

Fase 1/2 onderzoek ter evaluatie van de dosisverhoging en uitbreiding van het cohort van MCLA-158 (Petosemtamab) als mono therapeutische geneesmiddel of in combinatie bij vergevorderde vaste tumoren

Gepubliceerd: 19-04-2022 Laatste bijgewerkt: 07-12-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-513627-16-01 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Hoofddoel: Dosisescalatie: • Om de RP2D van monotherapie petosemtamab in mCRC te bepalen patiënten die progressie hebben geboekt op...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Diverse en niet plaatsgespecif. neoplasmata, maligne en niet-gespecif.
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON56321

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Klinische studie ter evaluatie van MCLA-158 bij uitgezaaide kanker

Aandoening

- Diverse en niet plaatsgespecif. neoplasmata, maligne en niet-gespecif.

Synoniemen aandoening

vergevorderde vaste tumoren

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Merus N.V.

Overige ondersteuning: Merus N.V.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: vergevorderde vaste tumoren

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Dosisescalatie:

- Om de voorlopige RP2D van petosemtamab als monotherapie te bepalen bij mCRC-patiënten die progressie hebben geboekt op hemotherapie, met of zonder een antivasculaire endotheliale groeifactor (VEGF)-therapie en met een anti-EGFR-therapie (indien RASwt)

Dosisuitbreiding (single agent-niet-gerandomiseerde uitbreidingscohorten):

- Om het totale responspercentage (ORR) te bepalen volgens RECIST 1.1 (per onderzoeker beoordeling)

Dosisuitbreiding (enkelvoudig middel, gerandomiseerde uitbreiding in HNSCC 2/3L):

- Alle relevante gegevens over klinische veiligheid en werkzaamheid binnen het onderzoek beschrijvend karakteriseren
- Karakteriseren van de blootstelling-veiligheidsrelatie van petosemtamab toegediend in 1100 mg en 1500 mg Q2W in termen van TEAE's

Dosisuitbreiding (combinatie):

- Om het totale responspercentage (ORR) te bepalen volgens RECIST 1.1 (per onderzoeker beoordeling)
- Veiligheid en tolerantie voor combinaties karakteriseren

Expansiecombinatie mCRC 2L

- Incidentie, ernst en relatie van bijwerkingen en SAE's, in combinatie met FOLFIRI/FOLFOX in 2L mCRC

Dosisuitbreiding (enkelvoudig middel, gerandomiseerde expansie in 2L/3L HNSCC cohort)

- Incidentie, ernst en relatie van bijwerkingen en SAE's
- Stopzetting van de behandeling vanwege bijwerkingen en dosisaanpassingen als gevolg van

AE's

- BOR

Secundaire uitkomstmaten

Dosisescalatie:

veiligheid en verdraagzaamheid

PK

immunogeniciteit

biomarkers in tumormonsters die relevant zijn voor EGFR en LGR5 en het vroege tumorresponsprofiel voorlopige antitumoractiviteit

Dosisuitbreiding (enkelvoudig middel/combinatie):

antitumoractiviteit in termen van PFS, DOR RECIST 1.1 (per onderzoeker) en in exp. cohorten met waargenomen antitumoractiviteit (volgens centrale beoordeling) Besturingssysteem

veiligheid/verdraagbaarheid van single-agent peto. en bevestig de RP2D PK van peto. (single agent) en peto. in combinatie met pembro.

immunogeniciteit van peto.

biomarkers relevant voor EGFR en LGR5 en tumorrespons van peto.

Dosisuitbreiding (enkelvoudig middel, gerandomiseerde exp. in HNSCC 2/3L):

blootstelling-werkzaamheidsrelatie van peto. bij 1100 mg en 1500 mg Q2W: som van laesies en in termen van Graad 3-4 TEAE's, IRR's en niet-IRR TEAE's

andere veiligheid

PK

immunogeniciteit

antitumoractiviteit: ORR, DOR, PFS RECIST 1.1 (per onderzoeker/centrale toetsing)

biomarkers in monsters die relevant zijn voor EGFR en LGR5, evenals de vroege tumor respons profiel

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Colorectale kanker (CRC) is de derde meest gediagnosticeerde kanker in Europa en de Verenigde Staten, en 30% van de patiënten met CRC vertoont uitgezaaide ziekte (Schmoll et al, 2012; Torre et al, 2015). Epidermale groeifactorreceptor (EGFR) wordt vaak gemuteerd of overgeëxprimeerd bij CRC en vele andere vormen

van kanker, waaronder long-, colon-, hoofd- en nek- en pancreaskanker. Antilichamen die zich richten op het extracellulaire domein van EGFR, en remmers van kleine moleculen die zich richten op het intracellulaire kinasedomein van EGFR, worden uitgebreid gebruikt bij de standaardbehandeling van deze vormen van kanker.

Leucine-rijke repeat-bevattende G-eiwit-gekoppelde receptor 5 (LGR5) is een G-eiwit-gekoppelde, zeven-transmembraandomeinreceptor voor R-spondinen wat krachtige WNT-signaalversterkers en groeifactoren voor stamcellen zijn (de Lau et al, 2011). Het is aanwezig in intestinale stamcellen die zich in de basis van de intestinale crypten en andere normale gedifferentieerde celtypes bevinden, waaronder hersenen, baarmoederslijmvlies, spieren, eierstokken en pancreas. LGR5 is sterk gereguleerd en houdt in de basis van de coloncrypte een klein aantal autochtone stamcellen in hun ongedifferentieerde staat. Het komt ook tot expressie in primaire en metastatische colonkanker in diermodellen (de Sousa e Melo et al, 2017; Shimokawa et al, 2017), en van LGR5-positieve cellen is aangetoond dat zij een rol spelen bij het vaststellen en onderhouden van levermetastasen. Kankerstamcellen (KSC's) van verschillende oorsprong, waaronder colorectale kanker (CRC)-stamcellen, zijn LGR5-positief. Van WNT is ook aangetoond dat het voor vele vormen van kanker een oncogene aanjager is en het is de meest veranderende route in CRC. Ontregeling van de WNT/ β -catenine-as leidt tot ongecontroleerde proliferatie en verspreiding van KSC's die de primaire tumor en uiteindelijk metastatische laesies vormen. Het wordt voorgesteld dat LGR5-signaalversterking belangrijk is bij stamcelvernieuwing, het handhaven van cellen in het stamcelprogramma, en de opregulatie van LGR5-expressie waargenomen in adenocarcinomen (Martin et al, 2017) is consistent met het verband tussen WNT-signaalsterkte, stamcelsignatuur en KSC-gedrag in de dikke darm.

Reden voor het ontwikkelen van MCLA-158 in door EGFR aangestuurde tumoren MCLA-158 is een algemeen humaan IgG1-bispecifiek antilichaam met de volledige lengte van de lichte keten met verhoogde ADCC-activiteit, gericht tegen de EGFR en de LGR5, twee receptoren die cruciaal zijn voor de groei en overleving van KSC's. De convergentie van de WNT- en EGFR-signalerende routes biedt zowel oncogene als mitogene aanjagers in CRC-stamcellen. CRC-stamcellen spelen niet alleen een rol bij tumorinitiatie en -groei, maar ook bij terugval van de tumor en resistentie tegen antikankertherapieën.

Via zijn bispecifieke werkingsmechanisme wordt verondersteld dat MCLA-158 antitumoractiviteit induceert door gelijktijdige binding en blokkering van oncogene aanjagers en proliferatieve signalering in CRC-stamcellen. Van MCLA-158's versterkte antilichaam-afhankelijke cel-gemedieerde cytotoxiciteit (ADCC) wordt verwacht dat het deze antitumoreffecten zal verhogen via de rekrutering van immuun-effectorcellen die tumoren rechtstreeks doden. MCLA-158 heeft een sterke remmende groeiactiviteit aangetoond in van patiënten afkomstige tumororganoïden en was significant actiever in organoïden afkomstig van CRC-tumoren dan van normaal weefsel. Belangrijk is dat organoïden van normaal weefsel voor hun groei afhankelijk zijn van R-spondine, maar dat de activiteit van MCLA-158 in normale organoïden niet verschilde van die van het EGFR-antilichaam cetuximab. Het bispecifieke formaat van MCLA-158 verleent een

grotere potentie dan het combineren van elke doelarm tegen LGR5 en EGFR als afzonderlijke monoklonale antilichamen. In vivo experimenten met van patiënten en van organoïden afgeleide xenograften hebben activiteit aangetoond in CRC-modellen met wild-type RAS (RASwt) en RAS-mutant (RASmut). Naast CRC is activiteit waargenomen in patiënt-afgeleide xenotransplantaatmodellen (PDX) die verhoogde LGR5- en EGFR-mRNA-niveaus tot expressie brengen volgens RNA-sequencinggegevens. MCLA-158 vertoonde significante antitumoractiviteit in de meeste PDX-modellen van plaveiselkanker aan het hoofd en in de nek, maagadenocarcinoom en plaveiselcelcarcinoom van de slokdarm, zowel in de KRASwt- als in de KRASmut-omgeving. Hoewel MCLA-158 EGFR-signalering remt, werkt de LGR5-arm als een eenvoudige docker van het antilichaam dat deze op CRC-cellen richt, en het lijkt niet de binding van R-spondine aan LGR5 te blokkeren of de WNT-signaleringsroute te moduleren, wat consistent is met het gebrek aan activiteit in normale weefselorganoïden.

Geplande vroege ontwikkeling van MCLA-158

De klinische strategie voor de ontwikkeling van MCLA-158 omvat een fase 1/2-onderzoek met een eerste deel voor dosisbepaling voor enkelvoudige agens MCLA-158 bij mCRC-patiënten met progressie van op oxaliplatine en irinotecan gebaseerde chemotherapieën ± anti-angiogenese therapie om de aanbevolen fase 2-dosis (RP2D) te bepalen. In een uitbreidingsdeel zullen de activiteit, veiligheid en verdraagbaarheid van MCLA-158 op de enkelvoudige agens R2PD geëvalueerd worden in cohorten van geselecteerde vaste tumorindicaties met afhankelijkheid van EGFR-signalering. In aanmerking komende indicaties zijn onder meer lokaal gevorderd, niet-resectabel of gemetastaseerd plaveiselcelcarcinoom van hoofd en nek (HNSCC), anogenitaal plaveiselcelcarcinoom (SCC), niet-kleincellig longkanker (NSCLC; SCC en niet-SCC), maag-/gastro-oesofageale adenocarcinoom van de junctie met EGFR-amplificatie of hoge EGFR-expressie, endometriumadenocarcinoom, pancreasadenocarcinoom en CRC-KRASwt.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-513627-16-01 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Hoofddoel:

Dosisescalatie:

- Om de RP2D van monotherapie petosemtamab in mCRC te bepalen patiënten die progressie hebben geboekt op chemotherapie, met of zonder een anti vasculaire endotheliale groeifactor (VEGF) therapie, en met een anti-EGFR-therapie (indien RASwt)

Dosisuitbreiding (enkelvoudig middel):

- Om het totale responspercentage (ORR) te bepalen volgens RECIST 1.1 (per onderzoeker beoordeling)

Dosisuitbreiding (combinatie):

- Om het totale responspercentage (ORR) te bepalen volgens RECIST 1.1 (per onderzoeker beoordeling)
- Veiligheid en tolerantie voor combinaties karakteriseren

Secundaire doelstellingen:

Dosisescalatie:

- Karakteriseren:
 - de veiligheid en verdraagbaarheid
 - de PK
 - de immunogeniciteit
- Correleren van biomarkers in tumormonsters die relevant zijn voor EGFR en LGR5 evenals het vroege tumorresponsprofiel
- Om voorlopige antitumoractiviteit te evalueren

Dosisuitbreiding (single agent en combinatie):

- Evalueren:
 - antitumoractiviteit in termen van PFS en DOR volgens RECIST 1.1 (per onderzoeker beoordeling).
 - antitumoractiviteit in termen van ORR en DOR volgens RECIST 1.1 in uitbreidingscohorten met voorlopige antitumoractiviteit waargenomen (per centrale beoordeling)
 - Besturingssysteem
- Karakteriseren:
 - de veiligheid en verdraagbaarheid van monotherapie petosemtamab en bevestigen de RP2D
 - de farmacokinetiek van petosemtamab (single agent) en van petosemtamab in combinatie met pembrolizumab
 - de immunogeniciteit van petosemtamab
- Correleren van biomarkers in tumormonsters die relevant zijn voor EGFR en LGR5

Dosisuitbreiding (combinatie, 2L mCRC-cohort)

- Het karakteriseren van de veiligheid en verdraagbaarheid van petosemtamab in combinatie met FOLFIRI/FOLFOX

Onderzoeksopzet

OPZET VAN HET ONDERZOEK Dit is een fase 1/2 open-label multicenter-onderzoek met een deel van de initiële dosisverhoging om de RP2D van MCLA-158 monotherapie te bepalen bij patiënten met mCRC RASwt. In het gedeelte over dosisverhoging waren patiënten met mCRC-adenocarcinoom die eerder in de metastatische setting werden behandeld met standaard goedgekeurde therapie, inclusief oxaliplatine, irinotecan en een fluoropyrimidine (5-FU en/of capecitabine), met of zonder een anti-angiogenese en een anti-EGFR voor KRAS en NRAS wildtype (RASwt). Het gedeelte over dosisverhoging is afgerond en de RP2D zal verder worden geëvalueerd in een uitbreidingsdeel van het onderzoek. Cohorten van geselecteerde indicaties voor solide tumoren waarvoor er aanwijzingen zijn van EGFR-afhankelijkheid en mogelijke gevoeligheid voor EGFR-remming, zullen worden geëvalueerd. De vergrote cohorten van

mCRC-patie*nten die in het oorspronkelijke protocol waren gepland, zijn verwijderd in protocolversie #3 (26 januari 2022). De veiligheid, PK, immunogeniciteit en antitumoractiviteit van enkelvoudige agens MCLA-158 zullen bij alle patie*nten worden gekarakteriseerd en retrospectieve biomarkeranalyses, waaronder de EGFR- en LGR5-status, zullen worden uitgevoerd. MCLA-158 wordt als een vaste dosis gedurende 2 tot 4 uur, eenmaal per 2 weken (Q2W), met cycli van 4 weken (28 dagen) intraveneus (IV) toegediend. Vanaf 22 januari 2021 is 1500 mg Q2W het dosisniveau dat wordt onderzocht in het uitbreidingsgedeelte met aantoning van klinische activiteit. Een Comité* voor veiligheidscontrole (SMC), bestaande uit de hoofdonderzoekers, de medische deskundige(n) van de sponsor en de veiligheids- en PK-vertegenwoordigers, beoordeelt de gegevens gedurende de studie en neemt beslissingen over dosisbeperkende toxiciteiten (DLT's), toevoeging van extra patie*nten en dosisverhoging; het kan voorstellen cohorten voor dosisuitbreiding te openen en ad-hoc beslissingen over veiligheid nemen, met inbegrip van de wijziging van dosisverhogingen en doseringsfrequentie. Dosisverhoging: De hieronder beschreven geplande dosisverhoging is afgerond. Om de blootstelling van MCLA-158 bij mensen te voorspellen, werd allometrische schaling van een preklinisch PK-model gebruikt. De startdosis van MCLA-158 is 5 mg (vaste dosis) om de 2 weken. Er zullen tot 11 dosisniveaus worden onderzocht: 5, 20, 50, 90, 150, 225, 335, 500, 750, 1100 en 1500 mg (vaste dosis), om de 2 weken. Voor elke patie*nt en elk cohort wordt de toegediende dosis, dosisverhogingen en doseringsfrequentie onderworpen aan verandering op basis van de patie*ntveiligheid, PK- en PD-gegevens en op aanbeveling van het SMC. Er zal een versneld Simon-planning worden geï*plementeerd:

- 1 patie*nt die evalueerbaar is voor DLT zal worden behandeld conform dosisniveau bij de eerste 3 dosisniveaus (5, 20 en 50 mg). Een klassiek 3+3-plan zal worden geï*plementeerd vanaf het vierde dosisniveau (90 mg) of eerder, als de patie*nt DLT ervaart of een andere gerelateerde graad 2-bijwerking (AE) of laboratoriumafwijkingen $\geq$ graad 2 als ten minste mogelijk gerelateerd en klinisch relevant wordt beschouwd door de onderzoeker.
- Bij de eerste 3 dosisniveaus (5, 20, 50 mg) moet de behandelde patie*nt de eerste 2 infusies van MCLA-158 zoals gepland (interval van 2 weken) krijgen en moet hij de eerste cyclus van de onderzoeksbehandeling voltooien (4 weken), voordat een patie*nt kan worden ingeschreven op het volgende dosisniveau.
- Volgens het 3+3-plan zullen minimaal 3 patie*nten die evalueerbaar zijn voor DLT, worden ingeschreven op elk dosisniveau met een minimum van 24 uur tussen opeenvolgende patie*nten. Als 1 van de eerste drie patie*nten DLT ervaart, zullen 3 aanvullende patie*nten worden behandeld. De laatst behandelde patie*nt met een bepaald dosisniveau moet de eerste cyclus van de onderzoeksbehandeling voltooien (4 weken) voordat de eerste patie*nt kan worden opgenomen in het volgende dosisniveau.
- Als 0/3 of 1/6 evalueerbare patie*nten DLT ervaren, zal de dosisverhoging doorgaan naar het volgende dosisniveau. Als ≥ 2 patie*nten van de 3 tot 6 patie*nten DLT ervaren, wordt aangenomen dat dosisniveau de maximaal getolereerde dosis (MTD) overschrijdt en wordt de verhoging stopgezet.
- MTD: de dosis onmiddellijk onder het dosisniveau waarbij DLT's worden waargenomen bij ≥ 2 van de 3 tot 6 patie*nten; d.w.z. het dosisniveau waarbij 0

van de 3 patie*nten of ≤ 1 van de 6 patie*nten DLT's ondervindt, gebaseerd op verdraagbaarheid tijdens de eerste behandelingscyclus. • Op basis van veiligheids-, farmacokinetische en farmacodynamische overwegingen kan de RP2D-dosis de MTD zijn of een intermediair dosisniveau (d.w.z. een dosis tussen de MTD en de eerstvolgende lagere dosis), en zal worden geselecteerd door het SMC. • In totaal zullen 12 evalueerbare patie*nten gedurende ten minste 2 cycli in de RP2D worden behandeld om de veiligheid ervan te bevestigen. • Om evalueerbaar te zijn voor DLT, moeten patie*nten gedurende de eerste cyclus van 28 dagen de beoogde MCLA-158-dosis krijgen of een DLT ervaren. Patie*nten die niet evalueerbaar zijn voor DLT zullen worden vervangen. Dosisbeperkende toxiciteit Elk van de volgende klinische toxiciteiten en/of laboratoriumafwijkingen die optreden tijdens de eerste cyclus (28 dagen) en door de onderzoeker worden beschouwd als gerelateerd aan MCLA-158, worden beschouwd als DLT: • Hematologische toxiciteiten: - Graad 4 neutropenie (absoluut aantal neutrofielen [ANC] $< 0,5 \times 10^9$ cellen/l) gedurende ≥ 7 dagen - Graad 3-4 febriele neutropenie - Graad 4 trombocytopenie - Graad 3 trombocytopenie gerelateerd aan episodes bloedverlies - Andere graad 4 hematologische toxiciteit • Graad 3-4 niet-hematologische bijwerkingen en laboratoriumtoxiciteiten met de uitzondering van het volgende: - Graad 3-4 infusiegerelateerde reacties - Graad 3 huidtoxiciteit dat met optimale behandeling binnen 2 weken tot graad ≤ 2 herstelt - Graad 3 diarree, misselijkheid en/of braken die met optimale behandeling binnen 3 dagen tot graad ≤ 1 of baseline herstellen - Graad 3 elektrolytafwijkingen die met een optimale behandeling binnen 48 uur verdwijnen - Graad 3-4 leverafwijkingen die ≤ 48 uur aanhouden • Alle afwijkingen in de leverfunctie die voldoen aan de definitie van de wet van Hy. • Elke geneesmiddeltoxiciteit die ≥ 15 dagen duurt en die de volgende twee toedieningen verhindert. Dosisuitbreiding Aanvullende patie*nten zullen worden behandeld in het RP2D om de antitumoractiviteit te beoordelen, om de veiligheid, verdraagbaarheid, PK en immunogeniciteit van MCLA-158 verder te karakteriseren en om evaluaties van de biomarkers uit te voeren. Het oorspronkelijke protocol was gepland voor twee vergrote mCRC-cohorten op basis van de RAS-status. Na het verschijnen van gegevens tijdens de dosisbevestiging, werden de geplande vergrote cohorten gewijzigd in protocolversie #3 (26 januari 2022) om de cohorten van mCRC-patie*nten te verwijderen. MCLA-158 zal worden beoordeeld in cohorten van geselecteerde lokaal gevorderde, inoperabele of metastatische indicaties voor solide tumoren waarvoor er aanwijzingen zijn van EGFR-afhankelijkheid en mogelijke gevoeligheid voor EGFR-remming. Mogelijk geschikte indicaties zijn onder meer HNSCC, anogenitale SCC, NSCLC (SCC en niet-SCC), adenocarcinoom van de maag-/gastro-oesofageale junctie met EGFR-amplificatie of hoge EGFR-expressie, endometriumadenocarcinoom, pancreasadenocarcinoom en CRC KRASwt. Patie*nten met NSCLC moeten alle goedgekeurde therapiee*n krijgen op basis van het histologische subtype en het moleculaire profiel van de tumor. Voor andere indicaties mogen patie*nten niet meer dan 2 lijnen standaard goedgekeurde therapie hebben gekregen in de lokaal gevorderde/inoperabele of metastatische setting. De sponsor behoudt zich het recht voor o

Onderzoeksproduct en/of interventie

MCLA-158: Om de twee weken een IV-infusie, met een startdosis van 5 mg (vaste dosis). De volgende dosisniveaus zijn gepland: 5, 20, 50, 90, 150, 225, 335, 500, 750, 1100 en 1500 mg (vaste dosis). Zodra de RP2D voor verder onderzoek in het uitbreidingsgedeelte was geselecteerd, werd de dosisverhoging stopgezet. Voor elke patie>nt en elk cohort wordt de toegediende dosis, dosisverhogingen en doseringsfrequentie onderworpen aan verandering op basis van de patie>ntveiligheid, PK- en PD-gegevens en op aanbeveling van het SMC. Vanaf 22 januari 2021 is 1500 mg Q2W het dosisniveau dat wordt onderzocht in het uitbreidingsgedeelte met aantoning van klinische activiteit. Tijdens Cyclus 1 moeten de infusies gedurende minimum 4 uur worden toegediend. Details over de toediening van MCLA-158 gedurende de minimum 4 uur worden in afzonderlijke studiespecifieke doseringsinstructies gegeven. Na cyclus 1 kunnen opvolgende infusies naar goedgevoelen van de onderzoeker en bij afwezigheid van IRR>s worden teruggebracht tot 2 uur. Voor alle infusies in cyclus 1 wordt een verplicht premedicatieregime (dexamethason, antihistaminica, paracetamol) toegediend, gestart binnen 24 uur voorafgaand aan elke infusie met optionele premedicatie met dexamethason voor volgende infusies bij afwezigheid van ernstige IRR>s. Een cyclus wordt als 4 weken gerekend. Voor elke patie>nt zal een observatieperiode van 6 uur worden toegepast na het starten van de infusie voor de eerste MCLA-158-infusie, een periode van 4 uur voor de tweede infusie en minimaal 2 uur voor alle volgende toedieningen, overeenkomend met ten minste de duur van de infusie. Aanpassing van de behandeling • De MCLA-158 infusie zal onmiddellijk worden onderbroken in geval van een infusiegerelateerde reactie (IRR) en vervolgens zal een symptomatische behandeling worden toegediend. Na een duidelijke klinische verbetering kan bij milde tot matige voorvallen (graad 1-2) de infusie worden hervat met een infusiesnelheid van 50%. Bij graad 3 voorvallen is het aan het oordeel van de onderzoeker om de infusie te hervatten met de 50% snelheid of om MCLA-158 te stoppen. Voor graad 4 voorvallen moet MCLA-158 definitief worden gestopt. • in geval van dermatologische toxiciteiten, diarree/braken, hypomagnesië>mie, trombocytopenie en neutropenie zullen dosisreducties, onderbrekingen en symptomatische behandeling worden toegepast (zie rubriek 5.3.3 van het protocol). • De toediening van MCLA-158 kan gedurende maximaal 2 infusies (d.w.z. tot 6 weken tussen twee opeenvolgende infusies) worden uitgesteld om bijwerkingen te beheersen. Duur van de behandeling Onderzoeksbehandeling zal worden toegediend tot bevestigde progressieve ziekte (volgens RECIST 1.1), onaanvaardbare toxiciteit, intrekking van de toestemming, niet-naleving door de patie>nt, beslissing van de onderzoeker (bijv. klinische verslechtering) of onderbreking van MCLA-158 met >6 opeenvolgende weken. Patie>nten zullen worden gevolgd voor veiligheid gedurende ten minste 30 dagen na de laatste MCLA-158 infusie en tot herstel of stabilisatie van alle gerelateerde toxiciteiten, en voor ziekteprogressie en overlevingsstatus gedurende 12 maanden.

Inschatting van belasting en risico

Het is niet mogelijk om in dit vroeg stadium van ontwikkeling een goede inschatting te maken van de risico's op ongewenste bijwerkingen bij toediening van MCLA-158 aan mensen. Niettemin is uit studies met verschillende diersoorten gebleken dat MCLA-158 relatief goed wordt verdragen. Er werd een negatieve

invloed op de huid (roodheid, gevoeligheid, vervellen met andere woorden, verlies van de oppervlakkige lagen van de huid) vastgesteld, evenals bijwerkingen die het spijsverteringsstelsel (diarree) verstoorden.

Een deel van MCLA-158 richt zich op een zone van de lichaamscellen, de EGFR-receptor genoemd. Bijwerkingen van andere geneesmiddelen die zich op dezelfde receptor richten zijn te verwachten, onder meer:

- reactie op de infusie van het geneesmiddel: misselijkheid, braken, buikpijn, hoofdpijn, lage bloeddruk, koorts, beven en allergische reacties. Van de 36 eerste patiënten die behandeld werden met de dosis die u zal krijgen, had 75% een reactie op de infusie van het geneesmiddel. De meeste van deze reacties waren mild tot gematigd. Vier patiënten stopten de behandeling door deze infusiereactie
- Tot nu toe kwamen onderstaande bijwerkingen nog niet voor, bij de patiënten die deelnamen aan de studie, toch is het mogelijk dat deze optreden:
- bijwerkingen voor de huid: huiduitslag, roodheid, zwellingen rond de haarzakjes (kunnen geïrriteerd raken), pijn, jeuk, cosmetische storingen en/of nagelaandoeningen;
- bijwerkingen voor de ogen: bindvliesontsteking ('roze oog'), zwellen van de oogleden en verhoogde traanproductie (waterige ogen);
- daling van de kaliumspiegel in het bloed en/of van de magnesiumconcentratie;
- diarree;
- ademhalings symptomen: littekenweefsel in de longen, interstitiële of diffuse longaandoeningen.

Zoals eerder beschreven richt MCLA-158 zich ook op een zone van het celoppervlak die de LGR5-receptor wordt genoemd en die deel uitmaakt van de Wnt signaal overdracht. Doordat er niet voldoende informatie beschikbaar is over de bijwerkingen van antistoffen die zich richten op LGR5 bij mensen, kan er moeilijk een uitspraak gedaan worden over de waarschijnlijkheid van optreden van bijwerkingen.

De behandeling in het kader van deze klinische studie kan naargelang het geval worden onderbroken, uitgesteld of zelfs gestopt als er zich bijwerkingen voordoen die een lange herstelperiode vragen of die ernstig zijn. Ook kan de dosis van MCLA-158 worden verlaagd om te voorkomen dat deze bijwerkingen zich opnieuw manifesteren na een eerste vaststelling.

- Zwangerschap en voortplantingsrisico's

Mogelijke risico's van MCLA-158 op de menselijke voortplantingsfunctie en op de menselijke foetus werden nog niet bestudeerd. Vrouwen mogen dus ook niet zwanger worden of geen borstvoeding geven tijdens hun deelname aan deze studie. Dit betekent dat als u (of uw seksuele partner) zwanger kunt worden, u tijdens de klinische studie en 6 maanden na de laatste dosis MCLA-158 een afdoend voorbehoedsmiddel moet gebruiken. Afdoende voorbehoedsmiddelen zijn onder meer: seksuele onthouding of een enkele partner die gesteriliseerd is, of een combinatie van twee van de volgende middelen: spiraaltje, een condoom met zaaddodende schuim/gel/film/crème/suppositorium en een pessarium occlusivum (diafragma of baarmoeder/cervixkapje) met zaaddodende schuim, gel, film, crème of suppositorium. Hormonale contraceptiemethodes worden niet doeltreffend

genoeg geacht voor deze klinische studie. Als u tijdens de klinische studie toch zwanger raakt, moet u dit melden aan de onderzoeksarts en kunt u niet langer aan de studie deelnemen.

Aangezien MCLA-158 een nieuw ontwikkeld geneesmiddel is, kunnen er zich bijwerkingen voordoen die tot nog toe niet gekend zijn.

5. Andere bijwerkingen verbonden aan de medische procedures die tijdens de klinische studie worden gebruikt

Bij uw ziekte zijn bloedafnames, waarbij uw bloed wordt afgenomen voor laboratoriumonderzoek, standaard en deze gelden dus niet als specifiek voor deze klinische studie. Er kunnen evenwel meer bloedafnames nodig zijn dan gewoonlijk, waardoor u meer vatbaar wordt voor bijwerkingen (pijn, bloeditstoringen, ontsteking en zwelling van de ader, bloeden of zelfs een infectie op de punctieplaats).

CT-scans, magnetisch-resonantiescans (MRI) en botscans die standaard worden uitgevoerd om een diagnose te stellen en om uw ziektebeeld weer te geven, behoren ook tot de routinepraktijk van deze klinische studie. Het kan echter zijn dat deze handelingen vaker plaatsvinden dan u gewend bent.

Bij een CT-scan wordt er via een computer een beeld gemaakt op basis van een reeks röntgenstralen. Hierbij wordt u blootgesteld aan een kleine hoeveelheid straling. Door herhaalde blootstelling aan straling kan uw lichaamssweefsel worden beschadigd en kan de kans op kanker lichtjes vergroten, maar de beeldvorming die in het kader van deze klinische studie wordt gedaan zal geenszins een verhoogd risico inhouden.

Magnetisch-resonantiebeeldvorming (MRI) is een techniek die gebruik maakt van een magnetisch veld en radiogolven om een gedetailleerd beeld te maken van de organen en weefsels in uw lichaam.

Bij CT- en MRI-scans wordt er kleurstof ('contrastmiddel' genoemd) in een van de aders gespoten om de organen in het lichaam en de kanker op de scans zichtbaar te maken. Er bestaat een kans dat u allergisch reageert op deze kleurstof. Deze reactie kan gematigd (bijvoorbeeld huiduitslag of netelroos) of ernstig (bijvoorbeeld ademhalingsproblemen en shock) zijn. In zeldzame gevallen werden ernstige of fatale allergische reacties gemeld (0,001-0,0002% van de gevallen).

Bij de uitvoering van CT- en MRI-scans is het noodzakelijk dat u gedurende een periode stil blijft liggen in een gesloten ruimte. Als u aan claustrofobie lijdt, is dit iets om rekening mee te houden.

Een botscan is een test uit de nucleaire geneeskunde die helpt bij het opsporen van kanker die begonnen is in of zich uitgezaaid heeft naar de botten. Dit betekent dat bij deze procedure een heel kleine hoeveelheid radioactieve stof wordt gebruikt, de zogenaamde tracer. De tracer wordt via een ader ingespoten. De tracers in de radioactieve stof die bij een botscan wordt gebruikt, produceren heel weinig straling. Zelfs het risico op een allergische reactie op de tracers is laag. Botscans worden alleen uitgevoerd als de kanker bij u is uitgezaaid naar de botten.

Een multigated acquisition scan (MUGA) is een onderzoek uit de nucleaire geneeskunde waarbij gecontroleerd wordt hoe goed het hart pompt tijdens rust of inspanning. Voor een MUGA-scan wordt een radioactieve stof (radiofarmaceutische stof) gebruikt die inwerkt op het hart om met behulp van een gammacamera en een computer, een beeld te krijgen van de bloedstromen in het hart.

Een MUGA-scan wordt ook wel radionuclide ventriculografie, radionuclide angiografie of cardiac blood pool scan genoemd.

De dosis röntgenstralen of radioactieve stoffen voor nucleair medische beeldvorming kan per onderzoek verschillen. De dosis hangt af van de uit te voeren procedure en het onderzochte lichaamsdeel. Over het algemeen is de toegediende dosis radioactief materiaal klein en wordt u tijdens de test blootgesteld aan lage stralingsniveaus. De voordelen van een MUGA-scan wegen op tegen het risico van blootstelling aan de kleine hoeveelheid straling tijdens de scan.

Allergische reacties op de radioactieve stoffen kunnen optreden, maar zijn uiterst zeldzaam.

Biopsie van de tumor

Wanneer het mogelijk en veilig is, worden bij u ten minste 2 biopsies van de tumor afgenomen (verwijdering van een monster van het tumorweefsel met een speciale naald) tijdens dit onderzoek. Een van deze verplichte monsters wordt voor de behandeling afgenomen om te dienen als nulmeting en het andere wordt afgenomen na toediening van het onderzochte geneesmiddel, op dag 1 van cyclus 2 (dit monster wordt gebruikt om het effect vast te stellen van het onderzochte geneesmiddel).

Contactpersonen

Publiek

Merus N.V.

Uppsalalaan (Floors 3rd and 4th) 17
Utrecht 3584 CT
NL

Wetenschappelijk

Merus N.V.

Uppsalalaan (Floors 3rd and 4th) 17
Utrecht 3584 CT
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)

1. Ondertekende geïnformeerde toestemming (ICF) alvorens het starten van onderzoeksprocedures.
2. Bij ondertekening van ICF moet de patiënt ≥ 18 jaar oud zijn.
3. Histologisch of cytologisch bevestigde solide tumoren met aanwijzingen voor metastatische of lokaal gevorderde ziekte die niet vatbaar is voor standaardbehandeling met curatieve intentie:
 - Uitbreidingscohorten: patiënten met lokaal gevorderde inoperabele of metastatische ziekte voor de volgende indicaties:
MONOTHERAPIE
 - o 2L/3L HNSCC PATIËNTEN: patiënten die progressie hebben vertoond tijdens of na, of die intolerant zijn voor anti-programmed cell death protein ligand 1 (PD- -(L)1) en platina therapie als monotherapie of in combinatie met andere middelen en zonder eerdere blootstelling aan EGFR-remmers. Bij patiënten die enkel in de adjuvante setting of in de context van multimodale therapie voor lokaal gevorderde ziekte met platina-bevattende therapie zijn behandeld, moet binnen 6 maanden na de laatste dosis platina-bevattende therapie progressie van de ziekte zijn opgetreden. Patiënten mogen niet meer dan 2 eerdere behandelingslijnen hebben gekregen voor terugkerende of metastatische ziekte.
 - * Human papillomavirus (HPV) status, bepaald door p16 immunohistochemie (IHC) of moleculaire HPV-test voor alle orofaryngeale tumoren, moet worden gerapporteerd, indien beschikbaar.
 - * De toegelaten HNSCC primaire tumorlocaties zijn orofarynx, mondholte, hypofarynx en larynx.
 - o Kankers van het anogenitale kanaal met plaveiselcelhistologie (d.i. cervicaal, vaginaal, vulvair, penis, anaal)
 - o Huid SCC
 - o NSCLC SCC and NSCLC niet-SCC

o GEA met histologisch bevestigde EGFR-amplificatie (fluorescence in situ hybridization [FISH] score EGFR/chromosome 7 (CEP7) ratio $\geq 2,0$, of tumor NGS EGFR kopie ≥ 8 , of cfDNA ≥ 4 , of EGFR IHC H-score ≥ 200)

o PA

o mCRC in 3L+. Patiënten moet vrij zijn van mutaties in genen van de RAS-familie (d.w.z. Kirsten Rat Sarcoma (KRAS), NRAS, Harvey Rat Sarcoma virus (HRAS)) of genen van de RAF-familie (d.w.z. B-Rapidly Accelerated Fibrosarcoma (BRAF), A- Rapidly Accelerated Fibrosarcoma (ARAF), Rapidly Accelerated Fibrosarcoma-1 (RAF1), bepaald door central cDNA NGS prescreening). Opmerking: Als de patiënt in 1L of 2L is behandeld met een EGFR-remmer, moet de patiënt een complete respons (CR)/partiële respons (PR) hebben vertoond. Daarnaast moet de patiënt bij binnenkomst in het onderzoek tenminste 6 maanden interval hebben sinds de laatste toediening van een EGFR remmer.

Andere indicaties, zoals kwaadaardige speekselkliertumoren, kunnen worden overwogen.

- Note 1: Patiënten met NSCLC moeten alle goedgekeurde therapieën krijgen op basis van het histologische subtype en het moleculaire profiel van de tumor.
- Note 2: Patiënten met andere indicaties moeten eerder zijn behandeld met 1 of 2 lijnen standaard goedgekeurde therapie (indien van toepassing) in de lokaal gevorderde/inoperabele of metastatische setting.

COMBINATION

o 1/L HNSCC: patiënten die in aanmerking komen voor pembrolizumab als 1L monotherapie met tumoren die PD-L1 tot expressie brengen, combined positive score (CPS) ≥ 1 , zoals bepaald door een door de Food and Drug Administration (FDA) goedgekeurde test in de VS, of door een goedgekeurde gelijkwaardige test in andere landen; patiënten mogen geen eerdere systemische therapie hebben ondergaan in de recurrenente of metastatische setting, hoewel eerdere systemische therapie als onderdeel van een multimodale behandeling voor lokaal gevorderde ziekte is toegestaan indien deze ≥ 6 maanden vóór de ondertekening van het ICF is beëindigd. De primaire tumorlocaties van HNSCC die in aanmerking komen zijn orofarynx, mondholte, hypofarynx en larynx. Eerdere behandelingen met anti-PD-(L)1 of anti-EGFR-therapieën zijn niet toegestaan.

o 2L mCRC: Patiënten moeten eerder gediagnosticeerd zijn met histologisch of cytologisch bevestigd inoperabel of metastatisch adenocarcinoom van de dikke darm of het rectum. Patiënten moeten RAS/RAF WT zijn zoals bepaald met NGS op tumorweefsel (primair of metastatisch) of een andere geschikte assay op basis van tumorweefsel, te bevestigen door de sponsor. Patiënten moeten naïef zijn voor eerdere anti-EGFR therapie. Radiografisch bevestigde ziekteprogressie moet zijn opgetreden tijdens of binnen 6 maanden na voorafgaande 1L chemotherapie.

* Behandelingscohort met petosemtamab en FOLFIRI: patiënten mogen slechts 1 voorafgaand chemotherapieschema voor de metastatische setting hebben gehad, bestaande uit 1L chemotherapie op basis van fluoropyrimidine-oxaliplatine $\pm$ bevacizumab. Opmerking: adjuvante behandeling op basis van FOLFOX zou als eerstelijns worden beschouwd als PD optrad binnen 6 maanden na voltooiing van de adjuvante therapie.

* Behandelingscohort met petosemtamab en FOLFOX: patiënten mogen slechts 1

voorafgaand chemotherapieschema voor de metastatische setting hebben gehad, bestaande uit 1L op fluoropyrimidine-irinotecan gebaseerde chemotherapie ± bevacizumab.

4. Een nieuw tumorstaal (formalin-fixed paraffin-embedded [FFPE]) van een metastatische of primaire locatie. Als de patiënt een tumorstaal beschikbaar heeft als een FFPE-blok met voldoende materiaal (ten minste 20 objectglaasjes met > 20% tumorgehalte en verder geen antikankerbehandeling heeft ondergaan sinds de staalafname, dan is een nieuwe tumorbiopsie bij baseline niet nodig. Gearchiveerde FFPE-slides zijn niet acceptabel. Gearchiveerd tumormateriaal (d.i. FFPE blok) van voor de laatste behandelingslijn is alleen aanvaardbaar als de patiënt niet is behandeld met anti-HER2 of anti-EGFR (enkel 3L+ mCRC) therapiën, maar moet worden bevestigd door de sponsor.

5. Geschikt voor biopsie (indien veilig/haalbaar)

6. Meetbare ziekte zoals gedefinieerd door RECIST v1.1 via radiologische methoden.

7. ECOG PS van 0 of 1.

8. Levensverwachting ≥ 12 weken, zoals beoordeeld door de onderzoeker.

9. Linkerventrieklejectiefractie (LVEF) $\geq 50\%$ door echocardiogram (ECHO) of multigated acquisitie (MUGA) scan.

10. Adequate orgaanfunctie:

- Absoluut aantal neutrofielen (ANC) $\geq 1,5 \times 10^9/L$
- Hemoglobine ≥ 9 g/dL
- Trombocyten $\geq 100 \times 10^9/L$
- Gecorrigeerd totaal serumcalcium binnen normale bereiken
- Serum magnesium, natrium, gecorrigeerd totale calcium, fosfaat en kalium binnen normale bereiken (of gecorrigeerd met supplementen of geschikte behandeling).
- Alanine-aminotransferase (ALAT), aspartaataminotransferase (ASAT) $\leq 2,5 \times$ bovengrens van normaal (ULN) en totaal bilirubine $\leq 1,5 \times$ ULN (tenzij vanwege bekend syndroom van Gilbert die wordt uitgesloten als totaal bilirubine $> 3,0 \times$ ULN of direct bilirubine $> 1,5 \times$ ULN); in gevallen van leveraantasting zijn ALT/ASAT $\leq 5 \times$ ULN en totaal bilirubine $\leq 1,5 \times$ ULN toegestaan, tenzij vanwege bekend syndroom van Gilbert wanneer totaal bilirubine $\leq 3,0 \times$ ULN of direct bilirubine $\leq 1,5 \times$ ULN zijn toegestaan.
- Serumcreatinine $\leq 1,5 \times$ ULN of creatinineklaring (CrCl) ≥ 60 ml/min berekend volgens de Cockcroft-Gault-formule of Modification of Diet in Renal Disease (MDRD)-formule voor patiënten ouder dan 65 jaar (Bijlage 2, Paragraaf 20.2)
- Serumalbumine $> 3,3$ g/dL
- International normalized ratio (INR) of prothrombin time (PT) $\leq 1,5 \times$ ULN tenzij de patiënt een antistollingsbehandeling krijgt en zich binnen het therapeutische bereik van het beoogde antistollingsmiddel bevindt.
- Geactiveerde partiële tromboplastinetijd (APTT) of PTT $\leq 1,5 \times$ ULN tenzij de patiënt een antistollingsbehandeling krijgt en zich binnen het therapeutische bereik van het beoogde antistollingsmiddel bevindt.

11. Bereid om een test op het humaan immunodeficiëntievirus (HIV) te ondergaan indien dit in de afgelopen 6 maanden niet is getest. HIV-positieve patiënten komen in aanmerking op voorwaarde dat het aantal CD4+ $\geq 300/\mu L$ is, de virale

belasting niet detecteerbaar is en de patiënt momenteel zeer actieve antiretrovirale

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Metastasen van het centrale zenuwstelsel die onbehandeld of symptomatisch zijn, of die bestraling, chirurgie of voortgezette therapie met steroiden vereisen om de symptomen onder controle te houden binnen 14 dagen na aanvang van het onderzoek.
2. Bekende leptomeningeale betrokkenheid.
3. Deelname aan een ander(e) klinisch onderzoek of klinische behandeling met een onderzoeksgeneesmiddel binnen 4 weken voorafgaand aan de aanvang van het onderzoek.
4. Elke systemische antikankertherapie binnen 4 weken of 5 halfwaardetijden van de eerste dosis van de onderzoeksbehandeling, afhankelijk van wat korter is. Voor cytotoxische middelen met een grote vertraagde toxiciteit (bijv. mitomycine C, nitrosoureums) of immunotherapieën tegen kanker is een periode van uitspoeling van 6 weken vereist.
5. Vereiste voor immunosuppressieve medicatie (bijv. methotrexaat, cyclofosfamide)
6. Grote operatie of radiotherapie binnen 3 weken na de eerste dosis van de onderzoeksbehandeling. Patiënten die voorafgaande radiotherapie hebben ondergaan waarbij $\geq 25\%$ van het beenmerg is bestraald, komen niet in aanmerking, ongeacht wanneer deze radiotherapie heeft plaatsgevonden.
7. Aanhoudende klinisch significante toxiciteiten van Graad >1 gerelateerd aan eerdere antineoplastische therapieën (met uitzondering van alopecia); stabiele sensorische neuropathie Graad ≤ 2 National Cancer Institute-Common Terminology criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE) v4.03 is toegestaan.
8. Voorgeschiedenis van overgevoelighedsreacties tegen één van de bestanddelen van petosemtamab, menselijke eiwitten of enige niet-IMP behandeling nodig voor deze studie.
9. Ongecontroleerde hypertensie (systolische bloeddruk (BP) > 150 mmHg en/of diastolisch BP > 100 mmHg) met geschikte behandeling; instabiele angina ; voorgeschiedenis van congestief hartfalen volgens de criteria van klasse II-IV van de New York Heart Association (NYHA), of ernstige hartritmestoornissen die behandeling vereisen (met uitzondering van atriumfibrillatie, paroxysmale supraventriculaire tachycardie); of voorgeschiedenis van myocardinfarct binnen 6 maanden voor aanvang van het onderzoek.
10. Voorgeschiedenis van eerdere maligniteiten, met uitzondering van verwijderde cervicale intra-epitheliale neoplasie of niet-melanome huidkanker, of curatief behandelde kanker die geacht wordt een laag risico op recidief zonder bewijs van ziekte gedurende > 3 jaar.
11. Huidige kortademigheid in rust van welke oorsprong dan ook, of andere ziekten die continue zuurstoftherapie vereisen, met inbegrip van patiënten met

een voorgeschiedenis van interstitiële longaandoeningen (ILD) (bijv.: pneumonitis of longfibrose) of aanwijzingen voor ILD op de baseline van een computeriseerde tomografie (CT)-scan van de borstkas.

12. Huidige ernstige ziekte of medische aandoeningen met inbegrip van, maar niet beperkt tot, ongecontroleerde actieve infectie, klinisch significante pulmonale, metabole of psychiatrische aandoeningen.

13. Patiënten met gekende besmettelijke ziekten:

- Actieve hepatitis B-infectie (hepatitis B surface antigen [HBsAg] positief) zonder antivirale behandeling te ontvangen. Opmerking:

- o Patiënten met HBsAg-positief moeten, te beginnen ten minste ≥ 7 dagen vóór de start van de onderzoeksbehandeling, een antivirale behandeling krijgen met lamivudine, tenofovir, entecavir of andere antivirale middelen.

- o Patiënten met antecedenten van hepatitis B (bv. anti-hepatitis B core (anti-HBc)-positief, HBsAg en hepatitis B virus [HBV] DNA-negatief) komen in aanmerking.

- Positieve test op hepatitis C-virus (HCV) RNA. Opmerking: Patiënten bij wie de HCV-infectie spontaan is verdwenen (dwz. positieve HCV-antilichamen zonder aantoonbaar HCV-RNA) of die een aanhoudende respons hebben bereikt na antivirale behandeling en geen aantoonbaar HCV-RNA vertonen ≥ 6 maanden (bij gebruik van interferon [IFN] vrije regimes) of ≥ 12 maanden (bij gebruik van op IFN gebaseerde regimes) na van stopzetting van de antivirale behandeling, komen in aanmerking.

14. Zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven; patiënten die zwanger kunnen worden, moeten zeer effectieve anticonceptiemethoden gebruiken voorafgaand aan de deelname aan de studie, tijdens de duur van de deelname aan de studie, en gedurende 6 maanden na de laatste dosis petosemtamab.

15. 1L HNSCC combinatiecohort: heeft een diagnose van immunodeficiëntie of krijgt systemische steroïdentherapie of enige vorm van immunosuppressieve therapie binnen 7 dagen voorafgaand aan de eerste dosis. Corticosteroïden gebruikt als premedicatie voor allergische reacties of in het protocol gespecificeerde IRR's zijn toegestaan.

16. 1L HNSCC combinatiecohort: actieve auto-immuunziekte waarvoor in de afgelopen 2 jaar systemische immunosuppressieve behandeling nodig was; vervangingstherapie (bv. thyroxine, insuline, of fysiologische corticosteroïdvervangingstherapie voor bijnier- of hypofyse-insufficiëntie, enz.) wordt niet beschouwd als immunosuppressieve behandeling.

17. 1L HNSCC combinatiecohort: heeft een allogene weefsel/vaste orgaantransplantatie ondergaan

18. 1L HNSCC combinatie of HNSCC monotherapie cohort: patiënten mogen geen primaire tumorlocatie nasofarynx hebben (elke histologie).

19. Patiënten die eerder zijn behandeld met anti-EGFR-remmers komen niet in aanmerking voor dit onderzoek (uitgezonderd in 3L+ mCRC, see Inclusie Criterium [IC] 3).

20. mCRC-cohorten: mCRC met een RAS/RAF-mutatie geïdentificeerd door lokaal ctDNA of tumortest bij screening, of als zodanig geïdentificeerd in de ziektegeschiedenis, komen niet in aanmerking voor dit onderzoek.

21. 2L mCRC-cohorten: Patiënten met een actieve inflammatoire darmziekte, of

een andere darmziekte die chronische diarree veroorzaakt (gedefinieerd als NCI-CTCAE graad ≥ 2), komen niet in aanmerking voor dit onderzoek.
2L mCRC-cohorten: Patiënten met perifere sensorische neuropathie met functionele beperkingen (gedefinieerd als NCI CTCAE graad ≥ 3) komen niet in aanmerking voor dit onderzoek.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	25-05-2023
Aantal proefpersonen:	34
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Petosemtamab
Generieke naam:	MCLA-158

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-04-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	

Datum:	24-10-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-02-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-03-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-03-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-05-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-06-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-07-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-07-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-07-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	

Datum: 29-07-2024
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	CTIS2024-513627-16-01
EudraCT	EUCTR2017-004745-24-NL
ClinicalTrials.gov	NCT03526835
CCMO	NL81045.041.22