

# Een open-label-, fase 1-onderzoek in meerdere centra naar INCB123667 als monotherapie bij deelnemers met geselecteerde gevorderde solide tumoren

Gepubliceerd: 19-04-2022 Laatste bijgewerkt: 05-10-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-512822-28-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Het primaire doel van het onderzoek is het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid en het bepalen van de maximaal...

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

## Samenvatting

### ID

NL-OMON53884

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

INCB 123667-101

### Aandoening

- Diverse en niet plaatsgespecificeerde neoplasmata, benigne

### Synoniemen aandoening

Geselecteerde gevorderde solide tumoren

### Betreft onderzoek met

Mensen

## Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Incyte Corporation

**Overige ondersteuning:** Incyte Corporation

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** gevorderde solide tumoren, INCB123667, veiligheid, verdraagzaamheid

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

- Optreden van dosislimiterende toxiciteiten (DLT\*s).
- Incidentie van tijdens behandeling opkomende bijwerkingen (TEAE\*s), beoordeeld door lichamelijke onderzoeken, het beoordelen van veranderingen in vitale functies en ECG\*s, en via klinische laboratoriumbeoordelingen van bloedmonsters, het verzamelen van vitale functies; en het verzamelen van laboratoriumgegevens voor hematologie, serumchemie en urineonderzoek.
- Incidentie van TEAE\*s die leiden tot onderbreken van onderzoeksmiddel, dosisverlagingen en stopzetting van het onderzoeksmiddel als gevolg van AE\*s.

### Secundaire uitkomstmaten

- PK-parameters voor INCB123667, waaronder C<sub>max</sub>, t<sub>max</sub>, C<sub>tau</sub>, AUC, CL (of CL/F), V<sub>z</sub> (of V<sub>z</sub>/F) en t<sub>1/2</sub>, zoals passend geacht.
- Objectieve respons: gedefinieerd als het beste algehele respons van CR (Complete Respons) of PR (Partial Respons, gedeeltelijke respons), bepaald door de onderzoeker met radiografische ziektebeoordeling volgens RECIST v1.1.
- DCR: gedefinieerd als het beste algehele respons van CR, PR of stabiele ziekte (SD), bepaald door de onderzoeker met radiografische ziektebeoordeling volgens RECIST v1.1.

- DOR: tijd vanaf de vroegste datum van ziekterespons (CR of PR) tot de vroegste datum van ziekteprogressie, bepaald door de onderzoeker met radiografische ziektebeoordeling volgens RECIST v1.1, of overlijden door gelijk welke oorzaak, indien dit eerder optreedt dan progressie.

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

Cycline-afhankelijke kinasen (CDKs) zijn een familie van serine/threonine kinasen die, wanneer ze zijn gebonden aan regulerende subeenheden die bekend staan \*\*als cyclinen, volledig worden geactiveerd en zo verschillende belangrijke cellulaire processen kunnen reguleren. CDKs worden gewoonlijk gegroepeerd in 2 categorieën: CDKs die de voortgang van de celcyclus direct bevorderen, waaronder CDK1, 2, 4 en 6, en CDKs die gentranscriptie reguleren, zoals CDK7 en CDK9. CDK1/cycline B, CDK2/cycline E, CDK4/cycline D, en CDK6/cycline D zijn essentiële regulatoren bij het beheersen van de voortgang van de celcyclus. De CDK2-route kan tumorigenese beïnvloeden via meerdere mechanismen, waaronder celcyclusregulatie via opregulatie van CCNE (het regulerende cycline voor CDK2) en inactivering van CDK2-endogene remmers, zoals p27, die respectievelijk binden aan het CDK2/cycline E-complex en de activiteit ervan onderdrukken; celdifferentiatie; celveroudering; en celapoptose. Het remmen van CDK2 kan effectief zijn bij een breed scala van menselijke kankers waarbij CDK2 is geactiveerd als gevolg van overexpressie van cycline E1 of CCNE1-amplificatie. INCB123667 is een selectieve remmer van CDK2 en wordt voorgesteld voor de behandeling van gevorderde of gemetastaseerde maligniteiten.

### Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-512822-28-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Het primaire doel van het onderzoek is het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid en het bepalen van de maximaal getolereerde dosis (MTD) en aanbevolen dosisescalaties (RDE\*s) van INCB123667 als monotherapie bij deelnemers met geselecteerde gevorderde of gemetastaseerde solide tumoren. Het secundaire doel is het beoordelen van de farmacokinetiek (PK) van INCB123667 als monotherapie bij deelnemers met geselecteerde gevorderde of gemetastaseerde solide tumoren en het bepalen van de voorlopige werkzaamheid van INCB123667 als monotherapie in termen van objectief responspercentage

(ORR), ziektecontrolepercentage (DCR) en duur van respons (DOR) bij deelnemers met geselecteerde gevorderde of gemetastaseerde solide tumoren.

## Onderzoeksopzet

Dit is een open-label klinisch fase 1-onderzoek met dosisverhoging en dosisuitbreiding in meerdere centra naar de veiligheid, verdraagbaarheid, PK-profiel, farmacodynamiek en voorlopige werkzaamheid van INCB123667 wanneer het wordt toegediend als monotherapie bij deelnemers met geselecteerde gevorderde of gemetastaseerde solide tumoren.

Deel 1a zal bestaan uit dosisverhoging met behulp van een statistische hybride opzet, en de aanvangsdosis van INCB123667 bedraagt 50 mg eenmaal daags (qd), toegediend in 28-daagse continue behandelingscycli.

Op elk dosisniveau wordt 1 deelnemer geobserveerd gedurende  $\geq 24$  uur na toediening van het onderzoeksmiddel en voordat daaropvolgende deelnemers met de behandeling met het onderzoeksmiddel beginnen. Per periode van 24 uur zullen niet meer dan 2 deelnemers per dosisniveau beginnen met de behandeling met het onderzoeksmiddel.

Deel 1b zal bestaan uit dosisuitbreiding om de veiligheid, verdraagbaarheid, PK, farmacodynamiek en voorlopige antitumoractiviteit van INCB123667 als monotherapie, toegediend bij de RDE(\*s) gedefinieerd in deel 1a, beter te karakteriseren bij totaal ongeveer 210 deelnemers. In het geval dat meer dan 1 RDE wordt gebruikt binnen een bepaalde ziektegroep, worden deelnemers willekeurig toegewezen aan de RDE(\*s) binnen de geselecteerde ziektegroep.

Deelnemers in deel 1b worden beperkt tot patiënten met gedocumenteerde CCNE1-amplificatie (bepaald door een gekwalificeerd lokaal laboratorium) of met cycline E1-overexpressie (centraal bepaald door een centraal laboratorium van de sponsor met behulp van een CLIA-test) en met gynaecologische tumoren (ziektegroepen 1 en 2: epitheliaal ovarium-/eileider-/primair peritoneaal carcinoom of heldercellig ovariumcarcinoom, of endometriumadenocarcinoom, uterine carcinosarcoom, of uterine papillair sereus carcinoom), gastro-intestinale tumoren (ziektegroep 3: maag, GEJ en oesofageale adenocarcinomen), borstkanker (ziektegroepen 4 en 5: deelnemers met triple-negatieve borstkanker of met HR-positieve/HER2-negatieve borstkanker die ziekteprogressie hebben gehad bij of intolerant waren voor een CDK4/6-remmer), of andere tumorindicaties bij deelnemers die ziekteprogressie hebben gehad bij eerdere standaardbehandeling of die niet konden verdragen of die niet in aanmerking komen voor standaardbehandeling, of voor wie geen beschikbare behandeling/therapie is om het ziekteresultaat te verbeteren (ziektegroep 6). Voor deelnemers in deel 1b die worden ingeschreven op basis van lokale documentatie van CCNE1-amplificatie, worden na inschrijving bevestigende testen uitgevoerd via het centraal laboratorium van de sponsor.

## Onderzoeksproduct en/of interventie

Single-agent INCB123667

## **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 of gemetastaseerde solide tumoren.

Het risico op bijwerkingen is naar verwachting klein (of omkeerbaar) bij patiënten en zal zorgvuldig worden gecontroleerd. Gezien de ernst van het ziektebeeld 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. In staat zijn om een schriftelijk ICF voor het onderzoek te begrijpen en bereid zijn om dit te ondertekenen.
2. Volwassenen van 18 jaar op het moment van ondertekening van het ICF. In Frankrijk, volwassen mannelijke of vrouwelijke deelnemers (leeftijd tenminste 18 jaar en tot 99 jaar).
3. Bereid en in staat om zich te houden aan en te voldoen aan alle vereisten van het protocol, waaronder alle geplande bezoeken en protocolprocedures.
4. Levensverwachting van meer dan 12 weken.
5. ECOG-prestatiestatus score van 0 of 1.
6. Ziekteprogressie na eerdere standaardbehandeling, intolerantie voor of ongeschiktheid voor standaardbehandeling of geen beschikbare behandeling om het ziekteresultaat te verbeteren.
7. Beschikbaarheid van een gearcheveerd tumormonster bij de baseline of bereidheid om een tumorbiopsie voorafgaand aan de behandeling en tijdens de behandeling te ondergaan (kern of excisie), zoals van toepassing op het verkrijgen van het monster.

### Opmerking:

- Voor deelnemers aan deel 1a en deel 1b: Vers biopt vóór de behandeling (binnen de screening/pre-screening periode) of gearcheveerd weefsel (verzameld binnen 2 jaar voorafgaand aan C1D1) is vereist zoals beschreven in het protocol en in de laboratoriumhandleiding.

- Alleen voor deelnemers in deel 1b: Er moeten ten minste 5 deelnemers per ziektegroep een tumorbiopsie tijdens de behandeling afstaan tijdens de derde/vierde week van de behandeling met het onderzoeksmiddel (om gepaarde biopten te verkrijgen).

### 8. Diagnoses als volgt:

a. Voor deelnemers in deel 1a (dosisverhoging): Histologisch of cytologisch bevestigde gevorderde of gemetastaseerde solide tumoren. Gedocumenteerde CCNE1-amplificatie van een gekwalificeerde lokale laboratoriumtest heeft de voorkeur, maar is niet verplicht.

b. Voor deelnemers aan deel 1b (dosisuitbreiding): Tumorweefsel met CCNE1-amplificatie, bepaald door een gekwalificeerd lokaal laboratorium of centrale bevestiging van cycline E1-overexpressie, als volgt (dit geldt niet voor deelnemers in ziektegroep 5):

- \* Deelnemers met documentatie van CCNE1-amplificatie verkregen van een gekwalificeerd lokaal laboratorium worden ingeschreven zonder centrale prescreening van cycline E1-overexpressie, maar moeten nog steeds een tumorweefselmonster (vers monster of gearcheveerd weefsel) afstaan voor retrospectieve centrale beoordeling van cycline E1-overexpressie.

- \* Deelnemers zonder documentatie van CCNE1-amplificatie verkregen van een gekwalificeerd lokaal laboratorium zullen een tumorweefselmonster afstaan (een vers monster als gearcheveerd weefsel binnen 2 jaar voorafgaand aan C1D1 niet beschikbaar is) voor prospectieve centrale beoordeling cycline E1-overexpressie

als onderdeel van prescreening voor geschiktheid. Alleen deelnemers met cycline E1-overexpressie bevestigd in een centraal laboratorium met behulp van een CLIA-test mogen aan het onderzoek deelnemen. Deze deelnemers moeten een specifiek toestemmingsformulier voor prescreening ondertekenen voordat het prescreening tumorweefsel wordt verkregen. Er worden echter geen andere protocolbeoordelingen uitgevoerd onder de toestemming voor de prescreening.

en met een van de volgende histologisch of cytologisch bevestigde indicaties:

- Gynaecologische maligniteiten

o Ziektegroep 1 (eierstok/eileider/primaire peritoneale kanker): Deelnemers met gevorderd platinum-gebaseerd chemotherapie-refractair of -resistent epitheliaal ovarium-/eileider-/primair peritoneaal carcinoom of heldercellig ovariumcarcinoom die tot 4 eerdere systemische behandelingslijnen hebben ontvangen voor gevorderde of gemetastaseerde ziekte  
of

o Ziektegroep 2 (endometrium/baarmoederkanker): Deelnemers met gevorderd endometriumadenocarcinoom, uterien carcinosarcoom of uterien papillair sereus carcinoom die tot 3 eerdere systemische behandelingslijnen hebben ontvangen voor gevorderde of gemetastaseerde ziekte

Opmerking (van toepassing op zowel ziektegroep 1 en 2): Onderhoudsbehandeling met bevacizumab of een poly (ADP-ribose) polymeraseremmer na respons op chemotherapie wordt niet beschouwd als een afzonderlijke behandelingslijn. Onbeperkte eerdere lijnen van endocriene therapie zijn toegestaan.

\* Gastro-intestinale maligniteiten

o Ziektegroep 3 (maag, GEJ, en oesofageale adenocarcinomas): Deelnemers met gevorderde maag-, GEJ- of oesofageale adenocarcinomen die tot 3 eerdere systemische behandelingslijnen hebben ontvangen voor gevorderde of gemetastaseerde ziekte.

\* Borstkanker

o Ziektegroep 4 (triple-negatieve borstkanker): Deelnemers met lokaal recidiverende/gevorderde of gemetastaseerde triple-negatieve borstkanker die maximaal 2 eerdere chemotherapie behandelingslijnen hebben ontvangen voor gevorderde of gemetastaseerde ziekte.

o Ziektegroep 5 (HR-positieve/HER2-negatieve borstkanker na progressie of intolerantie voor behandeling met een CDK4/6-remmer): deelnemers met gevorderde HR-positieve/HER2-negatieve borstkanker die ziekteprogressie hebben gehad bij of intolerant waren voor een CDK4/6-remmer (HR+/HER2\* gedefinieerd als ER > 1% en HER2-analyse, zullen worden uitgevoerd volgens de richtlijnen van de American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists [Wolff et al 2018]). Deze deelnemers hebben geen documentatie van CCNE1-amplificatie nodig voor deelname aan de studie.

\* Andere tumorindicaties

o Ziektgroep 6 (andere tumorindicaties): Deelnemers met gevorderde solide tumoren die ziekteprogressie hebben gehad bij standaard systemische behandelingen en tot 4 eerdere systemische behandelingslijnen hebben ontvangen voor gevorderde of gemetastaseerde ziekte.

9. Meetbare laesies via CT of MRI op basis van RECIST v1.1-criteria die als niet-ontvankelijk voor chirurgie of andere curatieve behandelingen of procedures worden beschouwd.

Opmerking: plaatselijk gevorderde ziekte komt niet in aanmerking voor resectie met curatieve doelstelling of andere curatieve behandelingen of procedures.

Opmerking: tumorlaesies in een eerder bestraald gebied of in een gebied dat is onderworpen aan andere locoregionale behandeling, mogen alleen als doellaesie gekozen worden indien progressie in dergelijke laesies is aangetoond.

Opmerking: het wordt aanbevolen dat tumorlaesies die geselecteerd zijn voor biopsie niet geselecteerd worden als doellaesies.

10. Kunnen orale geneesmiddelen doorslikken en binnenhouden.

## **Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)**

1. Voorgeschiedenis van klinisch significante of ongecontroleerde hartziekte, waaronder recente (in de afgelopen 12 maanden) instabiele angina pectoris of acuut myocardinfarct, of New York Heart Association klasse III of IV hartziekte, waaronder reeds bestaande klinisch significante ventriculaire aritmie, congestief hartfalen, cardiomyopathie die niet onder controle is met medicatie, of andere klinisch significante hartziekte (d.w.z.  $\geq$  ongecontroleerde graad 3 hypertensie). Deelnemers met een pacemaker en goed gecontroleerd ritme gedurende ten minste 1 maand vóór de eerste dosis van het onderzoeksmiddel worden toegestaan.

2. Voorgeschiedenis of aanwezigheid van een afwijking op het ECG, dat naar het oordeel van de onderzoeker een klinisch betekenisvolle invloed heeft. Screening QTcF interval  $> 450$  milliseconden is uitgesloten. In het geval dat een enkele QTc  $> 450$  milliseconden is, kan de deelnemer zich inschrijven als de gemiddelde QTc voor de 3 ECG\*s  $< 450$  milliseconden is.

3. Aanwezigheid van chronische of huidige actieve infectieziekte waarvoor systemische behandeling met antibiotica, antischimmelmiddelen of antivirale middelen nodig is. Deelnemers met een acute infectie die behandeling met antibiotica, antischimmelmiddelen of antivirale middelen vereist, moeten de screening/registratie vertragen totdat de kuur met antibiotica, antischimmelmiddelen of antivirale middelen voltooid is en de infectie niet langer actief is.

4. Onbehandelde hersen- of CZS-metastasen of hersen- of CZS-metastasen die progressie hebben vertoond (bijv. bewijs van nieuwe of groter wordende hersenmetastasen of nieuwe neurologische symptomen die toe te schrijven zijn



aan hersen- of CZS-metastasen).

Opmerking: deelnemers die eerder behandelde en klinisch stabiele hersen- of CZS-metastasen hebben (zonder bewijs van progressie middels beeldvorming gedurende ten minste 4 weken vóór de eerste dosis onderzoeksmiddel en waarbij eventuele neurologische symptomen zijn teruggekeerd naar de baseline), geen bewijs hebben van nieuwe of groter wordende hersenmetastasen of CZS-oedeem en geen steroïden nodig hebben gedurende ten minste 7 dagen vóór het onderzoeksmiddel, komen in aanmerking.

5. Bekende bijkomende maligniteit die progressie vertoont of actieve behandeling vereist, of een voorgeschiedenis van andere maligniteit binnen 2 jaar na de eerste dosis onderzoeksmiddel, met uitzondering van genezen basaalcel- of plaveiselcelcarcinoom van de huid, oppervlakkige blaaskanker, intra-epitheliale neoplasma van de prostaat, carcinoom in situ van de cervix of andere niet-invasieve of indolente maligniteit, of kanker waarvan de deelnemer > 1 jaar ziektevrij is geweest na behandeling met curatieve doelstelling.

6. Deelnemers met laboratoriumwaarden bij de screening zoals gedefinieerd in het protocol.

7. Belangrijke gelijktijdige, ongecontroleerde medische aandoening, inclusief maar niet beperkt tot het volgende:

a. Lever

\* Bekende voorgeschiedenis van geneesmiddelgeïnduceerde leverbeschadiging, alcoholische leverziekte, niet-alcoholische steatohepatitis, primaire biliaire cirrose, aanhoudende extrahepatische obstructie veroorzaakt door stenen, levercirrose of portale hypertensie.

b. Gastro-intestinaal

\* Belangrijke gastro-intestinale aandoening die de absorptie, het metabolisme of de uitscheiding van het onderzoeksmiddel kan verstoren, waaronder gastrectomie, gedeeltelijke gastrectomie of de aanwezigheid van een ontluchtende maagsonde die de absorptie van het onderzoeksmiddel kan verstoren.

\* Recente ( $\leq 3$  maanden) voorgeschiedenis of huidige gedeeltelijke of volledige darmobstructie, tenzij gecorrigeerd door een operatie.

\* Een gelijktijdige aandoening van het bovenste deel van het maag-darmkanaal waardoor toediening van orale medicatie onmogelijk is.

8. Is niet hersteld tot  $\leq$  graad 1 van toxische effecten van eerdere behandeling en/of complicaties van eerdere chirurgische interventie vóór het begin van het onderzoeksmiddel.

Opmerking: deelnemers met stabiele chronische aandoeningen ( $\leq$  graad 2) die naar verwachting niet zullen verdwijnen (zoals neuropathie, hypothyreoïdie en alopecia) zijn uitzonderingen en kunnen worden ingeschreven.

9. Eerdere behandeling met een CDK2-remmer.

10. Elke verandering in endocriene behandeling binnen 5 halfwaardetijden of 28 dagen (afhankelijk van wat korter is) vóór de eerste dosis onderzoeksmiddel.

Elke toediening van beoogde therapie, antilichaam of hypomethylerend middel om de ziekte van de deelnemer te behandelen binnen 5 halfwaardetijden of 28 dagen (afhankelijk van wat korter is) vóór de eerste dosis onderzoeksmiddel.

# Onderzoeksopzet

## Opzet

**Type:** Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

## Deelname

Nederland

Status: Werving gestart

(Verwachte) startdatum: 27-10-2022

Aantal proefpersonen: 15

Type: Werkelijke startdatum

## In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: INCB123667

Generieke naam: niet beschikbaar

## Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 19-04-2022

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 08-07-2022

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 29-07-2022

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-08-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-02-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-04-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-12-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-02-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-03-2024
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

<b>Register</b>	<b>ID</b>
CTIS	CTIS2024-512822-28-00
EudraCT	EUCTR2021-005357-91-NL
ClinicalTrials.gov	NCT05238922
CCMO	NL80935.078.22