

Fase 1/2, open-label, multicenter onderzoek ter beoordeling van de veiligheid, verdraagbaarheid, farmacokinetiek, farmacodynamiek en werkzaamheid van CLN-081 bij patiënten met lokaal gevorderde of metastatische niet-kleincellige longkanker die EGFR-exon 20-insertiemutaties bevat en die eerder op platina gebaseerde systemische chemotherapie hebben gekregen

Gepubliceerd: 14-10-2019 Laatst bijgewerkt: 07-06-2024

Doelstellingen voor fase 1: Primaire doelstellingen • Beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van oraal toegediende monotherapie met CLN-081. • Bepalen van de maximaal verdraagbare dosis (maximum tolerated dose, MTD) van oraal toegediende...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON56206

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CLN-081-001 (4646/0004)

Aandoening

- Luchtwegneoplasma

Synoniemen aandoening

longkanker, NSCLC

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Cullinan Oncology Inc.

Overige ondersteuning: Cullinan Oncology Inc.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: CLN-081, EGFR exon 20-insertiemutaties, Niet-kleincellige longkanker, open-label

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Eindpunten

- Percentage en ernst van tijdens de behandeling opgetreden AE's, DLT's, SAE's, incidentie van afwijkende veiligheidslaboratoriumbepalingen.
- Incidentie van afwijkingen van de vitale functies of andere klinische veiligheidsbepalingen.
- ORR gebaseerd op zowel onafhankelijke centrale beoordeling als op beoordeling door de locale onderzoeker aan de hand van RECIST v1.1.
- Tumorresponskarakteristieken, inclusief DOR, DCR, PFS en tijd tot tumorrespons gebaseerd op zowel onafhankelijke centrale beoordeling als op beoordeling door de lokale onderzoeker en OS
- CLN-081-PK

- Identificatie van metaboliëten
- Overige biomarkergegevens
- Diagnostische tumormonsters

Zie het protocol voor primaire doelstellingen van fase 2a, module A, module B deel 1 en module B deel 2.

Secundaire uitkomstmaten

Beoordelen van de antitumoractiviteit van oraal toegediende monotherapie met CLN-081.

Karakteriseren van bepaalde farmacokinetische (PK) parameters die verband houden met oraal toegediende monotherapie met CLN-081.

Beoordelen van de activiteit van oraal toegediende monotherapie met CLN-081 bij patiënten met bekende ziekte van het centraal zenuwstelsel (CZS).

Zie het protocol voor secundaire doelstellingen van fase 2a, module A, module B deel 1 en module B deel 2.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Van de kankergerelateerde overlijdensgevallen komen overlijdensgevallen door longkanker over de hele wereld het meest voor en ongeveer 80% tot 85% van de longkankers worden geclassificeerd als NSCLC¹. Somatische mutatie van de EGFR, waarvan de meeste geconcentreerd zijn in het gebied van exon 18 tot 21, is een

belangrijke oorzaak van oncogenese en is aanwezig bij respectievelijk ongeveer 30% tot 50% en 10% tot 20% van de gevallen van NSCLC bij Aziaten en bij inwoners van de VS en West-Europa.² EGFR is een transmembraanglycoproteïne en behoort tot de ErbB-familie van tyrosinekinasereceptoren. Activerende mutaties in het EGFR-kinasedomein induceren ligand-onafhankelijke constitutieve activering en vervolgens downstream fosforylering van moleculen, wat leidt tot groei en overleving van kankercellen.⁶ Er zijn diverse op EGFR-mutaties gerichte tyrosinekinaseremmers (tyrosine kinase inhibitors, TKI's) ontwikkeld als antikankermiddelen: gefitinib, erlotinib, afatinib, voor de primaire behandeling van patiënten met activerende mutaties bevattende NSCLC, waaronder deleties in exon 19 en L858R, en osimertinib is goedgekeurd voor het behandelen van patiënten met NSCLC die tot verworven resistentie leidende T790M-mutaties bevat.⁸⁻¹¹ De klinische respons van NSCLC die wordt veroorzaakt door EGFR-ex20ins-mutaties op EGFR-TKI's is echter veel lager^{8, ,} omdat de plasmaconcentraties van deze geneesmiddelen in een klinische omgeving laag worden gehouden door dosisbeperkende toxiciteiten (dose-limiting toxicities, DLT*s) die wordt veroorzaakt door wild type (WT) EGFR-remming.¹⁶⁻¹⁸ Ongeveer 4 tot 10% van alle EGFR-mutaties bestaat echter uit inserties in exon 20. In tegenstelling tot andere EGFR-mutaties reageren patiënten met EGFR-ex20ins zelden op gefitinib, erlotinib of afatinib, met responspercentages van slechts 8 tot 11%. De totale overleving van patiënten met EGFR exon 20-insertiemutaties is vergelijkbaar met die van patiënten zonder EGFR-mutante NSCLC, maar lager dan die van patiënten met EGFR exon 19-deletie of gevorderde NSCLC met L858R. Er zijn geen nieuwe gerichte therapieën die veilig en werkzaam zijn bij patiënten met EGFR exon 20-inserties. CLN-081 is een nieuwe, oraal beschikbare EGFR-TKI. Er is met biochemische assays aangetoond dat CLN-081 selectief is voor EGFR en mutanten daarvan boven andere kinasen. In een celgebaseerde assay met genetisch gemodificeerde cellijnen vertoonde CLN-081 krachtige remming van intracellulaire fosforylering van mutante EGFR's, waaronder EGFR's die een breed spectrum aan ex20ins mutaties bevatten. Aangezien de remmende werking tegen mutante EGFR's krachtiger was dan tegen WT EGFR, had CLN-081 een significant antitumoreffect in vivo tegen kankercellen die EGFR ex20ins mutaties bevatten.

Doel van het onderzoek

Doelstellingen voor fase 1: Primaire doelstellingen

- Beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van oraal toegediende monotherapie met CLN-081.
- Bepalen van de maximaal verdraagbare dosis (maximum tolerated dose, MTD) van oraal toegediende monotherapie met CLN-081.

Secundaire doelstellingen

- Beoordelen van de antitumoractiviteit.
- Karakteriseren van bepaalde farmacokinetische (PK) parameters.

Doelstellingen voor fase 2a: Primaire doelstellingen

- Evalueren van het totale responspercentage (overall response rate, ORR) van

oraal toegediende monotherapie met CLN-081.

- Bepalen van de aanbevolen fase 2-dosis (recommended Phase 2 dose, RP2D) van oraal toegediende monotherapie met CLN-081.

Secundaire doelstellingen

- Evalueren van de duur van de respons (duration of response, DOR), ziektecontrolepercentage (disease control rate, DCR), mediane progressievrije overleving (progression-free survival, PFS) en totale overleving (overall survival, OS), en landmark PFS-en OS-percentages van patiënten behandeld met oraal toegediende monotherapie met CLN-081.
- Bevestigen van de veiligheid en verdraagbaarheid van oraal toegediende monotherapie met CLN-081.
- Verder karakteriseren van bepaalde PK-parameters die verband houden met oraal toegediende monotherapie met CLN-081 en relaties met verschillende maten van klinische respons.

Module A

Primaire doelstelling

Onderzoeken van het PK-profiel van enkelvoudige orale doses van 150 mg CLN 081 met of zonder vetrijke maaltijd bij patiënten met solide tumoren

Secundaire doelstelling

Beoordelen van de veiligheid van enkelvoudige orale doses van 150 mg CLN-081 met of zonder vetrijke maaltijd bij patiënten met solide tumoren

Module B, deel 1

Primaire doelstellingen

Bepalen van de veiligheid, verdraagbaarheid en het PK-profiel van CLN-081 toegediend als herhaalde doses van 150 mg b.i.d. in combinatie met voedsel aan patiënten met lokaal gevorderde of metastatische niet-kleincellige longkanker (NSCLC) die epidermale groeifactorreceptor (EGFR) inserties in EGFR exon 20 (ex20ins) -mutaties bevat.

Onderzoeken of toediening van CLN-081 in combinatie met voedsel het veiligheidsprofiel kan verbeteren van CLN-081 met een dosis van 150 mg b.i.d. vergeleken met historische ervaring met CLN-081 toegediend met 150 mg b.i.d. in nuchtere toestand.

Secundaire doelstellingen

Evalueren van de ORR, zoals beoordeeld aan de hand van centrale beoordeling (ICR) van CLN-081 toegediend als herhaalde doses van 150 mg b.i.d. aan patiënten met lokaal gevorderde of metastatische NSCLC die EGFR-ex20ins-mutaties bevat.

Onderzoek de antitumoractiviteit van CLN-081 150 mg tweemaal daags toegediend met voedsel

Evalueer de overeenstemming tussen lokale en centrale biomarker bepaling via CDx-test.

Module B, deel 2

Primaire doelstellingen

Evalueer ORR en responsduur (DOR) aan de hand van ICR van oraal toegediende

CLN-081 bij RP2D.

Secundaire doelstellingen

Evalueer ORR en DOR door beoordeling van de onderzoeker.

Evalueer DCR, mediane PFS en OS, historische PFS- en OS-percentages per ICR en onderzoeker.

Bevestig de veiligheid en verdraagbaarheid.

Verder karakteriseren van bepaalde PK-parameters van p.o. toegediende monotherapie met CLN-081 en relaties met verschillende maten van klinische respons.

Evalueren van de overeenstemming tussen lokale bepaling van de

EGFR-ex20ins-mutatiestatus en centrale bepaling via een kandidaat CDx-assay.

Module C

Primaire doelstellingen

Evalueren van de ORR en DOR te beoordelen aan de hand van ICR van oraal toegediend CLN-081 100 mg BID bij patiënten bij wie de ziekte is verergerd na eerdere behandeling met een middel voor de behandeling van NSCLC die EGFR-ex20ins-mutaties bevat.

Secundaire doelstellingen

Evalueren van de ORR en DOR aan de hand van beoordeling door de onderzoeker van monotherapie met CLN-081 bij patiënten behandeld met 100 mg b.i.d.

Evalueren van de DCR, mediane PFS en OS, en landmark PFS- en OS-percentages na 6, 12 en 24 maanden aan de hand van ICR bij patiënten behandeld met monotherapie met CLN-081 met 100 mg b.i.d.

Bevestigen van de veiligheid en verdraagbaarheid van monotherapie met CLN-081 met 100 mg b.i.d.

Verder karakteriseren van bepaalde PK-parameters van monotherapie met CLN-081 en relaties met verschillende maten van klinische respons met 100 mg b.i.d.

Evalueren van de overeenstemming tussen lokale bepaling van de EGFR ex20ins-mutatiestatus en centrale bepaling via een kandidaat CDx-assay.

Onderzoeksopzet

Dit is een fase 1/2-, open-label, multicenter, eerste onderzoek bij mensen (first-in-humans, FIH) ter evaluatie van de veiligheid, verdraagbaarheid, PK en antitumorwerkzaamheid van CLN-081 bij patiënten met lokaal gevorderde of metastatische NSCLC die EGFR (epidermale groeifactorreceptor) exon 20-insertiemutaties bevat, die eerder op platina gebaseerde systemische chemotherapie hebben gekregen.

Het onderzoek bestaat voor elke patiënt uit drie perioden:

- Screening: tot 28 dagen vóór het begin van de behandeling.
- Behandeling: CLN-081 wordt tijdens elke cyclus van 21 dagen b.i.d. en/of eenmaal daags (q.d.) toegediend (behalve module A).
- Follow-up: patiënten worden opgevolgd voor de veiligheid na stopzetting van het onderzoeksgeneesmiddel en de overleving na aanvang van de langdurige follow-up.

Dit onderzoek is onderverdeeld in verschillende onderdelen, waaronder de fase 1-dosisescalatie, fase 1-dosisuitbreiding en fase 2-dosisuitbreiding, evenals module A (Module voor de beoordeling van het effect van voedsel op de PK), module B, deel 1 (beoordeling van de invloed van voedsel op de veiligheid en verdraagbaarheid van CLN-081 150 mg b.i.d.), module B, deel 2 (voortgezet fase 2-cohort uitbreiding met de bevestigde RP2D van CLN-081), en module C (patiënten met EGFR-ex20ins-NSCLC bij wie de ziekte progressie heeft vertoond gedurende of na eerdere behandeling met een middel dat door de Amerikaanse FDA is goedgekeurd voor de behandeling van NSCLC die EGFR-ex20ins-mutaties bevat).

De toelating tot de onderdelen fase 1-dosisescalatie, fase 1-dosisuitbreiding en fase 2-dosisuitbreiding van het onderzoek is voltooid.

Module A en module B (hieronder beschreven) zijn onderwerp van de huidige wijziging van het CLN-081-001-onderzoek.

Fase 1 dosisescalatie

De dosisescalatie in dit onderzoek werd uitgevoerd met een opzet met versnelde titratie in combinatie met een 'rolling six'-opzet (R6).

- De dosisescalatie moest aanvankelijk plaatsvinden volgens de opzet met versnelde titratie (VT), waarbij per dosisniveau één nieuwe patiënt werd toegelaten.
- Bij een voorval van CLN-081-gerelateerde toxiciteit van graad ≥ 2 tijdens cyclus 1 moest de dosisescalatie worden omgezet in de R6-opzet, waarbij in totaal 3 tot 6 patiënten per dosisniveau werden toegelaten.
- In plaats van CLN-081-gerelateerde AE's van graad ≥ 2 , kunnen dosisniveaus die oorspronkelijk waren toegelaten als cohorten met versnelde titratie verder worden verkend met behulp van de R6-opzet, mocht dat dosisniveau serumconcentraties te zien gegeven die in preklinische modellen geassocieerd waren met werkzaamheid

o Cohorten met versnelde titratie hadden geen beperking voor eerdere blootstelling aan EGFR-tyrosinekinaseremmers (TKI*s).

o R6-cohorten moesten naast hun rol bij dosisescalatie worden beoordeeld om te bepalen of een dosisniveau voldeed aan de criteria voor uitbreiding en patiënten uit de R6-cohorten moesten ook worden opgenomen in de werkzaamheidspopulatie. Daarom waren de beperkingen met betrekking tot eerdere blootstelling aan EGFR-TKI in een R6-cohort dezelfde als in de fase 1- en fase 2a-uitbreidingscohorten. Mocht een patient met versnelde titratie echter voldoen aan de geschiktheidscriteria voor R6 voor eerdere behandeling met EGFR-TKI, dan hadden ze ook een van de R6-cohorten hebben kunnen invullen.

o Om de activiteit van CLN-081 verder te karakteriseren bij patiënten die op EGFR-ex20ins gerichte geneesmiddelen hadden gekregen en daar refractair voor waren, kan de beoordelingscommissie voor de veiligheid (Safety Review Committee, SRC) ervoor gekozen hebben om cohorten van maximaal 6 patiënten te openen met een dosisniveau dat al veilig was verklaard op basis van dosisescalatieprocedures

De toelating tot dit onderdeel van het CLN-081-001-onderzoek is voltooid.

Fase 1-dosisuitbreiding

Tijdens de dosisescalatie kunnen een of meer cohorten zijn geselecteerd voor uitbreiding, waarbij in totaal maximaal 13 patiënten met een evalueerbare respons werden toegelaten op een dosisniveau waarbij tijdens de dosisescalatie ≥ 1 objectieve respons(en) (OR*s) is/zijn vastgesteld, en op voorwaarde dat de dosis verdraagbaar werd geacht. Het totale aantal patiënten met een evalueerbare respons die in een gegeven uitbreidingscohort worden toegelaten hing af van het aantal patiënten met een evalueerbare respons die tijdens de dosisescalatie zijn toegelaten. Als er tijdens de escalatie bijvoorbeeld 6 patiënten met een evalueerbare respons op een bepaald dosisniveau waren toegelaten, zouden er nog eens zeven tot de uitbreiding van dat dosisniveau worden toegelaten.

De toelating tot dit onderdeel van het CLN-081-001-onderzoek is voltooid.

Fase 2a-dosisuitbreiding

Er kan een verkenning worden uitgevoerd van verdere dosisuitbreiding in het fase 2a-gedeelte van het onderzoek. Er kunnen nog 23 patiënten met een evalueerbare respons worden toegelaten op elk dosisniveau waarop ≥ 4 bevestigde objectieve responsen zijn waargenomen en waarop er aan de vooraf vastgestelde veiligheidscriteria is voldaan in de groep met 13 patiënten met een evalueerbare respons die oorspronkelijk waren toegelaten als deel van de fase 1-escalatie en -uitbreiding van dat dosisniveau. Daarnaast kunnen er een of meer cohorten worden toegevoegd waarin de patiënten CLN-081 q.d. krijgen toegediend naast de initiële toediening b.i.d.

De toelating tot dit onderdeel van het CLN-081-001-onderzoek is voltooid.
Zie het protocol voor de volledige *Onderzoeksopzet*.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De begindosis voor CLN-081 was 30 mg tweemaal daags, te verhogen volgens het protocol.

Inschatting van belasting en risico

Aangezien dit een FIH-onderzoek is, zijn er geen menselijke klinische gegevens voor CLN-081. Preklinisch is het toxiciteitsprofiel van CLN-081 vergelijkbaar met dat van andere goedgekeurde EGFR-remmers. Bovendien werd fototoxiciteit vastgesteld in één in-vitro-onderzoek. Een lijst met potentiële ongewenste voorvallen op basis van het preklinische veiligheidsprofiel van CLN-081 wordt

vermeld in de IB. Bij proefdieren waren alle ongewenste effecten omkeerbaar, d.w.z. ze waren van voorbijgaande aard en zelfbeperkend, verdwenen na stoppen met de toediening of waren aanwezig aan het einde van de herstelperiode. Hetzelfde geldt waarschijnlijk voor menselijke proefpersonen, mochten een of meer van deze voorvallen optreden. Zolang het onderzoek duurt, zullen er bepalingen en waarnemingen plaatsvinden om te controleren op deze soorten toxiciteiten en ze te behandelen.

Over het geheel genomen wordt de baten-risicoverhouding voor dit fase 1/2a-onderzoek daarom aanvaardbaar geacht in het licht van de niet-klinische gegevens tot op heden en de opzet van het huidige onderzoek.

Contactpersonen

Publiek

Cullinan Oncology Inc.

1 Main Street Suite 520
Cambridge MA 02142
US

Wetenschappelijk

Cullinan Oncology Inc.

1 Main Street Suite 520
Cambridge MA 02142
US

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)

Een patiënt die voldoet aan alle volgende inclusiecriteria komt in aanmerking om aan dit onderzoek deel te nemen:

1. Histologisch of cytologisch bevestigde lokaal gevorderde of metastatische NSCLC (alle patiënten). Alleen voor module A, histologisch of cytologisch bevestigde solide tumor met uitzondering van carcinomen van de slokdarm, maag, alvleesklier, lever en gal of dunne darm, of een voorgeschiedenis van maagresectie.
2. Een gedocumenteerde EGFR-ex20ins-mutatie aangetoond door een gevalideerde test die wordt vermeld in paragraaf 9.7 en die wordt uitgevoerd in een Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA) -gecertificeerd of gelijkwaardig laboratorium (alle andere patiënten dan module A, Module voor de beoordeling van het effect van voedsel op de PK). Instellingen die geen toegang tot deze tests hebben, dienen contact op te nemen met de sponsor voor assistentie.
3. Eerdere behandeling tegen de achtergrond van terugkerende/metastatische ziekte inclusief:
 - a. Een op platina gebaseerd chemotherapeutisch regime (of een ander chemotherapeutisch regime als op platina gebaseerde chemotherapie is gecontra-indiceerd).
 - b. Elke andere goedgekeurde standaardtherapie die beschikbaar is voor de patiënt, tenzij deze therapie gecontra-indiceerd is, voor de patiënt ondraaglijk is of door de patiënt wordt geweigerd. In het geval van een patiënt die een dergelijke therapie weigert, moet documentatie waaruit blijkt dat de patiënt is geïnformeerd en heeft geweigerd in het medisch dossier worden opgenomen.
 - c. Voor patiënten die tot module A zijn toegelaten, is geen eerdere therapie vereist.
 - d. Eerdere therapie met een middel dat door de lokale regelgevende instanties is goedgekeurd voor de behandeling van NSCLC die EGFR-ex20ins-mutaties bevat (alleen module C).
4. Meetbare ziekte aan de hand van de Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST 1.1) (behalve voor patiënten die tot module A zijn toegelaten).
5. Leeftijd ≥ 18 jaar.
6. Functionele status 0 of 1 volgens de Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG).
7. In staat zijn om pillen oraal in te nemen.
8. De volgende laboratoriumwaarden hebben:
 - a. Serumcreatinine $< 1,5 \times$ de bovengrens van normaal (upper limit of normal, ULN) of indien hoger dan normaal, dan moet de berekende creatinineklaring (CrCl) ≥ 50 ml/min/1,73 m² zijn (indien berekend met de Cockcroft-Gault formule, moet het werkelijke lichaamsgewicht moet worden gebruikt voor de CrCl, tenzij de body mass index [BMI] > 30 kg/m², in welk geval het magere lichaamsgewicht moet worden gebruikt).
 - b. Totaal bilirubine $\leq 1,5 \times$ ULN, behalve bij een voorgeschiedenis van syndroom

van Gilbert.

c. ASAT en ALAT $\leq 2,5 \times \text{ULN}$, of $\leq 5 \times \text{ULN}$ als de waarde het gevolg is van tumoringroei in de lever.

d. Hemoglobine $\geq 9,0 \text{ g/dl}$ bij afwezigheid van een transfusie ≤ 14 dagen vóór de eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel op dag 1 van cyclus 1 (C1D1).

e. Bloedplaatjes $\geq 100 \times 10^9$ cellen/l bij afwezigheid van een transfusie < 14 dagen vóór de eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel op cyclus 1 dag 1 (C1D1).

f. Absoluut aantal neutrofielen $\geq 1,5 \times 10^9$ cellen/l.

9. Alleen voor patiënten van module A: patiënten moeten vóór de toelating een negatieve coronavirusziekte (COVID 19) polymerasekettingreactietest hebben.

10. Alleen voor patiënten van module B en module C: verificatie van geschikt gearriveerd tumorweefsel beschikbaar in het deelnemende centrum voor biomarkeranalyse. Als er geen gearriveerd monster beschikbaar is, is een vers biopt vereist.

11. In staat zijn om een schriftelijk toestemmingsdocument te begrijpen en bereid zijn om dit te ondertekenen en in staat zijn om zich te houden aan de onderzoeksprocedures.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Alleen voor patiënten uit R6, fase 1 uitbreiding, fase 2a, module A en module B

1. Eerdere behandeling met een op EGFR-ex20ins gericht geneesmiddel (bijv. o.a. poziotinib, mobocertinib, amivantamab, DZD9008, BDTX-189).

Opmerking: toelating van patiënten die eerder werden behandeld met op EGFR-ex20ins gerichte geneesmiddelen alleen selectief toegelaten gedurende de dosisesescalatie met versnelde titratie en module C.

Alleen patiënten uit module A, Module voor de beoordeling van het effect van voedsel op de PK

2. Aandoeningen die de oesofageale of gastro-intestinale functie in gevaar brengen, waaronder carcinomen van de slokdarm, maag, lever en gal of dunne darm of een voorgeschiedenis van maagresectie.

3. Terugkerende diarree, misselijkheid of braken.

4. Niet kunnen afzien of verwacht gebruik van:

a. Alle geneesmiddelen, waaronder voorgeschreven en niet-voorgeschreven medicatie, waaronder geneesmiddelen die de gastro-intestinale motiliteit (bijv. loperamide) of de pH van de maag (bijv. antacida, H₂-antagonisten, protonpompremmers) veranderen, kruidenmiddelen of vitaminesupplementen binnen 14 dagen vóór de eerste toediening op dag 1 tot de follow-up.

b. Alle geneesmiddelen waarvan bekend is dat het remmers of inductoren van cytochroom P450 (CYP)3A-enzymen en/of P-glycoproteïne (P-gp) zijn, waaronder sint-janskruid en grapefruitsap, binnen 28 dagen vóór de eerste toediening en gedurende de hele PK-beoordeling.

5. Allergieën voor de samenstelling van een vetrijke maaltijd.

6. Patiënten die tabaksproducten gebruiken.

Alle patiënten

7. Voorgeschiedenis van COVID-19-gerelateerde pneumonitis waarvoor een ziekenhuisopname nodig was.

8. Voorgeschiedenis van een COVID-19-infectie binnen 4 weken vóór de toelating, klinisch significante pulmonale symptomen hebben gerelateerd aan een eerdere COVID-19-pneumonitis.

9. Behandeling met een van de volgende:

a. Een EGFR-TKI ≤ 8 dagen of $5 \times$ de terminale halfwaardetijd, wat het langst is, vóór de eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel op C1D1.

b. Systemische antikankerbehandeling (met uitzondering van EGFR-TKI*s zoals hierboven beschreven) ≤ 14 dagen vóór de eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel op C1D1.

c. Radiotherapie < 28 dagen en palliatieve bestraling ≤ 14 dagen vóór de eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel op C1D1. In geval van bestraling moeten de laesies duidelijke progressie hebben vertoond vóór in aanmerking te komen voor evaluatie als doellaesies.

d. Immunotherapie ≤ 28 dagen vóór de eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel op C1D1.

e. Ingrijpende operatie (met uitzondering van plaatsing van een vasculaire toegang) ≤ 28 dagen vóór de eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel op C1D1.

10. Een niet-verdwenen toxiciteit van graad ≥ 2 van een eerdere antikankerbehandeling hebben, behalve alopecia en huidpigmentatie. Patiënten met chronische, maar stabiele toxiciteiten van graad 2 kunnen worden toegelaten na overleg tussen de onderzoeker en de sponsor.

11. Leptomeningeale metastasen hebben gekend of vermoed. Bekende of vermoede hersenmetastasen of ruggenmergcompressie hebben, tenzij de aandoening asymptomatisch is, behandeld met een operatie en/of bestraling (indien klinisch geïndiceerd), en stabiel is zonder dat er een toenemende hoeveelheid corticosteroïden of anticonvulsiva nodig is gedurende ten minste vier weken vóór de eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel op C1D1.

12. Eerdere therapie met CLN-081.

13. Bekende overgevoeligheid voor CLN-081 of geneesmiddelen met een vergelijkbare structuur of uit een vergelijkbare klasse.

14. Medische voorgeschiedenis van interstitiële longziekte, behandelingsgerelateerde pneumonitis, of aanwijzingen voor een klinisch actieve interstitiële longziekte.

15. Cardiale aandoeningen als volgt: patiënt heeft een voorgeschiedenis van congestief hartfalen (CHF) klasse III/IV volgens de functionele classificatie van de New York Heart Association (NYHA) of ernstige hartaritmieën waarvoor behandeling nodig is.

16. Gecorrigeerd QT-interval (QTcF) in rust > 470 msec.

17. Patiënt is niet in staat om oraal geneesmiddelen in te nemen als gevolg van aandoeningen of ziekten die de gastro-intestinale functie kunnen aantasten, waaronder o.a. inflammatoire darmziekte of malabsorptiesyndroom, of procedures die de gastro-intestinale functie kunnen aantasten, zoals een gastrectomie,

enterectomie of colectomie.

18. Een aandoening of ziekte hebben die volgens de onderzoeker de veiligheid van de patiënt in gevaar kan brengen of de evaluatie van de veiligheid van het geneesmiddel kan verstoren.

19. Zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven; vrouwen die kinderen kunnen krijgen (females of child-bearing potential, FOCBP) moeten een negatieve serumzwangerschapstest hebben ≤ 7 dagen voordat ze het onderzoeksgeneesmiddel krijgen op C1D1. FOCBP en mannen met partners die kinderen kunnen krijgen moeten instemmen met het gebruik van geschikte anticonceptie (paragraaf 15.3) gedurende hun hele deelname en gedurende zes maanden na de laatste dosis van de onderzoeksbehandeling.

20. Voorgeschiedenis van een andere primaire maligniteit ≤ 2 jaar voordat met het onderzoeksgeneesmiddel wordt gestart op C1D1, met uitzondering van voldoende behandeld basaal- of plaveiselcelcarcinoom van de huid of kanker van de cervix in situ.

21. Bijkomende ziekte die niet onder controle is, waaronder onder andere een ongecompenseerde respiratoire, cardiale, hepatische of renale ziekte, actieve infectie (waaronder humaan immunodeficiëntievirus (hiv) en actieve klinische tuberculose), of een niertransplantaat; aanhoudende of actieve infectie, symptomatisch congestief hartfalen, instabiele angina pectoris, hartaritmie, actief ulcus pepticum of actieve gastritis, of psychiatrische ziekte/sociale situaties die naleving van de onderzoeksvereisten zou beperken.

22. Voor patiënten met een voorgeschiedenis van HBV is een negatieve PCR-test vereist. Patiënten met een actieve HBV-infectie. Patiënten die niet in aanmerking komen vanwege detecteerbaar HBV-DNA bij baseline kunnen opnieuw worden gescreend om te worden toegelaten als hun concentraties HBV-DNA ondetecteerbaar worden na behandeling met antivirale middelen, en na overleg tussen de onderzoeker en de sponsor.

23. Voor patiënten met een voorgeschiedenis van hepatitis C, een actieve infectie zoals vastgesteld door middel van een reactieve hepatitis C-virus (HCV) antilichaamtest en detecteerbaar HCV-ribonucleïnezuur (RNA).

24. Actieve bloedingsstoornissen.

25. De patiënt is volgens de onderzoeker niet in staat of niet bereid om de onderzoeksprocedures na te leven.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland
Status: Werving gestart
(Verwachte) startdatum: 26-06-2020
Aantal proefpersonen: 32
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: not yet known
Generieke naam: not yet known

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 14-10-2019
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO
Datum: 27-02-2020
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO
Datum: 27-05-2020
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO
Datum: 03-06-2020
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO
Datum: 21-07-2020
Soort: Amendement

Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-10-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-01-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-02-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-12-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-01-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-01-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-02-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-09-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-09-2023
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-11-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-11-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-12-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-01-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-04-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-05-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-05-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-05-2024
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
EudraCT	EUCTR2019-002409-23-NL
ClinicalTrials.gov	NCT04036682
CCMO	NL70881.031.19