

Een voor het eerst bij mensen uitgevoerd onderzoek naar een zeer selectieve FGFR2-remmer, RLY-4008, bij patiënten met intrahepatisch cholangiocarcinoom (iCCA) en andere gevorderde solide tumoren

Gepubliceerd: 04-05-2021 Laatste bijgewerkt: 10-01-2025

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-512622-29-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Het bepalen van de maximum getolereerde dosis (MTD) en de aanbevolen fase 2 dosis (RP2D) van RLY-4008 en het bepalen van de...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON54283

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

RLY-4008-101

Aandoening

- Lever- en galwegneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

Galkanaal kanker, intrahepatische galkanaal kanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Relay Therapeutics, Inc.

Overige ondersteuning: Relay Therapeutics;Inc.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: ICC, Solide tumoren, Voor het eerst in mensen

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire doelstellingen

- Het bepalen van de MTD en RP2D van RLY-4008
- Het bepalen van de veiligheid en verdraagbaarheid van RLY-4008
- De frequentie, ernst, timing en relatie met RLY-4008 van eventuele bijwerkingen (AEs) en ernstige bijwerkingen (SAEs) zullen worden verzameld en beoordeeld volgens NCI CTCAE, Versie 5.0.
- Dosisaanpassingen (bijv. dosisonderbreking, dosisverlaging, stopzetting van de dosis) zullen worden toegepast indien nodig.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire doelstellingen

- Het beoordelen van de status van fibroblast groeifactorreceptor 2 (FGFR2) in bloed en tumorweefsel door middel van next generation sequencing van nucleïnezuur
- Het definiëren van het PK-profiel van RLY*4008 (en zijn metabolieten indien van toepassing)
- Het beoordelen van de PDy van RLY-4008 door het controleren van bloedmarkers

(bijv. kankerantigeen [CA] 19*9, carcino-embryonaal antigeen [CEA], fibroblast groeifactor 23 [FGF23])

- Het karakteriseren van de voorlopige antitumoractiviteit van RLY-4008 volgens Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, versie 1.1 (RECIST v1.1)

Verkennde doelstellingen

- Het correleren van FGFR2-genotype met respons
- Het identificeren van mogelijke nieuwe biomarkers in bloed en tumorweefsel (bijv. desoxyribonucleïnezuur [DNA], ribonucleïnezuur [RNA] en/of eiwitmarkers) van PDy activiteit, antineoplastische activiteit, resistentie en/of toxiciteit
- Het verkennen van andere metingen van ziekteprogressie, waaronder progressievrije overleving (PFS) en totale overleving (OS)
- Het beoordelen van veranderingen in kwaliteit van leven (QoL) voor patiënten met niet-reseceerbare of gemetastaseerde iCCA en andere solide tumoren (deel 2)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Genomische wijzigingen van fibroblast groeifactorreceptor 2 (FGFR2), waaronder translocaties, amplificaties en mutaties, zijn zeldzame oncogene drijfveren die optreden bij meerdere indicaties van solide tumoren. Klinische antitumoractiviteit waargenomen met pan-FGFR-remmers (bijv. pemigatinib, erdafitinib, infigratinib, utibatinib) heeft de oncogene rol van FGFR2-wijzigingen bevestigd, met name bij iCCA, de indicatie met het hoogste percentage FGFR2-fusies. Bij patiënten met andere wijzigingen in de route (bijv. overuitdrukking van FGFR-boodschapper ribonucleïnezuur [mRNA]) is ook klinische activiteit met pan-FGFR-remmers waargenomen, wat een mogelijk bredere rol voor FGFR2 suggereert. Echter beperkt FGFR1-gerelateerde toxiciteit (hyperfosfatemie en weefselmineralisatie) met pan-FGFR-remmers de dosering en werkzaamheid. Om grotere verdraagbaarheid, doeldekking en antitumoractiviteit

mogelijk te maken, heeft Relay Therapeutics, Inc. RLY-4008 ontwikkeld, een krachtige en zeer selectieve orale FGFR2-remmer met een 80- tot > 5000-voudige selectiviteit voor FGFR2 ten opzichte van FGFR1, FGFR3 en FGFR4, evenals een belangrijke potentie tegen oncogene FGFR2-wijzigingen en veelvoorkomende resistentiemutaties (bijv. poortwachter-mutaties). Het doel van dit voor het eerst bij mensen (FIH) uitgevoerd onderzoek is het definiëren van de maximaal getolereerde dosis (MTD)/aanbevolen fase 2-dosis (RP2D), veiligheidsprofiel, farmacokinetiek (PK), farmacodynamiek (PDy) en voorlopige antitumoractiviteit van RLY-4008 bij patiënten met niet-reseceerbare of gemetastaseerde iCCA en andere niet-reseceerbare of gemetastaseerde solide tumoren.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-512622-29-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Het bepalen van de maximum getolereerde dosis (MTD) en de aanbevolen fase 2 dosis (RP2D) van RLY-4008 en het bepalen van de veiligheid, en verdraagbaarheid van RLY-4008.

Onderzoeksopzet

Dit is een fase 1, open-label, FIH-onderzoek ter beoordeling van de veiligheid, verdraagbaarheid, PK, farmacodynamiek en voorlopige antineoplastische activiteit van RLY*4008, een krachtige en zeer selectieve FGFR2-remmer, bij patiënten met niet-reseceerbare of gemetastaseerde iCCA en andere solide tumoren.

Het onderzoek bestaat uit 4 delen:

Eerst is er een dosisverhoging (deel 1) en een dosisuitbreiding (deel 2). In beide delen worden patiënten ingeschreven met een ziekte die refractair is bij standaardbehandeling, met een ziekte die onvoldoende heeft gereageerd op standaardbehandeling, met een ziekte waarvoor geen standaard of curatieve behandeling bestaat, of die intolerant zijn voor standaardbehandeling of die de standaardbehandeling hebben afgewezen.

Na deel 1 en 2 volgt deel 3, een extentie deel en een deel 4, opvolgperiode.

Deel 1 (dosisverhoging) maakt gebruik van het Bayesiaanse optimale interval (BOIN)-ontwerp om de MTD/RP2D van RLY-4008 te bepalen. Dosisverhoging zal cohorten van 3 tot 6 patiënten registreren (1 tot 3 patiënten voor de eerste 3 dosisniveaus) totdat 12 patiënten worden behandeld en beoordeelbaar zijn voor dosisbeperkende toxiciteit (DLT) bij 1 dosisniveau, waarna de MTD of RP2D kan worden bepaald. Het totale aantal patiënten dat wordt ingeschreven tijdens het dosisverhogingsdeel van het onderzoek kan variëren afhankelijk van het toxiciteitsprofiel van RLY-4008 en het aantal dosisniveaus dat werd getest voordat de MTD wordt bereikt.

Deel 1 (dosisverhoging) zal patiënten inschrijven met niet-reseceerbare of gemetastaseerde iCCA, andere solide tumoren met een FGFR2-wijziging of andere mogelijke FGFR2-afhankelijke tumoren.

Deel 2 (dosisuitbreiding) zal patiënten inschrijven met niet-reseceerbare of gemetastaseerde solide tumoren met een FGFR2-wijziging zoals gedefinieerd in de sectie over onderzoekspopulatie. Patiënten worden behandeld met RLY*4008 aan de MTD/RP2D zoals bepaald in deel 1 en moeten meetbare of beoordeelbare ziekte hebben volgens RECIST v1.1.

Alternatieve doseringsschema's (dwz discontinue regimes) en tussenliggende doseringsniveaus kunnen worden geëvalueerd om het baten-risicoprofiel of de chronische verdraagbaarheid verder te karakteriseren en optimaliseer de dosering van het onderzochte middel, op basis van opkomende PK, PDy, veiligheid of gegevens over antitumoractiviteit.

Doorlopende patiënten uit delen 1, 2 en 3 die RLY-4008 ontvangen, gaan over naar deel 4 zodra de sponsor heeft vastgesteld dat er voldoende gegevens zijn verzameld om aan de hoofddoelstellingen te voldoen voor deel 1, 2 en 3. Deze patiënten zullen worden beoordeeld op veiligheid en verdraagbaarheid en kan RLY-4008 per protocol blijven ontvangen

Onderzoeksproduct en/of interventie

RLY-4008 wordt geleverd als orale capsules van 20 mg, 30 mg. Voorheen werd RLY-4008 geleverd in de vorm van 10, 50, and 100 mg orale capsules. Op C1D1 zullen in aanmerking komende patiënten zich presenteren aan het onderzoekscentrum voor alle vereiste beoordelingen voorafgaand aan de dosis, zoals uiteengezet in tabel 1 van het protocol voordat de eerste dosis RLY-4008 wordt toegediend. De patiënten blijven ten minste 8 uur in het onderzoekscentrum voor seriële PK-bemonstering, PDy-monsterafname, meting van vitale functies, ECG-bewaking en veiligheidsbewaking. Op C1D1 moet de eerste of ochtenddosering RLY-4008 worden ingenomen in het onderzoekscentrum en, als een BID-schema wordt gevolgd, moet de tweede dosis worden overgeslagen. Als de patiënt een BID-schema volgt, slaat de patiënt alleen de tweede dosis op C1D1 over en moet de volgende dosis op C1D2 worden ingenomen. Als een patiënt braakt tijdens of na het innemen van RLY-4008, is herdosering niet toegestaan tot de volgende geplande dosis. Patiënten moeten de instructie krijgen om hun onderzoeksgeneesmiddel elke dag op ongeveer dezelfde tijd(en) in te nemen volgens het toegewezen doseringsschema.

Inschatting van belasting en risico

FGFR2 is een bonafide oncogene en is een klinisch gevalideerd therapeutisch doelwit. Er zijn echter geen goedgekeurde medicijnen die potent zijn tegen FGFR2 en deze selectief aanpakken. De resultaten van non-klinisch farmacologische studies tonen aan dat RLY-4008 potent is tegen RLY-4008 en deze

selectief inhibeert en heeft een significant anti-tumor efficiëntie in tumor modellen bij muizen. De resultaten van non-klinische toxicologische studies hebben potentiële RLY-4008 toxiciteiten gekarakteriseerd en hebben vastgesteld dat deze te monitoren zijn en dat deze reversibel zijn. Daarnaast is een veilige start dosis in mensen vastgesteld met behulp van de ICH S9 richtlijn. Deze FiH studie zal patiënten includeren met weerstand tegen standaardbehandeling welke onherstelbare of uitgezaaide kankers hebben met als doel om de MTD/RP2D, het veiligheidsprofiel, farmacokinetiek, farmacodynamiek en preliminaire anti-tumor activiteit te bepalen. Het protocol is opgesteld om het risico voor de patient te minimiseren. Patiënten worden gemonitord om AE's vast te stellen gedurende de studie en worden adequaat gevolgd om de AE's op te lossen. De RLY-4008 non-klinische data en het klinisch plan laten een gunstig risicoprofiel zien voor de behandeling van gevorderde kanker patiënten met gelimiteerde behandelings opties.

Contactpersonen

Publiek

Relay Therapeutics, Inc.

Binney Street 399
Cambridge, MA 02139
US

Wetenschappelijk

Relay Therapeutics, Inc.

Binney Street 399
Cambridge, MA 02139
US

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 inclusiecriteria:

1. De patiënt is bereid en in staat om schriftelijk geïnformeerde toestemming te geven voor het onderzoek voordat onderzoeksspecifieke procedures worden uitgevoerd.
2. De patiënt is ≥ 18 jaar.
3. Patiënten hebben een ziekte die refractair is bij standaardbehandeling, een ziekte die onvoldoende heeft gereageerd op standaardbehandeling, een ziekte waarvoor geen standaard of curatieve behandeling bestaat, of de patiënt is intolerant voor standaardbehandeling of heeft de standaardbehandeling afgewezen.
4. De patiënt moet meetbare ziekte hebben volgens de Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, versie 1.1 (RECIST v1.1).
5. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performancestatus (PS) van 0 tot 1 (Bijlage A).

Ziekte en FGFR2-status

6. De patiënt heeft gedocumenteerde FGFR2-wijziging in bloed en/of tumor volgens lokale beoordeling zoals gedefinieerd door:
 - a. FGFR2-fusie of andere herschikking zoals gedetecteerd door DNA- of RNA-sequencing of break-apart fluorescence in situ hybridization (FISH).
 - b. FGFR2-amplificaties moeten ofwel een geamplificeerde FGFR2-locus bevatten met kopienummer ≥ 8 FGFR2 vouwamplificatie: referentieverhouding ≥ 4 per FISH) in tumorweefsel of worden gedefinieerd als FGFR2 geamplificeerd door een gevalideerde next-generation sequencing (NGS)-test (inclusief maar niet beperkt tot FoundationOne CDx, Tempus xT, Caris MI of Guardant360). Er is geen amplificatiedrempel gedefinieerd voor circulerend tumor-DNA (ctDNA).
 - c. FGFR2-mutaties moeten een of meer van de volgende primaire oncogene FGFR2-mutaties of verworven FGFR2-resistentiemutaties omvatten:
 - o H167_N173del, S252X, P253X, F276C, Y375X, C382X, M537X, N549X, V564X, E565X, L617X, K641X, K659X en R664X (nummering gebaseerd op mesenchymale isovorm IIIc; X vertegenwoordigt elke verandering van aminozuren behalve een synonieme mutatie). Andere mogelijk oncogene en/of resistente FGFR2-mutaties kunnen worden overwogen, maar moeten voorafgaand aan inschrijving door de sponsor worden goedgekeurd.
 - d. Andere mogelijke FGFR2-afhankelijke tumortypes kunnen worden overwogen voor deel 1

Deel 1:

7. De patiënt heeft een histologisch of cytologisch bevestigde diagnose van niet-reseceerbare of gemetastaseerde iCCA of andere niet-reseceerbare of gemetastaseerde solide tumor.
8. De patiënt heeft gedocumenteerde FGFR2 genomische wijziging (fusie, amplificatie of mutatie) in bloed en/of tumorweefsel volgens lokale beoordeling. Patiënten met andere mogelijke oncogene FGFR2-wijzigingen (bijv. FGFR2-eiwit- of mRNA-overuitdrukking) en andere tumortypes, waarvan bekend is dat ze een FGFR2-oncogene verandering vertonen, kunnen in aanmerking komen voor de dosisverhoging (deel 1) van het onderzoek na overleg met de sponsor.
9. De patiënt stemt ermee in gearchiveerd tumorweefsel te verstrekken (indien beschikbaar) of is bereid om een tumorbiopsie voorafgaand aan de behandeling te ondergaan (indien veilig en medisch haalbaar geacht) om de FGFR2-status te beoordelen. Als de patiënt geen gearchiveerd tumorweefsel beschikbaar heeft of een tumor die geschikt is voor tumorbiopsie, kan hij/zij eventueel in aanmerking komen voor het onderzoek na overleg met de sponsor.

Deel 2:

10. De patiënt zal worden ingeschreven op basis van zijn/haar tumortype en eerdere behandelingsstatus:

Cholangiocarcinoom:

- a. Groepen 1A: de patiënt moet een bevestigde diagnose hebben van niet-reseceerbare of gemetastaseerde iCCA met FGFR2-fusie of een andere herschikking (volgens lokale beoordeling van bloed en/of tumor) en eerder behandeld zijn met chemotherapie en eerder behandeld zijn met een FGFR-remmer.
- b. Groepen 2A: de patiënt moet een bevestigde diagnose hebben van niet-reseceerbare of gemetastaseerde iCCA met FGFR2-fusie of een andere herschikking (volgens lokale beoordeling van bloed en/of tumor) en eerder behandeld zijn met chemotherapie en NIET eerder behandeld zijn met een FGFR-remmer.
- c. Groep 6: de patiënt moet een bevestigde diagnose hebben van niet-reseceerbare of gemetastaseerde iCCA met FGFR2-fusie of een andere herschikking (volgens lokale beoordeling van bloed en/of tumor) en GEEN eerdere systemische antikankertherapie hebben gekregen voor niet-reseceerbare en/of gemetastaseerde ziekte. Voorafgaande adjuvante/neo-adjuvante behandeling is aanvaardbaar als deze ten minste 6 maanden voorafgaand aan de inschrijving is voltooid. Tot 2 cycli van palliatieve chemotherapie zijn toegestaan terwijl patiënten in screening zijn om de FGFR2-status te definiëren.
- d. Groep 7: de patiënt moet een bevestigde diagnose hebben van niet-reseceerbare of gemetastaseerde iCCA met FGFR2-mutatie of amplificatie (volgens lokale beoordeling van bloed en/of tumor).

Andere solide tumoren zonder voorgaande FGFRi behandeling:

- c. Groep 3: de patiënt heeft een niet-reseceerbare of gemetastaseerde solide tumor met FGFR2-fusie (volgens lokale beoordeling van bloed en/of tumor) anders dan iCCA en heeft GEEN voorgaande behandeling gekregen met een FGFR-remmer.
- d. Groep 4: de patiënt heeft een niet-reseceerbare of gemetastaseerde solide

tumor met FGFR2-amplificatie (volgens lokale beoordeling van bloed en/of tumor) anders dan iCCA en heeft GEEN voorgaande behandeling gekregen met een FGFR-remmer.

e. Groep 5: de patiënt heeft een niet-reseceerbare of gemetastaseerde solide tumor met oncogene FGFR2-mutatie (volgens lokale beoordeling van bloed en/of tumor) anders dan iCCA en heeft GEEN voorgaande behandeling gekregen met een FGFR-remmer.

11. De patiënt moet tumorweefsel (gearchiveerd of nieuw verkregen biopt) indienen voorafgaand aan de start van het onderzoeksmiddel voor bepaling van de FGFR2-status.

Deel 3:

12. Uitbreiding groep 2A: De patiënt moet een bevestigde diagnose hebben van niet-reseceerbare of gemetastaseerde iCCA met FGFR2-fusie of een andere herschikking (volgens lokale beoordeling van bloed en/of tumor) en is eerder behandeld met chemotherapie en heeft GEEN eerdere behandeling met een FGFR-remmer ontvangen.

13. Het tumorweefsel van de patiënt (gearchiveerde of nieuw verkregen biopsie) moet naar het centrale laboratorium worden gestuurd voordat het geneesmiddel wordt gestart voor retrospectieve centrale bevestiging van de FGFR2-status.

Deel 4:

14. De patiënt ontvangt momenteel RLY-4008 in de RLY-4008-101 studie en heeft baat bij de behandeling volgens de beoordeling van de onderzoeker.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. De kanker van de patiënt is anders dan FGFR2 fusie/herschikking positieve iCCA en heeft een bekende primaire drijfveerwijziging die geschikt is voor goedgekeurde beoogde therapie (bijv. EGFR, ALK, ROS1, RET, HER2, BRAF, IDH1, KRAS). Patiënten kunnen eventueel in aanmerking komen na overleg met de sponsor.
2. De patiënt heeft een aanhoudende heeft aanhoudende klinisch significante FGFR-remmer-geïnduceerde netvliesloslating of een aanhoudende belangrijke aandoening van het hoornvlies of netvlies.
3. De patiënt heeft niet de volgende adequate beoordelingen van de orgaanfunctie binnen 7 dagen voorafgaand aan de eerste dosis RLY-4008:
 - a. Aantal bloedplaatjes $\geq 75 \times 10^9/l$ (bloedplaatjestransfusie kan worden gebruikt om $75 \times 10^9/l$ te bereiken, maar moet ten minste 2 weken voorafgaand aan de eerste dosis van RLY4008 zijn toegediend)
 - b. Absolute neutrofielentelling (ANC) $\geq 1 \times 10^9/l$
 - c. Hemoglobine ≥ 8 g/dl (transfusie met rode bloedcellen en erytropoëtine kunnen worden gebruikt om 8 g/dl te bereiken, maar moet ten minste 2 weken voorafgaand aan de eerste dosis RLY-4008 zijn toegediend)
 - d. Aspartaat-aminotransferase (ASAT) of alanine-aminotransferase (ALAT) $< 3 \times$

de bovengrens van normaal (ULN) als er geen levermetastasen aanwezig zijn; $< 5 \times \text{ULN}$ als levermetastasen aanwezig zijn

e. Totaal bilirubine $< 1,5 \times \text{ULN}$; $< 3 \times \text{ULN}$ met direct bilirubine; $< 1,5 \times \text{ULN}$ in aanwezigheid van de ziekte van Gilbert

f. Geschatte (incl. Cockcroft-Gault, Modification of Diet in Renal Disease [MDRD], of Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration [CKD-EPI] formule) of gemeten creatinineklaring $> 50 \text{ ml/min}$ (Bijlage A)

g. Serumfosfaat $< 7,0 \text{ mg/dL}$ ($2,3 \text{ mmol/L}$)

4. De patiënt heeft een actieve infectie, waaronder het humaan immunodeficiëntievirus (HIV), het hepatitis B-virus (HBV) en/of het hepatitis C-virus (HCV).

a. Actief HIV wordt gedefinieerd door positiviteit voor HIV 1- of HIV 2-antilichamen. Hiv-positieve patiënten zijn toegestaan als aan alle volgende criteria wordt voldaan: CD4+-telling $\geq 350/\mu\text{L}$, niet-detecteerbare virale belasting, antiretrovirale therapie (ART) ontvangen die geen interactie heeft met het onderzoeksgeneesmiddel (patiënten moeten ten minste 4 jaar op gevestigde ART zijn weken), en geen HIV/AIDS-geassocieerde opportunistische infectie in de laatste 12 maanden.

b. Actieve HBV wordt gedefinieerd door een positief HBV-oppervlakteantigeen (HBsAg) resultaat. Patiënten met een eerdere of verdwenen HBV-infectie (gedefinieerd als de aanwezigheid van hepatitis B-kernantilichaam [anti-HBc], afwezigheid van HBsAg en serum-HBV-DNA $< 1000 \text{ IE/ml}$) komen in aanmerking. Patiënten met een goed gecontroleerde HBV, aangeduid bij de aanwezigheid van HBsAg met serum-HBV-DNA $< 500 \text{ IE/ml}$ komen ook in aanmerking.

c. Patiënten die positief zijn voor HCV-antilichamen komen alleen in aanmerking als de polymerasekettingreactie (PCR) negatief is voor HCV-RNA.

5. De patiënt heeft een QT-interval gecorrigeerd met behulp van de Fridericia-formule (QTcF) $> 480 \text{ msec}$. De patiënt heeft een voorgeschiedenis van verlengd QT-syndroom of torsade de pointe. De patiënt heeft een familiale voorgeschiedenis van verlengd QT-syndroom.

6. De patiënt heeft klinisch belangrijke, ongecontroleerde cardiovasculaire ziekte waaronder congestief hartfalen graad III of IV volgens de classificatie van de New York Heart Association (NYHA); myocardinfarct of onstabiele angina pectoris in de voorafgaande zes maanden; ongecontroleerde hypertensie (graad 3 of hoger); of klinisch belangrijke, ongecontroleerde aritmie, waaronder bradyaritmieën die QT-verlenging kunnen veroorzaken (bijv. tweedegraads hartblok van type II of derdegraads hartblok).

7. De patiënt heeft metastasen in het centrale zenuwstelsel (CZS) of een primaire CZS-tumor die gepaard gaat met progressieve neurologische symptomen of waarvoor toenemende doses corticosteroïden nodig zijn om de CZS-ziekte onder controle te houden. Als de patiënt corticosteroïden nodig heeft voor de behandeling van CZS-ziekte, moet de dosis stabiel zijn geweest gedurende de 2 weken voorafgaand aan cyclus 1 dag 1 (C1D1). Patiënten met stabiele of asymptomatische CZS-metastasen of primair CZS kunnen in aanmerking komen na overleg met de sponsor.

8. De patiënt ontving antikankerbehandeling (inclusief zowel systemische therapie als radiotherapie, maar zonder immunotherapie of andere

antilichaambehandelingen) binnen 14 dagen of 5 halfwaardetijden (afhankelijk van wat korter is) voorafgaand aan de eerste dosis onderzoeksmiddel. Patiënten die eerder immunotherapie of een andere antilichaambehandeling hebben ontvangen, binnen 28 dagen (immuungerelateerde toxiciteiten moeten zijn opgelost tot < graad 2 voorafgaand aan het starten met RLY-4008). RLY-4008 kan binnen deze uitwasperiodes worden gestart als de onderzoeker dit veilig acht en in het beste belang van de patiënt, met voorafgaande goedkeuring van de sponsor.

9. De patiënt ontving lokale behandeling van de lever (bijv. transkatheter arteriële chemo-embolisatie [TACE] of yttrium90 [Y90]) binnen 4 weken voorafgaand aan C1D1.

10. De patiënt ontving ondersteuning met de groeifactor van neutrofielen binnen 14 dagen vóór de eerste dosis RLY-4008.

11. De patiënt moet worden behandeld met een verboden geneesmiddel (zie sectie 6.8.1) of met voorzichtigheid met geneesmiddel of een kruidenmiddel (zie sectie 6.8.3) dat niet ten minste 2 weken vóór de start van toediening van RLY-4008 kan worden stopgezet.

12. De patiënt heeft een zware chirurgische ingreep ondergaan binnen 14 dagen vóór de eerste dosis RLY*4008 (procedures zoals plaatsing van een centraal veneuze katheter en tumornaaldbiopsie worden niet beschouwd als zware chirurgische procedures). Onderzoekscentra moeten andere kleine operaties met de sponsor bespreken.

13. De patiënt heeft een voorgeschiedenis van een andere primaire maligniteit die is gediagnosticeerd of waarvoor behandeling nodig was in het afgelopen jaar. De volgende eerdere maligniteiten zijn geen exclusiecriteria: volledig geresceerde basaalcel- en plaveiselcelhuidkanker, curatief behandelde gelokaliseerde prostaat- of borstkanker, curatief behandelde gelokaliseerde schildklierkanker en volledig geresceerd carcinoom in situ in welk gebied dan ook. Adjuvante hormonale therapie voor eerder behandelde borstkanker, prostaatkanker of andere hormoonafhankelijke solide tumoren vormt geen exclusiecriteria.

14. De patiënt is niet bereid of niet in staat om zich te houden aan de geplande bezoeken, het geneesmiddeltoedieningsplan, laboratoriumtesten of andere onderzoeksprocedures en -beperkingen.

15. Vrouwen die niet bereid zijn, indien niet postmenopauzaal of chirurgisch steriel, om zich te onthouden van geslachtsgemeenschap of om zeer effectieve anticonceptie te gebruiken tijdens de toedieningsperiode van RLY*4008 en gedurende ten minste 180 dagen (6 maanden) na de laatste dosis RLY*4008. Mannen die niet bereid zijn, indien niet chirurgisch steriel, om zich te onthouden van geslachtsgemeenschap of om zeer effectieve anticonceptie te gebruiken tijdens de toedieningsperiode van RLY-4008 en gedurende ten minste 90 dagen (3 maanden) na de laatste dosis RLY-4008. Raadpleeg sectie 5.4.2 voor aanvaardbare anticonceptiemethoden.

16. Zwangere vrouwen, zoals gedocumenteerd door een bèta-humaan choriogonadotrofine (β -hCG) zwangerschapstest op serum consistent met zwangerschap, verkregen binnen 7 dagen voorafgaand aan de eerste dosis RLY-4008. Vrouwen met β -hCG-waarden die binnen het bereik voor zwangerschap

vallen maar die niet zwanger zijn (vals-positieven) kunnen worden ingeschreven met schriftelijke toestemming van de sponsor, nadat zwangerschap is uitgesloten. Vrouwen die niet zwanger kunnen worden (postmenopauzaal gedurende meer dan 1 jaar; bilaterale tubaligatie; bilaterale ovariëctomie; hysterectomie) hoeven geen serum β -hCG-test te ondergaan.

17. De vrouwelijke patiënt geeft borstvoeding.

18. De patiënt heeft

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestart

(Verwachte) startdatum: 18-03-2022

Aantal proefpersonen: 4

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Registratie: Geen registratie

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: RLY-4008

Generieke naam: n/a

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 04-05-2021

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-07-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-08-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-01-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-02-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-06-2022
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:	05-10-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	31-03-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-04-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-10-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-02-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-05-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-05-2024
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	CTIS2024-512622-29-00
EudraCT	EUCTR2020-004535-24-NL
ClinicalTrials.gov	NCT04526106
CCMO	NL76977.056.21