

Een open label-studie in fase 1 met dosisescalatie naar de veiligheid, verdraagbaarheid en voorlopige werkzaamheid van MCLA-145 bij deelnemers met gevorderde of gemetastaseerde maligniteiten

Gepubliceerd: 02-07-2020 Laatste bijgewerkt: 19-08-2024

Primair: - Vaststellen van de veiligheid, verdraagbaarheid en DLT's van MCLA-145 en bepalen van een MTD en/of de RDE bij gevorderde of gemetastaseerde solide tumoren of B-cellymfomen. Secundair:- Verkennen van antitumoractiviteit MCLA-145 bij...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON54744

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

MCLA-145-CL01 study / M19MCL

Aandoening

- Overige aandoening
- Non-Hodgkin B-cel lymfomen

Synoniemen aandoening

Geavanceerde of gemetastaseerde maligniteiten

Aandoening

melanoma, head and neck squamous cell carcinoma

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Merus N.V.

Overige ondersteuning: Incyte Biosciences;International Sàrl

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Fase 1, Geavanceerde maligniteiten, Gemetastaseerde maligniteiten, MCLA-145

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primair:

De veiligheid en verdraagbaarheid worden beoordeeld door de frequentie, duur en ernst van ernstige ongewenste voorvallen (AE's) na te gaan. De RDE wordt beschouwd als een dosis die een functionele target engagement van PD-L1 en CD-137 bereikt op basis van PK , farmacodynamische markers en vroege tekenen van klinische activiteit.

Secundaire uitkomstmaten

Secundair:

- ORR, gedefinieerd als het percentage deelnemers met een CR of PR als de beste respons tijdens de studie, wordt bepaald door de onderzoeker op basis van RECIST v1.1 of Lugano-criteria
- DCR, gedefinieerd als het percentage deelnemers met een CR, PR of SD als de beste respons tijdens de studie, wordt bepaald door de onderzoeker op basis van RECIST v1.1 of Lugano-criteria
- PFS wordt gedefinieerd als de tijd vanaf de datum van de eerste dosis

MCLA-145 tot de vroegste datum van 1) radiografische PD (bepaald door onderzoekerbeoordeling volgens RECIST v 1.1 of Lugano-criteria), of 2) overlijden door welke oorzaak dan ook, indien eerder dan ziekteprogressie.

- DOR wordt gedefinieerd als de tijd vanaf de vroegste datum van CR of PR tot 1) de vroegste datum van radiografische PD (bepaald door de onderzoeker op basis van RECIST v1.1 of Lugano-criteria), of 2) overlijden door welke oorzaak dan ook, indien eerder dan ziekteprogressie.

De PK van MCLA-145, waaronder CEOL, Cmax, Tmax, Cmin, t*, AUC0-t, AUC0-inf, CL en Vdss, wordt samengevat.

Immunogeniciteit wordt gedefinieerd als het optreden van specifieke ADA voor MCLA-145.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Een open label-studie in fase 1 met dosisescalatie naar de veiligheid, verdraagbaarheid en voorlopige werkzaamheid van MCLA-145 bij deelnemers met gevorderde of gemetastaseerde maligniteiten

MCLA-145 is een medicijn dat als een antilichaam wordt beschouwd. Wanneer het immuunsysteem van een lichaam iets schadelijks detecteert, kan het antilichamen produceren. Antilichamen zijn eiwitten die infecties bestrijden. Monoklonale antilichamen zijn een specifiek type antilichaam dat in een laboratorium wordt gemaakt. Ze kunnen zich hechten aan andere moleculen of cellen in uw lichaam en hun functie beïnvloeden.

MCLA-145 interageert met eiwitten in uw lichaam, CD-137 (4-1BB) en Programmed death-ligand 1 (PD-L1) genoemd. Uw immuunsysteem omvat een soort witte bloedcellen genaamd T-cellen die het vermogen hebben om kanker te bestrijden.

Ze worden vaak gestopt door de kankercellen en hierdoor kan de kanker groeien. MCLA-145 is ontworpen om te hechten aan het 4-1BB-eiwit op deze T-cellen en heeft het potentieel om het aantal te verhogen en de functie van uw T-cellen te verbeteren waardoor ze beter in staat zijn om uw kanker te bestrijden. Een mechanisme dat sommige kankercellen gebruiken om zich te verbergen voor het immuunsysteem van uw lichaam is door controle te nemen over wat de PD-L1 / PD-1-route wordt genoemd. Deze route vermindert normaal gesproken de hoeveelheid ontsteking die het immuunsysteem produceert. MCLA-145 is ontworpen om deze route te blokkeren, waardoor het immuunsysteem de kankercellen kan herkennen en aanvallen. Door gelijktijdig te communiceren met 4-1BB en PD-L1, kan deze interactie het immuunsysteem van het lichaam helpen uw kanker te bestrijden.

Doel van het onderzoek

Primair:

- Vaststellen van de veiligheid, verdraagbaarheid en DLT's van MCLA-145 en bepalen van een MTD en/of de RDE bij gevorderde of gemetastaseerde solide tumoren of B-celmyelomen.

Secundair:

- Verkennen van antitumoractiviteit MCLA-145 bij deelnemers met gevorderde of gemetastaseerde solide tumoren of B-celmyelomen door beoordeling van ORR, DCR, PFS en DOR.
- Evalueren van de PK van MCLA-145 wanneer gegeven als een enkel middel in geval van gevorderde of gemetastaseerde solide tumoren of B-celmyelomen.
- Beoordelen van de immunogeniciteit van MCLA-145 wanneer gegeven als een enkel middel in geval van gevorderde of gemetastaseerde solide tumoren of B-celmyelomen.

Verkennde:

- Om de receptormodulatie van MCLA-145 te evalueren wanneer gegeven als een enkel middel.
- Om het effect van MCLA-145 op tumor- en immuuncellen te infiltreren biomarkers te karakteriseren als voorspellende markers van MCLA-145-activiteit.
- Om het 1-jarige besturingssysteem van MCLA-145 te bepalen.
- Om de klinische activiteit van MCLA-145 te evalueren door ORR, DCR, PFS en DOR te beoordelen door iRECIST (in deelnemers met solide tumoren) of RECIL 2017 (in deelnemers met B-celmyelomen)

Onderzoeksopzet

Tot hoogstens 118 deelnemers worden als volgt behandeld in deel 1 en deel 2:

- Deel 1 omvat ongeveer 38 deelnemers over 10 dosisniveaus (startdosis = 0,4 mg).
- Deel 2 omvat maximaal 80 deelnemers in maximaal 2 dosisniveaus. De

dosisniveaus worden bepaald op basis van veiligheid, PK, farmacodynamische activiteit en voorlopige werkzaamheid in deel 1.

Als er tumorspecifieke uitbreidingen zijn, kunnen maximaal 40 deelnemers per histologie-specifieke cohort worden ingeschreven.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Dit is een open label-, niet-gerandomiseerde studie in fase 1 om de veiligheid, verdraagbaarheid en voorlopige werkzaamheid van MCLA-145 te bepalen bij volwassen deelnemers met gevorderde of gemetastaseerde solide tumoren of B-cellymfomen, die als volgt in 2 delen worden uitgevoerd: Deel 1: Dosisescalatie om de MTD en/of RDE van MCLA-145 te bepalen bij deelnemers met gevorderde gemetastaseerde solide tumoren of B-cellymfomen, ongeacht de PD-L1-expressie. Tijdens dosisescalatie worden cohorten van deelnemers behandeld met MCLA -145 totdat de MTD wordt bereikt of (een) lagere aanbevolen dosis(sen) wordt/worden vastgesteld. De dosisescalatie wordt geleid door een adaptieve BLRM volgens het principe van escalatie met overdosiscontrole. Maximaal 5 deelnemers met een bepaald tumortype mogen worden ingeschreven voor alle dosisniveaus in Deel 1, tenzij de medische toezichthouder extra inschrijving voor dat tumortype goedkeurt. Deel 2: Dosisescalatie om de dosis MCLA-145 te bevestigen door verdere evaluatie van veiligheid, verdraagbaarheid, PK, voorlopige antitumoractiviteit en functionele target engagement. Deelnemers met de volgende geavanceerde of gemetastaseerde tumoren, ongeacht de PD-L1-expressie, kunnen worden ingeschreven: > Recidiverende anti-PD-1-therapie of refractair melanoom. > Recidiverende anti-PD-1-therapie of refractair HNSCC. > Recidiverende anti-PD-1-therapie of refractair urotheelcarcinoom. > TNBC nog niet eerder behandeld met immunotherapie. > Om het even welke tumorhistologie uit deel 1 waarvoor voorlopige werkzaamheid is waargenomen met MCLA-145. Maximaal 2 bevestigende dosisniveaus kunnen worden onderzocht. Bevestigende dosisniveaus worden geselecteerd op basis van PK, antitumor- en farmacodynamische activiteit, waaronder receptormodulatie, veiligheid en verdraagbaarheid.

Inschatting van belasting en risico

Alle geneesmiddelen kunnen bijwerkingen hebben. De bijwerkingen bij mensen zijn niet bekend. Zelfs als eerdere dierstudies hebben aangetoond dat onderzoeksgeneesmiddel goed werd verdragen tijdens de test en geen nadelige effecten vertoonde die verband hielden met een specifiek orgaansysteem, kan de patiënt nog steeds bijwerkingen ervaren. Deze kunnen verdwijnen nadat het studiegeneesmiddel is gestopt, maar in zeldzame gevallen kunnen ze ernstig, langdurig en / of permanent zijn en zelfs de dood veroorzaken.

a. Bijwerkingen

Studiemedicijn werkt via het immuunsysteem; daarom kunnen mogelijke symptomen of bijwerkingen die kunnen optreden immuungerelateerde effecten zijn, zoals

- ontsteking van de huid of slijmvliezen (bijv. Jeuk, roodheid, uitslag)
- ontsteking van de longen (bijv. Hoest)
- ontsteking van de darmen (bijv. Diarree).

- endocriene (hormoon) disfunctie
- Lever letsel
- vermoeidheid of gebrek aan energie.

b. Ongemakken met betrekking tot biopsie, beenmergbiopsie en / of aspiratie, Computed Tomography (CT) -scan, Magnetic Resonance Imaging (MRI) -scan, Positron Emission Tomography (PET) / CT-scan, elektrocardiogram: voor meer informatie zie bijlage D Informed Consent Form.

Contactpersonen

Publiek

Merus N.V.

Uppsalalaan, 3rd and 4th floor 17
Utrecht 3584CT
NL

Wetenschappelijk

Merus N.V.

Uppsalalaan, 3rd and 4th floor 17
Utrecht 3584CT
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- Deelnemers met melanoom, plaveiselcelcarcinoom van hoofd en nek (HNSCC), urotheliaal carcinoom, NSCLC, MSI-H/dMMR tumoren, of triple-negatieve borstkanker (TNBC)
- Tumor moet histologisch of cytologisch worden bevestigd.

Zie protocol voor meer gedetailleerde criteria.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- De volgende B-cel neoplasmata: Burkitt-lymfoom, lymfatische leukemie / lymfoom, lymfoplasmacytische lymfoom, chronische lymfatische leukemie
- Eerdere therapie met een 4-1BB-agonist of eerdere therapie met CAR T-celtherapie.

Zie protocol voor meer gedetailleerde criteria.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blindering: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestart

(Verwachte) startdatum: 21-04-2022

Aantal proefpersonen: 10

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-07-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-10-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-04-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-04-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-06-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-10-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-11-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-06-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-08-2022

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-05-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-05-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-07-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-07-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-06-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-07-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

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	EUCTR2018-004396-13-NL
ClinicalTrials.gov	NCT03922204
CCMO	NL72327.031.20