

Een fase 1 studie om de veiligheid, tolerantie en farmacokinetiek van Tarlatamab te evalueren in patienten met kleincellige longkanker (DeLLphi-300)

Gepubliceerd: 22-11-2018 Laatste bijgewerkt: 21-09-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-506541-39-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Monotherapie (deel A, B, D, E, F en G) Primaire doelstellingen - Evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid van Tarlatamab...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON54787

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

20160323

Aandoening

- Luchtwegneoplasmata

Synoniemen aandoening

havercelcarcinoom, kleincellige carcinoom, Klein-cellige Long kanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Amgen

Overige ondersteuning: Amgen

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Fase 1, First-in-human, Klein-cellige Long kanker

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Monotherapie:

Voor alle indicaties:

Primaire eindpunten

- Dosis-limiterende toxiciteiten (DLT's), tijdens de behandeling optredende bijwerkingen (AE's), behandelingsgerelateerde bijwerkingen en klinisch significante veranderingen in lichaamsfuncties, ECG, lichamelijke onderzoeken en klinische laboratoriumonderzoeken

Combinatietherapie:

Primaire eindpunten:

Voor proefpersonen met RR-SCLC bij wie de ziekte verergerd is of terugkeert na ten minste 1 platinum gebaseerde regime:

- Dosis-limiterende toxiciteiten (DLT's), tijdens de behandeling optredende bijwerkingen (AE's), behandelingsgerelateerde bijwerkingen en klinisch significante veranderingen in lichaamsfuncties, ECG, lichamelijke onderzoeken en klinische laboratoriumonderzoeken

Voor meer informatie, zie protocol sectie 1.

Secundaire uitkomstmaten

Monotherapie:

Secundaire eindpunten

Voor alle indicaties:

- Objectieve respons (OR) volgens gewijzigde Response Evaluation Criteria in

Solid Tumors (RECIST) 1.1

- Duur van respons (DOR)

- Tijd tot respons (TTR)

- Progressievrije overleving (PFS)

- Algemene overleving (OS)

- Alleen bij proefpersonen met ED SCLC met aanhoudend klinisch voordeel na niet meer dan 6 cycli van op platinum bevattende chemotherapie:

- Relapsvrije overleving (RFS)

Combinatietherapie:

Secundaire eindpunten:

Voor proefpersonen met RR-SCLC bij wie de ziekte verergerd is of terugkeert na ten minste 1 platinum gebaseerde regime:

- PK-parameters voor Tarlatamab na intraveneuze toediening, inclusief maar niet beperkt tot C_{max}, C_{min}, plasmaconcentratie-tijdcurve, accumulatie na meervoudige dosering en indien mogelijk, halfwaardetijd

- OR volgens gewijzigde RECIST 1.1

- DOR
- TTR
- PFS
- OS

Voor meer informatie, zie protocol sectie 1.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Kleincellige longkanker (SCLC), die 10-15% van de vormen van longkanker uitmaakt (Rudin et al, 2015), is een agressief subtype longkanker met neuro-endocriene differentiatie en wordt sterk in verband gebracht met roken (Koinis et al, 2016). De ziekte vertoont een duidelijke natuurlijke geschiedenis die gekenmerkt wordt door een hoge groeifactor, een snelle verdubbelingstijd en vroegtijdige vorming van wijdverspreide metastatische laesies (Gustafsson et al, 2008). Terwijl bij 30% van de patiënten de ziekte beperkt is tot één hemithorax [limited disease (LD)], heeft de meerderheid van de gevallen ziekte die niet valt binnen één radiotherapieveld [extended disease (ED)]. SCLC is zeer gevoelig voor eerstelijns chemotherapie (respons van ongeveer 60%-70%) en voor bestraling, wat in sterk contrast staat met daaropvolgende resistentie tegen tweedelijns en volgende therapieën na terugkeer van de ziekte (Byers et al, 2015). Patiënten met ED ontwikkelen geneesmiddelenresistentie en overlijden aan de ziekte na een mediane periode van 10 tot 12 maanden vanaf de diagnose (Rudin et al, 2015). Voor patiënten met ED-SCLC is de eerstelijnsbehandeling platinum bevattende chemotherapie. De meeste patiënten in de Verenigde Staten krijgen platinum-etoposide (EP)-chemotherapie (met carboplatine of cisplatine), en sommige patiënten krijgen platinum-irinotecan als alternatief, met name buiten de Verenigde Staten. Na recidief is topotecan het enige tweedelijns geneesmiddel dat goedgekeurd is door de Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA). Ondanks de indicatie in deze situatie heeft topotecan echter teleurstellende responspercentages opgeleverd (Byers et al, 2015).

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-506541-39-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Monotherapie (deel A, B, D, E, F en G)

Primaire doelstellingen

- Evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid van Tarlatamab
- Enkel deel A: Vaststellen van de MTD of RP2D van Tarlatamab

Secundaire doelstellingen:

- evalueren van de preliminaire antitumoractiviteit van Tarlatamab
- Karakteriseren van de farmacokinetiek van Tarlatamab

Verkennde doelstellingen:

- Evalueren van de immunogeniciteit van Tarlatamab
- Evalueren van eiwit, nucleïnezuur en cellulaire biomarkers in het bloed, voor en na Tarlatamab-behandeling (bijv. cytokinen, lymfocytenstatus, CTC*s)
- Evalueren van de relatie tussen baseline doeleiwitexpressie in tumorweefsel, kenmerken van de tumormicro-omgeving en klinisch voordeel
- Evalueren van de effecten van chemotherapie en verstreken tijd na chemotherapie op *T-cel fitness* (enkel voor deel B)
- Evalueren van de relatie tussen strategieën voor het verminderen van het cytokine-release-syndroom (CRS) en de incidentie van CRS (enkel voor deel D)

Combinatietherapie (deel C)

Primaire doelstellingen

Voor proefpersonen met RR-SCLC bij wie de ziekte verergerd is of terugkeert na ten minste 1 platinum gebaseerde regime:

- De veiligheid en verdraagbaarheid van Tarlatamab bij toediening in combinatie met pembrolizumab evalueren
- De maximaal getolereerde dosis (MTD) of aanbevolen fase 2-dosis (RP2D) van Tarlatamab in combinatie met pembrolizumab bepalen

Secundaire:

Voor proefpersonen met RR-SCLC bij wie de ziekte verergerd is of terugkeert na ten minste 1 platinum gebaseerde regime:

- De PK van Tarlatamab bij toediening in combinatie met pembrolizumab karakteriseren
- Voorlopige antitumoractiviteit van Tarlatamab in combinatie met pembrolizumab evalueren

Voor meer informatie, zie protocol sectie 1.

Onderzoeksopzet

Dit is een open-label, fase 1-onderzoek met meerdere oplopende doses ter evaluatie van Tarlatamab monotherapie en in combinatie met anti PD1-therapie in proefpersonen met kleincellige longkanker (SCLC). Tarlatamab zal toegediend worden (met of zonder stap-dosering) als kortdurende IV-infusie als deel van een 4-weeks cyclus in deel A-F of als 3-weeks cyclus in deel G.

Het onderzoek bestaat uit 7 delen:

- Deel A (monotherapie): Voor proefpersonen met RR-SCLC bij wie de ziekte verergerd is of terugkeert na ten minste 1 platinum bevattende, bestaande uit 2 fasen: (A1) Dosisverkenning en (A2) Dosisexpansie. Deel A3 zal alleen in China worden uitgevoerd om deel A1 MTD/RP2D te bevestigen.
- Deel B (monotherapie): Voor proefpersonen met ED-SCLC met aanhoudend klinisch voordeel na niet meer dan 6 cycli van platinum bevattende chemotherapie. Deel B zou beginnen als MTD of RP2D is vastgesteld in Deel A bij proefpersonen met RR-SCLC. Deel B zal niet geopened worden.
- Deel C (combinatie met anti PD1-therapie): Tarlatamab in combinatie met anti-PD1-therapie voor personen met RR SCLC met aanhoudend klinisch voordeel na ten minste 1 platinum gebaseerd regime, waaronder: dosisverkenning van Tarlatamab in combinatie met een vaste dosis pembrolizumab.
- Deel D (evaluatie van aanvullende CRS-mitigatiestrategieën): Tarlatamab-monotherapie voor proefpersonen met RR SCLC die progressie vertoonden na ten minste 1 op platina gebaseerde behandeling. Om het risico op CRS te verkleinen, kunnen een of meer van de volgende profylactische maatregelen worden genomen (alleen tijdens cyclus 1): IV-hydratatie, aanvullende corticosteroïd-profylaxe met oraal dexamethason, toediening van tocilizumab-profylaxe, etanercept-profylaxe of paracetamol-profylaxe.
- Deel E (Tarlatamab toediening waarbij de proefpersoon 24 uur gemonitord wordt): met dit cohort kunnen proefpersonen Tarlatamab toegediend krijgen in intramurale of poliklinische infusiecentra met 20 tot 24 uur monitoring voor cyclus 1-doses.
- Deel F (Tarlatamab in een ambulant cohort): in Deel F zullen maximaal 30 proefpersonen deelnemen om de veiligheid en verdraagbaarheid van Tarlatamab te evalueren wanneer dit toegediend wordt in poliklinische infuuscentra met 8 uur monitoring voor doseringen van cyclus 1 (ontslag tussen 6-8 uur is acceptabel).
- Deel G (Tarlatamab alternatieve doseringsschema cohort[s]): dit deel zal verschillende doseringsschema's van Tarlatamab onderzoeken bij proefpersonen met RR SCLC.

In de dosisverkenningsfasen van het onderzoek deel A1 wordt de MTD of RP2D van Tarlatamab berekend met behulp van een Bayesiaans logistisch regressiemodel (BLRM; Neuenschwander et al, 2008). Zodra een RP2D is bepaald voor Tarlatamab monotherapie in deel A1, wordt dit gevolgd door een dosisexpansiefas (deel A2) ter bevestiging van de RP2D en voor het verkrijgen van verdere gegevens over de veiligheid en werkzaamheid.

Voor meer informatie, zie protocol sectie 3.1.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Tarlatamab wordt gedurende 60 minuten als intraveneuze infusie toegediend, gevolgd door een 'flush' volgens het dosisschema in tabel 1-1 en 1-2 van het protocol.

Inschatting van belasting en risico

De risico's en mogelijke bijwerkingen van Tarlatamab en de procedures die tijdens dit onderzoek worden uitgevoerd, worden volledig beschreven in het toestemmingsformulier. Tarlatamab kan elke, enkele of geen van de hieronder genoemde bijwerkingen veroorzaken. Deze bijwerkingen kunnen licht zijn, maar kunnen ook ernstig of levensbedreigend zijn of zelfs overlijden tot gevolg hebben. Omdat dit de eerste keer is dat Tarlatamab aan mensen wordt toegediend, is het niet bekend of de patiënt bijwerkingen zal krijgen. Bij dieren zijn wel bijwerkingen waargenomen, zoals veranderingen in de hypofyse. De betekenis van deze bevindingen voor mensen is onzeker. Nadelen van deelname aan het onderzoek kunnen zijn: • De extra tijd die het kost • Een extra of een langere ziekenhuisopname • Extra tests • Instructies die de patiënt moet opvolgen • mogelijke bijwerkingen/complicaties van onderzoeksgerelateerde tests of procedures • mogelijke nadelige effecten/ongemakken door het onderzoeksmiddel. Het is onzeker of deelname aan dit onderzoek gunstig is voor de patiënt. De toestand kan verbeteren, maar kan ook hetzelfde blijven of zelfs verslechteren. De informatie die dit onderzoek oplevert, kan helpen bij de ontwikkeling van aanvullende behandelingen voor kleincellige longkanker. [Informatie over de risico's van deelname aan het onderzoek zijn te vinden in Q E9 van dit formulier]

Contactpersonen

Publiek

Amgen

Minervum 7061 Minervum 7061
Breda 4800DH
NL

Wetenschappelijk

Amgen

Minervum 7061 Minervum 7061
Breda 4800DH
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)

Proefpersoon heeft geïnformeerde toestemming verleend voordat de onderzoeksspecifieke activiteiten/procedures begonnen.

- Leeftijd < 18 jaar op het moment van ondertekening van het toestemmingsformulier
- Histologisch of cytologisch bevestigde SCLC: o delen A, C, D, E, F en deel G: RR-SCLC die verergerde of terugkwam na op zijn minst 1 platinum gebaseerde regime; opmerking: proefpersonen met een diagnose van gecombineerd kleincellig carcinoom met hoofdzakelijk kleine cellen (vastgesteld door de lokale patholoog) kunnen in aanmerking worden genomen voor deelname aan de dosisescalatie- fase van deel A, naar eigen inzicht van de onderzoeker en na bespreking met de medische monitor
- o deel B: ED-SCLC met aanhoudend klinisch voordeel (stabiele ziekte [SD], partiële respons [PR] of complete respons [CR]) na niet meer dan 6 cycli eerstelijns platinum bevattende chemotherapie, met de laatste dosis chemotherapie groter dan of gelijk aan 28 dagen voor onderzoeks-dag 1 (eerstelijns consolidatie-setting). Deel B zal niet geopend worden.
- Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-performance status van 0-2
- Minimale levensverwachting van 12 weken
- Alleen voor RR SCLC: ten minste 2 meetbare laesies zoals gedefinieerd door de gewijzigde RECIST 1.1 binnen 21 dagen voor de eerste dosis Tarlatamab.
- Proefpersonen met 1 meetbare laesie kunnen in aanmerking worden genomen voor deelname na bespreking met de medische monitor.
- Proefpersonen met behandelde hersenmetastasen komen in aanmerking mits ze aan de volgende criteria voldoen: o de definitieve therapie is ten minste 2 weken voor de eerste dosis Tarlatamab voltooid. o er zijn geen aanwijzingen van radiografische CZS-progressie na definitieve therapie en ten tijde van de onderzoeksscreening. Patiënten die progressie vertoonden in laesies die eerder behandeld zijn met stereotactische radiochirurgie kunnen desondanks in aanmerking komen voor deelname indien pseudoprogressie kan worden aangetoond met geschikte middelen en na bespreking met de medische monitor. o elke CZS-aandoening is asymptomatisch gedurende ten minste 7 dagen (tenzij symptomen door de onderzoeker als onomkeerbaar worden beschouwd), de patiënt ten minste 7 dagen geen steroïden heeft gebruikt (fysiologische doses steroïden zijn toegestaan), en de proefpersoon ten minste 7 dagen geen of stabiele doses

anti-epileptica voor maligne CZS-aandoeningen heeft gebruikt. Zie sectie 4.1 van het protocol.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Voorgeschiedenis van andere maligniteiten in de afgelopen 2 jaar voor de eerste dosis Tarlatamab, behalve: o maligniteit (anders dan in situ kanker) behandeld met curatieve bedoeling en zonder aanwezigheid van bekende actieve ziekte in de < 2 jaar voor de eerste dosis Tarlatamab, waarbij de behandelend arts van oordeel is dat er een laag risico op recidief is. o adequaat behandelde huidkanker (geen melanoom) of lentigo maligna zonder aanwijzingen voor ziekte; o adequaat behandelde kanker in situ zonder aanwijzingen voor ziekte; o prostaat intra-epitheliale neoplasie zonder aanwijzingen voor prostaatkanker o adequaat behandeld papillair niet-invasief urotheelcarcinoom • Grote operatie binnen 28 dagen voor de eerste dosis Tarlatamab • Onbehandelde (inclusief nieuwe laesies of progressie van eerder behandelde laesies) of symptomatische hersenmetastasen of leptomeningeale ziekte • Myocard infarct en/of symptomatische congestieve hartinsufficiëntie (New York Heart Association > klasse II) binnen 12 maanden voorafgaand aan de eerste dosis Tarlatamab • Voorgeschiedenis van arteriële trombose (bijv. beroerte of tia) binnen 12 maanden voor de eerste dosis Tarlatamab • Proefpersoon met symptomen en/of klinische tekenen en/of radiografische tekenen die wijzen op een acute en/of ongecontroleerde actieve systemische infectie binnen 7 dagen voorafgaand aan de eerste dosis toediening van het geneesmiddel voor onderzoek • Eerdere antikankertherapie: er moeten ten minste 28 dagen verstreken zijn tussen een eventuele eerdere antikankertherapie en eerste dosis van AMG757. [Een volledige lijst met exclusiecriteria is te vinden in paragraaf 4.2 van het protocol]

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	23-07-2019
Aantal proefpersonen:	10
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	AMG 757
Generieke naam:	Tarlatamab
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Keytruda
Generieke naam:	Pembrolizumab
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-11-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-01-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-03-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-05-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-09-2019
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-10-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-10-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-01-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-02-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-04-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-05-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-05-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-05-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-08-2020
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-08-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-09-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-11-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-02-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-04-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-04-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-07-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-08-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-09-2021
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-10-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-03-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-04-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-05-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-05-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-06-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-06-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-01-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-01-2023
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-06-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-06-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-08-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-08-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-08-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-09-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-11-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-11-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-02-2024
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-03-2024
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
CTIS	CTIS2023-506541-39-00
EudraCT	EUCTR2017-003421-15-NL
ClinicalTrials.gov	NCT03319940
CCMO	NL66035.031.18