

EEN OPEN-LABEL, MULTICENTRISCHE, DOSIS-ESCALATIE, FASE I-STUDIE MET EEN EXPANSIE-FASE, OM DE VEILIGHEID, FARMACOKINETIEK EN THERAPEUTISCHE ACTIVITEIT TE EVALUEREN VAN RO6895882, EEN IMMUNOCYTOKINE DAT UIT EEN VARIANT VAN INTERLEUKINE-2 (IL-2v) BESTAAT DIE TEGEN CARCINO-EMBRYONAAL ANTIGEEEN (CEA) IS GERICHT EN DAT INTRAVENEUS WORDT TOEGEDIEND BIJ PATIËNTEN MET VERGEVORDERDEN/OF GEMETASTASEERDE SOLIDE TUMOREN.

Gepubliceerd: 16-10-2013 Laatst bijgewerkt: 24-04-2024

- Het beschrijven van het veiligheidsprofiel bij een qW, q2W en q3W schema.- De Maximale Verdraagbare Dosis (MTD) vast te stellen, wanneer gehaald- De farmacokinetiek PK van RO6895882 monotherapie te beschrijvenSubstudy BP28920/IMGDe substudie is...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON41678

Bron

1 - EEN OPEN-LABEL, MULTICENTRISCHE, DOSIS-ESCALATIE, FASE I-STUDIE MET EEN EXPANSIE ...
25-05-2025

Verkorte titel

CEA-IL2v / BP28920

Aandoening

- Overige aandoening
- Diverse en niet plaatsgespecif. neoplasma's, maligne en niet-gespecif.

Synoniemen aandoening

vergevoerde en/of uitgezaaide CEA positieve solide tumoren/orgaan tumoren

Aandoening

CEA positieve solide tumoren

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Roche Nederland B.V.

Overige ondersteuning: Roche Nederland B.V.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: CEA positief, Dosis escalatie, PK/PD, Soide tumoren

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- Het beschrijven van het veiligheidsprofiel bij een qW, q2W en q3W schema.
- De Maximale Verdraagbare Dosis (MTD) vast te stellen, wanneer gehaald
- De farmacokinetiek PK van RO6895882 monotherapie te beschrijven

substudie BP28920/IMG

Het onderzoeken van de in vivo biodistributie en de orgaanfarmacokinetiek (PK)

van zirconium-89-gelabeld RO895882 met 2 doseringen: 6mg (of lager als uit deel

1 van de hoofdstudie blijkt dat 6mg niet veilig kan worden toegediend) en met de MTD of lager met equivalente farmacodynamische (PD) effecten zoals bepaald in deel II (q2w) in het hoofdonderzoek.

Substudie BP28920/ obinutuzumab:

Hoeveelheid patienten zonder ADA titer op cyclus 4

Het evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid van toediening van obinutuzumab gegeven voor een behandeling met RO6895882

Secundaire uitkomstmaten

Deel I (SAD)

- Om de farmacodynamiek (PD) van een enkele dosis RO6895882 te kenmerken op perifere bloed cellen door middel van het bepalen van sCD25.

Deel II en III (Dosis escalatie monotherapie en MTD uitbreiding)

- Om de PD effecten op perifere bloed cellen te kenmerken (aantal, proliferatie en activatie van immuun cellen) van meerdere toedieningen RO6895882.

- Om de veranderingen in PD bio markers te bepalen (proliferatie, activatie and infiltratie van immuun cellen en PD-L1 expressie) geassocieerd met RO6895882 behandeling in tumoren.

- Om vroegtijdige data te verzamelen van anti-tumor activiteit van objectieve overall response rate (ORR), disease control rate (DCR; gedefinieerd als RR + stabiele ziekte [SD]) and progressie vrije overleving (PFS) volgens RECIST v1.1 criteria bij RO6895882 monotherapie.

Exploratoratief

- De PD effecten en duur van de PD reactie te onderzoeken in het qW, q2W en q3W schema gebaseerd op een toename in geactiveerde CD8+ tumor infiltrerende lymfocyten (TIL).
- De relatie tussen exposure * PD en klinische effecten van RO6895882 bij verschillende doseringen te onderzoeken.
- Vroegtijdige data te verkrijgen op het gebied van anti-tumor activiteit van objectieve overall response rate (ORR), disease control rate (DCR; gedefinieerd als RR + stabiele ziekte [SD]) and progressie vrije overleving (PFS) volgens RECIST v1.1 criteria bij RO6895882 monotherapie.
- De correlatie tussen genetische markers van baseline bloed monsters met de respons te onderzoeken, inclusief maar niet beperkt tot KIR en HLA genotypen.
- Potentiele voorspellende PD bio markers te onderzoeken van gepaarde tumor biopsies (inclusief maar niet beperkt tot CD3, CD4, CD8)

Substudy BP28920/IMG

1) Het beschrijven van de relatie tussen tumor targeting en waargenomen PD effecten in de betreffende lesie middels:

- veranderingen in PD markers
- dualphase 18F-FDG-PET om lokaal RO6895882-geïnduceerde ontstekingsreacties en anti-neoplastische effecten te meten.

2) Het beschrijven van de veiligheid van RO6895882

Substudie BP28920/ obinutuzumab:

4 - EEN OPEN-LABEL, MULTICENTRISCHE, DOSIS-ESCALATIE, FASE I-STUDIE MET EEN EXPANSIE ...
25-05-2025

De veiligheids/verdraagbaarheids uitkomstmaten voor deze studie zijn als volgt:

- Aantal en ernst van AE's en IRR's
- Aantal laboratorium afwijkingen (hematologie tests, stolling, klinische chemie en urine onderzoek)
- Lichamelijk onderzoek bevestigend met name het lichaamsgewicht
- drievoudige 12-lead ECG
- Vitale functies

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Een lage dichtheid van infiltrerende immuun cellen in de tumor wordt geassocieerd met een slechte prognose en in de tumor infiltrerende immuun cellen die niet volledig functioneel zijn. Het activeren van het immuunsysteem door middel van therapie met cytokinen zoals IL-2 is daarom succesvol gebruikt voor de behandeling van kanker. Als gevolg is IL-2 goedgekeurd als behandeling voor melanoom en nier-cel kanker. Het nut van IL-2 is echter ernstig beperkt door een uitgebreid aantal bijwerkingen die gespecialiseerde kennis en zorg behoeven. RO6895882 is ontwikkeld om bestaande cytokine therapie te verbeteren door het toevoegen van een aantal functies en aanpassingen: (i) het is een gerichte (targeted) cytokine die specifiek aan het tumor eiwit CEA bindt (carcinoembryonisch antigeen). Daarbij hopen de cytokinen op in de tumor zoals getoond in niet-klinische experimenten en heeft het een verhoogd lokaal effect vergeleken met niet gerichte (untargeted) cytokinen. (ii) De IL-2 variant (IL-2v) is voor de helft gemodificeerd zodat het niet langer bindt aan CD25 wat (mogelijk) resulteert in verminderde long endotheel activatie, (long endotheel activatie wordt geassocieerd met vasculaire bijwerkingen) en (iii) vertoont geen voorkeur in activerend effect op regulerende T-cellen die immuun onderdrukkende eigenschappen hebben. Concluderend, RO6895882 is een specifieke immuuncytokine met de potentie de antitumor immuun reactie efficiënter en veiliger te vergroten dan bestaande cytokine therapieën.

Substudie BP28920/IMG

Op de twee deelnemende centra in Nederland zal de imaging substudie met als

titel: "AN OPEN-LABEL PHASE I IMAGING STUDY OF RO6895882 USING 89Zr-LABELED

5 - EEN OPEN-LABEL, MULTICENTRISCHE, DOSIS-ESCALATIE, FASE I-STUDIE MET EEN EXPANSIE ...

25-05-2025

RO6895882 AS A TRACER, ADMINISTERED INTRAVENOUSLY, IN PATIENTS WITH ADVANCED AND/OR METASTATIC SOLID TUMORS" worden uitgevoerd, welke de monotherapie RO6895882 gecombineerd met zirconium-89-gelabeld RO6895882 omvat.

Substudie BP28920/ obinutuzumab:

In alle deelnemende centra zal de obinutuzumab substudie worden uitgevoerd met als titel: A MULTI-CENTER, RANDOMIZED, OPEN-LABEL

PHASE 1 STUDY TO EVALUATE FEASIBILITY, SAFETY AND PHARMACODYNAMIC EFFECT OF PRETREATMENT WITH OBINUTUZUMAB PRIOR TO THERAPY WITH RO6895882, AN IMMUNOCYTOKINE, CONSISTING OF A VARIANT OF INTERLEUKINE-2 (IL-2V) TARGETING CARCINOEMBRYONIC ANTIGEN (CEA), ADMINISTERED INTRAVENOUSLY, IN PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED AND/OR METASTATIC SOLID TUMORS, welke de monotherapie RO6895882 combineerd met een voorbehandeling met RO507259

Doel van het onderzoek

- Het beschrijven van het veiligheidsprofiel bij een qW, q2W en q3W schema.
- De Maximale Verdraagbare Dosis (MTD) vast te stellen, wanneer gehaald
- De farmacokinetiek PK van RO6895882 monotherapie te beschrijven

Substudy BP28920/IMG

De substudie is ontworpen om de tumortargeting en de verschillen tussen CEA-positieve en CEA-negatieve tumoren beschrijvend te evalueren.

Tevens willen we kwalitatief de relatie tussen targeting en PD-effecten beschrijven. We verwachten geen formele inferentiele analyse te gaan doen vanwege de beperkte populatiegrootte en de verwachte variabiliteit in eindpunten. Het voornaamste doel is exploratief.

89Zr-RO6895882 is de radioactief gemerkte vorm van RO6895882, waarbij de radioactieve stof zirconium-89 is gelabeld aan RO6895882. 89Zr-RO6895882 wordt slechts eenmaal toegediend tijdens deze substudie met beeldvorming. De radioactieve dosis is laag. De radioactieve dosis maakt het mogelijk om de verspreiding van RO6895882 door het lichaam te volgen door middel van beeldvorming (positronemissietomografie [PET]-scan). Verder heeft 89Zr-RO6895882 dezelfde soort werking als de niet-gemerkte stof (RO6895882).

Substudie BP28920/ Obinutuzumab:

- Het bepalen van het effect van een voorbehandeling met obinutuzumab op het verlagen van de hoeveelheid patiënten met ADA titer op cyclus 4
- Het evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid van toediening van obinutuzumab gegeven voor een behandeling met RO6895882

Onderzoeksopzet

Dit is een first-in-human, open-label, multicenter, dosis escalatie fase I klinische studie van RO6895882 monotherapie met een expansie fase. De studie

zal in drie delen uitgevoerd worden. Deel I is een single ascending dose (SAD) in cohorten met één patiënt om de veiligheid van RO6895882 te evalueren met een lage dosis (monotherapie in een qW, q2W of q3W schema. Part III is een uitbreidingsfase van de qW, q2W en q3W MTD (zoals bevestigd in deel II). Alle delen van de studie zullen patiënten insluiten met CEA-positieve solide tumoren voor wie er geen standaard behandeling beschikbaar is. In deel III van de studie zullen ook minstens 5 patiënten met CEA-negatieve huid of nier tumoren opgenomen worden.

Zie protocol sectie 3 p. 34-36.

substudie BP28920/IMG

Patienten zullen worden verdeeld in 5 groepen:

De pre-imaging groep bevat 2 patiënten waarbij getest wordt of RO6895882 via IV bolus kan worden toegediend. Deze patiënten zullen géén 89Zr-RO6895882 krijgen.

Groepen A (CEA positief) en B (CEA-negatief) zullen een lage dosering 89Zr-RO6895882 krijgen toegediend.

Groepen C (CEA positief) en D (CEA-negatief) zullen hoge dosering 89Zr-RO6895882 krijgen toegediend.

Groepen E (CEA positief) en F (CEA positief) krijgen de 2e dosering 89Zr-RO6895882 toegediend op respectievelijk C4D1 en C3D1 (indien "tumor targetting" wordt geobserveerd bij de 89Zr-RO6895882 PET scan van Cycle 1.

Groepen pre-IMG, A en B zullen starten wanneer deel I van het protocol is gefinaliseerd. Groep C en D zullen starten wanneer inclusie voor het q2w MAD van deel II is afgerond. In groep A-D zal per groep minimaal 3 patiënten worden geïncludeerd. Nieuwe patiënten worden alleen in groep E en F geïncludeerd als er "tumor targetting" is geobserveerd bij patiënten in groep C.

Zie ook protocol sectie 3, p. 33-35

Add. Bij de eerste 3 deelnemers aan het imaging deel van de sub-study zal op C1D1 een 89Zr-PET scan gedaan worden om een nauwkeurigere dosimetrie mogelijk te maken van het geconjugeerde 89Zr-RO6895882. De C1D1 scan zal de C1D9 scan vervangen om de stralingsbelasting voor de patiënt niet te verhogen. Deze maatregel wordt genomen ter risicovermindering in het geval een onverwachte bio-distributie plaatsvindt aangezien het een nieuw antilichaam conjugaat betreft. De verwachte dosimetrie is nu berekend maar dient ook in vivo gemeten te worden om patiëntveiligheid te kunnen waarborgen.

Substudie BP28920/ Obinutuzumab:

In deze substudie zullen 20 patiënten worden behandeld. 15 patiënten worden gerandomiseerd in de arm met voorbehandeling met obinutuzumab en 5 patiënten in de controle arm zonder voorbehandeling met Obinutuzumab. De patiënten in de arm met voorbehandeling krijgen obinutuzumab intravenous op 2 opvolgende dagen, Dag-13 en dag -12 (+/- 2 dagen) voor cyclus 1 dag 1 (C1D1) RO6895882 toediening. Zie ook protocol sectie 3.1 P 53-55

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patienten die geschikt zijn voor deelname worden behandeld met RO6895882 volgens het studie specifieke schema zoals aangeven in appendix 1 van het protocol p. 106-118.

Substudie BP28920/IMG Patienten die geschikt zijn voor deelname worden behandeld met RO6895882 en 89Zr-RO6895882 volgens het studie specifieke schema zoals aangegeven in appendix 1 van protocol BP28920/IMG op p. 95-98. Substudie BP28920/ obinutuzumab: Patienten die geschik zijn voor deelname worden behandeld met RO6895882 en RO5072759 volgens het studie specifieke schema zoals aangegeven in appendix1 van Protocol BP28920/ obinituzumab P126-133

Inschatting van belasting en risico

Tumoren met CEA overexpressie behandeling met targeted IL-2v heeft de potentie om substantiële anti-tumor reacties teweeg te brengen met een lagere toxiciteit dan untargeted, of niet-gemodificeerde IL-2 therapie. Dit zou in de toekomst mogelijk kunnen resulteren in een groot aantal combinaties met andere immuuntherapieën of bestaande anti-kanker middelen. Bestaande preklinische data van RO6895882, samen met uitgebreid klinisch onderzoek naar IL-2 verstrekken een acceptabele risk-benefit balans voor het klinisch onderzoeken van RO6895882 in vergevorderde kanker patiënten voor wie er geen effectieve standaard therapie bestaat.

Zie protocol sectie 1.2 p. 31-32.

substudie BP28920/IMG

Zie ook protocol BP28920/IMG p. 30-32.

Aangezien de tracer 89Zr-RO6895882 niet eerder aan mensen is toegediend zijn de mogelijke bijwerkingen onbekend. Tijdens het inspuiten van de radioactieve stof bestaat een kleine kans op het optreden van bijwerkingen. De hoeveelheid radioactiviteit heeft geen behandel effecten. Wel wordt de patient bloedgesteld aan geïoniseerd straling. De hoeveelheid wordt onder de huidige regelgeving als verantwoord gezien. De totale extra straling die de patient krijgt als gevolg van deze tracer is ongeveer 60 mSv.

Substudie BP28920/ obinutuzumab:

Bijwerkingen van RO6895882 zijn gelijk als aan in de hoofdstudie. Mogelijke risico's van obinutuzumab zijn infusie gerelateerde en/of allergische reacties en infecties. Voor verdere bijwerkingen zie de patienten informatie.

Contactpersonen

Publiek

Roche Nederland B.V.

Beneluxlaan 2a
Woerden 3446 GR
NL

Wetenschappelijk

Roche Nederland B.V.

Beneluxlaan 2a
Woerden 3446 GR
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)

- Getekend informed consent
- Bevestigde vergevorderde en/of metastatische solide tumor, met bevestigde progressie op baseline, voor wie geen standaard therapie beschikbaar is.
- Radiologisch meetbare en klinisch evalueerbare ziekte
- Adequate hematologische functie
- Adequate lever functie
- Adequate nier functie
- Lokaal bevestigde CEA expressie in tumor weefsel. (>20% van de tumor cel kleuring met minstens milde intensiteit);aanvullend voor substudie:
Minimaal één niet-lever tumorlesie dat meetbaar is door middel van PET-beeldvorming.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Geschiedenis of klinisch bewijs van centraal zenuwstelsel (CNS) primaire tumoren of metastasen inclusief leptomeningale metastasen tenzij deze in het verleden zijn behandeld, asymptomatisch zijn en geen behandeling met steroïden of enzym bevorderende anticonvulsants binnen 14 dagen voor screening.
- Patiënten met een tweede maligniteit in de laatste 5 jaar. (Met uitzondering van BCC)
- Bewijs van significante, ongecontroleerde comorbiditeiten die negatief effect zouden kunnen hebben op het volgen van het protocol of interpretatie van de resultaten, inclusief diabetes mellitus, geschiedenis van relevante long aandoeningen en autoimmuunziekten.;Aanvullend voor substudie:
Patiënten met een bekende overgevoeligheid voor 2-[18F]Fluoro-2-deoxyglucose (FDG)

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	26-02-2014
Aantal proefpersonen:	60
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Gazyvaro
Generieke naam:	obinutuzumab

Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	NVT
Generieke naam:	89Zr-RO6895882
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	RO6895882
Generieke naam:	RO6895882

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-10-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-01-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-02-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-03-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-05-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-06-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	

Datum:	19-08-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-10-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-10-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-03-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-05-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-05-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-06-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-07-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-08-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	

Datum:	26-11-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-12-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

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
Ander register	clinicaltrials.gov. EudraCT nummer.
EudraCT	EUCTR2013-003041-41-NL
CCMO	NL46386.029.13