

Een fase 2, multicenter, open-label, onderzoek met één groep om het verband te beoordelen tussen het objectieve responspercentage en de intratumorale CD8+-celdichtheid bij baseline, bij proefpersonen met een niet operatief weggenomen stadium IIIB- tot IVM1c-melanoom die behandeld worden met talimogene laherparepvec

Gepubliceerd: 24-06-2015 Laatste bijgewerkt: 14-04-2024

In deze studie, wordt de correlatie onderzocht tussen de baseline intratumorale CD8+ celdensiteit en het objectief responspercentage (ORR) evenals andere biomarker parameters bij personen met niet-gereseceerd melanoom stadium IIIB tot IVM1c die...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Huidneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON43786

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

20120325

Aandoening

- Huidneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

1) niet-gereseceerd melanoom stadium IIIB tot IVM1c; 2) Niet verwijderd melanoom (vorm van huidkanker)

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Amgen

Overige ondersteuning: Amgen

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Biomarker, Fase 2, Niet-gereseceerd melanoom stadium IIIB tot IVM1c, Talimogene Laherparepvec

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

bepalen of er een correlatie is tussen de baseline intratumorale CD8+ celdensiteit en het objectief responspercentage (ORR) bij personen met niet-gereseceerd melanoom stadium IIIB to IVM1c die behandeld worden met talimogene laherparepvec.

Secundaire uitkomstmaten

- De correlatie onderzoeken tussen intratumorale CD8+ celdichtheid op de baseline en duurzame responsratio (DRR), duur van respons (DOR), en wijzigingen in de tumorbelasting
- correlatie onderzoeken tussen wijzigingen in de intratumorale CD8+ celdichtheid tijdens de behandeling en ORR, DRR, DOR en wijzigingen in de tumorbelasting
- ORR, DOR, tijdsduur tot falen van behandeling (time to treatment failure, TTF), DRR, OS, en wijzigingen qua tumorbelasting tijdens de behandeling

beoordelen

- veiligheid van en tolerantie voor talimogene laherparepvec

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

In deze studie wordt het onderzoeksgeneesmiddel talimogene laherparepvec onderzocht.

Talimogene laherparepvec is een veranderde vorm van het herpes simplexvirus (HSV) type 1. De genen van het virus werden veranderd, zodat zij humane granulocyt-macrofaga koloniestimulerende factor (GM-CSF) produceren. Dit vermenigvuldigt en groeit in tumorcellen. Talimogene laherparepvec is bedoeld om op twee aanvullende manieren te werken. Dit middel vernietigt de cellen in de tumor waarin het wordt geïnjecteerd, en het activeert de lichaamseigen cellen van het immuunsysteem om de tumorcellen in het hele lichaam te vernietigen.

Intralaesionale injectie van talimogene laherparepvec is door de Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA) goedgekeurd voor lokale behandeling van niet operatief weg te nemen cutane, subcutane en nodale laesies bij patiënten met melanoom dat is teruggekeerd na een eerste operatie. Op dit moment wordt door de regelgevende autoriteit van de Europese Unie een aanvraag voor goedkeuring beoordeeld.

Ongeveer 110 patiënten zullen deelnemen aan deze studie. Amgen Inc. sponsort deze klinische studie.

Doel van het onderzoek

In deze studie, wordt de correlatie onderzocht tussen de baseline intratumorale CD8+ celdensiteit en het objectief responspercentage (ORR) evenals andere biomarker parameters bij personen met niet-gereseceerd melanoom stadium IIIB to IVM1c die behandeld worden met talimogene laherparepvec. Daarnaast wordt ook de veiligheid en verdraagzaamheid van talimogene laherparepvec onderzocht.

Onderzoeksopzet

Dit is een fase 2 studie die wordt uitgevoerd in meerdere ziekenhuizen binnen en buiten de Europese Unie. De patiënt start na het tekenen van de patiënteninformatie met de screeningsfase. Wanneer de patiënt geschikt is voor de studie, zal de patiënt in de behandelphase komen. De eerste dosis van talimogene laherparepvec wordt toegediend in cyclus 1; behandelcyclus 2 vindt 3 weken daarna plaats. Vervolg doseringen worden iedere 2 weken gegeven. De duur van de behandeling is afhankelijk van hoe de aandoening van de patiënt reageert

op talimogene laherparepvec of hoe het onderzoeksmiddel is verdragen. In verband met de veiligheid worden de proefpersonen gedurende 30 dagen na de laatste dosis talimogene laherparepvec gevolgd en in verband met de overleving worden de proefpersonen elke 3 maanden gevolgd tot aan 24 maanden nadat de laatste proefpersoon werd gerekruteerd.

Bloed- en weefselmonsters worden afgenomen en tumorbipten worden genomen. De monsters worden geanalyseerd om te kijken of intratumorale CD8+ celdichtheid op de baseline en de wijzigingen ervan gedurende de behandeling correleren met de objectieve responsratio bij de proefpersonen met niet-gereceerd stadium IIIB-IVM1c melanoom.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten zullen verschillende doseringen van Talimogene laherparepvec ontvangen. De initiële dosis is maximaal 4.0 mL van 10^6 PFU/mL. Vervolg doseringen zijn maximaal 4.0 mL van 10^8 PFU/mL. De tweede dosis van maximaal 4.0 mL van 10^8 PFU/mL wordt toegediend 21 (+5 dagen) na de eerste dosis. Vervolg doseringen van maximaal 4.0 mL van 10^8 PFU/mL dienen iedere 14 ($\pm$ 3) dagen te worden gegeven.

Inschatting van belasting en risico

Risico: Bijwerkingen van talimogene laherparepvec . Tijdens de bezoeken aan het ziekenhuis zal de patiënt onderzocht worden op bijwerkingen. Belasting: Maximale studieduur is ca 28-32 maanden.

Contactpersonen

Publiek

Amgen

Minervum 7061
Breda 4817ZK
NL

Wetenschappelijk

Amgen

Minervum 7061
Breda 4817ZK
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)

- De proefpersoon heeft voorafgaand aan het starten van studiespecifieke activiteiten of procedures geïnformeerde toestemming gegeven
- Man of vrouw met een leeftijd ≥ 18 jaar op het moment van de geïnformeerde toestemming
- Een histologisch bevestigde diagnose melanoom
- Proefpersoon met stadium IIIB tot IVM1c melanoom waarvoor chirurgie niet wordt aanbevolen
- Proefpersoon die behandelingsnaïef is of eerder behandeling tegen melanoom heeft gehad. Systemische behandeling tegen melanoom moet zijn afgerond minstens 28 dagen voorafgaand aan rekrutering.
- Kandidaat voor intralesionale behandeling (d.w.z. ziekte is geschikt voor directe injectie of door middel van geleiding met ultrageluid) gedefinieerd als een van de volgende:
 - ten minste 1 injecteerbare cutane, subcutane, of nodale melanoomlaesie, waarvan de grootste diameter ≥ 10 mm, of
 - meerdere injecteerbare melanoomlaesies die samen een diameter hebben die ≥ 10 mm
- De meetbare ziekte wordt gedefinieerd als een of meer van de volgende:
 - ten minste 1 melanoomlaesie die nauwkeurig en serieel kan worden gemeten in minimaal 2 dimensies en waarvan de grootste diameter ≥ 10 mm is, zoals gemeten met behulp van contrast- of spiraal-computertomografie (CT-scan), magnetic resonance imaging (MRI), of ultrageluid voor wat betreft nodale/weke-delen-ziekte (inclusief lymfeknopen)
 - ten minste 1 oppervlakkig cutane of subcutane melanoomlaesie ≥ 10 mm, gemeten met behulp van een schuifmaat
 - meerdere oppervlakkige melanoomlaesies, die samen een totale diameter hebben van ≥ 10 mm
- Serumlactaatdehydrogenase (LDH)-niveaus $\leq 1,5$ x bovengrens van normaal (ULN) binnen 28 dagen voorafgaand aan rekrutering
- Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) prestatiestatus van 0 of 1 (zie Bijlage E)
- Voldoende orgaanfunctie, bepaald binnen 28 dagen voorafgaand aan de rekrutering en als

volgt gedefinieerd:

- absoluut neutrofielenaantal * 1.500/mm³
- trombocytenaantal * 75.000/mm³
- hemoglobine * 8 g/dl zonder dat hematopoïetische groeifactor of transfusieondersteuning nodig is
- serumcreatinine * 1,5 x ULN
- serumbilirubine * 1,5 x ULN
- aspartaat-aminotransferase (AST) * 2,5 x ULN
- alanine-aminotransferase (ALT) * 2,5 x ULN
- alkalinefosfatase * 2,5 x ULN
- serumalbumine * 2,5 g/dl
- protrombinetijd (PT) * 15 x ULN (of internationale normalisatieratio [INR] * 1,3)*
- gedeeltelijke tromboplastinetijd (PTT) * 1,5 x ULN

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Klinisch actieve cerebrale metastasen. Proefpersonen met tot aan 3 (neurologische prestatiestatus 0) cerebrale metastasen mogen worden gerekruteerd, mits alle laesies adequaat zijn behandeld met behulp van stereotactische stralingstherapie (inclusief Gamma Knife) of resectie, zonder dat er aanwijzingen zijn voor progressie en mits zij geen steroïden nodig hebben gehad gedurende minimaal de laatste twee maanden voorafgaand aan de rekrutering.
- Meer dan 3 viscerale metastasen (exclusief longmetastasen of lymfkliermetastasen in verband gebracht met viscerale organen). Voor proefpersonen met 3 viscerale metastasen geldt dat geen laesie > 3 cm en leverlaesies moeten minimaal 1 maand voorafgaand aan de rekrutering stabiel zijn geweest.
- Botmetastasen
- Primair oculair of mucosaal melanoom
- Anamnese met bewijs voor symptomatische autoimmuun ziekte (zoals pneumonitis, glomerulonefritis, vasculitis of een andere), of een historie van een autoimmuunaandoening die systemische behandeling vereist (bijvoorbeeld het gebruik van corticosteroïden, immuunsuppressieve geneesmiddelen of biologische middelen gebruikt voor de behandeling van autoimmuunaandoeningen) in de afgelopen 2 maanden voorafgaand aan rekrutering. Vervangingstherapie (bijvoorbeeld thyroxine voor hypothyreoïdie, insuline voor diabetes mellitus) wordt niet beschouwd als een vorm van systemische behandeling voor een autoimmuunaandoening.
- Bewijs voor klinisch significante immuunsuppressie, zoals bijvoorbeeld:
 - *primaire immuundeficiëntiestatus, bijvoorbeeld ernstige gecombineerde immuundeficiëntieziekte
 - *gelijktijdige opportunistische infectie
 - *ontvangt systemische immunosuppressieve therapie (> 2 weken), inclusief orale steroïdendoses > 10 mg prednison of vergelijkbaar per dag gedurende de 2 maanden voorafgaand aan rekrutering.
- Actieve herpetische huidlaesies of eerdere complicaties van HSV-1 infectie (bijvoorbeeld

herpetische keratitis of encefalitis)

- Heeft intermitterende of chronische systemische (intraveneuze of orale) behandeling nodig met een anti-herpesmiddel (bijvoorbeeld acyclovir), anders dan intermitterend topicaal gebruik

- Eerdere behandeling met talimogene laherparepvec

- Ondergaat op dit moment behandeling ten behoeve van een ander onderzoek met een onderzoekshulpmiddel of een onderzoeksgeneesmiddel, of er zijn minder dan 28 dagen verstreken sinds het beëindigen van de behandeling ten behoeve van een ander onderzoek met een onderzoekshulpmiddel of een onderzoeksgeneesmiddel

- Overige onderzoeksprocedures gedurende de deelname aan deze studie zijn uitgesloten

- Bekend met een acute of chronische actieve hepatitis-B-infectie

- Bekend met een acute of chronische actieve hepatitis-C-infectie

- Bekend met een hiv-infectie

- Voorgeschiedenis van een andere maligniteit binnen de afgelopen drie jaar, met de volgende uitzonderingen:

- * maligniteit behandeld met curatieve intentie en geen bekende actieve ziekte aanwezig gedurende * 3 jaar voorafgaand aan de rekrutering en wordt door de behandelend arts beschouwd als een patiënt met weinig risico op terugkeer van de ziekte

- * adequaat behandeld voor niet-melanome huidkanker zonder bewijs voor ziekte

- * adequaat behandeld cervixcarcinoom in situ, zonder bewijs voor ziekte

- *adequaat behandeld ductaal borstcarcinoom in situ zonder bewijs voor ziekte

- * prostatiche intraepitheliale neoplasie zonder bewijs voor prostaatkanker

- *adequaat behandeld urotheliaal papillair non-invasief carcinoom of carcinoom in situ

- Proefpersoon is bekend met gevoeligheid voor een van de producten of bestanddelen die moeten worden toegediend tijdens de behandeling

- Proefpersoon is waarschijnlijk niet beschikbaar voor alle protocolair vereiste onderzoeksbezoeken of procedures, en/of is mogelijk niet in staat therapietrouw te zijn aan alle vereiste onderzoeksprocedures naar het oordeel van de proefpersoon of de onderzoeker

- Voorgeschiedenis van of bewijs voor een andere klinisch significante stoornis, aandoening of ziekte (met uitzondering van de hierboven genoemde) hetgeen, naar de mening van de onderzoeker of de medische monitor van Amgen, indien geraadpleegd, een risico zou betekenen voor de veiligheid van de proefpersoon of de onderzoeksbeoordeling, procedures of voltooiing ervan zou hinderen.;
- Proefpersoon is eerder gerekruteerd voor deze studie

- Vrouwelijke proefpersoon is zwanger of geeft borstvoeding of is van plan gedurende de onderzoeksbehandeling of binnen 3 maanden na de laatste dosis talimogene laherparepvec zwanger te worden

- Vrouwelijke proefpersoon in de vruchtbare leeftijd is niet bereid veilige anticonceptiemethoden te gebruiken gedurende de onderzoeksbehandeling en in de 3 maanden na de laatste dosis talimogene laherparepvec

- Seksueel actieve proefpersonen en hun partners die geen mannen of vrouwen latex condoom willen gebruiken om mogelijke virale overdracht te voorkomen tijdens seksueel contact gedurende de behandeling en tot 30 dagen na behandeling met talimogeen laherparepvec.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	09-06-2016
Aantal proefpersonen:	20
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Generieke naam:	Genetisch gemodificeerde organisme
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Nog niet beschikbaar
Generieke naam:	Talimogene Laherparepvec

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-06-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-12-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 14-01-2016

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 23-02-2016

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 09-08-2016

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 07-09-2016

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 01-11-2016

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 20-03-2017

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 15-06-2017

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 22-06-2017

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO Datum:	03-07-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO Datum:	07-06-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO Datum:	07-12-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO Datum:	20-03-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO Datum:	30-07-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO Datum:	28-08-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

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	EUCTR2013-005552-15-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02366195
CCMO	NL51482.000.15

Resultaten

Datum resultaten gemeld: 17-11-2021

Datum eerste publicatie onderzoek
10-06-2021