

Een fase Ia/Ib, open label, multicenter, dosis-escalatie onderzoek ter evaluatie van de veiligheid, farmacokinetica en activiteit van R07502175 als enkel middel en in combinatie met atezolizumab in patiënten met lokaal geavanceerde of metastatische solide tumoren te evalueren.

Gepubliceerd: 20-03-2024 Laatste bijgewerkt: 07-04-2024

Deze studie is een first-in-human, fase Ia/Ib, open-label, multicenter, dosis-escalatieonderzoek om veiligheid, verdraagbaarheid, farmacokinetiek, farmacodynamiek, immunogeniciteit en voorlopige antitumoractiviteit van R07502175 als een enkelvoudig...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON56657

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

GO43860 Studie - IVDR

Aandoening

- Overige aandoening
- Metastasen

Synoniemen aandoening

Een solide tumor/kanker is een abnormale weefselmassa die ontstaat uit: ongecontroleerde groei van cellen en blijft lokaal groeien of verspreidt zich naar andere delen van het lichaam (metastatisch).

Aandoening

Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Genentech Inc. c/o F. Hoffmann-La Roche Ltd

Overige ondersteuning: uthorized staff from the central lab.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Atezolizumab, Gemetastaseerde solide tumoren, Lokaal geavanceerde solide tumoren, RO7502175

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Veiligheidsdoelstelling:

Het veiligheidsdoel van deze studie is om de veiligheid van RO7502175 te

evalueren wanneer het als monotherapie (fase Ia) of in

combinatie met atezolizumab (fase Ib) wordt toegediend, inclusief

karacterisering van dosisbeperkende toxiciteiten (DLT's), op basis

van de volgende eindpunten:

- Incidentie en aard van DLT's
- Incidentie en ernst van bijwerkingen, waarbij de ernst is bepaald volgens de

National Cancer Institute Common Terminology

Criteria for Adverse Events, versie 5.0

- Verandering van baseline in gerichte vitale functies

- Verandering ten opzichte van baseline in gerichte klinische laboratoriumtestresultaten

- Verandering van baseline in ECG-parameters

Secundaire uitkomstmaten

Farmacokinetische doelstellingen:

De farmacokinetische (PK) doelstelling van deze studie is het karakteriseren van het RO7502175 PK-profiel bij toediening als monotherapie (Fase Ia) of in combinatie met atezolizumab (Fase Ib) op basis van het volgende eindpunt:

- Serumconcentratie van RO7502175 op gespecificeerde tijdstippen

Activiteitsdoelstellingen:

De activiteitsdoelstelling van deze studie is om een voorlopige beoordeling te maken van de activiteit van RO7502175 bij toediening als monotherapie (Fase Ia) of in combinatie met atezolizumab (Fase Ib) op basis van de volgende eindpunten:

- Objectief responspercentage (ORR), gedefinieerd als het percentage patiënten met een volledige respons (CR) of gedeeltelijke respons (PR) bij twee opeenvolgende gelegenheden met een tussenpoos van ≥ 4 weken, zoals bepaald door de onderzoeker volgens RECIST v1.1
- Duur van de respons (DOR), gedefinieerd als de tijd vanaf het eerste optreden van een gedocumenteerde objectieve respons op ziekteprogressie of overlijden door welke oorzaak dan ook (wat zich het eerst voordoet), zoals bepaald door de onderzoeker volgens RECIST v1.1
- Progressievrije overleving (PFS) na inschrijving, gedefinieerd als de tijd

vanaf inschrijving tot het eerste optreden van

ziekteprogressie of overlijden door welke oorzaak dan ook (wat zich het eerst voordoet), zoals bepaald door de onderzoeker volgens RECIST v1.1

Immunogeniciteitsdoelstellingen:

Het doel van de immunogeniciteit van dit onderzoek is om de immuunrespons op RO7502175 te evalueren wanneer het als monotherapie (fase Ia) of in combinatie met atezolizumab (fase Ib) wordt toegediend op basis van de volgende eindpunten:

- Prevalentie van ADA's tot RO7502175 bij baseline (prevalentie bij baseline)
- en incidentie van ADA's tot RO7502175 na aanvang van de onderzoeksbehandeling (incidentie na baseline)

Biomarker doelstelling:

Het verkennende doel van de biomarker voor deze studie is het identificeren en/of evalueren van biomarkers die voorspellend zijn voor de respons op RO7502175 wanneer toegediend als een enkelvoudig middel (Fase Ia) of in combinatie met atezolizumab (Fase Ib) (d.w.z. voorspellende biomarkers). bewijs van RO7502175-activiteit (d.w.z. PD-biomarkers), zijn geassocieerd met progressie naar een ernstiger ziekte-toestand (d.w.z. prognostische biomarkers), zijn geassocieerd met verworven resistentie tegen RO7502175, zijn geassocieerd met gevoeligheid voor het ontwikkelen van bijwerkingen of kunnen leiden tot verbeterde bijwerkingen monitoring of onderzoek van gebeurtenissen, of kan de kennis en het begrip van ziektebiologie en geneesmiddelveiligheid vergroten op basis van het volgende eindpunt:

- Relatie tussen biomarkers in bloed en tumorweefsel en veiligheid, PK, PD, activiteit, immunogeniciteit of andere biomarkereindpunten

Extra doelstelling:

Een extra doel van dit onderzoek is het identificeren van een aanbevolen fase

II-dosis voor RO7502175 op basis van het volgende eindpunt:

- Relatie tussen RO7502175-dosis en veiligheids-, PK-, PD-, activiteits- en immunogeniciteitseindpunten

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Huidige behandelingsopties voor solide tumormaligniteiten zijn chemotherapie, bestraling, chirurgie, gerichte therapieën en immunotherapie. Eén vorm van immunotherapie, bekend als checkpoint-inhibitie (CPI) -therapie, werkt door remmende receptoren op T-cellen te blokkeren, daardoor zouden de tumorspecifieke T-celreacties verbeteren, wat resulteert in antitumoractiviteit. CPI's, zoals PD-(L)1-remmers, hebben klinische werkzaamheid aangetoond en zijn goedgekeurd voor de behandeling van verschillende vormen van kanker (Tecentriq; Keytruda; Opdivo). Niet alle kankers reageren echter op CPI's en veel tumoren ontwikkelen zich na de eerste behandeling, wat suggereert dat aanvullende immunosuppressieve factoren, zoals regulerende T-cellen (Treg-cellen), aanwezig kunnen zijn die antitumorreacties remmen.

RO7502175 is een gedefucosyleerd gehumaniseerd IgG1-antilichaam dat zich bindt aan menselijke C-C Motive Chemokine Receptor 8 (CCR8). RO7502175 bindt aan de N-terminus van CCR8 en blokkeert de binding van CCR8 aan zijn natuurlijke ligand niet. CCR8 is een chemokinereceptor die tot expressie wordt gebracht op Treg-cellen. Treg-cellen zijn een subset van CD4+ T-cellen die immunosuppressief zijn en een sleutelrol spelen bij het voorkomen van auto-immuniteit. RO7502175 is ontworpen om bij voorkeur CCR8+ Treg-cellen in de micro-omgeving van de tumor te elimineren door antilichaamafhankelijke celgedemedieerde cytotoxiciteit (ADCC)-gedemedieerde depletie, waardoor de onderdrukking van CD8+ effector T-cellen wordt omgekeerd. RO7502175 is ontworpen om intratumorale Treg-cellen te depletieren, zodat de immuunrespons

tegen kankercellen wordt versterkt zonder autoimmunitet op te roepen.

Atezolizumab is een gehumaniseerd IgG1 monoklonaal antilichaam dat zich richt op PD-L1 en de interactie tussen PD-L1 en zijn receptoren remt. Dit zijn PD-1 en B7-1 (ook bekend als CD80), die beide functioneren als remmende receptoren die tot expressie worden gebracht op T-cellen. Er is aangetoond dat atezolizumab PD-L1 binding blokkeert, waardoor de tumorspecifieke T-celresponsen verbeteren, wat resulteert in een verbeterde antitumoractiviteit. Atezolizumab heeft een minimale binding aan Fc-receptoren, waardoor de detecteerbare Fc-effectorfunctie en de bijbehorende antilichaamgemedieerde klaring van geactiveerde CD8+-effector-T-cellen wordt geëlimineerd. Atezolizumab is door sommige gezondheidsautoriteiten goedgekeurd voor de behandeling van urotheelcarcinoom (UC), NSCLC, kleincellige longkanker, triple-negatieve borstkanker (TNBC), hepatocellulair carcinoom (HCC) en melanoom.

Er zijn combinatietherapieën nodig die resistentie tegen anti-PD-L1/PD-1-therapieën aanpakken. Aangenomen wordt dat Treg-cellen bijdragen aan de weerstand van tumoren tegen kankerimmunotherapie, en selectieve depletie van Treg-cellen kan mogelijk een mechanisme bieden om deze resistentie te overwinnen. Door de targeting van CCR8 is RO7502175 ontworpen om specifiek intratumorale Treg-cellen te vernietigen, met als doel de immuunrespons van de gastheer tegen kankercellen te versterken zonder significante auto-immunitet op te roepen.

Meer informatie is te vinden in paragraaf 1 van het onderzoeksprotocol.

Doel van het onderzoek

Deze studie is een first-in-human, fase Ia/Ib, open-label, multicenter, dosis-escalatieonderzoek om veiligheid, verdraagbaarheid, farmacokinetiek, farmacodynamiek, immunogeniciteit en voorlopige antitumoractiviteit van RO7502175 als een enkelvoudig middel (Fase Ia) of in combinatie met het anti-PD-L1-antilichaam, atezolizumab (Fase Ib), en om een aanbevolen fase 2-dosis voor RO7502175 te identificeren in patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde solide tumoren.

Onderzoekopzet

wel het fase Ia- als het Ib-gedeelte van het onderzoek bestaat uit een screeningperiode, een behandelingsperiode, een follow-upperiode en een follow-up op overleving. In elke fase worden patiënten in twee fasen opgenomen: een dosis-escalatiefase en een expansiefase.

In de escalatiefasen wordt de maximaal getolereerde dosis (MTD) of maximaal toegediende dosis (MAD) van R07502175 als monotherapie (fase Ia) of in combinatie met atezolizumab (fase Ib) bepaald. In de expansiefasen zullen patiënten worden behandeld met of onder de maximaal getolereerde dosis (MTD) of maximaal toegediende dosis (MAD) van R07502175 als monotherapie (fase Ia) of in combinatie met atezolizumab (fase Ib).

Patiënten in het fase Ia-gedeelte van het onderzoek mogen overstappen naar het fase Ib-gedeelte en worden behandeld met R07502175 in combinatie met atezolizumab, op voorwaarde dat ze voldoen aan de criteria voor cross-over.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De onderzoeksgeneesmiddelen voor deze studie zijn R07502175 (fase Ia en Ib) en atezolizumab (alleen fase Ib). R07502175 zal worden toegediend op dag 1 van elke cyclus van 21 dagen door middel van IV-infusie in de fase Ia- en fase Ib-gedeelten van deze studie. De startdosering van R07502175 is 2 mg. Atezolizumab (Fase Ib) zal worden toegediend via een intraveneus infuus in een vaste dosis van 1200 mg op dag 1 van elke cyclus van 21 dagen in combinatie met R07502175. Atezolizumab wordt toegediend na R07502175 en de daaropvolgende observatieperiode.

Inschatting van belasting en risico

Omdat dit een eerste studie bij mensen is van R07502175, zijn de klinische voordelen en risico's onbekend. De beschikbare niet klinische gegevens die de antitumoreffecten van antiCCR8 als enkelvoudig middel en de synergetische antitumoreffecten in combinatie met antiPD-L1 aantonen, bieden echter een sterke reden voor het evalueren van R07502175 bij kankerpatiënten.

Algemene risico's

- Infusion-Related Reactions (IRR) gericht tegen ingebrachte recombinant antistoffen. Van R07502175 wordt verwacht dat er weinig kans is op cytokine release syndroom. Deze antistof bindt aan CCR8 buiten de ligand binding site (remt de functie van CCR8 niet)
- Immunogeniciteit - er kunnen zich ADAs (anti-drug antibodies) ontwikkelen die de veiligheid van het middel kunnen beïnvloeden door allergisch reactie en immune complex-gemedieerde ziekte.
- Immune-mediated adverse events (irAEs) kunnen betrekking hebben op vrijwel alle orgaansystemen

Risico's gerelateerd aan behandeling met atezolizumab zijn grotendeels reeds bekend. Dit betreft onder andere: huiduitslag, griepachtige verschijnselen, endocrinopathieën, hepatitis, transaminitis, pneumonitis, colitis, en myasthenia gravis.

Risico's gerelateerd aan behandeling met R07502175 zijn nog grotendeels

onbekend, laat staan die welke in combinatie behandeling met atezolizumab zouden kunnen optreden.

Tregs spelen een cruciale rol in immuun-homeostase en homeostase van de huid. Een groot deel van de Tregs bevindt zich in de huid, waar ze betrokken zijn haarfollikelgeneratie, wondgenezing, en immuuntolerantie voor commensale microben. Daarom wordt verwacht dat depletie van Tregs met RO7502175 een verstoring van de homeostase van de huid kan veroorzaken met gevolgen voor haarontwikkeling, wondgenezing, en tolerantie voor het commensale huidmicrobioom.

Dermatologische toxiciteit en huiduitslag zijn geïdentificeerde risico's voor andere partiële Treg-depletiemiddelen, waaronder anti-CCR4 (mogamulizumab) en anti-CD25 (RO7296682). Huidtoxiciteit werd echter niet waargenomen in toxiciteitsonderzoek bij cynomolgus-ape

Risico op milde neutropenie en trombocytopenie

Contactpersonen

Publiek

Genentech Inc. c/o F. Hoffmann-La Roche Ltd

Grenzacherstrasse 124
Basel CH-4070
CH

Wetenschappelijk

Genentech Inc. c/o F. Hoffmann-La Roche Ltd

Grenzacherstrasse 124
Basel CH-4070
CH

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)

Leeftijd $\geq$ 18 jaar

- Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) prestatiestatus van 0 of 1
- Levensverwachting $\geq$ 12 weken
- Adequate hematologische en eindorgaanfunctie
- Histologisch bevestigde lokaal gevorderde, recidiverende of gemetastaseerde ongeneeslijke maligniteit van solide tumoren
- Beschikbaarheid van representatieve tumorspecimens
- Meetbare ziekte per responsbeoordelingscriteria in solide tumoren versie 1.1 (RECIST v1.1)
- Voor vrouwen in de vruchtbare leeftijd: akkoord om zich te onthouden (af te zien van heteroseksuele geslachtsgemeenschap) of anticonceptie te gebruiken, en akkoord om af te zien van het doneren van eicellen
- Voor mannen: akkoord om zich te onthouden (afzien van heteroseksuele geslachtsgemeenschap) of anticonceptie te gebruiken, en akkoord om af te zien van het doneren van sperma

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Zwanger of borstvoeding, of van plan zwanger te worden tijdens de studie of binnen 5 maanden na de laatste dosis van de studiebehandeling
- Symptomatische, onbehandelde of actief voortschrijdende metastasen van het centrale zenuwstelsel (CZS)
- Geschiedenis van leptomeningeale ziekte
- Significante cardiovasculaire ziekte binnen 3 maanden voorafgaand aan de start van de onderzoeksbehandeling
- Geschiedenis van maligniteit anders dan ziekte in studie binnen 3 jaar voorafgaand aan screening
- Alle immuungemedieerde bijwerkingen die verband houden met eerdere immunotherapie van kanker die niet volledig zijn verdwenen tot baseline
- Actief of voorgeschiedenis van auto-immuunziekte of immuundeficiëntie
- Actieve tuberculose, hepatitis B of acute of chronische actieve EBV-infectie
- Positieve test op infectie met het humaan immunodeficiëntievirus (HIV)
- Positieve hepatitis C-virus (HCV) antilichaamtest

- Bekende infectie met ernstig acuut respiratoir syndroom coronavirus 2 (SARS-CoV-2)
- Grote chirurgische ingreep of significant traumatisch letsel binnen 28 dagen voorafgaand aan de eerste infusie van het onderzoeksgeneesmiddel
- Voorafgaande allogene stamcel- of orgaantransplantatie

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving nog niet gestart

(Verwachte) startdatum: 01-03-2024

Aantal proefpersonen: 62

Type: Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Generieke naam: VENTANA PD-L1 (SP142) test en VENTANA PD-L1 (SP263) test

Registratie: Geregistreerd voor gebruik zoals toegepast in onderzoek

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 20-03-2024

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

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
ClinicalTrials.gov	NCT05581004
CCMO	NL86320.042.24