

EEN FASE Ia/Ib DOSISVERHOGINGS- EN DOSISUITBREIDINGSONDERZOEK TER BEOORDELING VAN DE VEILIGHEID, FARMACOKINETIEK EN ACTIVITEIT VAN GDC-6036 ALS MONOTHERAPIE EN IN COMBINATIE MET ANDERE ANTI-KANKERBEHANDELINGEN BIJ PATIËNTEN MET GEVORDERDE OF GEMETASTASEERDE VASTE TUMOREN MET EEN KRAS G12C-MUTATIE

Gepubliceerd: 22-02-2021 Laatste bijgewerkt: 25-09-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-506311-18-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Dit fase Ia/Ib-onderzoek zal de veiligheid, farmacokinetiek, immunogeniciteit (zoals van toepassing voor biologische...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Maagdarmsstelselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd NEG
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON56305

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

GO42144

Aandoening

- Maagdarmsstelselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd NEG
- Diverse en niet plaatsgespecif. neoplasmata, maligne en niet-gespecif.
- Luchtwegneoplasmata

Synoniemen aandoening

Lokaal gevorderde of gemetastaseerde solide tumoren; lokaal gevorderde of uitgezaaide tumoren

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Genentech Inc. (een lid van de Roche groep)

Overige ondersteuning: Farmaceutisch bedrijf.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: fase Ia/Ib, GDC-6036, KRAS G12C gen mutatie, Solide tumoren

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- Incidentie en de ernst van bijwerkingen, waarbij de ernst wordt bepaald volgens de National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, versie 5.0 (NCI CTCAE v5.0)
- Incidentie en aard van de dosisbeperkende toxiciteiten (dose-limiting toxicities, DLT*s)
- Verandering in gerichte vitale functies ten opzichte van de baseline
- Verandering in gerichte resultaten van klinisch laboratoriumonderzoek ten opzichte van de baseline
- Verandering in gerichte ECG-parameters ten opzichte van de baseline

Secundaire uitkomstmaten

Farmacokinetische eindpunten:

2 - EEN FASE Ia/Ib DOSISVERHOGINGS- EN DOSISUITBREIDINGSONDERZOEK TER BEOORDELING VA ...
6-05-2025

- Plasmaconcentraties van GDC-6036 en erlotinib op specifieke tijdpunten
- Serumconcentraties van atezolizumab, cetuximab en bevacizumab op specifieke tijdpunten

Immunogeniciteits-eindpunten:

- Incidentie van antilichamen tegen het geneesmiddel (anti-drug antibodies, ADA*s) voor elk biologisch onderzoeksmiddel (atezolizumab, cetuximab en bevacizumab) tijdens het onderzoek, ten opzichte van de prevalentie van ADA*s bij de baseline
- Correlatie tussen ADA-status voor elke biologisch onderzoeksmiddel en werkzaamheids-, veiligheids- en FK-eindpunten

Activiteitseindpunten:

- Het objectief responspercentage (objective response rate, ORR), gedefinieerd als het percentage patiënten met een volledige respons (complete response, CR) of gedeeltelijke respons (partial response, PR) bij twee opeenvolgende gelegenheden, ≥ 4 weken na elkaar, zoals bepaald door de onderzoeker op basis van Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, versie 1.1 (RECIST v1.1)
- Duur van respons (duration of response, DOR), gedefinieerd als de tijd vanaf het eerste optreden van een gedocumenteerde objectieve respons tot ziekteprogressie of overlijden ongeacht de oorzaak tijdens het onderzoek (afhankelijk van wat zich het eerst voordoet), zoals bepaald door de onderzoeker op basis van RECIST v1.1
- Progressievrije overleving (progression-free survival, PFS), gedefinieerd als

de tijd vanaf de eerste behandeling op dag 1 van cyclus 1 tot het eerste optreden van ziekteprogressie of overlijden ongeacht de oorzaak tijdens het onderzoek (afhankelijk van wat zich het eerst voordoet), zoals bepaald door de onderzoeker op basis van RECIST v1.1

Biomarkereindpunt:

- Relatie tussen verkennende biomarkers in bloed, plasma en tumorweefsel en veiligheid, FK, activiteit of andere biomarkereindpunten

Bijkomend eindpunten:

- Relatie tussen blootstelling aan GDC-6036 (FK-parameters) en eindpunten voor veiligheid en activiteit
- Relatie tussen tumorfarmacodynamische effecten van GDC-6036 en eindpunten voor veiligheid en activiteit

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Het Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog (KRAS) is een centraal onderdeel van de RAS/MAPK-siginaaltransductieroute, een intracellulair netwerk van eiwitten dat extracellulaire groeifactoren signalen doorstuurt ter regulering van celproliferatie, -differentiatie en -overleving. KRAS-mutaties kunnen leiden tot veranderingen in verschillende aminozuren, waaronder glycine 12 (G12), glycine 13 en glutamine 61, die vaak worden gevonden in vaste tumoren en die samenhangen met tumorgenese en agressieve tumorgroei (Der et al. 1982; Parada et al. 1982; Santos et al. 1982; Taparowsky et al. 1982; Capon et al. 1983). Oncogene KRAS-mutaties, die het gevolg zijn van verandering van G12 naar cysteïne (G12C), komen vaak voor in niet-kleincellige longkanker (non-small cell lung cancer, NSCLC) (~12%), colorectale kanker (CRC) (~4%) en andere tumortypes (~ 4%) (Bailey et al. 2016; Campbell et al. 2016; Giannakis et al.

2016; Hartmaier et al. 2017; Jordan et al. 2017).

Tumoren in gevorderd stadium met de KRAS G12C-mutatie (hierna KRAS G12C-positieve tumoren genoemd), waaronder NSCLC, CRC en andere vaste tumoren, zijn ongeneeslijk en hebben een slechte prognose (Roman et al. 2018; Wan et al. 2019). Daarnaast hebben patiënten met KRAS G12C-positieve tumoren in een gevorderd stadium beperkt baat bij bepaalde chemotherapieën en gerichte behandelingen, waardoor de daadwerkelijk beschikbare behandelingsopties beperkt zijn (Roman et al. 2018).

Initiële systemische behandelingsopties voor NSCLC in een gevorderd stadium of gemetastaseerde NSCLC (zonder bekende oncogene drivermutaties waarvoor gerichte behandelingen beschikbaar zijn) omvatten PD-1/PD-L1-remmers met of zonder chemotherapie (Gong et al. 2018). Daaropvolgende behandelingsopties kunnen bestaan uit platina-bevattende chemotherapiecombinaties, gevolgd door chemotherapie als enkelvoudig middel, met een beperkte duur van de ziektecontrole (NCCN 2020a). Hoewel een minderheid van de patiënten langetermijn ziektecontrole bereikt, blijft NSCLC in een gevorderd stadium of gemetastaseerde NSCLC over het algemeen een ongeneeslijke ziekte. Recente gegevens suggereren dat KRAS-mutatiestatus kan samenhangen met respons op een behandeling met monotherapie PD-1-remmer en dat chemotherapie plus een PD-1-remmer effectief kan zijn, ongeacht de KRAS-mutatiestatus (Gadgeel et al. 2019; Herbst et al. 2019).

Voor gevorderde of gemetastaseerde CRC kan een systemische behandeling bestaan uit combinaties van actieve middelen of bepaalde enkelvoudige middelen en omvat 5-fluorouracil/leucovorine, capecitabine, irinotecan, oxaliplatine, bevacizumab, cetuximab, panitumumab, ziv-aflibercept, ramucirumab, regorafenib, trifluridine-tipiracil, pembrolizumab, nivolumab, ipilimumab en encorafenib. De behandeling wordt gekozen op basis van de zorgdoelen, het type en de timing van de eerdere behandeling, het mutatieprofiel van de tumor, het verwachte toxiciteitsprofiel en de prestatiestatus van de patiënt (NCCN 2020b).

KRAS-mutaties hingen specifiek samen met resistentie tegen anti-EGFR-behandelingen (Lièvre et al. 2006; Karapetis et al. 2008; Van Cutsem et al. 2009; Misale et al. 2012). Daarom komen patiënten met tumoren met KRAS-mutaties niet in aanmerking voor behandeling met cetuximab of panitumumab (NCCN 2020b) en blijven de behandelingsopties beperkt.

Andere tumortypes met de KRAS G12C-mutatie zijn onder meer alvleesklier-, borst-, eierstok-, baarmoederkanker en kanker van de blindedarm, alsook maagkanker en myeloom (Hartmaier et al. 2017). De behandeling is gebaseerd op het tumortype, evenals op de prestatiestatus van de patiënt, de zorgdoelen en eerdere behandeling. Omdat de prevalentie van KRAS G12C-positieve tumoren echter laag is, is er geen specifieke behandelrichtlijn.

Hoewel het eerder werd beschouwd als een *niet met medicatie te behandelen* kanker, heeft de belangrijke ontdekking van het switch-II-pocket in KRAS de

ontwikkeling van covalente remmers specifiek voor KRAS G12C mogelijk gemaakt (Ostrem et al. 2013). De klinische ontwikkeling van covalente KRAS G12C-remmers biedt de mogelijkheid voor een therapeutische interventie om de progressie van tumoren met een KRAS G12C-mutatie te voorkomen of te vertragen (McCormick 2019). Vroege klinische gegevens van covalente remmers specifiek voor KRAS G12C tonen anti-tumoractiviteit aan bij monotherapie en het potentieel om de behandelingsopties en -resultaten te verbeteren, voor patiënten met tumoren met KRAS G12C-mutatie in een gevorderd stadium (Jänne et al. 2019; Hong et al. 2020).

De onderzoeksgeneesmiddelen voor dit onderzoek zijn GDC-6036, atezolizumab, cetuximab, bevacizumab en erlotinib.

GDC-6036 is een oraal, covalent, anti-kankermiddel dat selectief KRAS G12C remt, maar niet andere mutaties in KRAS, de wild-type vorm van KRAS, of andere leden van de RAS-familie. Niet-klinische onderzoeken tonen aan dat behandeling van KRAS G12C-positieve kankercellijnen of tumor-xenotransplantaatmodellen met GDC-6036 resulteert in verminderde KRAS-pathway-signalering, onderdrukking van proliferatie en inductie van apoptose. Resultaten van tot op heden voltooide niet-klinische toxiciteits- en veiligheidsfarmacologische onderzoeken karakteriseren het toxicologieprofiel van GDC-6036 en ondersteunen de geschiktheid van GDC 6036-toediening aan patiënten met gevorderde kanker. Toxiciteiten waargenomen bij niet-klinische onderzoeken zijn naar verwachting beheersbaar en / of controleerbaar in een klinische omgeving. Raadpleeg de GDC-6036 Investigator's Brochure voor details over niet-klinische onderzoeken.

Atezolizumab is een gehumaniseerd IgG1 monoklonaal antilichaam dat zich richt op PD L1 en de interactie remt tussen PD-L1 en zijn receptoren, PD-1 en B7-1 (ook bekend als CD80), die beide functioneren als remmende receptoren die tot expressie worden gebracht op T-cellen. Atezolizumab vertoont antitumoractiviteit in zowel niet-klinische modellen als kankerpatiënten en wordt onderzocht als een mogelijke therapie voor een breed scala van maligniteiten. Atezolizumab wordt bestudeerd als monotherapie voor geavanceerde kanker en adjuvante therapie, evenals in combinatie met chemotherapie, gerichte therapie en immunotherapie voor kanker.

Cetuximab is een chimeer monoklonaal IgG1-antilichaam dat specifiek gericht is tegen de epidermale groeifactorreceptor (EGFR, ook bekend als HER1 of c-ErbB-1). Cetuximab bindt specifiek aan de EGFR op zowel normale als tumorcellen en remt competitief de binding van epidermale groeifactor (EGF) en andere liganden, zoals transformerende groeifactor-alfa.

Bevacizumab is een recombinant gehumaniseerd monoklonaal antilichaam dat specifiek is gericht tegen vasculaire endotheliale groeifactor (VEGF) en dat alle isovormen van VEGF herkent. Het kan een direct anti-angiogeen effect uitoefenen door te binden aan en VEGF uit de tumoromgeving te verwijderen.

Erlotinib is een oraal actieve, potente, selectieve remmer van het EGFR-tyrosinekinase. EGFR komt tot expressie op het celoppervlak van zowel normale als kankercellen. De bindingsaffiniteit van erlotinib voor EGFR exon 19-deletie of exon 21 (L858R)-mutaties is hoger dan de affiniteit voor de wild-type receptor. In niet-klinische modellen resulteert remming van EGFR-autofosforylering in cytostase en/of celdood.

Atezolizumab, cetuximab, bevacizumab en erlotinib zijn goedgekeurd (als monotherapie en / of in combinatie met andere antikankertherapieën) voor de behandeling van verschillende soorten kankers.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-506311-18-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Dit fase Ia/Ib-onderzoek zal de veiligheid, farmacokinetiek, immunogeniciteit (zoals van toepassing voor biologische onderzoeksmiddelen), voorlopige activiteit en GDC-6036-biomarkers beoordelen, als monotherapie (groep A) en in combinatie met andere anti-kankerbehandelingen, bij patiënten met gevorderde of gemetastaseerde vaste tumoren met een KRAS G12C-mutatie.

Combinatiebehandelingen omvatten atezolizumab (groep B), cetuximab (groep C), bevacizumab (groep D) en erlotinib (groep E) bij NSCLC, CRC en andere vaste tumoren. Specifieke doelstellingen en bijbehorende eindpunten van het onderzoek worden hieronder uiteengezet.

Veiligheidsdoelstelling (primaire onderzoeksdoelstelling)

De veiligheidsdoelstelling voor dit onderzoek is het beoordelen van de veiligheid van GDC-6036 als monotherapie en in combinatie met andere anti-kankerbehandelingen, op basis van de volgende eindpunten:

- Incidentie en de ernst van bijwerkingen, waarbij de ernst wordt bepaald volgens de National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, versie 5.0 (NCI CTCAE v5.0)
- Incidentie en aard van de dosisbeperkende toxiciteiten (dose-limiting toxicities, DLT*s)
- Verandering in gerichte vitale functies ten opzichte van de baseline
- Verandering in gerichte resultaten van klinisch laboratoriumonderzoek ten opzichte van de baseline
- Verandering in gerichte ECG-parameters ten opzichte van de baseline

Farmacokinetische doelstellingen

De farmacokinetische (FK) doelstellingen voor dit onderzoek zijn het karakteriseren van het FK-profiel van GDC 6036, wanneer toegediend als monotherapie en in combinatie met andere anti kankerbehandelingen en het karakteriseren van het FK-profiel van deze anti-kankerbehandelingen wanneer toegediend in combinatie met GDC-6036, op basis van de volgende eindpunten:

- Plasmaconcentraties van GDC-6036 en erlotinib op specifieke tijdpunten

- Serumconcentraties van atezolizumab, cetuximab en bevacizumab op specifieke tijdpunten

De verkennende FK-doelstellingen van dit onderzoek zijn als volgt:

- Het beoordelen van mogelijke relaties tussen blootstelling aan geneesmiddelen en de veiligheid en activiteit van GDC-6036
- Het beoordelen van de blootstelling aan mogelijke circulerende metabolieten van GDC-6036 na een enkelvoudige of herhaalde orale dosis(sen) van GDC-6036
- Het beoordelen van de ex-vivo plasma-eiwitbinding van GDC-6036 en de invloed hiervan op farmacokinetiek (alleen groep A)
- Het beoordelen van de werking van GDC-6036 op plasmaconcentraties van 4b-hydroxycholesterol, een endogene biomarker van CYP3A4-inductie (alleen groep A)

Immunogeniciteitsdoelstellingen

De immunogeniciteitsdoelstelling voor dit onderzoek is het beoordelen van de immuunrespons op de biologische onderzoeksmiddelen, op basis van de volgende eindpunten:

- Incidentie van antilichamen tegen het geneesmiddel (anti-drug antilichamen, ADA*s) voor elk biologisch onderzoeksmiddel (atezolizumab, cetuximab en bevacizumab) tijdens het onderzoek, ten opzichte van de prevalentie van ADA*s bij de baseline

De verkennende immunogeniciteitsdoelstelling voor dit onderzoek is het beoordelen van mogelijke effecten van detecteerbare ADA*s, op basis van de volgende eindpunten:

- Correlatie tussen ADA-status voor elke biologisch onderzoeksmiddel en werkzaamheids-, veiligheids- en FK-eindpunten

Activiteitsdoelstellingen

De activiteitsdoelstelling voor dit onderzoek is het maken van een voorlopige beoordeling van de activiteit van GDC 6036 als monotherapie en in combinatie met andere anti-kankerbehandelingen, op basis van de volgende eindpunten:

- Het objectief responspercentage (objective response rate, ORR), gedefinieerd als het percentage patiënten met een volledige respons (complete response, CR) of gedeeltelijke respons (partial response, PR) bij twee opeenvolgende gelegenheden, ≥ 4 weken na elkaar, zoals bepaald door de onderzoeker op basis van Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, versie 1.1 (RECIST v1.1)
- Duur van respons (duration of response, DOR), gedefinieerd als de tijd vanaf het eerste optreden van een gedocumenteerde objectieve respons tot ziekteprogressie of overlijden ongeacht de oorzaak tijdens het onderzoek (afhankelijk van wat zich het eerst voordoet), zoals bepaald door de onderzoeker op basis van RECIST v1.1
- Progressievrije overleving (progression-free survival, PFS), gedefinieerd als de tijd vanaf de eerste behandeling op dag 1 van cyclus 1 tot het eerste optreden van ziekteprogressie of overlijden ongeacht de oorzaak tijdens het onderzoek (afhankelijk van wat zich het eerst voordoet), zoals bepaald door de

Biomarkerdoelstelling

De verkennende biomarkerdoelstelling voor dit onderzoek is het vaststellen en/of beoordelen van biomarkers die mogelijk voorspellend zijn voor de respons op GDC-6036 als monotherapie of in combinatie met andere anti-kankerbehandelingen (d.w.z. voorspellende biomarkers), vroege surrogaten van activiteit, verband houden met progressie naar een ernstigere ziekte-toestand (d.w.z. voorspellende biomarkers), verband houden met verworven resistentie tegen KRAS G12C-remmers (bijv. GDC 6036), verband houden met vatbaarheid voor het ontwikkelen van bijwerkingen of kunnen leiden tot verbeterde monitoring van of onderzoek naar bijwerkingen (d.w.z. veiligheidsbiomarkers), bewijs kunnen aantonen van activiteit van GDC-6036 als monotherapie of in combinatie met andere anti-kankerbehandelingen (d.w.z. farmacodynamische [FD]-biomarkers) of de kennis en het begrip van de ziektebiologie en geneesmiddelveiligheid kunnen verbeteren. Bijbehorende biomarkereindpunten omvatten het volgende:

- Relatie tussen verkennende biomarkers in bloed, plasma en tumorweefsel en veiligheid, FK, activiteit of andere biomarkereindpunten

Onderzoeksopzet

Dit is een voor het eerst bij mensen, open-label fase Ia/Ib-, dosisverhogings- en dosisuitbreidingsonderzoek in meerdere centra, dat is opgezet om de veiligheid, farmacokinetiek en voorlopige activiteit van GDC-6036 te beoordelen, als monotherapie en in combinatie met andere anti-kankerbehandelingen bij patiënten met gevorderde of gemetastaseerde vaste tumoren met de KRAS G12C-mutatie. De combinatiebehandelingen in dit onderzoek zijn atezolizumab (groep B), cetuximab (groep C), bevacizumab (groep D) en erlotinib (groep E) bij NSCLC, CRC en vaste tumoren. Het onderzoek is opgezet met de intentie om nieuwe, aanvullende behandelingsgroepen op te nemen tijdens het onderzoek (via protocolamendementen) om combinaties van GDC-6036 met andere anti-kankerbehandelingen te verkennen op basis van nieuwe niet-klinische en klinische gegevens met GDC-6036, anders dan KRAS G12C-remmers of een zich ontwikkelende standaardbehandeling. Verwachte toekomstige combinaties met GDC-6036 zijn onder meer behandelingen die zich richten op de RTK/RAS/MAPK-route, middelen die zich richten op compenserende routes die intrinsieke of verworven resistentie tegen de behandeling mediëren, immunotherapieën, middelen die de micro-omgeving van de tumor moduleren en standaardmiddelen, om de veiligheid, farmacokinetiek en voorlopige activiteit verder te onderzoeken.

Patiënten die niet voldoen aan de criteria voor deelname aan dit onderzoek (screenfalen) kunnen naar goeddunken van de onderzoeker in aanmerking komen voor twee herscreenings-mogelijkheden (in totaal drie screeningen per deelnemer). Patiënten zijn niet verplicht om het toestemmingsformulier opnieuw te ondertekenen als ze binnen 30 dagen na ondertekening van het

toestemmingsformulier opnieuw worden gescreend. Voor patiënten die opnieuw worden gescreend moeten alle geschiktheidscriteria opnieuw beoordeeld worden en moeten de screeningsbeoordelingen herhaald worden, indien van toepassing, om aan de geschiktheidscriteria te voldoen. De onderzoeker moet de redenen voor screenfalen in het screeningslogboek vastleggen.

Patiënten worden in twee fasen ingeschreven: een fase met dosisverhoging (fase I) en een fase met dosisuitbreiding (fase II). Patiënten worden toegewezen aan één van vijf behandelingen: A) GDC-6036-monotherapie (bij NSCLC, CRC en vaste tumoren), B) GDC-6036 + atezolizumab (alleen NSCLC), C) DC-6036 + cetuximab (alleen CRC), D) GDC-6036 + bevacizumab (alleen vaste tumoren) of E) GDC-6036 + bevacizumab (alleen NSCLC).

Tijdens de dosisverhogingsfase worden patiënten beoordeeld op dosislimiterende toxiciteit (DLT) bij toenemende dosisniveaus, om de maximaal getolereerde dosis (maximum tolerated dose, MTD) of maximaal toegediende dosis (maximum administered dose, MAD, indien MTD niet werd geïdentificeerd) te bepalen voor GDC-6036 als monotherapie en in combinatie met andere anti kankerbehandelingen.

In fase I groep A (GDC 6036-monotherapie), zal de startdosis GDC-6036 50 mg oraal (PO) eenmaal daags (QD) zijn.

In de combinatiegroepen in fase I zal de startdosis GDC-6036 niet hoger zijn dan één dosisniveau onder het laatst goedgekeurde dosisniveau in fase I groep A (GDC-6036-monotherapie dosisverhoging).

De startdosis en het schema van de middelen voor combinatiebehandeling zijn als volgt: atezolizumab 1200 mg IV op dag 1 van de 21 dagen durende cycli; cetuximab als een eerste dosis van 400 mg/m² IV gevolgd door wekelijks 250 mg/m² IV in cycli van 21 dagen; bevacizumab 15 mg/kg IV op dag 1 van de 21 dagen durende cycli; en erlotinib 150 mg PO QD in cycli van 21 dagen.

Om bijkomende FK- en veiligheidsgegevens en FD-tumorgegevens die verband houden met het werkingsmechanisme van GDC-6036 te verkrijgen, mogen patiënten met gevorderde of gemetastaseerde KRAS G12C*positieve vaste tumoren worden ingeschreven in navulcohorten in fase I groep A (GDC 6036-monotherapie), op dosisniveaus die niet hoger zijn dan de laatst toegestane dosis in groep A, op basis van de regels met betrekking tot dosisverhoging beschreven in het protocol. Patiënten mogen worden ingeschreven in het biopsie navulcohort of niet-biopsie NSCLC-navulcohort van fase I groep A, zoals beschreven in het protocol. Patiënten die zijn ingeschreven in navulcohorten, worden niet opgenomen als onderdeel van de evalueerbare DLT-populatie.

Er mogen ongeveer 140 extra patiënten worden ingeschreven in de dosisuitbreidingsfase (fase II), op of onder de MTD (of MAD, indien MTD niet werd geïdentificeerd) zoals vastgesteld tijdens fase I in elke groep, om de veiligheid, verdraagbaarheid, FK en voorlopige anti-tumoractiviteit van GDC-6036 te beoordelen, als monotherapie en in combinatie met andere anti kankerbehandelingen. Daarnaast zal een subgroep van ongeveer 15 patiënten

ingeschreven in fase II groep A1, groep A2 of groep A3 deelnemen aan de FK-tabletbeoordeling.

Het onderzoek bestaat uit een screeningsperiode van maximaal 28 dagen, een behandelingsperiode en een opvolgingsperiode voor de veiligheid waarin patiënten worden opgevolgd voor veiligheidsresultaten gedurende een behandelingsspecifieke periode na hun laatste dosis onderzoeksmiddel of tot ze een andere anti-kankerbehandeling krijgen, afhankelijk van wat zich het eerst voordoet. Patiënten die afzonderlijk toestemming verlenen, kunnen gescreend worden op KRAS G12C-mutatiestatus via centrale testen op circulerend tumor-DNA (ctDNA).

Bij afwezigheid van onaanvaardbare toxiciteiten en ondubbelzinnige ziekteprogressie, zoals bepaald door de onderzoeker, kunnen patiënten de behandeling met GDC-6036 voortzetten tot het einde van het onderzoek.

Alle patiënten worden tijdens het hele onderzoek nauwlettend gemonitord op bijwerkingen en gedurende een behandelingsspecifieke periode na de laatste dosis van de onderzoeksbehandeling of tot het begin van een andere anti-kankerbehandeling, afhankelijk van wat zich het eerst voordoet. Bijwerkingen worden geclassificeerd volgens NCI CTCAE v5.0.

Om de FK-eigenschappen van GDC-6036 te karakteriseren, worden op verschillende tijdstippen vóór en na de inname plasmamonsters afgenomen. Verwacht wordt dat er ongeveer 236 patiënten in dit onderzoek ingeschreven worden, in ongeveer 70 onderzoekscentra in Noord-Amerika, Europa en Azië-Stille Oceaan.

Dosisverhogingsfase (fase I groep A)

Er zullen ongeveer 96 patiënten deelnemen aan de dosisverhogingsfase van dit onderzoek.

Dosisverhoging GDC 6036-monotherapie (groep A)

Er zullen ongeveer 48 patiënten deelnemen aan de dosisverhogingsfase (fase I groep A), inclusief navulcohorten. De startdosis GDC-6036 in de dosisverhogingsfase is 50 mg PO QD. Dosisverhogingscohorten met één patiënt worden behandeld met toenemende dosisniveaus van GDC-6036. Na het optreden van een DLT, zoals gedefinieerd in het protocol, of een graad ≥ 2 bijwerking met zeer grote orgaantoxiciteit die, volgens de onderzoeker, geen duidelijke identificeerbare oorzaak heeft anders dan het onderzoeksmiddel, wordt de dosisverhoging omgezet naar een 3+3-opzet en wordt het cohort uitgebreid tot minimaal 3 patiënten en worden de regels voor dosisverhoging voor 3+3-dosisverhogingscohorten gevolgd (zie het protocol). Daarnaast zal de dosisverhoging converteren naar een 3+3-opzet voor elk dosisniveau dat hoger is dan 200 mg QD. Dosisverhoging kan ook converteren naar een 3+3-opzet op basis van cumulatieve FK-gegevens uit niet-klinische onderzoeken die betrekking

hebben op blootstellingsdoelen (bijv. duidelijke in vitro KRAS G12C-alkyleringsconcentratie die samenhangt met 90% doelremming [IC90]).

Zodra de dosisverhoging van één patiënt converteert naar een 3+3-dosisverhogingsopzet, zal het cohort dat wordt beoordeeld en alle daaropvolgende cohorten doorgaan volgens de regels van het 3+3-dosisverhogingscohort beschreven in het protocol. De eerste 2 patiënten in alle 3+3-dosisverhogingscohorten moeten ten minste 24 uur na elkaar worden ingeschreven.

Patiënten worden nauwlettend gemonitord o

Onderzoeksproduct en/of interventie

De onderzoeksgeneesmiddelen voor dit onderzoek zijn GDC-6036, atezolizumab, cetuximab, bevacizumab en erlotinib. GDC-6036 wordt door de sponsor verstrekt als een actief farmaceutisch ingrediënt (active pharmaceutical ingredient, API) poeder-in-capsule (PIC) formulering in drie sterkten: 5 mg, 25 mg en 100 mg (freebase-equivalent). Daarnaast wordt ook een filmomhulde tabletformulering verstrekt, in een dosissterkte van 100 mg (freebase-equivalent), voor klinisch gebruik. In fase I groep A is de startdosis GDC-6036 50 mg PO QD. Dosisverhogingen vinden plaats zoals beschreven in het protocol. Op dag 1 van cyclus 1 van elk evalueerbaar DLT-cohort en fase I groep A navulcohort (alleen niet-biopsie NSCLC-patiënten), wordt een enkele GDC-6036-dosis toegediend aan patiënten, in een klinische setting die geschikt is voor frequente bloedafnames gedurende een periode van maximaal 8 uur na toediening van de eerste dosis en 24 en 48 uur na de dosering. QD-dosering begint op dag 3 van cyclus 1. Vanaf cyclus 2 krijgen patiënten GDC-6036 PO QD toegediend op alle dagen van de cyclus. De duur van cyclus 1 en alle daaropvolgende cycli bedraagt 21 dagen. In de fase I groep A navulcohorten (alleen biopsiepatiënten) en fase II-uitbreidingscohorten, start QD-dosering van GDC-6036 op dag 1 van cyclus 1 en elke cyclus zal 21 dagen duren. Voor de GDC-6036-doses die thuis worden toegediend, moeten voldoende capsules of tabletten aan de patiënt worden verstrekt tot aan het volgende bezoek, of naar het oordeel van de onderzoeker, voor één cyclus. Patiënten zullen GDC-6036 zelf toedienen zoals hieronder uiteengezet, met uitzondering van de dagen met onderzoeksbezoeken, waarop GDC-6036 in het ziekenhuis wordt toegediend. Patiënten moeten GDC-6036 elke dag op ongeveer hetzelfde tijdstip innemen, tenzij anders aangegeven. De patiënten krijgen instructies over het aantal en de sterkte van de capsules of tabletten die moeten worden ingenomen, volgens hun toegewezen dosisniveau en -schema. Patiënten worden gevraagd om de tijd en datum van elke dosis in een medicatiedagboek te noteren. Atezolizumab wordt door de sponsor geleverd als een IV-formulering in flacons van 1200 mg/20 ml, of wordt door de onderzoekscentra geleverd en door de sponsor vergoed. Atezolizumab wordt toegediend als IV-infuus met een vaste dosis van 1200 mg op dag 1 van elke 21 dagen durende cyclus, na inname van GDC-6036. Cetuximab wordt door de sponsor geleverd in commercieel beschikbare formuleringen, of wordt door de onderzoekscentra geleverd en door de sponsor vergoed. Cetuximab wordt toegediend op een eerste dosis van 400 mg/m² als een 120 minuten durende IV-infuus op dag 1, gevolgd door wekelijks 250 mg/m² als een 60 minuten durende IV-infuus, in cycli van 21 dagen. De maximale infuussnelheid mag niet hoger zijn

dan 10 mg/min. Cetuximab moet worden toegediend na inname van GDC-6036. Bevacizumab wordt door de sponsor geleverd als een IV-formulering in flacons van 400 mg/16 ml, of wordt door de onderzoekscentra geleverd en door de sponsor vergoed. Bevacizumab wordt toegediend als IV-infuus met een vaste dosis van 15 mg/kg op dag 1 van elke 21 dagen durende cyclus, na inname van GDC-6036. Erlotinib wordt door de sponsor geleverd als tabletten met een sterkte van 25 mg, 100 mg en 150 mg, of door de onderzoekscentra geleverd en door de sponsor vergoed. Erlotinib wordt PO QD toegediend, beginnend bij 150 mg, in cycli van 21 dagen, op hetzelfde tijdstip als GDC-6036, met slokjes water tussendoor. GDC-1971 Voor de GDC-1971-doses die thuis worden toegediend, moeten voldoende capsules of tabletten aan de patiënt worden verstrekt tot aan het volgende bezoek, of naar het oordeel van de onderzoeker, voor één cyclus. Patiënten zullen GDC-1971 zelf toedienen zoals hieronder uiteengezet, met uitzondering van de dagen met onderzoeksbezoeken, waarop GDC-1971 in het ziekenhuis wordt toegediend. Patiënten moeten GDC-1971 elke dag op ongeveer hetzelfde tijdstip innemen, tenzij anders aangegeven. De patiënten krijgen instructies over het aantal en de sterkte van de capsules of tabletten die moeten worden ingenomen, volgens hun toegewezen dosisniveau en -schema.

Inschatting van belasting en risico

KRAS is het meest frequent gemuteerde oncogen bij tot 25% van de kankers. Patiënten met een KRAS G12C-positieve tumor hebben over het algemeen een slechte prognose. Hoewel het eerder werd beschouwd als een *niet met medicatie te behandelen* kanker, heeft de belangrijke ontdekking van het switch-II-pocket in KRAS de ontwikkeling van covalente remmers specifiek voor KRAS G12C mogelijk gemaakt. Met deze bevinding worden covalente remmers van kleine moleculen die gericht zijn op KRAS, en specifiek de KRAS G12C-mutatie, geëvalueerd in de vroege klinische ontwikkeling.

De onderzoeksbezoeken zullen plaatsvinden bij de screening, C1D1 (cyclus 1, dag 1), (C1D2 - alleen arm A), C1D3, C1D8, C1D15, C2D1, C2D15, C3D1, C3D15, C4D1, C4D15, C5D1, C5D15, C6D1, C6D15, CxD1 van elke volgende cyclus. De behandeling zal voortduren totdat de ziekte erger wordt (zoals gedefinieerd aan de hand van de RECIST-criteria), onaanvaardbare toxiciteit optreedt, de patiënt geen klinisch voordeel meer heeft, de patiënt zich terugtrekt of overlijdt, of de patiënt het onderzoek om enige andere reden staakt, waarna alle patiënten een afsluitend bezoek afleggen.

De mogelijke bijwerkingen voor GDC-6036, gebaseerd op laboratoriumonderzoeken of kennis van soortgelijke geneesmiddelen, zijn: diarree, misselijkheid, braken, irritatie in mond of keel, afwijkende levertestresultaten (mogelijke leverschade), gevoeligheid voor zonlicht en genotoxiciteit (schade aan de genetische informatie in een cel). Tijdens de onderzoeksbezoeken kunnen de volgende ongemakken voorkomen:

Reactie op contrastvloeistof (gebruikt voor het maken van CT-scan/MRI)

Mogelijke gevolgen van bloedafname (pijn, bloeditstorting, infectie, duizeligheid)

Blootstelling aan straling bij CT-scan
Mogelijke gevolgen van biopsie (pijn, roodheid, zwelling, bloeding)

Therapieën specifiek gericht op KRAS G12C-positieve kanker kunnen verdraagbare en effectieve behandelingsopties bieden voor patiënten met kanker in een gevorderd stadium die de KRAS G12C-mutatie heeft. Op basis van de niet-klinische gegevens die beschikbaar zijn voor GDC-6036 en op basis van klinische gegevens van andere covalente KRAS G12C-remmers, is het baten-risicoprofiel van GDC-6036 als monotherapie als geschikt beoordeeld voor het starten van deze eerste "First in human"-klinische studie.

Contactpersonen

Publiek

Genentech Inc. (een lid van de Roche groep)

DNA Way 1
South San Francisco CA94080-4990
US

Wetenschappelijk

Genentech Inc. (een lid van de Roche groep)

DNA Way 1
South San Francisco CA94080-4990
US

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

65 jaar en ouder

14 - EEN FASE Ia/Ib DOSISVERHOOGINGS- EN DOSISUITBREIDINGSONDERZOEK TER BEOORDELING VAN ...
6-05-2025

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- Histologische documentatie van lokaal gevorderde of gemetastaseerde solide tumor met KRAS G12C mutatie
- Leeftijd > 18 jaar op het moment van ondertekening van het informatie- en toestemmingsformulier
- Voor vruchtbare vrouwen: akkoord gaan met seksuele onthouding (afzien van heteroseksuele geslachtsgemeenschap) of gebruik van anticonceptie, en akkoord gaan met afzien van het doneren van eicellen zoals gespecificeerd in het protocol
- Voor mannen die niet chirurgisch steriel zijn: akkoord gaan met seksuele onthouding (afzien van heteroseksuele geslachtsgemeenschap) of gebruik van anticonceptie, en akkoord gaan met afzien van het doneren van sperma zoals gespecificeerd in het protocol

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Malabsorptiesyndroom of andere aandoening die de enterale absorptie zou verstoren
- Actieve metastasen van het centrale zenuwstelsel (CZS)
- Klinisch significante cardiovasculaire stoornis of leverziekte

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blindering: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestart

(Verwachte) startdatum: 21-09-2021

Aantal proefpersonen: 15

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Avastin
Generieke naam:	Bevacizumab
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Erbitux
Generieke naam:	Cetuximab
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	RO7435846-GDC-6036
Generieke naam:	GDC-6036
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Tarceva
Generieke naam:	Erlotinib
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Tecentriq
Generieke naam:	Atezolizumab
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-02-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-05-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	16-06-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-07-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-10-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-12-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-02-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-06-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-12-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-03-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek

(Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 28-06-2023

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 14-08-2023

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 20-11-2023

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	CTIS2023-506311-18-00
EudraCT	EUCTR2020-000084-22-NL
Ander register	IND 147339; NCT04449874
CCMO	NL75606.056.20