

Een wereldwijd fase 1-onderzoek ter beoordeling van de veiligheid, verdraagbaarheid, farmacokinetiek en werkzaamheid van de bispecifieke T-cel-*engager* met een verlengde halfwaardetijd AMG 199 bij proefpersonen met MUC17-positieve solide tumoren waaronder maagkanker, kanker van de maag-slokdarmovergang, darm- en pancreaskanker

Gepubliceerd: 06-11-2019 Laatste bijgewerkt: 17-01-2025

Primair • Evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid van AMG 199 bij volwassen proefpersonen • Bepalen van de maximaal verdragen dosis (MTD) en/of aanbevolen dosis voor fase 2 (RP2D) Secundair • Karakteriseren van de PK van AMG 199 • Evalueren van...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON56431

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

20180290

Aandoening

- Overige aandoening
- Maagdarmselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd NEG
- Maagdarmselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

kanker van de maag, maagkanker

Aandoening

maagkanker, kanker van de maag-slokdarmovergang, darm- en pancreaskanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Amgen

Overige ondersteuning: Amgen

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: farmacokinetiek, maagkanker, MUC17-positief, verdraagbaarheid

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire onderzoeksparameters/-uitkomst:

- Dosisbeperkende toxiciteiten (DLT)
- Tijdens de behandeling optredende bijwerkingen
- Behandelingsgerelateerde bijwerkingen
- Veranderingen in vitale lichaamsfuncties, elektrocardiogram (ECG) en

klinische laboratoriumbepalingen

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire onderzoeksparameters/-uitkomst:

- PK-parameters voor AMG 199 na
- intraveneuze (i.v.) toediening waaronder, maar niet beperkt tot maximale serumconcentratie (C_{max}), minimale serumconcentratie (C_{min}), oppervlakte onder de concentratie-tijdcurve (AUC) tijdens het
- dosisinterval, accumulatie na meerdere
- doses, en (indien haalbaar) halfwaardetijd (t_{1/2})
- Objectieve respons (OR) volgens Response
- Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) 1 en iRECIST
- Duur van de respons (DOR)
- Tijd tot progressie
- Progressievrije overleving (PFS), PFS over 6 maanden en
- 1 jaar
- Algemene overleving (OS), OS over 1 jaar en 2 jaar

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Bispecifieke T-cel-*engagers* (BiTE's) zijn ontworpen om T-cellen naar doelcellen te leiden. De nabijheid die wordt veroorzaakt door de BiTE® leidt tot specifieke cytotoxiciteit voor de doelcel, die sterk lijkt op de standaard cytotoxische T-lymfocytactivering. Blinatumomab (BLINCYTO®), een BiTE die zich bindt aan CD19*, is goedgekeurd voor de behandeling van acute lymfoblastische leukemie (ALL). AMG 199 is een BiTE*-antilichaamconstructie ontwikkeld om T-cellen naar cellen te leiden die MUC17 uitdrukken. In AMG 199 zijn de bindende armen voor MUC17 en CD3 genetisch gefuseerd aan de N-terminus van een kristalliseerbaar IgG-fragment van een enkelvoudige-ketengebied, oftewel een scFc-gebied van IgG. De fusie met een Fc-domein is een goed bekende strategie voor de verlenging van de halfwaardetijd van eiwitgeneesmiddelen, zoals cytokinen, groeifactoren en bispecifieke antistoffen, waarvan verschillende zijn goedgekeurd voor de behandeling van kanker (Kontermann, 2011). De verlengde halfwaardetijd van Fc-fusie-eiwitten is het gevolg van hun interactie

met de neonatale Fc-receptor, wat resulteert in een beschermd intracellulair eiwitreservoir dat wordt gerecycled naar een extracellulaire ruimte (Rath, et al., 2015).

Een gedetailleerde beschrijving van de chemie en farmacologie van AMG 199 is te vinden in de onderzoekersbrochure voor AMG 199.

Doel van het onderzoek

Primair

- Evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid van AMG 199 bij volwassen proefpersonen
- Bepalen van de maximaal verdragen dosis (MTD) en/of aanbevolen dosis voor fase 2 (RP2D)

Secundair

- Karakteriseren van de PK van AMG 199
- Evalueren van de voorlopige antitumorwerking van AMG 199

Onderzoeksopzet

Dit is een open-label, fase 1-onderzoek met meerdere oplopende doses ter evaluatie van AMG 199 bij proefpersonen met MUC17-positieve solide tumoren.

Het onderzoek bestaat uit:

- Dosisverkenningfase
- Dosisexpansiefase

In de dosisverkenningfase van het onderzoek wordt de MTD van AMG 199 berekend met behulp van een Bayesiaans logistisch regressiemodel (BLRM). Een RP2D kan worden geïdentificeerd op basis van opkomende gegevens inzake veiligheid, werkzaamheid en PD voordat een MTD wordt bereikt. Er kunnen alternatieve doseringsschema's worden onderzocht op basis van gevonden PK- en veiligheidsgegevens. Na de dosisverkenningfase wordt een dosisexpansiefase uitgevoerd ter bevestiging van de veiligheid, PK en PD bij de MTD of RP2D, en voor het verkrijgen van verdere gegevens over de veiligheid en werkzaamheid en om correlatieve biomarkeranalyse mogelijk te maken.

Onderzoeksproduct en/of interventie

AMG 199 zal worden toegediend als een korte intraveneuze infusie gedurende ongeveer 60 minuten via een katheter (plastic naald) in een ader (bijvoorbeeld in uw arm), of kan worden toegediend als verlengde IV-infusie (continu infuus).

Inschatting van belasting en risico

Belangrijkste risico's voor AMG 199:

-*Cytokine release*-syndroom (CRS) /infusiegerelateerde reacties

- Gastro-intestinale toxiciteit
- Neurologische bijwerkingen
- Tumorlyssyndroom (TLS)
- Sucrosetoxiciteit
- Embryofoetaal en voortplantingsstelsel

Contactpersonen

Publiek

Amgen

Minervum 7061
Breda 4817 ZK
NL

Wetenschappelijk

Amgen

Minervum 7061
Breda 4817 ZK
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)

103 - Proefpersonen met histologisch of cytologisch bevestigd gemetastaseerd of lokaal gevorderd adenocarcinoom van de maag of maag-slokdarmovergang positief voor MUC17, gedefinieerd aan de hand van het volgende. Proefpersonen moeten refractair zijn voor of recidiverend zijn na twee of meer eerdere standaard systemische behandelingslijnen inclusief een platinum, een fluoropyrimidine, nivolumab (in combinatie met een platinum en fluoropyrimidine), een taxaan of irinotecan, en een goedgekeurde antistof tegen vasculaire-endotheelcelgroeifactor (VEGFR)/een tyrosinekinaseremmer (TKI).
 OF Proefpersonen met histologisch of cytologisch bevestigd gemetastaseerd of lokaal gevorderd inoperabel CRC positief voor MUC17 gedefinieerd aan de hand van het volgende. Proefpersonen zullen ongevoelig moeten zijn aan of zijn teruggevallen na ten minste twee en maximaal vijf eerdere standaard systemische behandelingslijnen. De behandelingslijn zal een goedgekeurde vasculaire endotheliale groeifactor (VEGF) antilichaam (indien klinisch geschikt) en epidermale groeifactorreceptor (EGFR) antilichaam (indien KRAS/ NRAS/ BRAF wildtype tumor) moeten bevatten.
 OF Proefpersonen met histologisch of cytologisch bevestigde inoperabele of gemetastaseerd ductaal adenocarcinoom van de pancreas positief voor MUC17, gedefinieerd aan de hand van het volgende. Proefpersonen zullen ongevoelig moeten zijn aan of zijn teruggevallen na ten minste één en maximaal drie eerdere behandelingslijnen van standaard systemische behandelingslijn.

104 - Adenocarcinoom van de maag en GEJ-adenocarcinoom: proefpersonen die in aanmerking komen voor therapie gericht op de humane epidermale groeifactorreceptor 2 (HER2), moet de systemische behandeling een tegen HER2 gerichte antistof goedgekeurd voor behandeling van maagkanker hebben bevat. Voor proefpersonen met een 'microsatellite instability high' (MSI H) of 'mismatch repair deficient' (dMMR) tumoren, zou een eerdere behandelingslijn met een goedgekeurd PD-1-blokkerend antilichaam moeten bevatten.

105 - Proefpersonen mogen ook worden geïnccludeerd als de eerder genoemde therapeutische opties uit medisch oogpunt ongeschikt voor ze waren.

106 - Uitsluitend voor dosisexpansie: proefpersonen met ten minste één meetbare tumorlaesie ≥ 10 mm die binnen 3 maanden na screening geen biopsie heeft ondergaan. Deze tumorlaesie kan vervolgens niet op elk moment tijdens het onderzoek een biopt van worden afgenomen.

Zie sectie 5.1 van het protocol.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Iedere antikankertherapie of immuuntherapie binnen 4 weken voor of na de eerste dosis.
- Metastasen in het centraal zenuwstelsel (CZS), leptomeningeale metastasen of ruggenmergcompressie door metastasen.
- Auto-immuunstoornissen waarvoor structurele systemische steroïdetherapie of

een andere vorm van immunosuppressieve therapie nodig is. Proefpersonen mogen worden geïncubeerd als de behandeling meer dan 3 maanden voor de eerste dosis AMG 199 is gestaakt, de kans op recidief van de auto-immuunstoornis klein is EN er overeenstemming is tussen de onderzoeker en de medische monitor van Amgen.

Zie sectie 5.2 van het protocol.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Beëindigd

(Verwachte) startdatum: 03-12-2020

Aantal proefpersonen: 10

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: AMG199

Generieke naam: AMG199

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 06-11-2019

Soort: Eerste indiening

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

Goedgekeurd WMO

Datum:	14-02-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-07-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-10-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-04-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-06-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-08-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-08-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-01-2022
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: 02-08-2022

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 12-10-2022

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 16-01-2023

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 05-02-2023

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 16-03-2023

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
Ander register	NCT04117958
EudraCT	EUCTR2019-002708-42-NL
CCMO	NL71930.056.19

Resultaten

Einddatum onderzoek: 03-03-2023

Datum resultaten gemeld: 17-01-2024

Samenvatting resultaten

Trial ended prematurely

Datum eerste publicatie onderzoek

01-12-2023