

Een wereldwijd fase 1-onderzoek ter beoordeling van de veiligheid, verdraagbaarheid, farmacokinetiek en werkzaamheid van de bispecifieke T-cel-*engager* met een verlengde halfwaardetijd AMG 910 bij proefpersonen met Claudin 18.2-positieve maagkanker en slokdarmkankergezwellen.

Gepubliceerd: 09-03-2020 Laatste bijgewerkt: 17-01-2025

Primair • Evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid van AMG 910 bij volwassen proefpersonen. • Bepalen van de maximaal verdragen dosis (MTD) en/of aanbevolen dosis voor fase 2 (RP2D). Secundair • Karakteriseren van de PK van AMG 910. • Evalueren...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Maagdarmselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd NEG
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON55179

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

20180292

Aandoening

- Maagdarmselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd NEG

- Maagdarmstelselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

kanker van de maag, maagkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Amgen

Overige ondersteuning: Amgen

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: CLDN 18.2-positief, 'First-in-human', Maagkanker, Veiligheid

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

- Dosisbeperkende toxiciteiten (DLT)
- Tijdens de behandeling optredende bijwerkingen
- Behandelingsgerelateerde bijwerkingen
- Veranderingen in vitale lichaamsfuncties, elektrocardiogram (ECG) en

klinische laboratoriumbepalingen

Secundaire uitkomstmaten

- PK-parameters voor AMG 910 na kortdurende intraveneuze (IV) en verlengde IV-infusie (eIV) toediening, inclusief maar niet beperkt tot maximale serumconcentratie (C_{max}), minimale serumconcentratie (C_{min}), oppervlakte onder de concentratie-tijdcurve (AUC) over het doseringsinterval, accumulatie na meerdere doseringen en, indien haalbaar, halfwaardetijd (t_{1/2}), objectieve respons (OR) conform Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) 1.1 en iRECIST, duur van de respons (DOR)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

AMG 910 is een HLE BiTE-antilichaamconstruct dat is ontworpen om T-cellen (via CD3-binding) te richten op cellen die Claudin-18 isoform 2 (CLDN18.2) tot expressie brengen. In AMG 910 zijn de bindingsarmen voor CLDN18.2 en CD3 genetisch gefuseerd aan de N-terminus van een IgG Fc (fragment kristalliseerbaar; scFc) gebied met een enkele keten. De fusie met een Fc-domein is een gevestigde strategie om de halfwaardetijd van eiwittherapeutica, zoals cytokines, groeifactoren en bispecifieke antilichamen, waarvan er meerdere zijn goedgekeurd voor de behandeling van kanker te verlengen (Kontermann, 2011). De verlengde halfwaardetijd van Fc-fusie-eiwitten is te wijten aan hun interactie met de neonatale Fc-receptor, wat resulteert in een beschermd intracellulair eiwitreservoir dat wordt gerecycled naar de extracellulaire ruimte (Rath, et al., 2015).

Een gedetailleerde beschrijving van de chemie, farmacologie, niet-klinische farmacokinetiek en toxicologie van AMG 910 is beschreven in de AMG 910 Investigator's Brochure.

Doel van het onderzoek

Primair

- Evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid van AMG 910 bij volwassen proefpersonen.
- Bepalen van de maximaal verdragen dosis (MTD) en/of aanbevolen dosis voor fase 2 (RP2D).

Secundair

- Karakteriseren van de PK van AMG 910.
- Evalueren van de voorlopige antitumorwerking van AMG 910.

Verkenkend

- Evalueren van de immunogeniciteit van AMG 910.
- Evalueren van verkennende biomarkers zoals farmacodynamische biomarkers en biomarkers voor het selecteren van potentiële patiënten.

Onderzoeksopzet

Dit is een open-label, fase 1-onderzoek met meerdere oplopende doses ter evaluatie van AMG 910 bij proefpersonen met CLDN 18.2-positieve kanker van de maag of de maag-slokdarmovergang. Het onderzoek bestaat uit:

- Dosisverkenningfase
- Dosisexpansiefase

In de dosisverkenningfase van het onderzoek wordt de MTD van AMG 910 berekend met behulp van een Bayesiaans logistisch regressiemodel (BLRM). Een RP2D kan

worden geïdentificeerd op basis van opkomende gegevens inzake veiligheid, werkzaamheid en farmacodynamie voordat een MTD wordt bereikt. Na de dosisverkenningfase wordt een dosisexpansiefase uitgevoerd ter bevestiging van de veiligheid, farmacokinetiek en farmacodynamie bij de MTD of RP2D, en voor het verkrijgen van verdere gegevens over de veiligheid en werkzaamheid en om correlatieve biomarkeranalyse mogelijk te maken.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Verlengde IV-infusie (continu infuus) in cyclus 1 week 1 voor 96 uur en kortdurende intraveneuze toediening wekelijks (of twee keer per week) vanaf cyclus 1 dag 8 tot cyclus 6 van een 28 dagen cyclus.

Inschatting van belasting en risico

Belangrijkste risico's voor AMG 910:

- 'Cytokine release*-syndroom (CRS) /infusiegerelateerde reacties
- Gastro-intestinale toxiciteit
- Neurologische bijwerkingen
- Tumorlyssyndroom (TLS)
- Sucrosetoxiciteit

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)

- Proefpersonen met histologisch of cytologisch bevestigd gemetastaseerd of lokaal gevorderd niet-reseceerbaar adenocarcinoom van de maag of maag-slokdarmovergang positief voor CLDN 18.2, gedefinieerd aan de hand van de hierin beschreven test (paragraaf 8.2.10.1). Eerdere behandeling met een willekeurig op CLDN 18.2 gericht product vereist dat er onderzoek wordt verricht op een weefselmonster dat is afgenomen na de behandeling met dat op CLDN 18.2 gerichte product (niet van toepassing voor herbehandeling).
- Proefpersonen mogen niet in aanmerking komen voor curatieve chirurgie en moeten refractair zijn voor of recidiverend zijn na 2 of meer eerdere standaard systemische behandellijnen die platina, fluoropyrimidine, ofwel een taxaan ofwel irinotecan, en een goedgekeurde antistof tegen vasculaire-endotheelcelgroeifactor (VEGFR)/tyrosinekinaseremmer (TKI) bevatten en afhankelijk van landspecifieke standaardnormen en goedkeuringen.
- Voor proefpersonen die in aanmerking komen voor HER2-gerichte therapie, dient voorafgaande therapie te hebben gehad inclusief een goedgekeurd HER2-gericht antistof.
- Proefpersonen mogen ook worden geïncludeerd als de eerder genoemde therapeutische opties uit medisch oogpunt ongeschikt voor ze waren. In die gevallen moeten de redenen waarom eerdere therapieën voor maagkanker medisch ongeschikt waren, worden gedocumenteerd in het elektronische casusformulier (eCRF) van de proefpersoon.
- Uitsluitend voor dosisexpansie: Proefpersonen met ten minste 1 meetbare laesie ≥ 10 mm waarvan geen biopsie is genomen binnen 3 maanden voor de keuringsscan. Er kan geen biopsie van deze laesie worden genomen tijdens het onderzoek.

Voor meer informatie over de inclusiecriteria, zie sectie 5.1 van het protocol.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Iedere antikankertherapie of immuuntherapie binnen 4 weken voor of na de eerste dosis (14 dagen voor palliatieve bestraling).
- Onbehandeld of symptomatisch metastasen in het centraal zenuwstelsel (CZS), leptomeningeale ziekte of ruggenmergcompressie.
- Auto-immuunstoornissen waarvoor structurele systemische steroïdetherapie of een andere vorm van immunosuppressieve therapie nodig is tijdens deelname aan het onderzoek (bijv. colitis ulcerosa, ziekte van Crohn), of een andere auto-immuunstoornis in het maag-darmkanaal die chronische misselijkheid, overgeven of diarree veroorzaakt.

Gebruik (nu of recent) van inhalatiesteroïden of een fysiologisch substituut in geval van bijnierinsufficiëntie is geen grond voor uitsluiting.

- Aanwijzingen of voorgeschiedenis in de laatste 3 maanden van gastro-intestinale inflammatoire aandoeningen die geen verband houden met de onderliggende kanker zoals gastrinoom, duodenitis, aangetoonde maagzweer, duodenumzweer, pancreatitis, of proefpersonen met een recente maagbloeding. Proefpersonen mogen worden geïncludeerd als de symptomatische/immunosuppressieve behandeling meer dan 4 weken voor de eerste dosis AMG 910 is gestaakt, de symptomen zijn verdwenen en er geen tekenen van actieve ziekte zijn waargenomen via gastroscopie.

Voor meer informatie over de inclusiecriteria, zie sectie 5.2 van het protocol.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Beëindigd

(Verwachte) startdatum: 30-06-2021

Aantal proefpersonen: 6

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: AMG 910

Generieke naam: AMG 910

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 09-03-2020

Soort: Eerste indiening

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 08-05-2020

Soort: Eerste indiening

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 23-12-2020

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 18-01-2021

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 24-04-2021

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 30-06-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-12-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-12-2021
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	ID
EudraCT	EUCTR2020-000312-30-NL
ClinicalTrials.gov	NCT04260191
CCMO	NL72431.056.20

Resultaten

Einddatum onderzoek:	01-04-2022
Datum resultaten gemeld:	01-02-2023

Datum eerste publicatie onderzoek

02-12-2022

8 - Een wereldwijd fase 1-onderzoek ter beoordeling van de veiligheid, verdraagbaarh ... 2-05-2025