

Fase I open label onderzoek naar de effecten van de eerste toediening van GSK3745417 met of zonder andere geneesmiddelen tegen kanker aan mensen met gevorderde solide tumoren (studie 208850)

Gepubliceerd: 10-04-2019 Laatste bijgewerkt: 09-04-2024

Primair (ALLEEN DEEL 1A): Dosisescalatie: Bepaling van de veiligheid, verdraagbaarheid en aanbevolen dosering voor fase 2, (RP2D) van GSK3745417 als enige middel intraveneus toegediend aan proefpersonen met bepaalde gevorderde of gerecidiveerde...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON56334

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

studie 208850 (STING)

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

solide tumoren

Aandoening

solide tumoren

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: GlaxoSmithKline
Overige ondersteuning: GlaxoSmithKline BV

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Dosisescalatie, Dostarlimab, GSK3745417, Solide tumoren

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

DEEL 1A: Dosis beperkende toxiciteiten (DLTs), bijwerkingen.

Secundaire uitkomstmaten

DEEL 1A: Beste objectieve respons (RECIST 1.1). GSK3745417 concentraties in plasma en PK parameters.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Het immuunsysteem speelt een centrale rol bij de bescherming van het lichaam tegen kanker. Van de immuun checkpoint remmers anti-PD(L)-1 en anti-CTLA-4 is het therapeutische voordeel bij diverse tumorsoorten aangetoond. Bij sommige patiënten werd een langdurige respons waargenomen. Toch reageert de meerderheid van de patiënten niet op monotherapie met checkpoint remmers, deels in ieder geval door de afwezigheid van een ontstekingscomponent in de tumor. Daarom wordt er actief gezocht naar strategieën om de immunogeniciteit van de tumor te vergroten.

Uit preklinische gegevens rijst het sterke vermoeden dat het STimulator van INterferon Genen (STING) systeem binnen het afweersysteem zorgt voor het opsporen van de tumor. Daarom kan activatie van het STING systeem in potentie de aanwezigheid van tumorantigenen en de immunogeniciteit stimuleren. Met STING agonisten is een sterke en duurzame antitumorrespons waargenomen in tumormodellen.

Bovendien wijst het effect van STING activatie op de stimulering van tumorantigenen op een mogelijke synergie met immuun checkpoint modulatoren.

Gezien de elkaar niet overlappende werkingsmechanismen zou de combinatie van beide typen middelen twee stappen in de immuniteitscyclus van kanker op het zelfde moment kunnen versterken. Dat zijn de stimulering van tumorantigenen en de T-cel activatie. Dit zou dan leiden tot een synergistisch anti-tumoreffect. GSK3745417 is een synthetische STING agonist die ontwikkeld wordt als een immunostimulerend middel voor de behandeling van kanker. Dit wordt de eerste studie bij de mens waarin GSK3745417 alleen en in combinatie met andere immuuntherapeutica toegediend wordt aan proefpersonen met gevorderde solide tumoren. Als eerste wordt het middel gecombineerd met pembrolizumab, maar andere middelen en/of toedieningsvormen kunnen worden bij de evaluatie worden betrokken. Dit gebeurt dan middels een protocolamendement en is afhankelijk van de biologische motivering, preklinische gegevens en/of nieuwe klinische informatie.

In deze open dosisesescalatie FIH studie worden veiligheid, PK en PD en de eerste gegevens over de werkzaamheid van GSK3745417 beoordeeld bij proefpersonen met bepaalde gevorderde of gerecidiveerde solide tumoren, als monotherapie (deel 1), in combinatie met pembrolizumab (deel 2) en mogelijk in combinatie met andere middelen. Het monotherapie cohortexpansiegedeelte (deel 1B) en de combinatie met pembrolizumab (deel 2) van het onderzoek kunnen alleen middels een protocolamendement worden gestart.

De huidige aanvraag is derhalve gericht op het dosisesescalatiegedeelte met enkel GSK3745417 (part 1A).

Amendement 03 (december 2020):

Het onderzoek bestond oorspronkelijk uit deel 1A,1B, 2A en 2B. In deel 1B en 2B werden de gewenste en ongewenste effecten van de doseringen bij een grotere groep proefpersonen bestudeerd. Deze delen zijn afgefallen. In deel 2A is de onderzoeksmedicatie pembrolizumab vervangen voor dostarlimab. Nederland deed oorspronkelijk al niet mee aan deel 2A en 2B van de studie, en zal hier nu ook niet aan deelnemen. Verder zijn de optionele PK/PD onderzoeken verwijderd uit de studie.

Amendement 04 (mei 2021):

Dit protocolamendement is gegenereerd naar aanleiding van de Dear Investigator Letter (dd 11-02-21) en bevat voornamelijk risico beperkende wijzigingen: vereisten voor verbeterde cardiale controle, verlaagde dosering en de bijwerkingensectie. Na goedkeuring van dit protocol zal de inclusie van patiënten in alle cohorten weer worden hervat.

Amendement oktober 2021:

In mei 2021 is internationaal de toevoeging van dostarlimab per amendement ingevoerd. In NL waren er echter patentproblemen, waardoor deze toevoeging op dat moment in NL niet geëffectueerd kon worden. Nu kan de toevoeging van dostarlimab alsnog in NL worden gerealiseerd. Vandaar dit protocolamendement.

Amendement maart 2022:

In Nederland is een Imaging substudie toegevoegd die in het VU zal plaatsvinden. Er zal onderzocht worden of GSK3745417 alleen of samen met dostarlimab invloed heeft op de verspreiding van het middel AraG door het lichaam, inclusief dat deel van het lichaam waar het afweersysteem van het lichaam actief is. Daarnaast zal onderzocht worden waar GSK3745417 na toediening naar toe gaat in het lichaam en of GSK3745417 alleen of samen met dostarlimab invloed heeft op het rondpompen van bloed door het lichaam, inclusief het gebied waar de kanker zit.

Amendement 9 (oktober 2023):

De sponsor heeft besloten verdere inclusie in de studie te stoppen, na het besluit om verdere ontwikkeling van GSK3745417 in solide tumoren te stoppen. Dit is gebaseerd op recente data die een gebrek aan verwachte activity thresholds laten zien. Als gevolg hiervan zullen de geplande monotherapie cohortexpansies (deel 1B) en de cohortexpansie voor combinatie met dostarlimab (deel 2B) niet geopend worden voor inclusie.

Tevens wordt de imaging substudie gestopt en is deel B van deze studie niet opgestart.

Doel van het onderzoek

Primair (ALLEEN DEEL 1A):

Dosisescalatie: Bepaling van de veiligheid, verdraagbaarheid en aanbevolen dosering voor fase 2, (RP2D) van GSK3745417 als enige middel intraveneus toegediend aan proefpersonen met bepaalde gevorderde of gerecidiveerde solide tumoren.

Secundair: (ALLEEN DEEL 1A):

Dosisexpansie: Antitumor activiteit en PK eigenschappen van enkel GSK3745417.

Onderzoeksopzet

Fase I studie (eerste toediening aan de mens), open-label, niet gerandomiseerd naar de veiligheid, verdraagbaarheid en eerste indicatie van werkzaamheid van intraveneuze toedieningen van GSK3745417 alleen (deel 1) of in combinatie (deel 2) met pembrolizumab bij proefpersonen met refractaire of gerecidiveerde solide tumoren. Elk deel bestaat uit een dosisescalatiefase en een cohortexpansiefase. Naar schatting zullen ongeveer 300 proefpersonen in de studie worden opgenomen, ongeveer 120 voor de dosisescalatiecohorten en ongeveer 180 in de expansiecohorten, inclusief PK/PD, en 6 tumorspecifieke expansiecohorten. Extra tumorspecifieke cohort(en) en combinaties kunnen toegevoegd worden op basis van nieuwe (pre-)klinische gegevens.

Deelnemers krijgen in het begin GSK3745417 als monotherapie tijdens de dosisescalatie in Deel 1A. Deel 2A wordt gestart op basis van een protocolamendement.

GSK3745417 wordt elke week of om de drie weken toegediend. De onderzoeker bepaalt de toedieningsfrequentie.

In deel 2A worden opklimmende doseringen van GSK3745417 in combinatie met 200 mg pembrolizumab beoordeeld. In Deel 1B en 2B, krijgen deelnemers een vaste dosering GSK3745417 (op basis van de gegevens van Deel 1A), hetzij alleen, hetzij in combinatie met pembrolizumab. Deel 1B en 2B gaan niet meer door.

Onderzoeksproduct en/of interventie

DEEL 1A: Behandeling met enkel GSK3745417.

Inschatting van belasting en risico

Risico: Bijwerkingen van studiemedicatie. Eerste studie bij de mens.

Belasting:

- Wekelijkse bezoeken gedurende 2 jaar.
 - Ca. 104 infusen met GSK3745417, 5 min. per infuus van 10 ml .
 - Lichamelijk onderzoek: elk bezoek.
 - Neurologisch onderzoek: 1 keer
 - Bloedafnames: elk bezoek. 15-90 ml bloed per keer.
 - echocardiogram (alternatief: MUGA scan): 1 keer en op advies arts
 - * ECG elke drie weken.
 - Holter monitoring: 1 keer.
 - Telemetrie: 1 keer, bij patiënten die elke week studiemedicatie toegediend krijgen
 - CT/MRI scan: elke 9 weken (conform standaard).
 - Tumorbiopsie: 0-1 keer
 - Foto's van huidafwijkingen (in geval van bijwerkingen met huidafwijkingen)
- Optioneel:
- Opvragen beelden van 3 scans (CT/MRI) uit laatste jaar: 1 keer

Substudie:beeldvorming:

- Deel A: 3 AraG scans, 1 FDG PET scan.

Contactpersonen

Publiek

GlaxoSmithKline

Van Asch van Wijckstraat 55H
Amersfoort 3811 LP
NL

Wetenschappelijk

GlaxoSmithKline

Van Asch van Wijckstraat 55H
Amersfoort 3811 LP
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)

- Mannen en vrouwen van 18 jaar en ouder.
- Histologische of cytologische bevestigde gevorderde of gerecidiveerde solide tumoren, met ziekteprogressie op, intolerantie voor of een contra-indicatie voor alle beschikbare behandelingen waarvan klinisch voordeel is aangetoond.
- Vers tumorweefsel. Voor verdere details: zie protocol hoofdstuk 5.1, punt 5.
- Meetbare ziekte. Voor verdere details: zie protocol hoofdstuk 5.1, punt 6.
- ECOG performance status 0-1.
- Levensverwachting minimaal 12 weken.
- Niet zwangere of borstvoeding gevende vrouwen en vrouwen die niet zwanger kunnen worden of wel zwanger kunnen worden maar ingestemd hebben met een van de vereiste anticonceptiemethoden. Voor verdere details: zie protocol hoofdstuk 5.1, punt 11.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Andere maligniteit dan de studie-indicatie. Voor verdere details: zie

protocol hoofdstuk 5.2, punt 1.

- CNS metastasen. Voor verdere details: zie protocol hoofdstuk 5.2, punt 2.
- Actieve auto-immuunziekte waarvoor een systemische behandeling nodig was gedurende de laatste 2 jaar. Substitutie therapie wordt niet beschouwd als een vorm van systemische behandeling. Voor verdere details: zie protocol hoofdstuk 5.2, punt 3.
- Bijkomende aandoening waarvoor systemische immunosuppressieve behandeling nodig is in de 28 dagen voor de eerste toediening van de onderzoeksbehandeling. Voor verdere details: zie protocol hoofdstuk 5.2, punt 4.
- Huidige onstabiele lever- of galziekte volgens het oordeel van de onderzoeker. Voor verdere details: zie protocol hoofdstuk 5.2, punt 5.
- Vasculitis in de anamnese.
- Actieve infectie met systemische behandeling, bekende HIV infectie of een positieve hepatitis B of C test. Zie protocol hoofdstuk 5.2, punt 8.
- In de laatste 6 maanden: acute diverticulitis, ontstekingsziekte van de darm, intra-abdominaal abces of gastro-intestinale obstructie.
- Allergeen desensitisatie in de 4 weken voor de start van de onderzoeksbehandeling.
- Anamnese met of aanwijzingen voor cardiale of pulmonale afwijkingen. Voor verdere details: zie protocol hoofdstuk 5.2, punt 12-15.
- In de laatste 6 maanden: ongecontroleerde, symptomatische ascites of pleura- of pericardvocht.
- Voorgaande of bijkomende behandelingen zoals vermeld in hoofdstuk 5.2, punt 19-24.
- In de afgelopen 6 maanden immuun-gerelateerde myocarditis of pericarditis.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blindering: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestart

(Verwachte) startdatum: 30-09-2020

Aantal proefpersonen: 25

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Registratie:	Geen registratie
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	GSK3745417
Generieke naam:	GSK3745417
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Jemperli
Generieke naam:	Dostarlimab
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-04-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-10-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-02-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-02-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-05-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	

Datum:	09-07-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-07-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-01-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-01-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-01-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-01-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-02-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-06-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-06-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	

Datum:	04-11-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-12-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-04-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-05-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-08-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-08-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-11-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-12-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-05-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	

Datum:	23-05-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO Datum:	01-11-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO Datum:	14-11-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO Datum:	20-02-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO Datum:	13-03-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

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
Ander register	208850 (www.gsk-clinicalstudyregister.com)
EudraCT	EUCTR2018-001924-20-NL

Register

CCMO

ID

NL68710.031.19