

Een multicenter, gerandomiseerd, open-label fase 2-onderzoek naar GEN1046 als monotherapie en in combinatie met pembrolizumab bij proefpersonen met gerecidiveerde/refractaire gemetastaseerde niet-kleincellige longkanker na behandeling met standaardzorg met een immuuncheckpointremmer.

Gepubliceerd: 24-01-2022 Laatste bijgewerkt: 10-01-2025

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-513770-22-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Primaire doelstelling: • Evalueren van de antitumoractiviteit van GEN1046 als monotherapie en in combinatie met pembrolizumab bij...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Ademhalingsorgaan- en mediastinale neoplasmata benigne (excl. mesotheliomen)
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON54259

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

GEN1046 als mono- en combinatietherapie bij gerecidiveerd NSCLC (fase 2)

Aandoening

- Ademhalingsorgaan- en mediastinale neoplasmata benigne (excl. mesotheliomen)
- Luchtwegneoplasmata

Synoniemen aandoening

gerecidiveerde/refractaire gemetastaseerde gerecidiveerde/refractaire gemetastaseerde niet-kleincellige longkanker, NSCLC

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Genmab

Overige ondersteuning: Genmab

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: GEN1046, niet-kleincellige longkanker, Pembrolizumab

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire eindpunt:

- Objectieve-responspercentage (ORR, objective response rate) volgens Response

Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) v1.1 zoals bepaald door de onderzoeker

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten:

- Duur van de respons (DOR, duration of response) volgens RECIST v1.1
- Tijd tot respons (TTR, time to response) volgens RECIST v1.1
- Progressievrije overleving (PFS, progression-free survival) volgens RECIST

v1.1

- Totale overleving (OS, overall survival)

- Incidentie en ernst van ongewenste voorvallen (AE*s, adverse events)
- Incidentie en ernst van laboratoriumafwijkingen

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

GEN1046 (DuoBody®-PD-L1x4-1BB) is een PD-L1x4-1BB bispecifiek antilichaam dat activering van T-cellen induceert door gelijktijdig een remmend signaal te blokkeren via de programmed cell death protein 1 (PD-1) programmed death-ligand 1 (PD-L1) as en conditioneel een stimulerend signaal te induceren via 4-1BB. Het Fc-domein van GEN1046 is ontwikkeld om interacties met Fc* γ R en de complementfactor C1q te onderdrukken. GEN1046-gemedieerde signalering van 4-1BB op geactiveerde T-cellen is strikt afhankelijk van gelijktijdige binding van de PD-L1-arm. Daarnaast werkt de PD-L1-specifieke arm van GEN1046 als klassieke immuuncheckpointremmer (CPI, checkpoint inhibitor) door de PD-1/PD-L1-as te blokkeren als er geen 4-1BB-binding is. De hypothese luidt dat GEN1046 door gelijktijdige binding van PD-L1 op tumorcellen of antigeen-presenterende cellen en 4-1BB op tumorspecifieke T-cellen, een effectieve activering van T-cellen in de tumor of in tumordrainerende lymfeklieren induceert, en zo de antitumorimmunitet verbetert.

Hoewel anti-PD-1/PD-L1-remmers als monotherapie of in combinatie met een andere systemische behandeling zijn goedgekeurd voor niet-kleincellige longkanker (NSCLC, non-small cell lung cancer) als eerstelijnsbehandeling, wordt een duurzame klinische respons alleen waargenomen bij een minderheid van de patiënten en blijft resistentie tegen deze behandelingen een groot probleem. Daarom is er een grote on vervulde medische behoefte om nieuwe effectieve behandelingen te ontwikkelen voor patiënten die niet meer op de standaardbehandeling (SOC, standard of care) reageren. Daarom kan de dubbelgerichte aanpak met GEN1046 op zowel 4-1BB- als PD-L1-receptoren de klinische voordelen van anti-PD-1/anti-PD-L1-remmers verbeteren bij patiënten met NSCLC na behandeling met therapieën die anti-PD-1/anti-PD-L1 bevatten. De doelstellingen van onderzoek GCT1046-04 zijn het onderzoeken van de veiligheid en werkzaamheid van GEN1046 als monotherapie in een sequentieel activeringsregime en in combinatie met pembrolizumab bij volwassen proefpersonen met gerecidiveerde/refractaire gemetastaseerde NSCLC na behandeling met CPI-bevattende therapie.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-513770-22-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Primaire doelstelling:

- Evalueren van de antitumoractiviteit van GEN1046 als monotherapie en in combinatie met pembrolizumab bij proefpersonen met gerecidiveerde/refractaire gemetastaseerde NSCLC

Secundaire doelstellingen:

- Evalueren van de tijd tot intrede en de duurzaamheid van de antitumorrespons van GEN1046 als monotherapie en in combinatie met pembrolizumab bij proefpersonen met gerecidiveerde/refractaire gemetastaseerde NSCLC
- Evalueren van het klinische voordeel van GEN1046 als monotherapie en in combinatie met pembrolizumab
- Bepalen van de veiligheid en verdraagbaarheid van GEN1046 als monotherapie en in combinatie met pembrolizumab

Onderzoeksopzet

Dit is een multicenter, gerandomiseerd, open-label fase 2-onderzoek ter evaluatie van de veiligheid en werkzaamheid van GEN1046 als monotherapie en in combinatie met pembrolizumab bij volwassen proefpersonen met gerecidiveerde/refractaire gemetastaseerde NSCLC na behandeling met CPI-bevattende therapie.

Er is gepland om maximaal 24 proefpersonen die PDL-1-positief zijn volgens lokaal of centraal testen toe te laten tot het veiligheidsaanloopgedeelte van het onderzoek. Er kunnen maximaal 12 proefpersonen worden toegelaten tot arm B en C. Daarna zal de toelating tot het gerandomiseerde gedeelte van het onderzoek worden voortgezet totdat ten minste 40 proefpersonen, die PD-L1-positief zijn volgens centraal onderzoek, in elke arm zijn gerandomiseerd. Naar verwachting zullen er in totaal ongeveer 160 proefpersonen tot het onderzoek worden toegelaten. De randomisatie wordt gestratificeerd op PD-L1-expressie ($\geq 50\%$ vs. 1% tot 49% PD-L1-positieve tumorcellen) en histologie (plaveiselcel vs. niet-plaveiselcel).

- GEN1046 100 mg Q3W gedurende de eerste 2 cycli gevolgd door GEN1046 500 mg Q6W gedurende de daaropvolgende cycli
- GEN1046 100 mg Q3W in combinatie met pembrolizumab 200 mg Q3W
- GEN1046 100 mg Q6W in combinatie met pembrolizumab 400 mg Q6W

Tijdens een preliminaire veiligheidsaanlooperperiode ter bepaling van de verdraagbaarheid in groep B en C, wordt gebruikgemaakt van een aangepaste $3+3^*$ -opzet waarbij maximaal 12 proefpersonen (maximaal 6 proefpersonen per groep) worden geïncludeerd in groep B en C in de volgende periode. Drie proefpersonen van groep C worden gedurende 1 behandelingscyclus behandeld en nauwlettend gecontroleerd. Indien geen enkele proefpersoon een dosisbeperkende toxiciteit (DLT, dose-limiting toxicity) vertoont, worden er geen proefpersonen meer geevalueerd voor DLTs in de veiligheidsaanlooperperiode voor groep C. Indien ten minste één proefpersoon een DLT krijgt, worden er 3 extra proefpersonen

behandeld in de veiligheidsaanlooperperiode voor groep C. Indien er echter twee of drie proefpersonen een DLT van vergelijkbare aard krijgen, worden er geen proefpersonen meer behandeld in de veiligheidsaanlooperperiode voor groep C, tenzij dit wordt aanbevolen door de veiligheidscommissie. Na voltooiing van de veiligheidsaanlooperperiode voor 3 op DLT evalueerbare proefpersonen in de veiligheidsaanlooperperiode voor arm C, zal dezelfde werkwijze worden gevolgd voor arm B.

Om de veiligheid, verdraagbaarheid, PK, farmacodynamiek of antitumoractiviteit beter te begrijpen, kunnen maximaal 6 verdere proefpersonen worden toegewezen aan arm B en C in de veiligheidsaanlooperperiode als de veiligheidscommissie dit passend acht. Na voltooiing van de veiligheidsaanlooperperiode voor arm B en C worden de collectieve gegevens (waaronder alle relevante veiligheidsgegevens en klinische gegevens) geëvalueerd. Na deze evaluatie, en als de combinatieregimes geen significante veiligheidsproblemen opleveren, zal de randomisatie voor arm A, B en C beginnen.

De ziektestatus wordt geëvalueerd aan de hand van RECIST v1.1. Er wordt een CT-scan met contrastmiddel of MRI-scan gemaakt bij baseline vóór de eerste dosis en 6, 12, 18 en 24 weken (± 7 dagen) na de eerste dosis onderzoeksmiddel, en vervolgens elke 9 weken (± 7 dagen). Er wordt een CT of MRI gedaan tot ziekteprogressie (zoals bepaald door de onderzoeker), aanvang van een volgende antikankertherapie, intrekking van de toestemming, of overlijden, afhankelijk van wat zich het eerst voordoet. In Duitsland dient de voorkeursmethode voor beeldvorming voor alle radiologische beoordelingen MRI te zijn, tenzij de onderzoeker deze optie gecontra-indiceerd acht voor dit onderzoek.

Veiligheid, waaronder AE*s, lichamelijke onderzoeken. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) prestatiestatus (PS), vitale functies, elektrocardiogrammen en laboratoriumwaarden worden gedurende het hele onderzoek gecontroleerd.

Bij alle proefpersonen wordt bloed afgenomen om de PK, farmacodynamiek, immunogeniciteitsstatus en andere verkennende biomarkers te bepalen. De proefpersonen moeten vers en/of gearchiveerd tumorweefsel verstrekken voor bepaling van PD-L1-expressie in de tumoren.

Veranderingen in de levenskwaliteit worden bepaald aan de hand van door de patiënt ingevulde vragenlijsten.

Om het potentieel te verkennen van het opnemen van componenten van gedecentraliseerd klinisch onderzoek (DCT, decentralized clinical trial) in toekomstige onderzoeken om de deelname en retentie van proefpersonen te verhogen, omvat dit onderzoek een optioneel DCT-gedeelte. Het DCT-gedeelte bestaat uit externe bezoeken die bij de proefpersoon thuis of op een overeengekomen locatie plaatsvinden door een speciale DCT-verpleegkundige en

het invullen van vragenlijsten.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Alle middelen van de onderzoeksbehandeling worden toegediend via een intraveneus infuus.

- Groep A: GEN1046 100 mg Q3W gedurende de eerste 2 cycli gevolgd door GEN1046 500 mg Q6W gedurende de daaropvolgende cycli
- Groep B: GEN1046 100 mg Q3W in combinatie met pembrolizumab 200 mg Q3W
- Groep C: GEN1046 100 mg Q6W in combinatie met pembrolizumab 400 mg Q6W

Inschatting van belasting en risico

Een patient zal extra onderzoeken en tests ondergaan waardoor de visites langer duren dan de patient gewend is. Daarnaast kan deelname aan deze studie de mogelijkheden beïnvloeden die de patient heeft voor vervolghandelingen van NSCLC.

Gedurende de hele studie zal een patient het ziekenhuis ongeveer 53 keer bezoeken, gedurende 31 maanden. Een visite zal ongeveer 4 uur duren. In totaal zal ongeveer 3540 ml bloed verzameld worden gedurende 31 maanden. Voor sites die gebruik maken van CT-scans, zal een patient ongeveer 85 mSV straling ondergaan gedurende 31 maanden.

Behandeling met GEN1046, al dan niet gecombineerd met pembrolizumab, kan voor mensen risico's inhouden die nog niet bekend zijn, ook potentieel levensbedreigende bijwerkingen. De studie dokter zal een patient nauwkeurig volgen en bijwerkingen indien nodig behandelen. Extra bloedmonsters en extra testen zullen afgenomen worden waar nodig.

Daarnaast houden ook studieprocedures als bloedafnames, biopt afnames, MRI/CT and ECGs mogelijke risico's in.

Contactpersonen

Publiek

Genmab

Carl Jacobsens Vej 30
Valby 2500
DK

Wetenschappelijk

Genmab

Carl Jacobsens Vej 30
Valby 2500
DK

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)

- De proefpersoon moet ten minste 18 jaar oud zijn.
- De proefpersoon heeft een histologisch of cytologisch bevestigde diagnose van NSCLC in stadium 4 met ten minste 1 eerdere lijn van systemische behandeling met een anti-PD-1/PD-L1 monoklonaal antilichaam (mAb, monoclonal antibody). Proefpersonen moeten ziekteprogressie (PD, disease progression) hebben vertoond, zoals gedefinieerd volgens RECIST v1.1. Voor proefpersonen bij wie de recentste antikankertherapie een anti-PD-1/PD-L1-mAb bevatte, moet recent bewijs voor PD worden bevestigd door een tweede bepaling minstens 4 weken na de datum van de eerste gedocumenteerde PD.

Opmerking: De proefpersoon moet ten minste 2 doses van een goedgekeurd anti-PD-1/PD-L1-mAb hebben gekregen, dat is goedgekeurd voor NSCLC.

- o De proefpersoon heeft progressie vertoond tijdens of na behandeling met 1 anti-PD-1-/PD-L1-mAb dat is toegediend als monotherapie of als SOC-combinatie (proefpersonen die alleen anti-PD-1-/PD-L1-mAb-monotherapie hebben gekregen als eerstelijnstherapie komen in aanmerking voor dit onderzoek als de onderzoeker bepaalt dat behandeling met platinabevattende chemotherapie niet passend is, in overeenstemming met de lokale behandelingsrichtlijnen) of;
- o de proefpersoon heeft progressie vertoond tijdens of na platinadoubletchemotherapie na een anti-PD-1-/PD-L1-mAb of;

o De proefpersoon heeft progressie vertoond tijdens of na een anti-PD-1/PD-L1 na platinum-doublet-chemotherapie.

- De proefpersoon moet vóór C1D1 een tumor-PD-L1-expressieresultaat beschikbaar hebben dat PD-L1-expressie aantoonst in $\geq 1\%$ van de tumorcellen als beoordeeld door een door de sponsor aangewezen centraal laboratorium met behulp van de Dako-PD-L1 IHC 22C3 pharmDx-assay (TPS $\geq 1\%$), of volgens de lokale beoordeling door het onderzoekscentrum met de Dako-PD-L1 IHC 22C3 pharmDx-assay (TPS $\geq 1\%$) of de VENTANA PD-L1 (SP263)-assay (TC $\geq 1\%$) volgens de instructies van de fabrikant.

Opmerking: Het lokale PD-L1-resultaat moet worden verkregen op vers tumorweefsel (verkregen binnen 3 maanden vóór toelating en na falen/staken van de laatste voorafgaande behandeling) of, als dit niet mogelijk is, gearhiveerd weefsel (verkregen binnen 12 maanden vóór toelating).

- De proefpersoon moet meetbare ziekte hebben volgens RECIST v1.1, als beoordeeld door de onderzoeker.
- De proefpersoon moet ECOG-PS ≤ 1 hebben.
- De proefpersoon moet een levensverwachting van ten minste 3 maanden hebben.
- De proefpersoon moet voldoende orgaan- en beenmergfunctie hebben zoals beschreven in het protocol.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Documentatie van bekende voor EGFR sensibiliserende mutaties, KRAS-, RET-, ROS1-, BRAF-mutaties, NTRK-fusies, RET-herschikking, ALK-genherschikkingen, hoge mate van MET-amplificatie, of METex 14-skipping Als er geen documentatie van de mutatiestatus beschikbaar is, moet bij proefpersonen met niet-plaveiselcelhistologie of een gemengde histologie van niet-plaveiselcel en plaveiselcel, in formaline gefixeerd, in paraffine ingebed tumorweefsel worden onderzocht ten behoeve van biomarkerpanelanalyse (waaronder mogelijk EGFR-, ALK-, ROS1-, BRAF-, KRAS-mutaties, RET-herschikking, of NTRK-genfusies, enz.). Proefpersonen mogen niet worden gerandomiseerd voordat de biomarkerstatus beschikbaar is in de brondocumentatie in het centrum.

Opmerking: Proefpersonen met tumoren met dergelijke mutaties waarop de behandeling gericht kan worden, genherschikkingen of genamplificaties zoals hierboven beschreven kunnen tot het onderzoek worden toegelaten als deze proefpersonen ook een goedgekeurde gerichte therapie voor deze indicatie hebben gekregen, aangenomen dat in bevredigende mate wordt voldaan aan alle andere geschiktheidscriteria (met name ten minste 1 eerdere systemische behandelingslijn met een anti-PD-1-/PD-L1-mAb voor metastatische NSCLC-ziekte).

- De proefpersoon heeft een of meer van de volgende eerdere behandelingen gehad:
 - o Eerdere behandeling met docetaxel voor NSCLC.
 - o Eerdere behandeling met een op 4-1BB (CD137) gericht middel, een antitumovaccin, of immunotherapie met autologe cellen.
 - o Behandeling met een antikankermiddel binnen 28 dagen vóór toediening van

GEN1046.

- De proefpersoon is met de behandeling gestopt vanwege ziekteprogressie binnen de eerste 6 weken van een CPI-bevattende behandeling.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	02-02-2023
Aantal proefpersonen:	25
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Registratie:	Geen registratie
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	GEN1046
Generieke naam:	GEN1046
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Keytruda
Generieke naam:	pembrolizumab
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 24-01-2022

Soort: Eerste indiening

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 17-03-2022

Soort: Eerste indiening

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 27-05-2022

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 03-06-2022

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 22-07-2022

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 25-07-2022

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 01-10-2022

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum:	03-10-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-06-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-06-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-07-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-07-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-11-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-01-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-02-2024
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	CTIS2024-513770-22-00
EudraCT	EUCTR2021-001928-17-NL
ClinicalTrials.gov	NCT05117242
CCMO	NL79351.056.21