

First-in-human, open-label-dosisescalatieonderzoek met uitbreidingscohorten ter beoordeling van de veiligheid van GEN1047 bij onderzoeksdeelnemers met kwaadaardige solide tumoren

Gepubliceerd: 08-02-2023 Laatste bijgewerkt: 25-09-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-510722-10-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Dosisexpansie: • Evalueren van antitumoractiviteit op basis van responsbeoordelingscriteria (RECIST v1.1) • Vaststellen van RP2D (...)

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

Samenvatting

ID

NL-OMON56075

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

GEN1047 voor solide tumoren - FIH onderzoek

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

kanker, Solide tumor

Aandoening

breast, uterine, ovarian and squamous non-small cell lung cancer (NSCLC-SCC)

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Genmab

Overige ondersteuning: the pharmaceutical industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: First-in-human, Solide Tumoren

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Dosisexpansie:

- Objectief responspercentage (ORR) gebaseerd op RECIST v1.1 zoals vastgesteld door de onafhankelijke beoordelingscommissie (IRC)

Secundaire uitkomstmaten

Dosisexpansie:

- Antitumoractiviteit, op basis van RECIST v1.1 zoals vastgesteld door het IRC:

DOR, TTR, DCR

- Progressievrije overleving (PFS) op basis van RECIST v1.1 zoals beoordeeld door het IRC; Algehele overleving (OS)

- Bijwerkingen en veiligheidslaboratoriumparameters

- PK-parameters (klaring; distributievolume; AUClast; AUCinf; Cmax; Tmax;

Ctrough; t1/2)

- ADA-respons

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Er is een sterke onvervulde medische behoefte om nieuwe doeltreffende therapieën te ontwikkelen voor patiënten met vergevorderde solide kankers bij wie de ziekte niet langer reageert op de momenteel beschikbare therapieën. GEN1047 (DuoBody®-CD3×B7H4) is een bispecifiek antilichaam (bsAb) dat door T-cellen gemedieerde cytotoxiciteit van B7H4-positieve cellen induceert door cluster van differentiatie (CD)3 op T-cellen te crosslinken met B7H4 die tot expressie is gebracht op doelcellen. Het immuunregulerende molecuul B7H4 komt tot expressie op verschillende solide kankers. Dit is een 'first-in-human' (FIH), open-label, multinationalaal, fase 1/2a-onderzoek ter beoordeling van de veiligheid, preliminaire werkzaamheid, farmacokinetiek (PK) en farmacodynamiek van GEN1047. GEN1047 zal worden toegediend als een intraveneuze infusie (IV) aan een populatie van patiënten met verschillende kwaadaardige solide tumoren waarvan bekend is dat ze B7H4 tot expressie brengen.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-510722-10-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Dosisexpansie:

- Evalueren van antitumoractiviteit op basis van responsbeoordelingscriteria (RECIST v1.1)
- Vaststellen van RP2D (tenzij bepaald in het escalatiedeel)

Onderzoeksopzet

Dit is een FIH, open-label, multinationalaal, multicenter fase 1/2a-onderzoek ter beoordeling van de veiligheid, PK, farmacodynamiek en preliminaire werkzaamheid van GEN1047.

Het onderzoek bestaat uit twee opeenvolgende delen: dosisescalatie (fase 1) en dosisexpansie (fase 2a). Bij de dosisescalatie krijgen de proefpersonen oplopende doses GEN1047 toegediend. De incidentie van dosisbeperkende toxiciteiten (DLT's) wordt gecontroleerd om de maximaal getolereerde dosis (MTD) en/of de aanbevolen fase 2-dosis (RP2D) te bepalen. Tijdens de expansie zal de preliminaire werkzaamheid van GEN1047 op de RP2D worden beoordeeld, samen met de veiligheid, verdraagbaarheid, PK, farmacodynamiek en biomarkers.

Nederland neemt alleen deel aan de expansie (fase 2a).

Onderzoeksproduct en/of interventie

GEN1047 zal worden toegediend als een IV-infuus aan een gemengde populatie van proefpersonen met solide tumoren.

Inschatting van belasting en risico

Mogelijke voordelen: Het tumor-geassocieerd antigeen B7H4 komt tot expressie in een verscheidenheid van solide kankers met een on vervulde medische behoefte. Expressie op normale cellen is echter beperkt. GEN1047 (DuoBody-CD3×B7H4) is een bsAb dat T-celgemedieerde cytotoxiciteit van B7H4-positieve tumorcellen induceert, geassocieerd met CD4+ en CD8+ T-celactivering en cytokineproductie, door CD3* op T-cellen en B7H4 op tumorcellen te crosslinken. Het crosslinken van CD3* en B7H4 door GEN1047 kan therapeutische voordelen hebben bij patiënten met geselecteerde solide tumoren in een vergevorderd stadium die verder zeer beperkte behandelingsmogelijkheden hebben buiten palliatieve intentie.

Mogelijke risico's: GEN1047 is een experimenteel geneesmiddel waarvan de veiligheidsgegevens alleen beschikbaar zijn uit niet-klinische studies; er is geen informatie beschikbaar over de bijwerkingen van GEN1047 bij mensen. Op basis van de tot dusver beschikbare informatie zijn de potentiële veiligheidsrisico's gebaseerd op de bekende werkingswijze van GEN1047, evenals op niet-klinische bevindingen. Beschikbare klinische veiligheidsgegevens van andere stoffen die in contact komen met T-cellen suggereren dat het cytokine release syndroom (CRS) een frequente (>50%) bijwerking is. CRS leidt tot een welomschreven reeks van symptomen, waaronder koude rillingen, koorts, hypoxie en hypotensie. Bovendien treedt dit syndroom acuut op (bij intraveneuze toediening). Immuneffectorcel-geassocieerd neurotoxiciteitssyndroom (ICANS) is een aparte manifestatie van dezelfde pathofysiologie die geassocieerd wordt met geactiveerde T-cel-gemedieerde cytokine-afgifte. Het treedt meestal tegelijk met of na het begin van CRS op en kan tijdelijk de cognitieve functie, de spraak en het bewustzijnsniveau beïnvloeden (Lee et al., 2019). CRS en ICANS kunnen worden beperkt door 1) premedicatie, waaronder koortswerende middelen, corticosteroïden en antihistaminica, en 2) een priming-dosis, gedefinieerd als een dosis van de betrokken verbinding die lager is dan de 'volledige' of daaropvolgende doses. Verplichte ziekenhuisopnames van korte duur maken nauwkeurige observatie van met GEN1047 behandelde proefpersonen mogelijk gedurende de periode waarin CRS kan optreden. De behandeling van CRS en ICANS omvat IV-hydratatie, zuurstof, corticosteroïden en de interleukine (IL)-6-siginaalwegantagonist tocilizumab. De identificatie van potentiële risico's en de strategieën voor risicobeperking voor GEN1047 zijn nader toegelicht in tabel 2-2 van het protocol.

Naast de bovengenoemde strategieën ter beperking van het potentiële risico op CRS en ICANS, zullen meerdere onafhankelijke veiligheidsgroepen, zoals het Dose Escalation Committee (DEC) en het veiligheidscomité van de opdrachtgever, de gegevens van dit onderzoek beoordelen. De mogelijkheid van het aanvullende voordeel met beheersbare toxiciteit wijst erop dat GEN1047 moet worden toegediend aan patiënten met een hoge onbeantwoorde behoefte, waaronder patiënten met solide maligniteiten die alle beschikbare SOC-therapieën hebben doorlopen en daarom niet in aanmerking komen voor deze therapieën. Alle

patiënten die aan dit onderzoek deelnemen, worden gecontroleerd door gekwalificeerde zorgverleners. Deze zorgverleners zullen zorg verlenen en de respons van de patiënt op GEN1047 evalueren, zowel in termen van veiligheid als werkzaamheid.

Contactpersonen

Publiek

Genmab

Carl Jacobsens Vej 30
Valby 2500
DK

Wetenschappelijk

Genmab

Carl Jacobsens Vej 30
Valby 2500
DK

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)

Criteria - escalatiedeel:

- De proefpersoon moet histologisch of cytologisch bevestigde solide tumor(en) hebben bij een van de volgende geselecteerde indicaties waarvoor geen nieuwe standaardtherapie beschikbaar is die klinisch voordeel kan bieden (of de proefpersoon is geen kandidaat of heeft eerder een dergelijke eerdere beschikbare therapie geweigerd), en voor de proefpersoon moet naar de mening van de onderzoeker, experimentele therapie met GEN1047 mogelijk gunstig zijn (borstkanker, endometriumkanker, eierstokkanker, squameuze niet-kleincellige longkanker [NSCLC-SCC]).
- Proefpersonen met eierstokkanker moeten gedocumenteerde progressieve ziekte (PD) hebben op of na de laatste eerdere behandeling en binnen 60 dagen na de screening.
- Proefpersonen moeten ten minste 18 jaar oud zijn (of de wettelijke leeftijd hebben om toestemming te geven in de jurisdictie waarin het onderzoek plaatsvindt) op de dag van ondertekening van de geïnformeerde toestemming.
- Proefpersonen moeten ofwel recidief na, of progressie of geen respons hebben op beschikbare relevante standaard antikankertherapieën, of geacht worden intolerant te zijn voor of niet in aanmerking te komen voor standaard curatieve therapie bij recidief.
- Proefpersonen moeten ten minste één meetbare laesie hebben volgens RECIST v1.1. De meetbare laesie(s) moet(en) zich buiten het bestralingsgebied (RT) bevinden als er een eerdere behandeling met RT heeft plaatsgevonden.
- Proefpersonen moeten een Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status-score (ECOGPS-score) van 0 tot 1 hebben in de screeningperiode en op de C1D1-voorbehandeling.
- Proefpersonen moeten een tumorweefselmonster afgeven tijdens de screeningperiode en voorafgaand aan C1D1.
- Proefpersonen moeten alle CT-scans van de tumor voorafgaand aan het onderzoek voorleggen vanaf het falen van de laatste eerdere therapie.

Criteria - expansiedeel:

- Proefpersonen moeten gedocumenteerde PD hebben op basis van RECIST v1.1, op of na de laatste eerdere behandeling, waarbij de laatste scan maximaal 28 dagen vóór de eerste dosis is uitgevoerd.
- Proefpersonen moeten een gevorderde (niet-reseceerbare) of metastatische, histologisch bevestigde diagnose hebben (borstkanker, endometriumkanker, eierstokkanker, squameuze niet-kleincellige longkanker [NSCLC-SCC]).
- Proefpersonen moeten vrouwelijk en ten minste 18 jaar oud zijn (of de wettelijke leeftijd hebben om toestemming te geven in de jurisdictie waarin het onderzoek plaatsvindt) op het moment van toestemming.
- Proefpersonen moeten ten minste één meetbare laesie hebben volgens RECIST v1.1 zoals vastgesteld door de lokale onderzoeker.
- Proefpersonen moeten een ECOG-PS-score van 0 tot 1 hebben bij screening en bij de voorbehandeling van Cyclus 1 Dag 1 (C1D1).
- Proefpersonen moeten een tumorweefselmonster afgeven tijdens de screeningperiode en voorafgaand aan C1D1.
- Proefpersonen moeten alle CT-scans van de tumor voorafgaand aan het onderzoek

voorleggen vanaf het falen van de laatste eerdere therapie.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Aanzienlijke cardiovasculaire stoornis in de zes maanden voorafgaand aan de eerste dosis onderzoeksmiddel.
- Proefpersoon met nieuwe of progressieve hersenmetastasen of compressie van het ruggenmerg.
- Proefpersoon heeft een voorgeschiedenis van darmobstructie gerelateerd aan een onderliggende ziekte.
- Proefpersoon is blootgesteld aan een eerdere behandeling met een verbinding gericht tegen CD3 en/of B7H4 of celtherapieën.
- Huidige pneumonitis (elke graad) met inbegrip van elke radiologische verandering van voortdurende pneumonitis bij baseline of voorgeschiedenis van niet-infectieuze geneesmiddel-, immuun- of stralingsgerelateerde pneumonitis waarvoor steroïden nodig waren.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	30-06-2023
Aantal proefpersonen:	16
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Registratie:	Geen registratie
--------------	------------------

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: N/A
Generieke naam: DuoBody®-CD3×B7H4

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 08-02-2023
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 13-06-2023
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 12-07-2023
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 28-08-2023
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 03-11-2023
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 27-11-2023
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 19-12-2023
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
CTIS	CTIS2024-510722-10-00
EudraCT	EUCTR2021-001790-23-NL
ClinicalTrials.gov	NCT05180474
CCMO	NL82658.056.23