ook geen toegang hebben tot standaardzorg, intolerant zijn voor of niet in aanmerking komen voor standaardbehandelingen, kunnen ook in aanmerking komen. Deelnemers die eerder zijn behandeld met systemische therapie en waarvan bekend is dat ze een bruikbare resistentieverandering hebben opgelopen in een ander gen dan EGFR/HER2 moeten eerst worden behandeld met beschikbare goedgekeurde therapie die gericht is op de geïdentificeerde genverandering voordat ze deelnemen aan dit onderzoek
4. Adequaat archieftumorweefsel (idealiter afgenomen na de laatste gerichte behandeling en niet ouder dan 6 maanden) moet beschikbaar zijn, hetzij van primaire of metastatische locaties. Als er geen archiefmateriaal beschikbaar is, moet een nieuwe tumorbiopsie worden uitgevoerd indien mogelijk en als de procedure geen significant risico voor de deelnemer oplevert.
5. Meetbare ziekte volgens RECIST v1.1 met ten minste één laesie die niet is gekozen voor biopsie tijdens de screeningsperiode (als er een biopsie wordt genomen tijdens screening) die nauwkeurig kan worden gemeten bij baseline met computertomografie (CT) of magnetische resonantiebeeldvorming (MRI) en dat is geschikt voor nauwkeurige herhaalde metingen. Een biopsie van een laesie mag niet worden gebruikt als targetlaesie voor RECIST 1.1-tumorbeoordelingen. Eerder bestraalde laesies moeten progressie hebben laten zien om meetbaar te zijn.
6. Gedocumenteerde activerende EGFR- en/of HER2-mutatie beoordeeld door een Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA)-gecertificeerd (Verenigde Staten [VS]-locaties) of een gelijkwaardig geaccrediteerd (buiten de VS) lokaal laboratorium. Deelnemers kunnen echter deelnemen na overleg met de sponsor als

het laboratorium dat de test uitvoert niet CLIA- of vergelijkbaar gecertificeerd is.

8. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) prestatiestatus 0 of 1.

Belangrijkste inclusiecriteria specifiek voor Expansie:

301. Expansiegroep A: NSCLC-deelnemers met EGFR-ex20ins-mutatie en naïef voor op EGFR ex20ins gerichte therapie (bijv. mobocertinib, CLN-081, amivantamab, poziotinib). Deelnemers die een eerdere behandeling hebben gehad met EGFR-ex20ins-gerichte therapie gedurende ≤ 2 maanden en zijn gestopt met de behandeling om andere redenen dan progressieve ziekte, komen ook in aanmerking.

401. Expansiegroep B1: NSCLC-deelnemers met een EGFR-ex20ins-mutatie die eerder werden behandeld met op EGFR ex20ins gerichte bispecifieke antilichamen (bijv. amivantamab). Eerdere behandeling met EGFR ex20ins-TKI's is exclusief tenzij de behandeling ≤ 2 maanden duurde en werd stopgezet om andere redenen dan progressieve ziekte.

402. Expansiegroep B2: NSCLC-deelnemers met EGFR-ex20ins-mutatie behandeld met niet meer dan één eerdere EGFR ex20ins-TKI (bijv. mobocertinib, CLN-081, poziotinib).

501. Expansiegroep C: NSCLC-deelnemers met een secundaire EGFR-resistentiemutatie C797X en naïef voor op EGFR C797X gerichte TKI-therapie. Deelnemers die een eerdere behandeling hebben gehad met op EGFR C797X gerichte TKI's gedurende ≤ 2 maanden en zijn gestopt met de behandeling om andere redenen dan progressieve ziekte, komen ook in aanmerking.

601. Expansiegroep D: NSCLC-deelnemers met HER2 activerende mutaties (inclusief ex20ins) en naïef voor behandeling met een HER2-ex20ins-gerichte therapie (bijv. poziotinib, trastuzumab deruxtecan). Deelnemers die ≤ 2 maanden eerder werden behandeld met HER2-ex20ins-gerichte therapie en stopten met de behandeling vanwege andere redenen dan progressieve ziekte komen ook in aanmerking.

701. Expansiegroep E: NSCLC-deelnemers met een HER2-activerende mutatie (inclusief ex20ins) en gedocumenteerde progressie voor HER2 gericht antilichaamgeneesmiddel conjugaten (ADC's, bijv. trastuzumab deruxtecan). Eerdere behandeling met HER2 ex20ins TKI's (d.w.z. poziotinib) is uitgesloten, tenzij de behandeling ≤ 2 maanden duurde en gestopt vanwege andere redenen dan progressieve ziekte.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Belangrijkste algemene exclusiecriteria:

6. Een onopgeloste toxiciteit van graad ≥ 2 als gevolg van een eerdere behandeling tegen kanker, behalve alopecia en huidpigmentatie. Deelnemers met chronische, maar stabiele graad 2 toxiciteiten kunnen worden toegelaten tot deelname na overeenstemming tussen de onderzoeker en de sponsor.

7. Elke voorgeschiedenis van primaire hersen- of leptomeningeale ziekte (symptomatisch of asymptomatisch), aanwezigheid van symptomatische metastasen van het centrale zenuwstelsel (CZS), of metastasen van het CZS die lokale behandeling vereisen (zoals radiotherapie of chirurgie).

8. Geschiedenis van ruggenmergcompressie of hersenmetastasen met de volgende uitzonderingen:

a. Deelnemers met behandelde hersenmetastasen die bij screening asymptomatisch zijn en die gedurende ten minste 7 dagen voorafgaand aan de eerste dosis BAY 2927088 geen of een lage dosis corticosteroïden (≤ 10 mg prednison of equivalent) krijgen, komen in aanmerking om deel te nemen aan Dose Escalation and Backfill .

b. Deelnemers met behandelde hersenmetastasen die bij screening asymptomatisch zijn, komen in aanmerking voor Dosisexpansie als aan alle volgende criteria wordt voldaan:

- er is geen bewijs van progressie (nieuwe of vergrote hersenmetastasen) gedurende ten minste 4 weken na CZS-gerichte behandeling, zoals vastgesteld door klinisch onderzoek en beeldvorming van de hersenen (MRI of CT) tijdens de screeningsperiode.

- Deelnemers moeten 7 dagen voorafgaand aan de eerste dosis van BAY 2927088 geen of een lage (≤ 10 mg prednison of equivalent) corticosteroïden krijgen.

c. Deelnemers met een voorgeschiedenis van compressie van het ruggenmerg >3 maanden na definitieve therapie en stabiel door middel van beeldvorming (MRI of CT) tijdens de screeningperiode en klinisch asymptomatisch

Belangrijkste exclusiecriteria die specifiek zijn voor Backfill en Expansiecohorten:

101. Geschiedenis of aanwezigheid van de EGFR T790M-mutatie.

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: 31-03-2023

Aantal proefpersonen: 6
Type: Verwachte startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-11-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-02-2023
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-02-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-02-2023
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

CTIS

EudraCT

CCMO

ID

CTIS2023-503795-24-00

EUCTR2021-003022-77-NL

NL83034.041.22