

Een Master Protocol voor onderzoek naar de veiligheid en werkzaamheid van therapieën voor gemetastaseerde castratieresistente prostaatkanker (mCRPC);- Subprotocol A: Een fase 1b-onderzoek naar de veiligheid en werkzaamheid van AMG 160 in combinatie met Enzalutamide bij proefpersonen met gemetastaseerde castratieresistente prostaatkanker (mCRPC)

- Subprotocol B: Een fase 1b-onderzoek naar de veiligheid en werkzaamheid van AMG 160 in combinatie met Abirateron bij proefpersonen met gemetastaseerde

Gepubliceerd: 30-07-2020 Laatste bijgewerkt: 09-04-2024

Primaire doelstelling: Het evalueren van de veiligheid, verdraagbaarheid en maximaal verdraagbare dosis (MTD) of aanbevolen dosis voor fase 2 (RP2D) van de onderzoekstherapieën bij proefpersonen met gemetastaseerde castratieresistente prostaatkanker...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON54909

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

20190505 AMG 160 combinatie therapie

Aandoening

- Overige aandoening
- Prostaataandoeningen (excl. infecties en ontstekingen)

Synoniemen aandoening

Gemetastaseerde castratieresistente, prostaat kanker

Aandoening

prostaat kanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Amgen

Overige ondersteuning: Amgen

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Combinatie therapie, Gemetastaseerde prostaatkanker, Immuun therapie, Prostaat specifiek membraan antigeen

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Voor beide combinatie therapieën zijn de volgende primaire uitkomstmaten van toepassing:

Het evalueren van de veiligheid, verdraagbaarheid en maximale getolereerde dosis (MTD) of aanbevolen fase 2 dosis (RP2D) van AMG 160 in combinatie met enzalutamide of abirateron bij personen met gemetastaseerde castratieresistente

prostaatkanker (mCRPC)

- * dosisbeperkende toxiciteiten (DLTs)
- * behandeling-opkomende en behandelingsgerelateerde bijwerkingen
- * veranderingen in vitale functies en klinische laboratoriumtests

Secundaire uitkomstmaten

Voor beide combinatie therapieën zijn de volgende secundaire uitkomstmaten van toepassing:

Om de voorlopige anti-tumor activiteit van AMG 160 te evalueren in combinatie met enzalutamide of abirateron

- * objectieve respons per responsbeoordelingscriteria in vaste tumoren (RECIST)

1.1 met prostaatkankerwerkgroep 3 (PCWG3) wijzigingen

- * circulerende tumorcel (CTC) respons (CTC0 en CTC conversie)
- * prostaatspecifieke antigeenrespons (PSA)
- * duur van de respons (CTC, PSA, conventionele radiografie)
- * totale overleving (OS)
- * progressievrije overleving (radiografisch, PSA, klinisch)
- * tijd tot progressie (radiografisch, PSA)
- * tijd tot volgende therapie
- * 68Gallium (68Ga)-prostaatspecifiek membraanantigeen (PSMA)-11 positron emissietomografie (PET)/computertomografie (CT) en 18F-fluorodeoxyglucose (FDG) PET/CT gebaseerde responseevaluatie
- * andere door PCWG3 aanbevolen eindpunten (tijd tot symptomatische skelet events, alkalisch fosfor [totaal, bot], lactaatdehydrogenase [LDH], hemoglobine, neutrofiel/ lymfocytenverhouding, urine N-telopeptide)

Om de farmacokinetiek (PK) van AMG 160 te karakteriseren in combinatie met enzalutamide of abirateron

* PK-parameters, waaronder, maar niet beperkt tot, maximale serumconcentratie (C_{max}), minimale serumconcentratie (C_{min}), oppervlakte onder de concentratietijdcurve (AUC) over het dosingsinterval, accumulatie en halfwaardetijd ($t_{1/2}$).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

AMG160 is een nieuw halfwaardetijds verlengd (HLE) bispecifiek T-cel engager (BiTE®) molecuul dat is ontworpen om T-effectorcellen naar prostaatspecifieke membraanantigeen (PSMA) tot expressie brengende cellen te richten.

Ziekte terugval na enzalutamide / abirateron behandeling is deels te wijten aan verhoogde androgeen receptor expressie (bv. androgeen receptor amplificatie) als ook andere mechanismen. De rationale om enzalutamide / abirateron te combineren met AMG 160 is omdat optredende resistentie mechanismen niet noodzakelijkerwijs resistentie bieden tegen immuuntherapieën zoals AMG 160. Bovendien is beschreven dat NHT, zoals enzalutamide of abirateron, een upregulatie veroorzaakt van PSMA expressie op castratie-resistente prostaatkankercellen. Dit is een additionele reden om enzalutamide of abirateron te combineren met PSMA gerichte therapieën zoals AMG 160.

Deze studie beoordeelt de veiligheid, verdraagbaarheid en voorlopige werkzaamheid van AMG 160 in combinatie met enzalutamide of abirateron bij proefpersonen met mCRPC.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling:

Het evalueren van de veiligheid, verdraagbaarheid en maximaal verdraagbare dosis (MTD) of aanbevolen dosis voor fase 2 (RP2D) van de onderzoekstherapieën bij proefpersonen met gemetastaseerde castratieresistente prostaatkanker (mCRPC).

Secondaire doelstelling:

* Het evalueren van voorlopige antitumorwerking van de onderzoekstherapieën bij

proefpersonen met mCRPC.

* Het evalueren van de farmacokinetiek (PK) van de onderzoekstherapieën bij proefpersonen met mCRPC.

Onderzoeksopzet

Voor beide combinatie therapieën geldt een algemene onderzoeksopzet: Dit is een fase 1b, multicenter, open-label studie, ter evaluatie van de veiligheid, verdraagbaarheid, farmacokinetiek (PK), farmacodynamica, en voorlopige werkzaamheid van AMG 160 in combinatie met enzalutamide of abirateron. De studie zal bestaan uit een dosisverkenningfase (deel 1) en een dosisexpansiefase (deel 2).

Proefpersonen zullen worden behandeld tot ziekte progressie (behandeling buiten de progressie van de ziekte kan worden toegestaan volgens prostaatanker Werkgroep 3 [PCWG3] richtlijnen indien goedgekeurd door Amgen medische monitor). Na permanente stopzetting van de behandeling met de studiemedicatie, om welke reden dan ook, zal een veiligheids-follow-up bezoek worden uitgevoerd ongeveer 30 (+3) dagen na de laatste dosis protocol-vereiste therapie of voorafgaand aan de start van de volgende therapie, afhankelijk van wat het eerst gebeurt. Na het veiligheidsonderzoek gaan proefpersonen een lange termijn follow-up in om overleving en/of het starten van de volgende kankertherapie te beoordelen. De follow-up op lange termijn zal elke 6 maanden worden uitgevoerd na de laatste dosis protocol-vereiste therapie tot 3 jaar vanaf cyclus 1 dag 1.

Deel 1 (dosisverkenningfase): In het dosisverkenning gedeelte van de studie zal een inschatting gemaakt worden van de maximaal getolereerde dosis (MTD) / aanbevolen fase 2-dosis (RP2D) van AMG 160 in combinatie met enzalutamide of abirateron met behulp van een "modified toxicity probability interval (mTPI)" model. Voordat een MTD wordt bereikt, zou een RP2D kunnen worden geïdentificeerd op basis van opkomende veiligheid, werkzaamheid en farmacodynamische gegevens .

Deel 2 (dosisexpansiefase): Na voltooiing van deel 1 van het onderzoek zal de inclusie beginnen in deel 2 om de veiligheid en verdraagbaarheid van het geselecteerde doseringsregime te bevestigen en de werkzaamheid van AMG 160 in combinatie met enzalutamide of abirateron verder te evalueren.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Toediening van medicatie: Subprotocol A: AMG 160 in combinatie met enzalutamide
Dosisverkenningfase: De startdosering van AMG 160, welke gebaseerd is op studie 20180101, zal 0.09/0.3 mg (MTD/RP2D) zijn. Dit betreft dan 0.09 mg AMG 160 via een 3 dagen durend, verlengd IV-infuus welke zal starten op cyclus 1 dag 1, gevolgd door een 0.3 mg onderhoudsdosering welke start op cyclus 1 dag 8 en daarna iedere 2 weken via 60 minuten durende IV infusies. Enzalutamide (160 mg) dient 1 x per dag ingenomen te worden. Gebaseerd op veiligheidsdata zal er verder gegaan worden met bovenstaande dosering AMG

160 of wordt de dosering aangepast naar 1 dosis onder MTD / RP2D (ie. 0.15 mg). De dosisverkenningfase staat verder uitgelegd in sectie 6.2.1.1 van subprotocol A. Volgend op de dosisverkenningfase zal de dosisexpansiefase worden uitgevoerd om de veiligheid en verdraagbaarheid van het geselecteerde doseringsregime te bevestigen en de werkzaamheid van AMG 160 in combinatie met enzalutamide verder te evalueren. Subprotocol B: AMG 160 in combinatie met abirateron Dosisverkenningfase: De startdosering van AMG 160, welke gebaseerd is op studie 20180101, zal 0.09/0.15 mg (1 dosis onder MTD/RP2D) zijn. Dit betreft dan 0.09 mg AMG 160 via een 3 dagen durend, verlengd IV-infuus welke zal starten op cyclus 1 dag 1, gevolgd door een 0.15 mg onderhoudsdosering welke start op cyclus 1 dag 8 en daarna iedere 2 weken via 60 minuten durende IV infusies. Abirateron (1000 mg) dient 1 x per dag ingenomen te worden. Gebaseerd op veiligheidsdata zal er verder gegaan worden met bovenstaande dosering AMG 160 of wordt de dosering aangepast naar 2 doses onder MTD / RP2D (ie. 0.09 mg) of de dosering wordt aangepast naar MTD/RP2D (ie. 0.3 mg). De exploratiefase staat verder uitgelegd in sectie 6.2.1.1 van subprotocol B. Volgend op de dosisverkenningfase zal de dosisexpansiefase worden uitgevoerd om de veiligheid en verdraagbaarheid van het geselecteerde doseringsregime te bevestigen en de werkzaamheid van AMG 160 in combinatie met abirateron verder te evalueren.

Inschatting van belasting en risico

Naast de belangrijkste veiligheidsrisico's;

- * Cytokine release syndroom (CRS),
- * Gastro-intestinale toxiciteit,
- * Neurologische bijwerkingen,
- * Tumorlyssyndroom,
- * Supraventriculaire aritmie (gerelateerd aan CRS),
- * Trombocytopenie (gerelateerd aan CRS),
- * Oog aandoeningen,

is er qua belasting het volgende om rekening mee te houden:

- * Bloedafname: Bloed afnemen kan pijnlijk zijn of blauwe plekken veroorzaken.
- * Blootstelling aan straling: CT-scan, PET, MUGA en de botsan omvat het gebruik van röntgenstralen of radioactieve markers.

Raadpleeg bijlage D in proefpersoneninformatie formulier voor meer informatie over mogelijke bijwerkingen, risico's, complicaties en andere ongewenste effecten voor alle tests en procedures die in dit onderzoek worden uitgevoerd.

Nadelen van deelname aan de studie kunnen zijn:

- Mogelijke bijwerkingen/complicaties
- Mogelijke nadelige effecten/ongemakken van de evaluaties in deze studie.

Deelname aan de studie betekent ook:

- extra tijd
- extra of langer ziekenhuisverblijf
- aanvullende testen
- instructies die de patient moet opvolgen.

Contactpersonen

Publiek

Amgen

Minervum 7061
Breda 4817 ZK
NL

Wetenschappelijk

Amgen

Minervum 7061
Breda 4817 ZK
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)

- De proefpersoon heeft voorafgaand aan de start van studiespecifieke activiteiten/procedures toestemming gegeven via het toestemmingsformulier van de proefpersoneninformatie.
- Leeftijd $\geq$ 18 jaar op het moment van ondertekening van het toestemmingsformulier.
- Proefpersonen met mCRPC met histologisch of cytologisch bevestigd adenocarcinoom van de prostaat zonder puur neuro-endocriene differentiatie of

kleincellige kenmerken.

- Proefpersonen moeten bilaterale orchidectomie hebben ondergaan of moeten continue androgeen deprivatietherapie ondergaan met een gonadotrofine-releasing hormoon-agonist of -antagonist.

- Totaal serum testosteron ≤ 50 ng/dL (of 1.7 nmol/L)

- Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status van 0 of 1

- Levensverwachting van > 3 maanden

- Adequate orgaanfunctie, als volgt gedefinieerd:

* absoluut neutrofiele telling $\geq 1.5 \times 10^9/L$ (zonder ondersteuning van een groeifactor binnen 7 dagen na de screeningsbeoordeling)

* aantal bloedplaatjes $\geq 100 \times 10^9/L$ (zonder bloedplaatjestransfusie binnen 7 dagen na de screeningsbeoordeling)

* hemoglobine > 9 g/dL (90 g/L) (subprotocol A) / > 10 g/dL (100 g/L) (subprotocol B) (zonder bloedtransfusie binnen 7 dagen na de screeningsbeoordeling)

* geschatte glomerulaire filtratiesnelheid op basis van "Modification of Diet in Renal Disease" (MDRD) berekening ≥ 30 mL/min/ 1.73 m²

* AST en ALT $< 3 \times$ bovengrens van de normaal waarden (ULN) (of $< 5 \times$ ULN voor proefpersonen met lever aandoeningen)

* totale bilirubine (TBL) $< 1.5 \times$ ULN (of $< 2 \times$ ULN voor proefpersonen met levermetastasen)

* linker ventriculaire uitwerpfraction (LVEF) $> 50\%$ (2-D transthoracaal echocardiogram [ECHO] is de voorkeursmethode van evaluatie; multi-gated acquisitiescan is acceptabel als ECHO niet beschikbaar is)

- Baseline electrocardiogram (ECG) QTc ≤ 470 msec

- Proefpersonen die van plan zijn om enzalutamide (subprotocol A) / abirateron (subprotocol B) voor het eerst te ontvangen voor mCRPC (proefpersonen die eerdere enzalutamide (subprotocol A) / abirateron (subprotocol B) hebben ontvangen, komen niet in aanmerking voor de studie).

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Voor beide subprotocols geldt:

- Pathologische bevinding overeenkomend met puur kleincellig, neuro-endocrien prostaatacarcinoom of een andere histologie anders dan adenocarcinoom

- Metastasen in het centraal zenuwstelsel (CZS) of leptomeningeale ziekte

- Symptomatische perifere neuropathie van de gevoelszenuwen of motorische zenuwen graad ≥ 3

- Voorgeschiedenis of aanwezigheid van klinisch relevante pathologie van het centrale zenuwstelsel (CZS)

- Bewezen voorgeschiedenis of aanwezigheid van auto-immuunziekte of een andere ziekte die resulteert in permanente immuunsuppressie of immunosuppressieve therapie vereist

- Aanwezigheid van fungale, bacteriële, virale of andere infectie die

intraveneuze behandeling met antimicrobiële middelen vereist binnen 7 dagen voor of na dosering

- Voorgeschiedenis of aanwijzingen van gastro-intestinale inflammatoire darmziekte of andere maagdarmstelselaandoeningen die chronische misselijkheid, overgeven of diarree veroorzaken

- Voorgeschiedenis van arteriële of veneuze trombose in de 12 maanden voor de eerste dosis AMG 160

- Myocardinfarct, ongecontroleerde hypertensie (Subprotocol A), instabiele angina pectoris, hartritmestoornissen waarvoor medicatie nodig is, en/of symptomatisch congestief hartfalen (New York Heart Association > klasse II) in de 12 maanden voorafgaand aan de eerste dosis AMG 160

- Onopgeloste toxiciteiten van eerdere antitumorbehandeling, niet hersteld tot CTCAE versie 5.0 graad 1, met uitzondering van alopecie of toxiciteiten die stabiel en goed onder controle zijn EN zowel de opdrachtgever als de onderzoeker gaan akkoord met toelating

- Bekende HIV, hepatitis C of hepatitis B infectie

- Voorgeschiedenis van andere maligniteit in de afgelopen 2 jaar, met de volgende uitzondering(en):

- * maligniteit behandeld met curatieve bedoeling en zonder aanwezigheid van bekende actieve ziekte * 3 jaar voor inclusie, en de behandelend arts is van oordeel dat er een laag risico op recidief is,

- * adequaat behandelde huidkanker (geen melanoom) of lentigo maligna zonder aanwijzingen van ziekte,

- * adequaat behandelde papillair niet-invasief urotheelcarcinoom of carcinoom in situ

- Eerdere behandeling met een taxaan voor mCRPC

- Bestralingstherapie binnen 4 weken voor of na de eerste dosis (of lokale of focale radiotherapie binnen 2 weken voor of na de eerste dosis)

- Iedere antikankertherapie of immuuntherapie binnen 4 weken voor of na de eerste dosis, met uitzondering van LHRH/GnRH-analogen. Proefpersonen op een stabiel regime met bisfosfonaat of denosumab gedurende * 30 dagen voor inclusie zijn toegestaan

- Eerdere PSMAxCD3 bispecifieke therapie

- Proefpersonen die langdurige systemische behandeling met corticosteroïden nodig hebben of andere therapieën die het immuunsysteem onderdrukken. Lage dosering corticosteroïden zijn toegestaan.

- Grote operatie binnen 4 weken voor of na de eerste dosis

- Op dit moment onder behandeling in een ander onderzoek met een experimenteel hulp- of geneesmiddel, of minder dan 4 weken sinds beëindiging van behandeling in een ander onderzoek met een experimenteel hulp- of geneesmiddel.

- Proefpersonen met een vrouwelijke partner die zwanger is of zwanger kan raken en niet willen instemmen met sexuele onthouding of met het gebruik van anticonceptie tijdens de behandeling en gedurende 4 maanden na de laatste dosis.

- Proefpersonen die niet bereid om zich te onthouden van het doneren van sperma tijdens de behandeling en gedurende 4 maanden na de laatste dosis.

- De proefpersoon heeft een bekende gevoeligheid voor een van de producten (of componenten) die tijdens de studie worden toegediend.

- De proefpersoon is waarschijnlijk niet beschikbaar om alle in het protocol vereiste studiebezoeken of procedures te voltooien en / of om te voldoen aan alle vereiste studieprocedures.

Subprotocol A

- Gebruik van sterke CYP2C8-remmers binnen 7 dagen voorafgaand aan de eerste dosis of sterke CYP3A4-inductors binnen 28 dagen voorafgaand aan de eerste dosis
- Gebruik van geneesmiddelen met een smalle therapeutische breedte die substraten zijn van CYP3A4, CYP2C9 of CYP2C19 binnen 28 dagen voorafgaand aan de eerste dosis.

Subprotocol B

- Matige en ernstige leverfunctiestoornis bij baseline
- Aanwezigheid van ongecontroleerde hypertensie, hypokaliëmie of vochtretentie
- Voorgeschiedenis of aanwezigheid van bijnierschorsinsufficiëntie
- Gebruik van gelijktijdige medicatie die gevoelige substraten zijn voor CYP2D6 met een smalle therapeutische breedte binnen 7 dagen voorafgaand aan de eerste dosis
- Gebruik van sterke CYP3A4-inductors binnen 28 dagen voorafgaand aan de eerste dosis.

Raadpleeg sectie 5.2 van elk subprotocol voor de volledige lijst met exclusie criteria.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blindering: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Zal niet starten

Aantal proefpersonen: 6

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	AMG 160
Generieke naam:	AMG 160

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-07-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-03-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-06-2021
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

EudraCT

ClinicalTrials.gov

CCMO

ID

EUCTR2020-001305-23-NL

NCT04631601

NL74207.056.20