

Een fase 1/2-, multicenter onderzoek naar BMS-986012 bij patiënten met recidiverende/refractaire kleincellige longkanker (CA001-030)

Gepubliceerd: 15-03-2016 Laatste bijgewerkt: 31-12-2024

Primaire doelstelling: Het bepalen van de veiligheid, verdraagbaarheid, dosislimiterende toxiciteiten (DLT*s) en de maximaal verdraagbare dosis (Maximally Tolerated Dose, MTD) van BMS-986012 toegediend als monotherapie in meerdere doseringen bij...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON43272

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CA001-030 BMS-986012 in teruggekeerd / refractair kleincellige longkanker

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

kleincellige longkanker

Aandoening

neoplasms in the lung

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Bristol-Myers Squibb

Overige ondersteuning: Pharmaceutical industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: anti Fucosyl-GM1, effectiviteit, kleincellige longkanker, veiligheid

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Veiligheid:

Het primair eindpunt van dit fase 1/2 onderzoek is veiligheid zoals gemeten aan de hand van de frequentie van bijwerkingen (AE*s), ernstige bijwerkingen (Serious Adverse Events, SAE*s), stopzettingen vanwege AE*s, overlijden, en klinisch significante afwijkende laboratoriumresultaten. De veiligheid zal worden geëvalueerd van zodra een proefpersoon de geïnformeerde toestemming ondertekent tot en met de klinische follow-up.

Secundaire uitkomstmaten

Werkzaamheid:

De objectieve respons (ORR), duur van respons, en progressievrije overleving (PFS) zullen worden beoordeeld op basis van de RECIST v1.1 criteria. Daarnaast zullen de PFS-cijfers op vooraf bepaalde tijdstippen, bv. 24, 36 weken worden beoordeeld. De individuele beste globale respons (Best Overall Response, BOR) zal een eindpunt zijn op het niveau van de proefpersoon. Het bovenstaande zal worden bepaald op basis van tumorbeoordelingen die om de 6 weken worden gedaan tijdens de behandelingsperiode en ongeveer bij het bezoek van de 100 dagen klinische follow-up, in overeenstemming met de gebruikelijke praktijken in de

instelling. Proefpersonen zonder progressie bij stopzetting van de onderzoeksbehandeling zullen tumorbeoordelingen ondergaan om de 3-4 maanden of volgens de richtlijnen van het ziekenhuis tot de datum waarop het eerste objectieve bewijs wordt verkregen van tumorprogressie of overlijden ongeacht de oorzaak.

Farmacokinetiek: Cmax, Ctau, AUC(0-T), AUC(TAU), Tmax, Ctrough, CLT, Vss, C_{ss}-avg, AI (voor AUC(TAU), Cmax en Ctau), T-HALF en T-HALFeff

Immunogeniciteit: Aanwezigheid van specifieke antilichamen tegen geneesmiddel (ADA*s) voor BMS-986012. Bloedsamples worden verzameld op meerdere tijdstippen.

Verkenkende biomarkers: Geshedde fuc-GM1, fuc-GM1-positieve CTC*s, NK en monocyte/macrofaag-tellingen, NK-immunofenotypering, complementwaarden en FcγR-polymorfismen. Indien beschikbaar, fuc-GM1 IHC van verse biopten en evaluatie van met fuc-GM1 verband houdende biomarkers van opgeslagen FFPE biopten. Tumorspecifieke genetische en genome markers in opgeslagen weefsel en verse biopten. Immuno-markers in opgeslagen en in verse biopten.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Wereldwijd is longkanker de meestvoorkomende vorm van kanker en de meest voorkomende oorzaak van overlijden door kanker bij zowel mannen als vrouwen. Ongeveer 57% van de patiënten hebben gemetastaseerde ziekte bij diagnose. De prognose voor deze patiënten is slecht, minder dan 4% haalt de 5 jaar

overleving. Dit geldt zeker voor patiënten met kleincellige longkanker, die een nog slechtere prognose hebben. Zonder behandeling sterft het overgrote deel van de patiënten binnen een paar maanden. Maar deze vorm van longkanker is zeer gevoelig voor chemotherapie. 70-90% van de patiënten reageert op een eerstelijnsbehandeling met een levensverlenging tot 9 à 11 maanden. Helaas is lange termijn overleving zeldzaam en succes van de behandeling hangt af van het stadium van de ziekte bij diagnose. Dus nieuwe behandelingen met een langere overleving als resultaat zijn zeer gewenst.

Fucosyl-GM1 is een antigen wat tot expressie komt in ongeveer 70% van kleincellige long tumoren en speelt een rol bij cel proliferatie, angiogenese en tumorcel invasie. Antilichamen gericht tegen dit antigen konden tumor groei remmen en apoptose van de antigen positieve cellen induceren. Daarmee is dit antigen een potentieel doel voor behandeling van kleincellige longkanker.

BMS-986012 is een humaan monoklonaal antilichaam wat specifiek bindt aan Fucosyl-GM1 en is nog niet eerder getest in proefpersonen. Dit is dus het eerste 'first-in human' onderzoek.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling: Het bepalen van de veiligheid, verdraagbaarheid, dosislimiterende toxiciteiten (DLT*s) en de maximaal verdraagbare dosis (Maximally Tolerated Dose, MTD) van BMS-986012 toegediend als monotherapie in meerdere doseringen bij proefpersonen met recidiverende of refractaire kleincellige longkanker (Small Cell Lung Cancer, SCLC).

Secundaire doelstellingen:

- Karakteriseren van de farmacokinetiek (pharmacokinetics, PK) van BMS-986012.
- Onderzoeken van de preliminaire antitumoractiviteit van BMS-986012 met behulp van het meten van de objectieve responsrate (ORR), duur van respons en progressievrije overleving (Progression-Free Survival, PFS).
- Karakteriseren van de immunogeniciteit van BMS-986012.
- Beoordelen van het effect van BMS-986012 op het QT-interval.

Verkennde doelstellingen:

- Onderzoeken van het verband tussen shedding fucosyl-GM1 (fuc-GM1) bij de baseline en de antitumoractiviteit.
- Onderzoeken van het verband tussen fuc-GM1-positieve circulerende tumorcellen (Circulating Tumor Cells, CTC*s) bij baseline en de antitumoractiviteit.
- Onderzoeken van het verband tussen aantal NK-cellen, fenotype (middels FACS) en complementwaarden bij de baseline met farmacodynamische veranderingen en antitumoractiviteit.
- Onderzoeken van met fuc-GM1 verband houdende biomarkers zoals, maar niet beperkt tot, markers van neuro-endocriene differentiatie, als mogelijke prognostische markers van antitumoractiviteit.
- Onderzoeken van biomarkers die verband houden met SCLC en immuunrespons, en hun relatie met antitumoractiviteit. Onderzoeken van het verband tussen Fc-gammareceptor (FcγR) polymorfismen en antitumoractiviteit.

- Onderzoeken van het verband tussen farmacokinetiek-farmacodynamiek van BMS-986012.
- Beoordelen van de algehele overleving (Overall Survival, OS).

Onderzoeksopzet

Dit is een open-labelonderzoek met meerdere, toenemende doseringen van BMS-986012 dat eenmaal om de 21 dagen (één cyclus) als monotherapie wordt toegediend. Het onderzoek zal in twee delen worden uitgevoerd; dosisescalatie en dosisexpansie. Dosisescalatie (deel 1) is voor het identificeren van een mogelijke MTD (of maximaal toegediende dosis [Maximum Administered Dose, MAAD], indien geen MTD wordt vastgesteld). In deel 2 worden nieuwe proefpersonen met SCLC ingesloten voor een dosering gelijk aan of lager dan de MTD of MAAD. In dit deel van de studie wordt de veiligheid en werkzaamheid van het onderzoeksmiddel bij deze doseringen onderzocht.

De proefpersonen zullen 4 periodes doorlopen in het onderzoek: Screening (tot 28 dagen), behandeling (tot aan stopzettingcriteria uit protocol is voldaan), klinische follow-up (ongeveer 100 dagen) en follow-up van overleving (tot ongeveer 3 jaar).

Onderzoeksproduct en/of interventie

De interventie bestaat uit behandeling met onderzoeksmiddel BMS-986012. Dit wordt door de sponsor verstrekt. Proefpersonen kunnen aan één van de vier cohorten worden toegewezen. Toewijzing hangt af van het feit of de proefpersoon niet (refractair, cohort A en B) of wel (sensitief, Cohort C en D) gereageerd heeft op de eerstelijns behandeling. Proefpersonen in Cohort A en C zullen behandeld worden met of onder de MTD/MAAD. Proefpersonen in Cohort B en D zullen behandeld worden met een dosisniveau lager dan de MTD/MAAD. MTD/MAAD zijn bepaald in deel 1 van de studie. BMS-986012 wordt elke 21 dagen (1 kuur) intraveneus toegediend tot de stopzettingcriteria van het protocol bereikt zijn (oa. bij ziekteprogressie).

Inschatting van belasting en risico

Van patiënten in het onderzoek wordt verwacht dat ze meerdere keren het ziekenhuis bezoeken voor lichamelijke onderzoek, meting van vitale functies, routine bloedonderzoek voor de beoordeling van veiligheid, zwangerschapstesten (voor vrouwen die zwanger kunnen worden) en controle op bijwerkingen. Daarnaast zal de tumor van de patiënten om de 6 weken radiografisch worden beoordeeld (met CT- of MRI-scan) tot aan progressie van de ziekte of het stoppen van de studie. Eventueel zal men bij de proefpersonen een biopsie doen vóór de behandeling of er wordt archief materiaal opgevraagd indien er eerder een biopsie is afgenomen. Bij bepaalde bezoeken zal ook bloed worden afgenomen voor wetenschappelijke doeleinden (farmacokinetiek, farmacodynamica,

immunogeniciteit en biomarkers). De frequentie van de bezoeken en het aantal procedures dat tijdens dit onderzoek wordt uitgevoerd, is over het algemeen meer dan bij de standaardbehandeling.

De procedures in dit onderzoek worden door medisch deskundigen uitgevoerd en alles zal in het werk worden gesteld om eventueel ongemak of risico's voor de patiënt zoveel mogelijk tot een minimum te beperken.

Behandelingen tegen kanker hebben vaak bijwerkingen, die soms levensbedreigend zijn. Men zal patiënten uitleggen wanneer zij contact moeten opnemen met hun behandelend arts in het geval van bijwerkingen. Zij zullen ook een patiëntenkaart ontvangen met uitgebreide informatie.

Contactpersonen

Publiek

Bristol-Myers Squibb

Orteliuslaan 1000
Utrecht 3528 BD
NL

Wetenschappelijk

Bristol-Myers Squibb

Orteliuslaan 1000
Utrecht 3528 BD
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)

- Ondertekend informatie- en toestemmingsformulier
- Mannen en vrouwen, tenminste 18 jaar oud, met histologisch of cytologisch bevestigde kleincellige longkanker
- Met teruggekeerd of ongevoelig voor eerstelijns behandeling kleincellige longkanker en niet meer dan twee eerdere antikankerbehandelingen gehad
- Laatste antikanker behandeling is minder dan 4 weken of 5 halfwaarde tijden voor start studie geweest (langste telt)
- Ten minste één volgens RECIST v1.1 meetbare lesie
- Adequate orgaanfunctie
- Moet kunnen en willen voldoen aan de volgens protocol vereiste studie bezoeken en procedures, bloed afnames en behandeling en vervolg

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Bekende hersenmetastase of afwijkingen aan het brein welke een metastase zouden kunnen zijn
- Kleincellig kanker niet in de longen
- Acute of chronische ziekte
- Ongecontroleerde of significante hartziekten
- Infectie waarvoor systemische behandeling nodig is
- >graad 2 polyneuropathie
- Andere tegelijkvoorkomende maligniteiten (tenzij er een remissie is geweest 3 jaar voor start studie)
- HIV gerelateerde ziekte, HIV+, HepB, HepC
- Allergiën of bijwerkingen gerelateerd aan onderzoeksmedicatie

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland
Status: Beëindigd
(Verwachte) startdatum: 20-07-2016
Aantal proefpersonen: 6
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: BMS-986012
Generieke naam: BMS-986012

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 15-03-2016
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 20-07-2016
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 08-09-2016
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 02-11-2016
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 16-11-2016
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

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	EUCTR2014-002372-89-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02247349
CCMO	NL56777.091.16

Resultaten

Einddatum onderzoek: 21-12-2017

Datum resultaten gemeld: 21-12-2023

Datum eerste publicatie onderzoek

01-01-1900