

Een fase I/IIa open-label dosisverhoging en dosisuitbreidingsonderzoek om de veiligheid, farmacokinetiek, farmacodynamiek en werkzaamheid van AZD7789, een bi-specifiek antilichaam tegen PD-1 en TIM -3, te onderzoeken bij proefpersonen met gevorderde of gemetastaseerde vaste tumoren.

Gepubliceerd: 29-04-2021 Laatste bijgewerkt: 25-09-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2022-502774-17-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Deel A Dosis Escalatie: Het onderzoeken van de veiligheid en verdraagbaarheid, het karakteriseren van dosis limiterende...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON56048

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

D9570C00001 (studie met AZD7789)

Aandoening

- Overige aandoening
- Ademhalingsorgaan- en mediastinale neoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

Gemetastaseerd solide tumoren, Vaste tumoren

Aandoening

Maagdarmstelselneoplasmata benigne

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Astra Zeneca

Overige ondersteuning: Opdrachtgever/sponsor: AstraZeneca

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: AZD7789, PD-1, TIM-3, Vaste tumoren

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Deel A Dosis Escalatie

Het onderzoeken van de veiligheid en verdraagbaarheid, het karakteriseren van de dosis limiterende toxiciteiten (DLTs) en het bepalen van de maximaal tolereerbare dosis (MTD) of de optimale biologische dosis en de aanbevolen dosering voor fase 2 studies van AZD778 bij patiënten met gevorderde of gemetastaseerde vaste tumoren

Deel B Expansie

Het onderzoeken van de veiligheid en verdraagbaarheid van AZD7789 bij patiënten met gevorderde of gemetastaseerde vaste tumoren

Het onderzoeken van de anti-tumor activiteit van AZD7789 bij patiënten met gevorderde of gemetastaseerde vaste tumoren

Secundaire uitkomstmaten

Deel A Dosis Escalatie

Het onderzoeken van de anti-tumor activiteit van AZD7789 bij patiënten met gevorderde of gemetastaseerde vaste tumoren

Deel B Dosis Expansie

Het verder onderzoeken van de anti-tumor activiteit van AZD7789 bij patiënten met gevorderde of gemetastaseerde vaste tumoren

Deel B Dosis Escalate en deel B Dosis Expansie

Het onderzoeken van de farmacokinetiek (PK) van AZD7789 bij patiënten met gevorderde of gemetastaseerde vaste tumoren

Het onderzoeken van de immunogeniciteit van AZD7789 bij patiënten met gevorderde of gemetastaseerde vaste tumoren

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Ondanks het feit dat anti-PD-1/PD-L1 targeting immuuntherapie tot een doorbraak heeft geleid in het behandelen van kanker, laten vele kankersoorten progressie zien na een initiële response op deze immuuntherapie. Dit geeft aan dat er aanvullende immuuntherapieën nodig zijn om patiënten beter te kunnen behandelen.

Meerdere onderzoeken hebben een hoge correlatie aangetoond tussen PD-1 en TIM-3 expressie op tumor infiltrerende T-cellen en verminderde functionaliteit. Daarbij werd gezien dat bij expressie van beide receptoren de functionaliteit van de T-cellen verminderd was. Recente studies hebben ook aangetoond, dat TIM-3 wordt opgereguleerd op T-cellen na PD-1 receptor blokkade en werkt als een *compensatory inhibitory* mechanisme om antitumor T cel responsen te

downreguleren.

Het targeten van zowel PD-1 als TIM-3 heeft het potentieel om een immuunrespons nieuw leven in te blazen bij patiënten waarbij progressie is opgetreden na behandelingen met anti-PD-1/PD-L1. Het kan ook leiden tot langere responses bij patiënten die nog niet eerder behandeld zijn met PD-1/PD-L1 checkpoint inhibitors, wat uiteindelijk resulteert in een klinisch voordeel.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2022-502774-17-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Deel A Dosis Escalatie:

Het onderzoeken van de veiligheid en verdraagbaarheid, het karakteriseren van dosis limiterende toxiciteiten en het bepalen van de maximaal tolereerbare dosis (MTD) of de optimale biologische dosis (OBD) en een aanbevolen dosering voor fases 2 studies van AZD7789 bij patiënten met gevorderde of gemetastaseerde vaste tumoren.

Deel B Dosis Expansion:

Het onderzoeken van de veiligheid en verdraagbaarheid van AZD7789 bij patiënten met gevorderde of gemetastaseerde tumoren.

Het onderzoeken van de anti-tumor activiteit van AZD7789 patiënten met gevorderde of gemetastaseerde tumoren.

Onderzoeksopzet

Dit is een first-time-in-human (FTIH), multi-centrische, open-label, dosis escalatie en dosis expansie studie om de veiligheid, verdraagbaarheid, PK, farmacodynamiek en anti-tumor activiteit van AZD7789 bij volwassen patiënten met gevorderde of gemetastaseerde niet-kleincellig longkanker en andere vaste tumoren. De studie bestaat uit 2 delen: Deel A dosis escalatie en deel B dosis expansie. Aanvankelijk worden er patiënten met stadium IIIB en IV niet-kleincellig longkanker ingesloten in de studie. Aanvullende tumortypen kunnen later nog worden onderzocht en toegevoegd worden met behulp van een amendement op het studieprotocol.

Ongeveer 192 patiënten ontvangen AZD7789 in de studie in ongeveer 20 sites wereldwijd.

In deel A dosis escalatie worden ongeveer 8 dosis niveaus van AZD7789 in ongeveer 41 patiënten met stadium IIIB en IV niet-kleincellig longkanker met een PD-L1 tumor proportie score (TPS) <1% of ≥1% die resistent zijn tegen een anti-PD-1/PD-L1 behandeling onderzocht om de maximaal tolereerbare dosis of de optimale biologische dosis en de aanbevolen dosering voor fase 2 studie te

bepalen.

Dosis verhoging voor de eerste 5 dosisniveaus van AZD7789 (2, 7, 22,5, 75 en 225 mg) worden uitgevoerd volgens een versneld titratie design bestaande uit 5 cohorten met 1 deelnemer. Dosis verhoging voor de volgende dosisniveaus (750, 1500 en 2000 mg) worden uitgevoerd volgens het modified toxicity probability interval (mTPI-2) algoritme bestaande uit cohorten van minimaal 3 en maximaal 12 patiënten per dosisniveau.

Tussenliggende dosisniveaus (50, 150, 450, 1000, 1250 en 1750 mg) kunnen worden onderzocht indien gewenst door nieuwe veiligheids, PK, farmacodynamiek, biomarker en response gegevens.

Patiënten worden geëvalueerd voor dosis limiterende toxiciteiten (DLT) gedurende een 21-dagen durende DLT-periode.

Deel B dosis expansie wordt gestart als de maximale tolereerbare dosis of de optimale biologische dosis en een aanbevolen dosering voor fase 2 studies is bepaald in deel A dosis escalatie. In deel B wordt de veiligheid, verdraagbaarheid, PK, farmacodynamiek en anti-tumoractiviteit van de aanbevolen dosering van AZD7789 voor fase 2 studies onderzocht in 3 cohorten (cohort B1, B2 en B3) zoals hieronder beschreven.

Cohort B1: Ongeveer 20 patiënten met stadium IIIB en IV niet-kleincellig longkanker met PD-L1 expressie > 1%, die tenminste 1 eerdere behandellijn hebben gehad en die anti-PD-1/PD-L1 IO verworven resistentie hebben.

Cohort B2: Ongeveer 20 patiënten met stadium IIIB en IV niet-kleincellig longkanker met PD-L1 expressie > 50%, die geen eerdere behandelingen hebben gekregen voor gemetastaseerde ziekte inclusief IO therapie (IO naïef).

Cohort B3: Ongeveer 20 patiënten met stadium IIIB en IV niet-kleincellig longkanker met PD-L1 expressie > 1%, die tenminste 1 eerdere behandellijn hebben gehad en die anti-PD-1/PD-L1 IO verworven resistentie hebben. Cohort B3 en B1 zijn hetzelfde, alleen de dosering is verschillend.

Cohort B4: Ongeveer 20 patiënten met gevorderde of gemetastaseerde maagkanker of kanker van de slokdarm-maag overgang, die ten minste één maar niet meer dan twee eerdere lijnen systemische therapie hebben ontvangen in de gevorderde/gemetastaseerde setting, waarvan slechts één eerdere behandeling een goedgekeurde anti-PD-1/PD-L1-therapie bevatte.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Deel A Dosis Escalatie: Oplopende dosis niveaus van AZD 7789 (2, 7, 22.5, 75, 225, 750, 1500, and 2000 mg) worden elke 3 weken intraveneus gegeven. Deel B Dosis Expansie: De aanbevolen dosering voor fase II studies wordt elke 3 weken intraveneus gegeven

Inschatting van belasting en risico

Patiënten moeten vaker naar het ziekenhuis komen en de bezoeken duren langer. Op meerdere dagen tijdens het onderzoek zullen patienten de volgende handelingen onderdaag:

- Anamnese (inclusief medische voorgeschiedenis)
- ECHO/MUGA scan (LVEF)
- ECG
- Vitale functies (bloeddruk, hartslag, lichaamstemperatuur, ademhalingsfrequentie, SpO2)
- Lengte en gewicht
- ECOG performance status
- Lichamelijk onderzoek
- Bloed- en urine onderzoek
- Zwangerschapstest (indien van toepassing)
- AE/SAE
- CT/MRI tijdens de screening en gedurende de eerste 54 weken van het onderzoek elke 6 weken en daarna elke 12 weken
- MRI hersenen (tijdens de screening en indien noodzakelijk daarna)
- Botscan (tijdens de screening en indien noodzakelijk daarna)
- Toediening van de studiemedicatie
- Tumor Biopt tijdens de screening en op cyclus 3 dag 1 (verplicht voor patienten in deel A van het onderzoek: dosis escalatie backfill cohorten)
- Tumor Biopt (optioneel tumor biopt tijdens progressie)

De bijwerkingen van AZD7789 zijn op dit moment niet volledig bekend. De bijwerkingen hieronder kunnen optreden wanneer AZD7789 wordt toegediend aan proefpersonen. De bijwerkingen zijn gebaseerd op informatie over geneesmiddelen die op een vergelijkbare manier werken als AZD7789 en op proefdierstudies.

Immuun-gemedieerde bijwerkingen, die kunnen voorkomen omvatten, maar zijn niet beperkt tot:

- Huidaandoeningen die uitslag, jeuk, verdikte vlekkerige plekken op de huid of blaren veroorzaken.
- Colitis
- Hormonale afwijkingen: thyreoïditis, bijnierinsufficiëntie of diabetes mellitus type 1
- Hepatitis
- Pneumonitis
- Myositis
- Verhoogde alvleesklierenzymen (inclusief amylase en lipase)
- Nefritis
- Myocarditis
- Encefalitis

Andere bijwerkingen zijn :

- Infusie-gerelateerde reacties, deze reacties omvatten koorts, koude

rillingen, spierpijn of gevoeligheid, misselijkheid, braken, jeuk, huiduitslag, hoofdpijn, roodheid van de huid, zweten, versnelde hartslag, ademhalingsproblemen, verlaagde bloeddruk, duizeligheid of een licht gevoel in het hoofd.

- Anafylaxie
- Immuuncomplexziekte
- Cytokine release syndroom
- Cytokine storm syndroom
- Tumor lysis syndroom

Contactpersonen

Publiek

Astra Zeneca

Prinses Beatrixlaan 582
Den Haag 2595BM
NL

Wetenschappelijk

Astra Zeneca

Prinses Beatrixlaan 582
Den Haag 2595BM
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)

Algemene Inclusie criteria voor alle cohorten:

- Patiënten moeten ouder of gelijk zijn dan 18 jaar
- Deel A, B1, B2 en B3: Histologisch of cytologisch gedocumenteerde stadium IIIB en IV niet-kleincellig longkanker (NSCLC) die niet in aanmerking komt voor curatieve chirurgie of bestraling
- Deel B4: Histologisch of cytologisch gedocumenteerde gevorderde of gemetastaseerde maagkanker of kanker van de slokdarm-maag overgang die niet in aanmerking komt voor curatieve chirurgie
- Patiënten moeten ten minste 1 meetbare laesie hebben volgens RECIST v1.1
- Patiënten moeten een vers tumor biopt afstaan en moeten bereid zijn om een tumor biopsie tijdens de behandeling te ondergaan (Deel A dosis escalatie)
- Patiënten moeten archief tumor materiaal of een vers tumor biopt afstaan (Deel B dosis expansie)
- ECOG performance status van 0 of 1.
- Niet-zwangere vrouwen en bereidheid van vrouwelijke proefpersonen om een zwangerschap te vermijden of mannelijke proefpersonen die bereid zijn het verwekken van kinderen te vermijden door middel van zeer effectieve anticonceptie methoden.
- Adequate orgaan en beenmergfunctie gemeten binnen 28 dagen voor de eerste dosering

Deel A Dosis escalatie additionele inclusie criteria:

- Mogen plaveiselcel of niet-plaveiselcel NSCLC hebben
- Moeten ten minste één eerdere systemische therapielijn hebben ontvangen, waarvan tenminste één eerdere therapielijn goedgekeurde anti-PD-1 / PD-L1 bevatte
- Moeten immuun-oncologie (IO) verworden resistentie hebben
- Gedocumenteerde PD-L1 <1% of >1%

Deel B Dosis expansie cohort B1 en B3 additionele inclusie criteria:

- Mogen plaveiselcel of niet-plaveiselcel NSCLC hebben
- Moeten ten minste één eerdere lijn van systemische therapie hebben ontvangen, waarvan slechts één eerdere therapielijn goedgekeurde anti-PD-1 / PD-L1 bevatte
- Moeten immuun-oncologie (IO) verworden resistentie hebben
- PD-L1 expressie $\geq 1\%$ bepaald m.b.v. IHC

Deel B Dosis expansie cohort B2 additionele inclusie criteria:

- Mogen plaveiselcel of niet-plaveiselcel NSCLC hebben
- Mogen geen eerdere systemische therapie hebben ontvangen, inclusief IO-therapie in de eerstelijns setting

- PD-L1 expressie $\geq$ 50% bepaald m.b.v. IHC

Deel B Dosis expansie cohort B4 additionele inclusie criteria:

- Moet ten minste één maar niet meer dan twee eerdere lijnen systemische therapie hebben ontvangen in de gevorderde/gemetastaseerde setting, waarvan slechts één eerdere behandeling een goedgekeurde anti-PD-1/PD-L1-therapie bevatte
- Moeten immuun-oncologie (IO) verworven resistentie hebben: Blootstelling voor $\geq$ 6 maanden aan anti-PD-1/PD-L1 therapie
- Er zijn geen PD-L1 status vereisten voor dit cohort

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Patiënten met sensibiliserende EGFR mutaties of ALK fusies
- Gedocumenteerde testuitslag voor elke andere bekende genomische verandering waarvoor een gerichte eerstelijnsbehandeling is goedgekeurd volgens de lokale zorgstandaard
- Deel B dosis-expansie cohort B4: gedocumenteerd HER2-amplificatie (tenzij een SoC inclusief een anti-HER2-therapie is ontvangen)
- Onopgeloste toxiciteiten $>$ graad 2 van eerdere behandeling
- Elke eerdere $\geq$ graad 3 immuun gemedieerde bijwerking van (imAE) tijdens het ontvangen van immunotherapie of elke onopgeloste imAE $\geq$ graad 2
- Mogen geen toxiciteit hebben gehad die heeft geleid tot permanente stopzetting van eerdere immunotherapie
- Symptomatische zenuwstelsel metastase of leptomeningeale ziekte
- Voorgeschiedenis van symptomatische of objectief bevestigde arteriële (inclusief myocard infarct) of veneuze trombo-embolische gebeurtenis binnen 6 maanden voorafgaand aan de dosering van het onderzoeksmiddel, tenzij de patiënt wordt behandeld met adequate anti-trombotische medicatie en door de arts als stabiel wordt beschouwd.
- Voorgeschiedenis van orgaantransplantatie of allogene hematopietische stamceltransplantatie
- Uitsluitingen van infectie ziekten: actieve infectie inclusief TB, HIV, hepatitis A, chronische of actieve hepatitis B, chronische of actieve hepatitis C, actieve COVID-19 infectie
- Voorgeschiedenis van klinisch significante hartritmestoornissen zoals beoordeeld door de onderzoeker.
- Ongecontroleerde bijkomende ziekte, waaronder, maar niet beperkt tot aanhoudende of actieve infectie, cardiomyopathie van welke oorzaak dan ook, symptomatische congestief hartfalen, ongecontroleerde hypertensie, ongecontroleerde diabetes mellitus, onstabiele angina pectoris, voorgeschiedenis van een myocard infarct in de afgelopen zes maanden, ernstige chronische gastrointestinale aandoeningen geassocieerd met diarree, actieve niet-infectieuze huidziekte. Voor deel B dosis-expansie cohort B4:

medicatie-resistente ascites die drainage vereisen in de laatste 28 dagen voorafgaand aan de start van AZD7789 en/of het optreden van actieve gastro-intestinale bloedingen, zoals beoordeeld door de onderzoeker.

- Actieve of eerdere gedocumenteerde auto-immuun of ontstekingsaandoeningen, waaronder inflammatoire bowel disease (bijv. colitis of ziekte van Crohn), diverticulitis (met uitzondering van diverticulosis), systemische lupus erythematosus, sarcoidosis syndroom, of Syndroom van Wegener (granulomatosis met polyangiitis), Ziekte van Graves, reumatoïde artritis, hypofysitis, uveitis, enz. In het protocol zijn enkele uitzonderingen gespecificeerd.
- Medische voorgeschiedenis van interstitiële longziekte (ILD), medicijn-geïnduceerde ILD, bestalingspneumonitis die behandeling met steroïden vereist of enige bewijs van een klinisch actieve ILD.
- Grote chirurgische ingreep binnen 28 dagen voor de eerste dosering van het onderzoeksmiddel of nog steeds aan het herstellen van een eerdere operatie.
- Andere invasieve maligniteiten binnen 2 jaar voorafgaand aan de screening
- Congenitaal lange QT syndroom of een geschiedenis van QT prolongatie geassocieerd met andere medicatie dat niet veranderd of gestopt kan worden gebaseerd op basis van een beoordeling van een cardioloog
- Elke eerdere behandeling met anti-TIM-3 therapie in elke setting is niet toegestaan. Voor Deel A, B1 en B3: behandeling met een onderzoeksproduct voor het begin met de studiemedicatie behalve waar de meest recente therapielijn bestond uit onderzoeksproducten die zijn goedgekeurd als anti-PD-1/PD-L1 als onderdeel van de standaardtherapie. Onderzoeksproducten kunnen worden gegeven als eerdere therapielijnen (anders dan de meest recente lijn) en als monotherapie moeten ze worden gegeven in combinatie met goedgekeurde anti-PD-1/PD-L1. Voor Deel B4: behandeling met een onderzoeksproduct, anders dan onderzoeksimmuuncheckpointremmers of andere IO-middelen, kunnen worden gegeven als eerdere lijn van behandeling.
- Huidig of eerder gebruik van immunosuppressieve medicatie binnen 14 dagen voorafgaand aan de eerste dosis van het onderzoeksmiddel
- Elke gelijktijdige chemotherapie, radiotherapie, onderzoeks-, biologische of hormonale therapie voor de behandeling van kanker. Gelijktijdig gebruik van hormonale therapie voor niet aan kanker gerelateerde aandoeningen is acceptabel
- Ontvangst van een levend verzwakt vaccin binnen 30 dagen voorafgaand aan de eerste dosering van het onderzoeksmiddel. Opmerking: deelnemers mogen geen levend vaccin krijgen tijdens het onderzoek en tot 30 dagen na de laatste dosering met het onderzoeksmiddel
- Radiotherapie van de longen binnen < 4 weken na de eerste dosis van AZD7789. Palliatieve radiotherapie van de botten is toegestaan indien > 2 weken voor de eerste dosis van AZD7789.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestart

(Verwachte) startdatum: 01-11-2022

Aantal proefpersonen: 14

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 29-04-2021

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO

Datum: 12-05-2022

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO

Datum: 27-07-2022

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO

Datum: 03-08-2022

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO

Datum: 21-09-2022

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-09-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-10-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-11-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-01-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-01-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-04-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-04-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-07-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-07-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	

Datum:	30-10-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-11-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-12-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-12-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-03-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-03-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec

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	CTIS2022-502774-17-00
EudraCT	EUCTR2021-000036-57-NL
ClinicalTrials.gov	NCTnummernog niet bekend
CCMO	NL77084.031.21