

EEN OPEN-LABEL, MULTICENTER, FASE I-ONDERZOEK TER BEOORDELING VAN DE VEILIGHEID, VERDRAAGBAARHEID, FARMACOKINETIEK, FARMACODYNAMIEK EN VOORLOPIGE KLINISCHE WERKING VAN RO7428731 BIJ DEELNEMERS MET GLIOBLASTOOM DIE MUTANTE EPIDERMAL GROEIFACTORRECEPTOR-VARIANT III TOT EXPRESSIE BRENGT

Gepubliceerd: 28-10-2021 Laatste bijgewerkt: 05-04-2024

Deze studie zal de veiligheid, verdraagbaarheid, PK, immunogeniciteit, PD en voorlopige werkzaamheid van RO7428731, onderzoeken bij deelnemers met nieuw gediagnosticeerde en terugkerende EGFRvIII-positieve GBM.

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

Samenvatting

ID

NL-OMON54263

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

EGFRvIII - BP42573

Aandoening

- Overige aandoening

1 - EEN OPEN-LABEL, MULTICENTER, FASE I-ONDERZOEK TER BEOORDELING VAN DE VEILIGHEID, ...
2-05-2025

Synoniemen aandoening

Glioblastoma, hersentumor

Aandoening

Oncologie: Glioblastoma

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Roche Nederland B.V.

Overige ondersteuning: Roche Nederland BV

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: EGFRvIII, fase 1, Glioblastoma

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- om het veiligheids- en verdraagbaarheidsprofiel van RO7428731 als monotherapie en, indien van toepassing, met obinutuzumab-voorbehandeling te evalueren.
- om de maximaal getolereerde dosis (MTD) van RO7428731 monotherapie en, indien van toepassing, met obinutuzumab voorbehandeling te bepalen.

Secundaire uitkomstmaten

- Om het PK-profiel van RO7428731 monotherapie en, indien van toepassing, met obinutuzumab-voorbehandeling in bloedserum te karakteriseren.
- Om de anti-RO7428731 immuunrespons te evalueren na behandeling met RO7428731 monotherapie en, indien van toepassing, met obinutuzumab voorbehandeling
- Om het effect te evalueren van een anti-RO7428731 immuunrespons na behandeling met RO7428731 monotherapie en, indien van toepassing, met

obinutuzumab voorbehandeling

- Om voorlopige antitumoractiviteit van RO7428731 monotherapie en, indien van toepassing, met obinutuzumab voorbehandeling te beoordelen
- Om de aanbevolen dosis voor expansie (RDE)/aanbevolen fase 2-dosis (RP2D) en behandelingschema van RO7428731 monotherapie en, indien van toepassing, met obinutuzumab voorbehandeling te bepalen

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Glioblastoom (GBM) is de meest voorkomende en agressieve primaire hersentumor, goed voor 50% tot 60% van alle kwaadaardige gliomen. Ondanks standaard eerstelijnsbehandeling met neurochirurgie, bestralingstherapie en temozolomide (TMZ), is de mediane totale overleving (OS) ongeveer 12 tot 15 maanden, en slechts 3% tot 10% van de patiënten overleeft 5 jaar.

Verhoogde signalering van de epidermale groeifactorreceptor (EGFR) wordt vaak gevonden in GBM, waarbij EGFR-variant III (EGFRvIII) de meest voorkomende genetische wijziging van de EGFR is. EGFRvIII komt voor in ongeveer 30% van de GBM-gevallen en is niet aanwezig in normale weefsels. Als tumorspecifiek eiwit vertegenwoordigt EGFRvIII een ideaal doelwit voor gerichte kankerimmunotherapieën zoals bispecifieke T-cel-antilichamen.

Het onder dit protocol onderzochte middel, RO7428731, is een bispecifiek antilichaam voor T-cellen dat zich richt op zowel EGFRvIII tot expressie gebracht op GBM-cellen als CD3+ aanwezig op T-cellen. Het doel van de studie is om de veiligheid, verdraagbaarheid, farmacokinetiek (PK), immunogeniciteit, farmacodynamiek (PD) en voorlopige werkzaamheid van RO7428731, en de selectie van een optimale dosis en behandelingsschema voor verdere ontwikkeling bij deelnemers met nieuw gediagnosticeerde en terugkerende EGFRvIII-positieve GBM.

Doel van het onderzoek

Deze studie zal de veiligheid, verdraagbaarheid, PK, immunogeniciteit, PD en voorlopige werkzaamheid van RO7428731, onderzoeken bij deelnemers met nieuw gediagnosticeerde en terugkerende EGFRvIII-positieve GBM.

Onderzoeksoptzet

3 - EEN OPEN-LABEL, MULTICENTER, FASE I-ONDERZOEK TER BEOORDELING VAN DE VEILIGHEID, ...
2-05-2025

Dit is een first-in-human, open-label, multicenter studie met IV R07428731 monotherapie bij deelnemers met EGFRvIII-positieve GBM

Het onderzoek bestaat uit 4 delen, namelijk:

Patientenpopulatie deel I en II: nieuw gediagnostiseerde EGFRvIII+ GBMs met een ongemethyleerde promotor status na resectie, radiotherapie en met of zonder behandeling met temozolomide.

Deel I: Dosisescalatie, Cohorten met meerdere deelnemers (Multi-Participant Cohort)

Deel II Dosisexpansie(s) temozolomide

Patientenpopulatie deel III en IV: Terugkerende EGFRvIII-positieve GBM
Deel III Veiligheidsinloop

Deel IV Dosis -Uitbreidingen

- Deel IVA: Dosis-expansiecohort

- Deel IVB: Biomarker-expansiecohort

Onderzoeksproduct en/of interventie

De IMP's voor deze studie zijn R07428731, obinutuzumab en tocilizumab.

Inschatting van belasting en risico

De algemene belasting voor de patiënt bestaat uit (o.a.) het afnemen van bloedmonsters, het ondergaan van scans, toediening van onderzoeksproducten (intraveneus) wat kan leiden tot diverse bijwerkingen.

Raadpleeg de onderzoekersbrochures en het informatieblad voor proefpersonen voor meer informatie over de risico's van de IMP's en onderzoeksprocedures.

Contactpersonen

Publiek

Roche Nederland B.V.

Beneluxlaan 2a

Woerden 3446 GR
NL

Wetenschappelijk

Roche Nederland B.V.

Beneluxlaan 2a
Woerden 3446 GR
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)

- Leeftijd ≥ 18 jaar
- Levensverwachting ≥ 12 weken, volgens de onderzoeker
- Diagnose van GBM gebaseerd op de classificatie van tumoren van het centrale zenuwstelsel (CZS) door de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO), 5e editie
- Bevestigde epidermale groeifactorreceptorvariant III (EGFRvIII)
- expressie door een College of American Pathologists (CAP)/Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA) gecertificeerd centraal laboratorium, in een gearhiveerd tumorweefselmonster met behulp van een experimentele EGFRvIII immunohistochemie (IHC) assay
- Karnofsky Performance Status (KPS) Score van $\geq 70\%$
- Adequate orgaanfuncties binnen 7 dagen voor aanvang van de onderzoeksbehandeling
- Stollingsactiviteit: International Normalised Ratio $\leq 1,5$
- Bereidheid om anticonceptiemaatregelen te nemen voor de duur van het onderzoek

Aanvullende inclusiecriteria alleen voor deel I en deel II

5 - EEN OPEN-LABEL, MULTICENTER, FASE I-ONDERZOEK TER BEOORDELING VAN DE VEILIGHEID, ...
2-05-2025

- Deelnemers van wie de tumoren een niet-gemethyleerd (deel I en deel II) of gemethyleerd (alleen deel I) O6-methylguanine-DNA-methyltransferase hebben

(MGMT) promotorstatus op basis van lokale beoordeling - Deelnemers (in Deel I):

-- Volwassen deelnemers met nieuw gediagnosticeerde EGFRvIII-positieve GBM met niet-gemethyleerde MGMT-promotorstatus die standaard van care (SoC) therapie met chirurgische resectie en adjuvante radiotherapie met of zonder gelijktijdige TMZ. Deelnemers mogen hebben een willekeurig aantal cycli van TMZ-onderhoud ontvangen

-- Volwassen deelnemers met nieuw gediagnosticeerde EGFRvIII-positieve GBM met gemethyleerde MGMT-promotorstatus die SoC hebben voltooid met chirurgische resectie en adjuvante radiotherapie met gelijktijdige en onderhouds-TMZ of stopgezet TMZ-onderhoud om andere redenen dan progressieve ziekte

- Deelnemers (in deel II):

--- Volwassen deelnemers met nieuw gediagnosticeerde EGFRvIII-positieve GBM met niet-gemethyleerde MGMT-promotorstatus die SoC hebben voltooid therapie met chirurgische resectie en adjuvante RT met of zonder gelijktijdig temozolomide (TMZ)

- Startdatum behandeling minimaal 4 weken later maar niet later dan 9 weken vanaf de laatste dosis RT of TMZ, afhankelijk van welke het laatst is toegediend (van toepassing op alle deelnemers in deel I/II)

- Baseline MRI binnen 2 weken voorafgaand aan de start van de studiebehandeling zonder bewijs van progressieve ziekte per responsbeoordeling in neurooncologie (RANO) criteria van de postoperatieve MRI tot de basislijn MRI

Aanvullende opnamecriteria alleen voor deel III en deel IVA

- Eerdere eerstelijnsbehandeling met minimaal radiotherapie (RT) en, voor deelnemers met een gemethyleerde MGMT-promotorstatus, TMZ

- Gedocumenteerde eerste of tweede herhaling van GBM

- Minstens één meetbare GBM-laesie volgens RANO-criteria voorafgaand aan de start van de onderzoeksbehandeling die voldoet aan de volgende criteria: I) Contrastverhogende en duidelijk gedefinieerde, tweedimensionaal meetbare marges EN ii) Ten minste twee loodrechte diameters van ≥ 10 mm X ≥ 10 mm

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Deelnemers met infratentoriale tumoren en tumoren die zich voornamelijk in of nabij kritieke structuren bevinden

- Aanwezigheid van extracraniële gemetastaseerde of leptomeningeale ziekte

- Bekende overgevoeligheid voor immunoglobulinen of voor een ander bestandsdeel van de formulering van het onderzoeksgeneesmiddel (IMP)

- Therapie met een ander onderzoeksgeneesmiddel binnen 28 dagen of 5

halfwaardetijden van het geneesmiddel vóór de eerste dag van de onderzoeksbehandeling

- Behandeling met systemische immunosuppressiva binnen 2 weken voorafgaand aan de start van de studiebehandeling
- Toediening van een levend, verzwakt vaccin binnen 28 dagen vóór de eerste dag van de onderzoeksbehandeling of in afwachting dat een dergelijk levend verzwakt vaccin nodig zal zijn tijdens de studie
- Acute behandelingsgerelateerde toxiciteiten van eerdere antikankertherapie die niet zijn verdwenen tot graad ≤ 1 of niet zijn teruggekeerd naar de uitgangswaarde, behalve voor alopecia (elke graad), graad 2 perifere neuropathie en alle laboratoriumveranderingen die nog steeds voldoen aan de hierboven gedefinieerde inclusiecriteria
- Significante cardiovasculaire ziekte
- Actieve bloeding of pathologische aandoening die een hoog risico op bloeding met zich meebrengt, inclusief erfelijke en verworven coagulopathieën
- Geschiedenis of bewijs bij lichamelijk/neurologisch onderzoek van een ziekte van het centrale zenuwstelsel die niet gerelateerd is aan kanker en die mogelijk interfereert met de protocolbehandeling tenzij afdoende onder controle door medicatie
- Dementie of veranderde mentale toestand die het zou verbieden om geïnformeerde toestemming te geven
- Alcohol- of drugsverslaving of -misbruik
- Deelnemers die geen MRI met contrastmiddel kunnen ondergaan
- Elke andere ziekte, metabole disfunctie, lichamelijk onderzoek of klinische laboratoriumbevinding die het gebruik van een onderzoeksgeneesmiddel gecontra-indiceerd, het kan ook zijn dat dit de interpretatie van de resultaten kan beïnvloeden, of dat de deelnemer een hoog risico op complicaties heeft bij geven van de behandeling.

Exclusiecriteria - alleen van toepassing op Deel I en Deel II

- Recidiverende kwaadaardige gliomen

Exclusiecriteria - alleen van toepassing op Deel III en Deel IVA

- Meer dan twee recidief van GBM
- Eerdere EGFRvIII-targeting agents, anti-angiogene therapie en/of gentherapie voor de behandeling van GBM en gliomen

Specifieke uitsluitingscriteria indien voorbehandeling met Obinutuzumab is Geïmplementeerd

- Voorgeschiedenis van progressieve multifocale leuko-encefalopathie
- Actieve tuberculose die behandeling vereist binnen 3 jaar voorafgaand aan de start van studiebehandeling of latente tuberculose die niet geschikt is geweest behandeld
- Positieve testresultaten voor humaan T-cel lymfotroop virus 1 (HTLV-1). Deze test is vereist bij deelnemers uit endemische landen (Japan, landen in het Caribisch gebied, Zuid-Amerika, Midden-Amerika, sub-Sahara Afrika en Melanesië)

- Bekende overgevoeligheid voor een van de bestanddelen van obinutuzumab

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blindering: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestart

(Verwachte) startdatum: 05-12-2022

Aantal proefpersonen: 35

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: GAZYVARO®

Generieke naam: Obinutuzumab

Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: R07428731

Generieke naam: R07428731

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: RoActemra

Generieke naam: Tocilizumab

Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

8 - EEN OPEN-LABEL, MULTICENTER, FASE I-ONDERZOEK TER BEOORDELING VAN DE VEILIGHEID, ...
2-05-2025

Datum:	28-10-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-11-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-12-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-07-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-10-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-03-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-03-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-08-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek

(Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 07-11-2023

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 22-11-2023

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
EudraCT	EUCTR2021-001197-37-NL
CCMO	NL78450.056.21