

Een fase I Multiple Ascending Dose (MAD)-onderzoek naar RO5458640, een gehumaniseerde monoklonale antistof tegen de TNF-like Weak Inducer of Apoptosis (TWEAK)-ligand, bij patiënten met vergevorderde solide tumoren

Gepubliceerd: 02-05-2011 Laatste bijgewerkt: 29-04-2024

RO5458640 is een experimenteel geneesmiddel dat door Hoffmann La Roche, Inc. en het Nederlands Kanker Instituut wordt onderzocht voor het behandelen van kankervormen met solide tumoren. Voor dit onderzoek is men op zoek naar ongeveer 100...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON38050

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

NP25448, TWEAK inhibitor

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

kanker, solide tumoren

Aandoening

geavanceerde en/of gemetastaseerde solide tumoren

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Roche Nederland B.V.

Overige ondersteuning: F. Hoffmann La Roche Inc.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Solide, Tumoren, TWEAK, Vergevorderd

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire doeleinde van deze studie is het in kaart brengen van de veiligheid, de maximum getolereerde dosis, dosis limiterende toxiciteiten, en een aanbevolen fase II dosering voor RO5458640 dat intraveneus gegeven wordt op 3 verschillende toedieningsschema's in patienten met lokale vergevorderde of gemetastaseerde solide tumoren.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire doeleinden:

1. Het karakteriseren van het farmacokinetisch profiel (PK) van RO5458640 voor twee administratie schema's.
2. Het bepalen van voorspellende respons markers van RO5458640 therapie:
 - Plasma TWEAK
 - Fn14 receptor expressie van gearriveerd weefsel en/of pre-studie biopsie weefsel
 - Additionele tumor karakteristieken die bepaald kunnen worden voor correlatie met RO5458640 respons of resistentie omvatten Fn14 mutaties, Fn14 gen

amplificatie, en constitutieve NF* κ B pathway activatie.

3. Het beschrijven van anti-tumor activiteit volgens RECIST 1.1

4. Het bepalen van antigeniciteit in respons op RO5458640 behandeling (Human anti-human antibody [HAHA] profiel)

5. Het karakteriseren van het pharmacodynamische (PD) profiel in perifere bloed en tumor weefsel samples in respons op behandeling met RO5458640. Functional imaging wordt ook bepaald via [18F] - FDG PET/CT.

Bepalingen in perifere bloed kunnen de volgende baseline-metingen en metingen na de behandeling bevatten:

- Target modulatie: TWEAK ligand (ELISA)
- Downregulatie van NF* κ B transcriptie producten: Cytokines IL-8 en CCL-2
- Onderzoek van de pro-apoptotische MOA: Cleaved cytokeratin 18 en nucleosomaal DNA
- Andere soluble markers gerelateerd aan TWEAK:Fn14 signalering, waaronder, maar niet gelimiteerd tot IL-6, IL-7 en MMP-9

PD bepalingen in Tumor weefsel:

Collectie van pre en post behandeling gepaarde tumor biopten zijn benodigd voor alle patienten. Bepalingen kunnen inhouden, maar zijn niet gelimiteerd tot het volgende:

- Target modulatie: Fn14 expressie
- Onderzoek van de pro-apoptotische MOA: cPARP, TUNEL, cleaved caspase 3, cleaved cytokeratin 18

- Antiproliferatieve effecten: pERK and Ki67
 - Pathway modulatie: TRAF1 (proximale signalering marker)
 - Additionele markers gerelateerd aan TWEAK:Fn14 signalering die kunnen overwogen worden, kunnen inhouden, maar zijn niet gelimiteerd tot: CSF2, BIRC3, MMP9, CD68, pAKT , CD31 en gross vessel morphology (anti-angiogenese effecten)
- Zie Tabel 8, 9 , 10 en 11 in het studie protocol voor details gerelateerd aan het schema van de tumor biopsies.

Imaging:

Opname en retentie van [18F]-FDG zal worden gemeten door PET/CT imaging in alle patiënten. (zie protocol Sectie 5.2.5.3.3)

Exploratieve doeleinden:

Het Roche Clinical Repository (RCR) is een centraal geregelde faciliteit voor lange termijn opslag van humane biologische monsters waaronder lichaamsvloeistoffen, vaste weefsels en afgeleide daarvan (b.v. DNA, RNA, eiwitten). Monsters die opgeslagen liggen in het RCR zullen worden gebruikt voor onderstaande bepalingen:

- Het bestuderen van associaties van biomarkers met effectiviteit en/of bijwerkingen die geassocieerd zijn met medische producten
- Het vergroten van de kennis en begrip van het proces van de ziekte
- Het ontwikkelen van biomarker en diagnostische assays en/of het vaststellen

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Dit betreft een wetenschappelijk onderzoek naar RO5458640, een op antistoffen gebaseerde therapie die is gericht tegen het eiwit TWEAK (TNF-like Weak Inducer of Apoptosis). Bij experimenten met dieren is gebleken dat blokkering van het TWEAK-eiwit de tumorgroei kan verminderen. Dit eerste onderzoek van RO5458640 bij mensen is bedoeld om meer te weten te komen over hoe het middel werkt bij patiënten met vergevorderde solide tumoren.

Doel van het onderzoek

RO5458640 is een experimenteel geneesmiddel dat door Hoffmann La Roche, Inc. en het Nederlands Kanker Instituut wordt onderzocht voor het behandelen van kankervormen met solide tumoren. Voor dit onderzoek is men op zoek naar ongeveer 100 proefpersonen met vergevorderde solide tumoren.

Onderzoeksopzet

Deze studie is een open-label, multicenter fase Ia studie met dosis escalatie van RO5458640 met twee toedieningsschema's. Tijdens het begin van de studiegroepen zullen 3-6 patiënten geïnccludeerd worden en toenemende doseringen van RO5458640 krijgen op een wekelijks schema. Nadat twee doseringen zijn geevalueerd voor PK, PD en veiligheidsparameters in het wekelijkse toedieningsschema, zal er gestart worden met een 3-wekelijks toedieningsschema. Voor beide schema's gelden cycli van 3 weken. Additioneel is ook een 2-wekelijks toedieningsschema toegevoegd. De cycli hier duren 4 weken (28 dagen). Cohorten zullen geïnccludeerd worden volgens een 3 + 3 design met uitbreiding van maximaal 20 patiënten voor alle drie de schema's om additionele veiligheids-, PK- en PD-profielen te verschaffen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten die geschikt zijn voor deelname worden behandeld met RO5458640, en zullen volgens het studiespecifieke schema zoals in tabel 12, 13 en 14 (pagina's 54 tot en met 63 van het protocol) worden gevolgd.

Inschatting van belasting en risico

Aan elke onderzoeksstudie zijn risico's en ongemakken verbonden. Tijdens de

deelname aan dit onderzoek kunnen de volgende problemen door RO5458640 worden veroorzaakt:

-De onderzoeksprocedures en -behandelingen kunnen risico*s met zich meebrengen en ongemak veroorzaken. Er bestaat een risico op lichte pijn of een blauwe plek wanneer er bloed wordt afgenomen. Sommige mensen kunnen flauwvallen wanneer er bloed wordt afgenomen.

- Bij dit onderzoek zullen op twee momenten tumorbiopsieën worden uitgevoerd.

Aan een tumorbiopsie zijn onder andere de volgende risico*s verbonden:

bloeduitstortingen, bloedingen, infectie, en bijwerkingen van de verdovingsmedicatie die kan worden toegediend voor de procedure. In zeer zeldzame gevallen kunnen deze risico*s levensbedreigend zijn.

- Het ondergaan van een MRI- of PET-/CT-scan kan enig extra ongemak opleveren.

Meer specifiek kan een patient last krijgen van een claustrofobisch (*ingesloten*) gevoel en last hebben van het geluid tijdens het maken van de scan.

RO5458640

RO5458640 is niet eerder bij mensen onderzocht. Uitgebreid laboratoriumonderzoek wijst niet op orgaanspecifieke bijwerkingen bij behandeling met RO5458640. De kans bestaat echter dat RO5458640 niet alleen met de kanker, maar ook met andere weefsels in het lichaam reageert. Het is mogelijk dat een patient bijwerkingen van RO5458640 ondervindt die niet zijn voorspeld op basis van de preklinische onderzoeken. Deze effecten van RO5458640 kunnen licht, matig, ernstig of, in zeldzame gevallen, levensbedreigend of zelfs dodelijk zijn. Er zijn groepen bijwerkingen die bij alle op antistoffen gebaseerde behandelingen vaak voorkomen. De potentiële risico*s van behandeling met RO5458640 omvatten daarom:

- Een allergische of infusiegerelateerde reactie op onderzoeksmedicatie, die licht (huiduitslag, koorts, koude rillingen, hoofdpijn, misselijkheid of overgeven) of ernstig (lage bloeddruk, snelle hartslag, angst en/of slik- of ademhalingsproblemen) kan zijn. Deze bijwerkingen komen het vaakst voor tijdens de eerste paar behandelingen, maar kunnen optreden bij elke infusie. De arts kan medicatie en andere ondersteunende zorg voorschrijven om de ernst van deze symptomen te verminderen. Er kan ook voorafgaand aan de behandeling medicatie worden gegeven om deze effecten te voorkomen. In zeldzame gevallen kunnen deze symptomen zo ernstig zijn dat de onderzoeksbehandelingen bij een patient mogelijk permanent moeten worden stopgezet.

- Ontwikkeling van antistoffen tegen de onderzoeksmedicatie. Soms treden als gevolg van de ontwikkeling van deze antistoffen na blootstelling aan de onderzoeksbehandelingen bijwerkingen op die na verloop van tijd erger worden. Meestal gaat het bij deze bijwerkingen om huiduitslag, gewrichts- en spierpijn, koorts en vermoeidheid. De arts kan medicatie voorschrijven om het effect van deze symptomen te verminderen. Als deze bijwerkingen ernstig zijn of zeer lang aanhouden, kan het nodig zijn om de onderzoeksbehandelingen bij een patient permanent stop te zetten.

- Kans op cardiovasculaire effecten. Uit de preklinische onderzoeken met

laboratoriumdieren is niet gebleken dat RO5458640 van invloed is op hartvaatweefsel. Tijdens het onderzoek zullen de patienten echter nauwlettend worden gecontroleerd op effecten. Zo zullen bijvoorbeeld, zoals eerder is beschreven, vóór en tijdens de deelname aan het onderzoek meerdere elektrocardiogrammen worden gemaakt. In sommige gevallen kan de arts ook extra tests aanvragen.

- Kans op geneesmiddeleninteracties. Er zijn nog geen onderzoeken uitgevoerd naar het effect van behandeling met RO5458640 op andere medicatie. Het is mogelijk dat behandeling met RO5458640 de bloedconcentratie van een ander geneesmiddel verlaagt of verhoogt tijdens de onderzoeksbehandelingen. Daarom zal de arts deco-medicatie registreren en het klinisch verloop controleren met bloedtests en onderzoeken tijdens het onderzoek.

Contactpersonen

Publiek

Roche Nederland B.V.

Beneluxlaan 2a
3446 GR Woerden
NL

Wetenschappelijk

Roche Nederland B.V.

Beneluxlaan 2a
3446 GR Woerden
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

7 - Een fase I Multiple Ascending Dose (MAD)-onderzoek naar RO5458640, een gehumanis ... 7-05-2025

Volwassenen (18-64 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Histologisch of cytologisch bevestigde kwaadaardige tumoren die ongevoelig zijn of resistent zijn tegen de beschikbare therapieën, of waarvoor de huidige therapie niet wordt beschouwd als voordeel opleverend.
2. Patienten moeten een meetbare en/of evalueerbare ziekte hebben (zoals per RECIST1.1 criteria, zie Appendix 4 van het protocol)
3. Tumor expressie van de Fn14 receptor. Expressie mag aangetoond worden in gearcheveerd weefsel of via vers verkregen tumor weefsel door een biopsie gedurende de screening fase van de studie (Zie Sectie 3.1.1 van het protocol). Voor deze studie, is expressie gedefinieerd als $\geq 10\%$ aanwezigheid van kleuring door IHC ($\geq 1+$) zoals bepaald door het centrale laboratorium. Patienten met tumoren die een lagere expressie hebben ($>0\%$ maar $<10\%$) kunnen geschikt zijn voor deelname in een specifiek RPTD cohort (zie sectie 3.1.5)
4. Leeftijd ≥ 18 jaar
5. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status 0 of 1
6. Verwachte levensduur van ≥ 12 weken
7. Adequate beenmerg functie, gedefinieerd als ANC $\geq 1.5 \times 10^9/L$, bloedplaatjes $> 100 \times 10^9/L$, en haemoglobine ≥ 9.0 g/dL
8. Adequate lever functie, gedefinieerd als totaal bilirubine $< 1.5 \times$ ULN, AST en ALT $\leq 2.5 \times$ ULN ($\leq 5 \times$ ULN met lever metastases)
9. Adequate nier functie, gedefinieerd als serum creatinine < 1.5 mg/dL of creatinine clearance estimate ≥ 60 mL/min (volgens de Cockcroft-Gault formula)
10. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd en vrouwen minder dan twee jaar na de menopauze moeten een negatieve zwangerschapstest hebben binnen 72 uur voor de toediening van studiemedicatie
11. Patienten moeten effectieve methoden van anticonceptie gebruiken gedurende deelname aan de studie en voor tenminste 90 dagen na de laatste dosis van studiemedicatie. Vrouwelijke patienten moeten postmenopausaal zijn, chirurgisch steriel zijn, of akkoord gaan met het gebruik van een fysieke barriere als anticonceptie. Orale of injecteerbare anticonceptie mag niet de enige manier van anticonceptie zijn. Mannelijke patienten moeten chirurgische steriel zijn, of akkoord gaan met het gebruik van een fysieke barriere als anticonceptie.
12. Patienten moeten het patienteninformatie formulier willen en kunnen tekenen.
13. Patienten moeten willen en kunnen voldoen aan de eisen van het protocol zoals bepaald door de studie onderzoeker. Dit omvat studie benodigdheden voor de visites aan het ziekenhuis, veiligheids bepalingen, en toestemming voor gepaarde tumor biopsies zoals gedefinieerd in sectie 2.2 van het protocol.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen

(Exclusiecriteria)

1. Behandeling met een onderzoeksmedicatie binnen 21 dagen voor de eerste dosis van studiemedicatie in verband met deze studie
2. Voorgaande chemotherapie, radiotherapie, of hormonale therapie voor kanker binnen 3 weken voor de eerste toediening van studiemedicatie; een uitzondering ;zal gemaakt worden voor een korte kuur van palliatieve radiotherapie voor pijn
3. Ontvangst van een antilichaamtherapie of andere immunotherapie op dit moment of minder dan 21 dagen voor de start van de studiebehandelingen, waaronder ;interferon α of β , IL-2, etanercept, infliximab, adalimumab, golimumab, certolizumab pegol, cyclosporine, tacrolimus, en alefacept
4. Huidige immunosuppressieve therapie, waaronder de medicatie voorgeschreven voor orgaan transplantatie en reumatologische ziekte
5. Corticosteroid therapie behalve voor fysiologische vervangings doseringen (≤ 10 mg/dag prednison of equivalent)
6. Patienten die nog niet hersteld zijn van ($>$ graad 1 NCI CTCAE ernst) van voorgaande bijwerkingen gerelateerd aan een therapie voor kanker. Een ;uitzondering wordt gemaakt voor alopecia.
7. Zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven
8. Een chirurgische procedure of klinisch significant trauma binnen drie weken voor de studiebehandelingen
9. Bekende hypersensitiviteit aan een component van RO5458640 of patienten met voorgaande ernstige hypersensitiviteit reacties op monoklonale antilichaam ;therapie
10. Geschiedenis van of actieve toevals aandoening (toeval ≤ 2 maanden voor de studie start of toevallen die niet onder controle zijn met medicatie);11. Geschiedenis van CNS of leptomeningeale metastasen, behalve klinisch stabiele ziekte zoals gecategoriseerd door alle onderstaande zaken: a) chirurgische resectie of voltooide radiotherapie ≥ 3 maanden voor de eerste studiemedicatie, b) geen corticosteroid benodigdheden voor ≥ 3 weken voor de eerste studiemedicatie, c) stabiele CNS ziekte zoals vastgesteld door CT of MRI binnen 3 weken van de toediening van studiemedicatie, d) stabiel neurologisch onderzoek (geen nieuwe focale of globale abnormaliteiten) voor tenminste 3 weken voor de eerste toediening van studiemedicatie. Om de geschiktheid te bepalen, is een discussie tussen de onderzoeker en de sponsor vereist voor patienten met een CNS tumor.
12. Ernstige cardiovasculaire ziekte, waaronder, maar niet gelimiteerd tot a) CVA of MI binnen 6 maanden van studiestart , b) CHF $\geq$ NYHA Class 2, instabiele angina, symptomatische of anderzijds niet gecontroleerde aritmie waarvoor medicatie nodig is (hiermee wordt niet bedoeld: stabiel enkel atrium fibrilleren), QTcF > 480 msec (Fredericia correctie methode zal de primaire evaluatie parameter zijn), of ongecontroleerde hypertensie
13. Actieve infectie
14. Andere ongecontroleerde bijkomende ziekte, waaronder diabetes mellitus, longziekten (klinisch significante hypoxia waarvoor chronische toediening van zuurstof nodig is), of veranderde mentale status psychiatrische ziekte die het voldoen aan de studie-eisen zou limiteren.
15. Een lichamelijk onderzoek of laboratorium bevinding die een contra-indicatie is voor het gebruik van studiemedicatie of anderzijds de patient een onnodig hoog risico veroorzaakt voor behandeling zoals bevonden door de studie onderzoeker. Een discussie tussen de

onderzoeker en de sponsor over de geschiktheid is aangeraden in dit soort gevallen.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestart

(Verwachte) startdatum: 17-10-2011

Aantal proefpersonen: 20

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 02-05-2011

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 27-06-2011

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 05-09-2011

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-03-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-06-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-06-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-07-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-07-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

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	EUCTR2010-022933-27-NL
Ander register	EUDRACT: 2010-022933-27, zo is de studie te vinden op www.rochetrials.com zodra de studie is goedgekeurd
CCMO	NL36450.031.11