

Een open-label-, multicenter-, fase 1/2-, dosisescalatie- en dosisuitbreidingsonderzoek van SAR442720 in combinatie met andere middelen bij deelnemers met gevorderde maligniteiten

Gepubliceerd: 17-05-2022 Laatste bijgewerkt: 06-04-2024

Het primaire doel van deel 3 van deze studie is om de veiligheid, de aanbevolen fase 2-dosis (RP2D), antitumoreffect en PK van SAR442720 in combinatie met KRAS G12C-remmer adagrasib te evalueren, bij deelnemers met NSCLC met KRAS G12C-mutatiesDeel-...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Luchtwegneoplasmata
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON51317

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

TCD16210

Aandoening

- Luchtwegneoplasmata

Synoniemen aandoening

gemetastaseerd niet-kleincellige longkanker; uitgezaaide longkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Genzyme Europe BV

Overige ondersteuning: Sanofi

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: KRASG12C mutaties, NSCLC (niet-kleincellige longkanker)

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Deel 3a:

Incidentie, aard en ernst van TEAE's en SAE's volgens NCI CTCAEv5.0 voor de combinatie van SAR442720 en adagrasib.

Deel 3b:

Objectief responspercentage (ORR) gedefinieerd als het percentage deelnemers met een bevestigde volledige respons (CR) of gedeeltelijke respons (PR) bepaald door de onderzoeker, per Respons evaluatiecriteria bij solide tumoren (RECIST)

1.1

Secundaire uitkomstmaten

Deel 3 van de studie:

Duur van de respons (DOR) van SAR442720 en adagrasib bij alle deelnemers.

Overall Response Rate (ORR) van de combinatiebehandeling met SAR442720 en adagrasib, gebaseerd op RECIST v1.1

Deel 3a:

- plasmaconcentraties van SAR442720 en plasmaconcentraties van adagrasib
- ORR van SAR442720 en adagrasib bij alle deelnemers (gebaseerd op RECIST v1.1).

Deel 3b: de bepaling van

- de duur van de respons
- de incidentie van bijwerkingen
- de tijd tot respons (TTR)
- het klinisch voordeel voor de patient (Clinical Benefit Rate (CBR))
- de beheersing van de ziekte (Disease Control Rate (DCR))
- de ziekte vrije overleving (Progression free survival (PFS))

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De RAS-MAPK-route is vaak ontregeld bij menselijke kankers, meestal als gevolg van genomische veranderingen die leiden tot hyperactivatie. Deze veranderingen kunnen optreden op 3 niveaus: 1) stroomopwaarts van RAS in RTK's, 2) direct binnen mediators van de RAS-katalytische cyclus (RAS-isovormen en RAS GTPase activerende eiwitten [GAPs], zoals neurofibromin 1 [NF1]), of 3) in downstream effectorkinasen, zoals BRAF of MEK.

SAR442720 is een krachtige, selectieve en oraal biologisch beschikbare SHP2-allosterische remmer. SHP2 is een positieve upstream regulator van RAS-activering en lijkt dus een geschikt therapeutisch doelwit voor patiënten bij wie de tumoren oncogene mutaties bevatten die afhankelijk blijven van de actieve RAS-cyclus tussen GTP- en GDP-gebonden toestand. Voorbeelden hiervan zijn subsets van KRASG12, NF1 LOF mutaties, klasse 3 type mutaties in BRAF of amplificatie van wild-type KRAS.

SHP2 is ook betrokken bij signalering in T-cellen. Het bindt met PD-1 na PD-L1 stimulatie en remt T-cel activering. Daarom kan het zich richten op herstel van de SHP2 de T-celfuncties of zelfs het verbeteren hiervan. De costimulatory receptor CD-28, en tot op zekere hoogte de T-cel receptor, zijn gedefosforyleerd en de-activeren sommige kritische componenten van de interferon gamma (IFN γ) signaalcascade, defecten die zijn beschreven als een belangrijk onderdeel van resistentie tegen anti-PD1 therapie. SHP2-remming kan de werkzaamheid van PD1-remmers verhogen bij patiënten met een hoge PD-L1-expressie, maar kunnen ook patiënten met een lage PD-L1-expressie sensibiliseren voor een PD1-remmer.

SHP2 wordt tot expressie gebracht in immuuncellen en speelt een rol bij signaaltransductie stroomafwaarts van regulerende immunoreceptoren, waaronder PD-1. Preklinische studies hebben aangetoond dat SHP2 een rol speelt in

tumorimmunitet door modulatie van zowel aangeboren als adaptieve mechanismen. Ook is aangetoond dat SHP2-remming de tumorgroei verzwakt in syngenetische modellen van muistumoren die blijkbaar ongevoelig zijn voor een direct, celintrinsiek effect van SHP2-remming. Gezien de potentiële complementaire werkingsmechanismen vertegenwoordigt SAR442720 plus anti-PD-1 een rationele combinatie die werd geëvalueerd in preklinische modellen.

Preklinisch onderzoek bevestigt dat SHP2-remming geen gevoeligheid voor PD1 refractaire tumoren verleent. Bovendien suggereren voorlopige observaties van patiënten die SAR442720 als monotherapie kregen, verhoogde T-celinfiltratie en activering van het aangeboren immuunsysteem in tumoren tijdens de behandeling met SHP2i. Gezien het feit dat SHP2 een vitale rol speelt in tumorgroei en tumorimmunitet, zou een combinatie van SAR442720 met anti-PD1-therapie een veelbelovende therapeutische strategie bieden.

De TCD16210 studie bestaat uit 4 delen.

Het doel van het escalatiegedeelte (deel 1) is om de veiligheid, PK en voorlopige werkzaamheid van escalerende doses SAR442720 in combinatie met pembrolizumab te evalueren bij volwassen deelnemers met recidiverende / refractaire solide tumoren met specifieke mutaties / herschikkingen die resulteren in hyperactivatie van de RAS-MAPK-route en om de aanbevolen fase 2-dosis (RP2D) voor deze combinatie te identificeren. Deel 2 is het uitbreidingsonderzoek waarbij de antitumoractiviteit en veiligheid van SAR442720 in combinatie met pembrolizumab wordt geëvalueerd bij de eerstelijnsbehandeling van deelnemers met gevorderde NSCLC. Het doel van deel 3 (deel-3A: dosisescalatie en deel-3B: dosisuitbreiding) van deze studie is om de veiligheid, RP2D, antitumoreffect en PK van SAR442720 in combinatie met KRAS G12C-remmer adagrasib te evalueren, bij deelnemers met NSCLC met KRAS G12C-mutaties. Het doel van deel 4 van deze studie is om het effect van voedsel op de PK van SAR442720 tablet en de relatieve biologische beschikbaarheid van SAR442720 tabletformulering (test) te evalueren in vergelijking met de SAR442720 capsuleformulering (referentie), wanneer gedoseerd in combinatie met pembrolizumab aan deelnemers met gevorderde maligniteiten.

Nederland neemt alleen deel aan deel 3 van de studie waarbij SAR442720 wordt gecombineerd met adagrasib inpatiënten met KRAS 12G3 mutante NSCLC.

De reden voor het combineren van SAR442720 met adagrasib is dat de toevoeging van SAR442720 aan adagrasib antitumoractiviteit kan bevorderen door remming van de cyclus naar GTP-gebonden KRAS voor zowel mutante als wilde KRAS-soorten, waardoor theoretisch resistentie wordt voorkomen. Observaties in niet-klinische en klinische studies met RAF-remmers hebben gesuggereerd dat remming van RAS-signalering van voorbijgaande aard kan zijn als gevolg van feedback-activering. Mechanistische studies hebben aangetoond dat een dergelijke adaptieve resistentie kan worden gemedieerd door SHP2, en klinische onderzoeksobservaties hebben RTK-signalering geïmpliceerd. De combinatie van SAR442720 en adagrasib kan de antitumoractiviteit vergroten door remming van feedback-activering en bijgevolg resistentie voorkomen.

De KRAS G12C-mutatie komt vaak voor in NSCLC (14%) en effectieve gerichte therapieën voor kankers met KRAS-mutaties blijven een onvervulde medische behoefte. KRAS G12C-mutante NSCLC-patiënten lieten een variabele en submaximale

respons op KRAS G12C-remmers zien; het objectieve responspercentage (ORR) op sotorasib, een andere KRAS G12C-remmer die versneld werd goedgekeurd voor NSCLC-patiënten, was 37% en ORR tot adagrasib was 45%. Bovendien werd in het muismodel aangetoond dat behandeling met MRTX849 de tumorimmuomicro-omgeving remodelleerde en in staat was om aanhoudende volledige respons te produceren in combinatie met checkpointremmers bij immuun competente dieren, maar niet bij T-celdeficiënte muizen. Deze gegevens suggereren dat SHP2-remming in combinatie met een KRAS G12C-remmer potentieel heeft om de antitumoractiviteit te verbeteren door de receptor tyrosine kinase resistentiemechanismen te blokkeren en door bij te dragen aan immuun permissieve tumormicro-omgeving.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van deel 3 van deze studie is om de veiligheid, de aanbevolen fase 2-dosis (RP2D), antitumoreffect en PK van SAR442720 in combinatie met KRAS G12C-remmer adagrasib te evalueren, bij deelnemers met NSCLC met KRAS G12C-mutaties

Deel-3a is het dosisescalatie deel waarbij de veiligheid, de verdraagbaarheid en de aanbevolen fase 2-dosis geïdentificeerd wordt en deel-3b is de dosisuitbreiding waarbij de anti-tumor activiteit bepaald wordt.

Het secundaire doel van deel 3 in deze studie is:
in deel 3A het karakteriseren van de PK van SAR442720 met adagrasib, en de PK van adagrasib met SAR442720 om de anti-tumor effecten van SAR442720 met adagrasib in te schatten
in deel 3B het beoordelen van het veiligheidsprofiel van SAR442720 met adagrasib, om andere indicatoren van anti-tumor activiteit te beoordelen en het beoordelen van de PK van SAR442720 met adagrasib, en de PK van adagrasib met SAR442720.

Onderzoeksopzet

Een fase 1/2, open-label, multicenter, dosisescalatie en dosisuitbreidingsstudie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Dosis-escalatie deel 3A; SAR442720 en adagrasib worden oraal toegediend op een continue basis. Dosis-expansie deel 3B: De in deel 3a bevestigde dosis SAR442720 en een vaste dosis adagrasib zal continu oraal worden toegediend.

Inschatting van belasting en risico

De risico's houden verband met de bloedafname en de afgenomen tumor biopsieën en met de mogelijke bijwerkingen van de onderzoeksmiddelen.

De toegenomen belasting voor de patiënt zijn de frequentere bezoeken aan het ziekenhuis.

Contactpersonen

Publiek

Genzyme Europe BV

Paasheuvelweg 25
Amsterdam 1105 BP
NL

Wetenschappelijk

Genzyme Europe BV

Paasheuvelweg 25
Amsterdam 1105 BP
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)

- Deelnemers moeten ≥ 18 jaar oud zijn
- Deelnemers met histologisch of cytologisch bewezen diagnose van gemetastaseerd NSCLC met ten minste één eerdere behandelingslijn in een

gemetastaseerde setting.

Deelnemers moeten een KRAS G12C-mutatie hebben (getest in het lokale laboratorium)

- Minimaal 1 meetbare ziekte volgens RECIST 1.1 criteria.
- Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status 0-1
- Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten ermee instemmen om anticonceptierichtlijnen te volgen
- In staat zijn om toestemming te geven en de patienteninformatiebrief te tekenen.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Voorspelde levensverwachting ≤ 3 maanden
- Primaire centrale zenuwstelsel (CZS) tumoren
- Symptomatische of dreigende ruggenmergcompressie. Stabiele CZS ziekte toegestaan.
- Voorgeschiedenis van cerebrovasculair accident of transient ischemic attack in de afgelopen 6 maanden.
- Eerdere orgaan of hematologische transplantatie.
- Voorgeschiedenis van huidige retinale pigmentepitheelafwijking (RPED), centrale sereuze retinopathie, retinale vasculaire occlusie (RVO), neovasculaire maculaire degeneratie.
- Klinisch significante hartziekte
- Actieve, bekende of vermoedelijke auto-immuunziekte
- Voorgeschiedenis van of huidige interstitiële longziekte of pneumonitis
- Ontvangst van een vaccinatie met levend virus binnen 28 dagen, viraal vaccin dat geen levend virus bevat binnen 7 dagen na geplande start van de behandeling. Seizoensgriepvaccins die geen levend virus bevatten, zijn toegestaan.
- Bekende infectie met humaan immunodeficiëntievirus (HIV), bekende ongecontroleerde hepatitis B-infectie, actieve tuberculose of ernstige infectie die parenterale antibioticabehandeling vereist.
- Onvoldoende hematologische, lever- en nierfunctie
- Bekende tweede maligniteit
- Aantasting van de gastro-intestinale functie
- Elke onstabiele of klinisch significante gelijktijdige medische aandoening die, naar de mening van de onderzoeker, de veiligheid van een deelnemer in gevaar zou brengen, hun verwachte overleving tot het einde van de deelname aan het onderzoek zou beïnvloeden en/of van invloed zou zijn op hun vermogen om aan het protocol te voldoen.
- Voorgeschiedenis van ernstige allergische reactie op een van de onderzoeksinterventie-componenten

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Zal niet starten

Aantal proefpersonen: 5

Type: Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: nvt

Generieke naam: adagrasib

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 17-05-2022

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO

Datum: 30-06-2022

Soort: Eerste indiening

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
EudraCT	EUCTR2020-000436-22-NL
ClinicalTrials.gov	NCT04418661
CCMO	NL81060.041.22