

Metastatic MelanomaCarcinoma Pulmonar No MicrocíticoTumores SólidosCarcinoma de células escamosas de esófagoCáncer de pulmón de células no pequeñas

NP41300 Estudio clínico para averiguar qué tan seguras son y que tan bien funcionan diferentes dosis de RO7247669 en personas con tumores sólidos que han crecido o se han propagado y cómo el cuerpo procesa RO7247669

Estudio abierto, multicéntrico, de aumento escalonado de la dosis, de fase 1 para evaluar la seguridad/tolerabilidad, la farmacocinética, la farmacodinámica y la actividad antitumoral preliminar de RO7247669, un anticuerpo biespecífico contra PD1-LAG3, en pacientes con tumores sólidos avanzados y/o metastásicos

Trial Status
Activo, no admitiendo

Trial Runs In
9 Countries

Trial Identifier
NCT04140500 2019-000779-18
NP41300

La información se obtuvo directamente de sitios web de registros públicos, como ClinicalTrials.gov, EuClinicalTrials.eu, ISRCTN.com, etc., y no se ha editado.

Official Title:

Estudio abierto, multicéntrico, de aumento escalonado de la dosis, de fase 1 para evaluar la seguridad/tolerabilidad, la farmacocinética, la farmacodinámica y la actividad antitumoral preliminar de RO7247669, un anticuerpo biespecífico contra PD1-LAG3, en pacientes con tumores sólidos avanzados y/o metastásicos

Trial Summary:

Se trata de un estudio de fase I, multicéntrico, sin enmascaramiento, de dosis múltiples ascendentes (MAD), el primero en seres humanos, de RO7247669, un anticuerpo biespecífico anti-PD-1 (muerte programada 1) y LAG-3 (gen de activación de linfocitos 3), para participantes con tumores sólidos avanzados o metastásicos. Este estudio tiene como objetivo establecer la dosis máxima tolerada (DMT) y/o definir la dosis recomendada para la fase 2 (DRF2) en función del perfil de seguridad, tolerabilidad, farmacocinética (FC) y/o farmacodinámica (PD) de RO7247669, y evaluar la actividad antitumoral preliminar en participantes con tumores sólidos. Se planea una parte de expansión del estudio para inscribir cohortes específicas del tumor para evaluar la actividad antitumoral de la MTD y/o la RP2D de RO7247669 y para confirmar la seguridad y la tolerabilidad en participantes con tipos de tumores seleccionados.

Hoffmann-La Roche
Sponsor

Fase 1/Fase 2
Phase

Eligibility Criteria:

Gender	Age	Healthy Volunteers
All	#18 Years	No

1. ¿Por qué es necesario el estudio clínico NP41300?

Los tumores sólidos son células cancerosas que crecen en los sistemas de órganos de cualquier parte del cuerpo. El tratamiento estándar incluye cirugía, quimioterapia, radioterapia y medicamentos que ayudan al sistema de defensa del cuerpo a combatir el cáncer (conocidos como “inmunoterapia”), como anti-PD-L1 o anti-PD-1. Por lo general, PD-L1/PD-1 ayudan al sistema de defensa a reconocer las células sanas para evitar que el cuerpo se ataque a sí mismo. Pero las células cancerosas con PD-L1 en la superficie (conocidas como células “PD-L1 positivas”) pueden “escondersse” de las células del sistema de defensa que eliminan el cáncer. Los tratamientos anti-PD-L1/PD-1 bloquean este proceso y ayudan al sistema de defensa a “ver” y destruir las células cancerosas. Sin embargo, el tratamiento no funciona para cualquiera o deja de funcionar al cabo de un tiempo, por lo que se necesitan nuevas combinaciones de inmunoterapia. RO7247669 es un tipo de inmunoterapia anti-PD-1. Bloquea la actividad de PD-1 y de otro elemento que las células cancerosas pueden utilizar para esconderse del sistema de defensa denominado “LAG-3”. Al bloquear PD-1 y LAG-3 al mismo tiempo, los investigadores esperan que RO7247669 pueda funcionar cuando otros tratamientos no lo hacen. RO7247669 es un medicamento experimental, lo que significa que no está aprobado por las autoridades de salud como tratamiento para tumores sólidos. En este estudio clínico es la primera vez que se administrará RO7247669 a personas. Este estudio clínico tiene por objetivo averiguar la dosis más alta y segura de RO7247669 que puede administrarse y conocer los efectos secundarios de RO7247669 a diferentes dosis y los efectos en el cuerpo.

2. ¿Cómo funciona el estudio clínico NP41300?

Este estudio clínico está reclutando a personas con un tumor sólido que requiere tratamiento.

Pueden participar las personas con tumores sólidos que han crecido (conocidos como “avanzados”) o se han propagado por el cuerpo (conocidos como “metastásicos”). El estudio consta de 2 partes. En la parte A se estudiarán los efectos de dosis cada vez más altas de RO7247669 para seleccionar la mejor dosis y régimen de administración (cada 2 o 3 semanas) para su evaluación en la parte B. En la parte B se estudiará el efecto de RO7247669 en determinados tipos de cáncer. Las personas que participen en este estudio clínico (participantes) recibirán el tratamiento del estudio clínico RO7247669

durante hasta 2 años o más si el tratamiento les está beneficiando, lo que se conoce como “tratamiento extendido”. El médico del estudio clínico los verá periódicamente a lo largo del estudio. Estas visitas a la clínica incluirán el tratamiento, comprobaciones para ver cómo responde el participante al tratamiento y cualquier efecto secundario que pueda tener. Se pedirá a los participantes que acudan a una visita de seguimiento en la clínica 3 meses después de su última dosis de RO7247669 y se contactará con ellos cada 3 meses a partir de entonces para comprobar su estado de salud. El tiempo total de participación en el estudio clínico será de alrededor de 2 años y 4 meses o de alrededor de 4 años para los participantes que reciban el tratamiento extendido. Los participantes pueden detener el tratamiento del estudio y abandonar el estudio clínico en cualquier momento.

3. ¿Cuáles son los principales puntos de medición del estudio clínico NP41300?

Los principales puntos de medición del estudio clínico (los principales resultados que se miden para ver si el medicamento ha funcionado) son:

- El número, tipo y seriedad de cualquier efecto secundario a diferentes dosis
- El número de personas con tumores más pequeños después del tratamiento (“respuesta objetiva”) y con tumores que permanecen aproximadamente del mismo tamaño (“control de la enfermedad”)
- El tiempo transcurrido desde que el cáncer mejora hasta que empeora (“duración de la respuesta”) y desde el inicio del estudio hasta que el cáncer empeora (“supervivencia libre de progresión”)

Los otros puntos de medición del estudio clínico incluyen cómo el cuerpo descompone y procesa RO7247669, cómo afecta al sistema de defensa y qué tan bien se adhiere RO7247669 a PD-1 y a LAG-3 en las células de los participantes en los análisis de laboratorio.

4. ¿Quién puede participar en este estudio clínico?

Pueden participar en este estudio las personas que tengan al menos 18 años y tengan tumores sólidos avanzados o metastásicos. Las partes A y B del estudio se dividen en grupos dependiendo de la dosis de RO7247669 que se administrará y la frecuencia. Las personas pueden unirse a la parte A o a la parte B (grupos 5 y 6) si no existe un tratamiento estándar disponible para su cáncer o si su cáncer ha empeorado tras el tratamiento estándar o ha causado efectos secundarios inaceptables. Las personas pueden unirse a la parte B (grupos 1 a 4) si: han recibido un tratamiento anti PD-1 o anti-PD-L1 que dejó de funcionar para el cáncer de piel avanzado o metastásico (melanoma) o el cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP), tienen un CPCNP no tratado que es altamente positivo para PD- L1 o tienen un cáncer que empieza en las células planas del interior del tubo digestivo (carcinoma esofágico de células escamosas) que no mejoró con un tratamiento estándar previo. Es posible que las personas no puedan participar en este estudio si tienen un cáncer que se ha propagado al cerebro o a la médula espinal y causa síntomas, si su cáncer tiene determinados cambios (mutaciones) o si tienen

otras determinadas afecciones médicas, incluido un segundo tipo de cáncer, diabetes, enfermedades autoinmunes, del corazón, del hígado o de los pulmones o determinadas infecciones. No pueden participar en este estudio las mujeres embarazadas o en período de lactancia, ni las personas que hayan recibido previamente determinados tratamientos, incluido un anti-LAG-3 o que hayan tenido efectos secundarios graves a la inmunoterapia previa.

5. ¿Qué tratamiento recibirán los participantes en este estudio clínico?

Todas las personas que se unan a este estudio clínico recibirán RO7247669 en infusión (en la vena) cada 2 o 3 semanas durante hasta 2 años (o más en el periodo de tratamiento extendido) o hasta que su cáncer empeore, tengan efectos secundarios inaceptables o decidan abandonar el estudio clínico. Este es un estudio abierto, lo que significa que todas las personas implicadas, incluidos el participante y el médico del estudio clínico, conocerán el tratamiento del estudio clínico que se ha administrado al participante.

6. ¿Existe algún riesgo o beneficio por participar en este estudio clínico?

Es posible que la seguridad o efectividad del tratamiento o uso experimental no se conozcan por completo al momento del estudio. La mayoría de los estudios implican algunos riesgos para el participante. Sin embargo, no pueden ser mayores que los riesgos relacionados con la atención médica rutinaria o la evolución natural de la afección médica. A las personas que deseen participar se les informará de los riesgos y beneficios de participar en el estudio clínico, así como de los procedimientos, pruebas o evaluaciones adicionales a los que deberán someterse. Todos ellos se describirán en un documento de consentimiento informado (un documento que proporciona a las personas la información que necesitan para decidir participar voluntariamente en el estudio clínico). Los participantes pueden sufrir efectos secundarios (un efecto no deseado de un medicamento o tratamiento médico) por el medicamento utilizado en este estudio clínico. Los efectos secundarios pueden ser de leves a graves, incluso potencialmente mortales, y pueden variar de una persona a otra. Durante el estudio clínico se monitoreará estrechamente a los participantes y se realizarán evaluaciones periódicas de seguridad. RO7247669 aún no se ha probado en humanos. Por esta razón, se desconocen los efectos secundarios de este medicamento. Se informará a los participantes sobre los posibles efectos secundarios con base en estudios de laboratorio o en el conocimiento de medicamentos similares. RO7247669 se administrará en infusiones en una vena (infusiones intravenosas). Se informará a los participantes sobre cualquier efecto secundario conocido de las infusiones intravenosas. La salud de los participantes puede mejorar o no a raíz de su participación en el estudio clínico. Aun así, la información recopilada puede ayudar en el futuro a otras personas con afecciones médicas similares.

Inclusion Criteria:

- El paciente debe tener neoplasias tumorales sólidas avanzadas y/o metastásicas confirmadas histológica o citológicamente para las que no existan medidas curativas o paliativas estándar, ya no sean eficaces o no sean aceptables para el paciente
- Estado Funcional del Grupo Oncológico Cooperativo del Este (ECOG, por sus siglas en inglés) de 0- 1.
- Se pueden requerir biopsias nuevas
- Las mujeres con capacidad de concebir y los participantes de sexo masculino deben aceptar practicar la abstinencia o usar métodos anticonceptivos según se define en el protocolo

Criterios de inclusión específicos adicionales para paciente con Melanoma

- Melanoma irresecable en estadio III o IV confirmado histológicamente
- No se permiten más de 2 líneas previas de tratamiento para la enfermedad metastásica antes de la inclusión en el estudio.
- Tratamiento previo con un agente anti-PD-1 o anti-PD-L1 aprobado

Criterios de inclusión específicos adicionales para pacientes con Cáncer de Pulmón de Células no Pequeñas

- Participantes con CPCNP avanzado confirmado histológicamente
- No se permiten más de 2 líneas previas de tratamiento para la enfermedad metastásica antes de la inclusión en el estudio
- Los participantes deben haber experimentado progresión con un agente anti-PD-L1/anti-PD-1
- Los pacientes deben ser PD-L1 (+) definido como expresión de PD-L1 # 1 % con base en inmunohistoquímica utilizando el anticuerpo clon 22c3, sp263 o 28-8. La expresión se determinará en una biopsia tumoral fresca obtenida durante la selección del estudio o en una muestra de archivo posiblemente disponible, siempre y cuando esta última no tenga más de 12 meses desde la selección y haya sido obtenida después de la ineficacia de la última línea de tratamiento con IPC y antes de recibir el tratamiento del estudio

Criterios de inclusión específicos adicionales para pacientes con Carcinoma de células escamosas de esófago

- Participantes cuya lesión principal fue confirmada histológicamente como carcinoma de células escamosas o carcinoma de células adenoescamosas del esófago
- Participantes que han recibido previamente menos de 1 línea previa de tratamiento para la enfermedad metastásica antes de la inclusión en el estudio.

Criterios de inclusión específicos adicionales para pacientes con Cáncer de Pulmón de Células no pequeñas sin experiencia con IPC, de primera línea, con PD-L1 alto

- Participantes con CPCNP avanzado confirmado histológicamente
- Los pacientes deben ser PD-L1 (+) definido como expresión de PD-L1 # 50 % con base en inmunohistoquímica utilizando el anticuerpo clon 22c3, sp263 o 28-8. La expresión se determinará en una biopsia tumoral fresca obtenida durante la selección del estudio o en una muestra de archivo posiblemente disponible, siempre y cuando esta última no tenga más de 12 meses y haya sido obtenida después de la ineficacia de la última línea de tratamiento y antes de recibir el tratamiento del estudio

Exclusion Criteria:

- Embarazo, lactancia o amamantamiento
- Conocimiento de hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de RO7247669

- Conocimiento de metástasis sintomáticas al sistema nervioso central (SNC)
- Una segunda neoplasia maligna activa
- Evidencia de enfermedades concomitantes significativas y no controladas que podrían afectar el cumplimiento del protocolo o a la interpretación de los resultados, incluyendo diabetes mellitus, antecedentes de trastornos pulmonares relevantes y conocimiento de enfermedades autoinmunes o inmunodeficiencia u otra enfermedad con fibrosis activa
- Prueba positiva de VIH, Hepatitis B o C
- Conocimiento de infección bacteriana, viral, fúngica, micobacteriana (incluyendo, entre otras, tuberculosis [TB] y enfermedad micobacteriana típica),
- Vacunación con vacunas vivas en un plazo de 28 días antes del Día 1/Ciclo 1
- Tratamiento con antibióticos orales o IV en un plazo de 2 semanas antes del Día 1/Ciclo 1.
- Tratamiento previo con terapias celulares adoptivas, como las terapias con células CAR-T
- Terapia concurrente con cualquier otro medicamento en investigación en un plazo de 28 días o 5 vidas medias del medicamento, lo que sea menor, antes de la primera administración de RO7247669 el Día 1/Ciclo 1.
- Radioterapia en un plazo de 4 semanas antes del inicio del tratamiento con el medicamento del estudio, con excepción de la radioterapia paliativa limitada.
- Tratamiento previo con un inhibidor de LAG-3

Criterios de exclusión específicos adicionales para participantes con cáncer de pulmón de células no pequeñas que recibieron previamente tratamiento para la enfermedad metastásica

- Los pacientes con las siguientes mutaciones, reordenamientos y translocaciones no son elegibles: EGFR, ALK, ROS1, BRAFV600E y NTRK.

Criterios de exclusión específicos adicionales para participantes con carcinoma esofágico de células escamosas

- La terapia previa con cualquier agente inmunomodulador

Criterios de exclusión específicos adicionales para participantes con cáncer de pulmón de células no pequeñas que previamente no recibieron tratamiento para la enfermedad metastásica

- La terapia previa para la enfermedad metastásica
- La terapia (neo)adyuvante anti-PD-1 o anti-PD-L1