

Een fase 1a/1b-studie om de veiligheid en verdraagbaarheid van INCB081776 bij deelnemers met gevorderde maligniteiten te evalueren

Gepubliceerd: 14-04-2022 Laatste bijgewerkt: 19-08-2024

Deze first-in-man-studie zal de veiligheid en verdraagbaarheid onderzoeken en een aanbevolen dosis INCB081776 vaststellen als monotherapie (deel 1) en vervolgens in combinatie met INCMGA00012 (deel 2) bij deelnemers met gevorderde maligniteiten....

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Diverse en niet plaatsgespecificeerde neoplasmata, benigne
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON52063

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

INCB 81776-101

Aandoening

- Diverse en niet plaatsgespecificeerde neoplasmata, benigne

Synoniemen aandoening

Geavanceerde maligniteiten

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Incyte Corporation

Overige ondersteuning: de sponsor

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: INCB081776, Veiligheid, Verdraagzaamheid, Vergeevorderde solide tumoren

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Frequentie, duur en ernst van AE's en evaluatie van DLT's door middel van lichamelijk onderzoek, door evaluatie van veranderingen in vitale functies en ECG's, en door evaluaties van bloed- en urinemonsters in klinische laboratoria.

Identificatie van de RDE voor INCB081776 alleen of in combinatie met

INCMGA00012

Secundaire uitkomstmaten

Bepaling van de PK van INCB081776 inclusief C_{max}, T_{max}, C_{min}, AUC_{0-t}, C*, AUC*, t*, *z, CL/F en Vz/F.

- PKPD correlatie.
- Objectieve respons, gedefinieerd als het percentage deelnemers met CR of PR volgens RECIST v1.1.
- Ziektebeheersingspercentage, gedefinieerd als het percentage deelnemers met CR, PR of SD volgens RECIST v1.1.
- Duur van respons: gedefinieerd als de tijd vanaf de vroegste datum van ziekterespons tot de vroegste datum van ziekteprogressie volgens RECIST v1.1 of overlijden door welke oorzaak dan ook, indien deze eerder optreedt dan progressie.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Receptor tyrosinekinase, zoals AXL en MER, zijn celoppervlakte-eiwitten die signalen van de extracellulaire omgeving naar het cel cytoplasma en de celkern overbrengen om cellulaire gebeurtenissen zoals overleving, groei, proliferatie, differentiatie, adhesie en migratie te reguleren. AXL draagt **bij aan verschillende fundamentele mechanismen van maligniteiten door de migratie en invasie van kankercellen te bevorderen, de angiogenese van tumoren te verbeteren en de overleving en tumorgroei van kankercellen te vergemakkelijken. Ook translocaties van TMEM87B-MER en constitutieve activering van MER spelen een rol bij meerdere maligniteiten, waaronder triple negatieve borstkanker, longkanker, eierstokkanker, blaaskanker en baarmoederhalskanker. INCB081776 is een oraal toegediende, krachtige en selectieve remmer van AXL- en MER-kinasen.

Doel van het onderzoek

Deze first-in-man-studie zal de veiligheid en verdraagbaarheid onderzoeken en een aanbevolen dosis INCB081776 vaststellen als monotherapie (deel 1) en vervolgens in combinatie met INCMGA00012 (deel 2) bij deelnemers met gevorderde maligniteiten. Tijdens deel 1 is het primaire doel het vaststellen van een veilige en aanvaardbare dosis voor een enkelvoudig middel voor verder onderzoek. Na identificatie van aanvaardbare dosis(en) van INCB081776 als monotherapie, zullen deelnemers met solide tumoren vervolgens worden opgenomen in deel 2 van de studie om de veiligheid en verdraagbaarheid van INCB081776 in combinatie met INCMGA00012 te evalueren en om de aanbevolen dosis voor expansie van INCB081776 vast te stellen in combinatie met INCMGA00012.

Onderzoeksopzet

Dit is een Fase 1a/1b, open-label studie om zowel INCB081776 als INCB081776 in combinatie met INCMGA00012 te onderzoeken bij deelnemers met gevorderde maligniteiten. Het onderzoek bestaat uit 2 delen.

Deel 1: Single-agent INCB081776

Het onderzoek begint met deel 1A. Aanvankelijk zullen 3 deelnemers op het startdosisniveau een enkele dosis INCB081776 ontvangen, gevolgd door een getimed PK-beoordeling om de blootstelling te bevestigen ongeveer 1 week voordat de continue toediening wordt gestart. Een dosisbepalingsfase met enkelvoudig middel INCB081776 met behulp van een 3 + 3 + 3 ontwerp zal worden uitgevoerd om de veiligheid en verdraagbaarheid te beoordelen en om RDE('s) van INCB081776 te identificeren bij deelnemers met gevorderde solide tumoren. Na selectie van RDE('s) in deel 1A, zal deel 1B worden gestart. Deel 1B omvat 4 onafhankelijke tumorspecifieke (melanoom, NSCLC, SCCHN en wekedelensarcoom) dosisexpansiecohorten van ongeveer 12 deelnemers elk om de veiligheid, verdraagbaarheid, werkzaamheid en farmacodynamische effecten van de RDE('s) van INCB081776.

Deel 2 zal deel 2A en deel 2B omvatten. Deel 2A is een dosisbepalingsfase, die

zal worden uitgevoerd met behulp van een 3 + 3 + 3 ontwerp om de veiligheid en verdraagbaarheid van INCB081776 in combinatie met INCMGA00012 te beoordelen bij deelnemers met gevorderde solide tumoren. Deel 2B is een dosisuitbreiding om de veiligheid, verdraagbaarheid, werkzaamheid en farmacodynamische effecten bij de RDE('s) van INCB081776 in combinatie met INCMGA00012 bepaald in Deel 2A.

Onderzoeksproduct en/of interventie

- Deel 1: Single-agent INCB081776 - Deel 2: Combinatie INCB081776 + INCMGA00012

Inschatting van belasting en risico

Door deel te nemen aan het onderzoek helpt de deelnemer onderzoekers om meer inzicht te krijgen in de behandeling van gevorderde maligniteiten.

Het risico op bijwerkingen is naar verwachting klein bij patiënten en zal zorgvuldig worden gecontroleerd.

Daarom blijft het algemene baten-risicoprofiel van deze studie gunstig

Contactpersonen

Publiek

Incyte Corporation

Augustine Cut-Off 1801
Wilmington DE 19803
US

Wetenschappelijk

Incyte Corporation

Augustine Cut-Off 1801
Wilmington DE 19803
US

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. De deelnemer moet ≥ 18 jaar oud zijn op het moment van ondertekening van de ICF.
2. De deelnemer (of wettelijk aanvaardbare vertegenwoordiger indien van toepassing) geeft schriftelijke geïnformeerde toestemming voor het onderzoek.
3. De Deelnemer moet bereid en in staat zijn om te voldoen aan en te voldoen aan alle protocolvereisten, inclusief alle geplande bezoeken, protocolprocedures en de mogelijkheid om orale capsules door te slikken.
4. Deel 1A, 1B, 2A en 2B: histologisch of cytologisch bewijs van een solide neoplasma voor waarvoor geen standaardtherapie beschikbaar is, of die ondanks standaardtherapie is gevorderd of zijn intolerant voor standaardtherapie, waaronder mogelijk chemotherapie, gerichte therapie, biologische therapie en immunotherapie, inclusief de cohortspecifieke vereisten hieronder beschreven:
 - Meetbare laesies volgens RECIST v1.1 die worden beschouwd als niet noembaar voor chirurgie of andere curatieve behandelingen of procedures, waarbij ten minste 1 doellaesie beschikbaar is voor evaluatie. Tumorlaesies die zich bevinden in een eerder bestraald gebied of in een gebied dat een andere locoregionale therapie heeft ondergaan, worden als meetbaar beschouwd als progressie in de laesie is aangetoond.
 - Alleen deel 1A en deel 2A:
 - * Histologisch bevestigde gevorderde en/of gemetastaseerde solide tumoren die als in-operabel beschouwd worden en kunnen het volgende omvatten, maar is niet beperkt tot:
tumortypes: maag- of GEJ (gastro-oesofageale junctie)-adenocarcinoom, hepatocellulair carcinoom (HCC), melanoom, niet klein-cellig long kanker (NSCLC), renaal cel carcinoom (RCC), wekdelensarcoom, plaveiselcelcarcinoom van het hoofd en de nek (SCCHN) (recidiverend of gemetastaseerd), TNBC of urotheel carcinoom. Daarnaast zijn MSI-H-tumoren in dit deel opgenomen.
 - Alleen deel 1B en 2B:
 - * Cohort 1: gevorderd of gemetastaseerd melanoom
 - * Moet de beschikbare SOC hebben gekregen, inclusief maar niet beperkt tot 1 eerdere PD-1/L1-bevattende behandeling (als enkelvoudig middel of in combinatie), minimaal 2 doses van het anti-PD-1/L1-middel hebben gekregen en

ervaren PD tijdens of na de behandeling.

- * Bekende BRAF-status (V600e en V600k).

- * Oculair melanoom is uitgesloten.

- * Cohort 2: gevorderd of gemetastaseerd NSCLC

- * Moet de beschikbare SOC hebben gekregen, inclusief maar niet beperkt tot 1 eerdere PD-1/L1-bevattende behandeling (als enkelvoudig middel of in combinatie), minimaal 2 doses van het anti-PD-1/L1-middel hebben gekregen en ervaren PD tijdens of na de behandeling.

- * Deelnemers met tumoren met bekende drivermutaties (EGFR, ALK, ROS1, BRAF) die eerder zijn behandeld met geschikte gerichte middelen, mogen zich inschrijven.

- * Bekende PD-L1-expressiestatus en/of TPS

- * Cohort 3: terugkerende of gemetastaseerde SCCHN

- * Moet de beschikbare SOC hebben gekregen, inclusief maar niet beperkt tot 1 eerdere PD-1/L1-bevattende behandeling (als enkelvoudig middel of in combinatie), minimaal 2 doses van het anti-PD-1/L1-middel hebben gekregen en ervaren PD tijdens of na de behandeling.

- * Bekende PD-L1-expressiestatus en/of TPS

- * Carcinoom van de nasopharynx, schildklier, speekselklier of niet-squameuze histologieën zijn uitgesloten.

- * Cohort 4: gevorderd of gemetastaseerd wekedelensarcoom

- * Moet beschikbare SOC hebben ontvangen

- * Subtypes die in aanmerking komen zijn leiomyosarcoom, slecht gedifferentieerd/gedifferentieerd liposarcoom, hooggradig pleomorf ongedifferentieerd sarcoom/MFH, myxofibrosarcoom, kwaadaardige perifere zenuwschedetumor, epithelioïde sarcoom, clear cell sarcoom, synoviaal sarcoom, rhabdomyosarcoma, fibrosarcoma en angiosarcoma.

- * Mag geen eerdere anti-PD-1/L1 gerichte behandeling hebben gekregen.

5. Deel 1B en Deel 2B: Alle deelnemers die zijn ingeschreven voor deel 1B of deel 2B moeten bereid zijn om een nieuwe baseline tumorbiopsie en een on-study biopsie te bieden tussen cyclus 2 dag 1 en cyclus 3 Dag 1.

ECOG-prestatiestatusscore van 0 of 1.

6. Bereidheid om zwangerschap of het verwekken van kinderen te vermijden

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Deelnemers die krachtige remmers of stimulators van CYP3A4 krijgen.

2. Deelnemers met maculaire degeneratie, proliferatieve diabetische retinopathie of diabetes

retinopathie met macula-oedeem, retinale veneuze occlusies, uveïtis, centrale sereuze retinopathie, leukemische retinopathie, erfelijke retinale degeneraties, bekende familiegeschiedenis van erfelijke retinale degeneraties en deelnemers met een risico op geslotenhoekglaucoom door pupilverwijding komen niet in aanmerking. Deelnemers met andere klinisch significante afwijkingen die zijn geïdentificeerd tijdens oogheelkundige screeningonderzoeken die oculaire

monitoring kunnen verstoren, komen niet in aanmerking.

3. Klinisch significante hartziekte, waaronder LVEF < 40%, onstabiele angina, acuut

myocardinfarct binnen 6 maanden na cyclus 1 dag 1, New York Heart Association Klasse III of IV congestief hartfalen en aritmie die therapie vereist.

4. Geschiedenis of aanwezigheid van een abnormaal ritme of patroon op het ECG dat volgens de onderzoeker mening een klinisch betekenisvolle impact zou hebben op het onderzoek.

5. Onbehandelde hersen- of CZS-metastasen of hersen- of CZS-metastasen die gevorderd zijn

6. Deelnemers die ofwel een actieve of inactieve auto-immuunziekte of -syndroom hebben

onafhankelijk van eerdere therapie of geïnduceerd door eerdere therapie met immuuncheckpointremmers waarvoor in de afgelopen 2 jaar systemische behandeling nodig was of die systemische therapie krijgen voor een auto-immuunziekte of ontstekingsziekte

7. Alleen delen 1B, 2A en 2B: deelnemers met eerder immuungerelateerd niveau 3 of hoger

AE's of enige oculaire toxiciteit bij eerdere immunotherapie.

8. Laboratoriumwaarden vallen niet binnen het door het protocol gedefinieerde bereik.

9. Deelnemers die vitamine K-antagonisten krijgen,

10. Behandeling met medicijnen tegen kanker of geneesmiddelen voor onderzoek binnen het volgende: intervallen vóór de eerste toediening van het onderzoeksgeneesmiddel:

a. Tenminste 14 dagen voor chemotherapie, gerichte therapie met kleine moleculen of bestraling

therapie. De deelnemer mag geen bestralingspneumonitis hebben gehad als gevolg van de behandeling.

b. Tenminste 28 dagen voor een eerder monoklonaal antilichaam dat wordt gebruikt voor antikankertherapie.

11. Is niet hersteld tot <= graad 1 of baseline van toxische effecten van eerdere therapie (inclusief

eerdere immunotherapie) en/of complicaties van eerdere chirurgische ingrepen

12. Alleen deel 1B, 2A en 2B: Geen gebruik van systemische corticosteroïden binnen 7 dagen voor de eerste dosis studiebehandeling.

13. Ontvangst van een levend vaccin binnen 3 maanden na de eerste dosis van de onderzoeksbehandeling

14. Actieve infectie die systemische therapie vereist.

15. Bewijs van HBV- of HCV-infectie of risico op reactivering.

16. Bekende voorgeschiedenis van HIV (HIV 1/2-antilichamen).

17. Bekende overgevoeligheid of ernstige reactie op een bestanddeel van onderzoeksgeneesmiddelen of formuleringscomponenten.

18. Is zwanger of geeft borstvoeding of verwacht zwanger te worden of kinderen te verwekken binnen de verwachte duur van het onderzoek, beginnend met het screeningsbezoek tot 190 dagen erna de laatste dosis studiebehandeling.

19. Elke voorwaarde die, naar het oordeel van de onderzoeker, volledige

deelname zou belemmeren in de studie, inclusief het toedienen van de studiebehandeling en het bijwonen van de vereiste studie bezoeken; een significant risico vormen voor de deelnemer; of interfereren met de interpretatie van studie gegevens.

20. Onvermogen van de deelnemer om de ICF te begrijpen of onwil om de ICF te ondertekenen.

21. Deelnemers met bekende dysfagie, kortedarmsyndroom, gastroparese of andere aandoeningen die de inname of gastro-intestinale absorptie van toegediende geneesmiddelen beperken mondeling.

22. Bewijs van interstitiële longziekte, voorgeschiedenis van interstitiële longziekte of actieve, niet-infectieuze longontsteking.

23. Geschiedenis van orgaantransplantatie, inclusief allogene stamceltransplantatie (behalve Cohort 1C).

24. Diagnose van oculocutaan albinisme.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestart

(Verwachte) startdatum: 04-10-2022

Aantal proefpersonen: 35

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: INCB081776

Generieke naam: niet beschikbaar

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: Retifanlimab
Generieke naam: Retifanlimab

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 14-04-2022
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 25-08-2022
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 24-09-2022
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 11-10-2022
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 05-05-2023
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 17-08-2023
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 07-05-2024

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-06-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

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	EUCTR2020-004867-26-NL
ClinicalTrials.gov	NCT03522142
CCMO	NL78217.078.22