

EEN FASE 1B/2 OPEN-LABEL ONDERZOEK OM DE VEILIGHEID, KLINISCHE ACTIVITEIT, FARMACOKINETIEK EN FARMACODYNAMIEK VAN AVELUMAB* (MSB0010718C) TE EVALUEREN IN COMBINATIE MET ANDERE IMMUNOTHERAPIEËN VOOR KANKER BIJ PATIËNTEN MET GEVORDERDE MALIGNITEITEN

Gepubliceerd: 13-01-2016 Laatste bijgewerkt: 20-04-2024

Primaire doelstellingen • Fase 1b inloop: De veiligheid en verdraagbaarheid van één dosisniveau avelumab beoordelen in combinatie met toenemende dosisniveaus van andere immunomodulatoren in combinatie met één dosisniveau van avelumab bij patiënten...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Diverse en niet plaatsgespecificeerde neoplasmata, benigne
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON44145

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

B9991004

Aandoening

- Diverse en niet plaatsgespecificeerde neoplasmata, benigne

Synoniemen aandoening

gevorderde solide kanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Pfizer

Overige ondersteuning: Farmaceutische industrie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Avelumab, gevorderde maligniteiten, immunotherapieën

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

- Fase 1b inloop: Dosisbeperkende toxiciteit (Dose Limiting Toxicity; DLT) van eerste 2 cycli
- Fase 2: Bevestigde objectieve respons, zoals beoordeeld door de onderzoeker met RECIST v1.1

Secundaire uitkomstmaten

- Ongewenste voorvallen gekenmerkt per type, hevigheid (geclassificeerd conform NCI CTCAE, v. 4.03), het tijdstip van ontstaan, de ernst en het verband met de onderzoeksbehandelingen;
- Afwijkende laboratoriumresultaten gekenmerkt per type, hevigheid (geclassificeerd conform NCI CTCAE, v. 4.03) en het tijdstip van ontstaan;
- Farmacokinetische parameters (C_{max} en C_{trough} na één dosis en in evenwichtstoestand). Er worden andere parameters berekend, waaronder maar niet beperkt tot de T_{max}, AUC_{last}, T_{last}, AUC_{sd,*}, * t_{1/2}, CL en V_z, voor zover de gegevens dat mogelijk maken. Meerdere doses (MD) T_{ss,max}, AUC_{ss,*}, t_{1/2},

Css,av, CL, en Vss, Rac (AUCss,* /AUCsd,*) en Rss (AUCss,* /AUCsd,inf,) voor zover de gegevens dat mogelijk maken;

- Waarden van antilichamen tegen het geneesmiddel;
- Tijd-tot-voorval eindpunten, waaronder de tijd tot tumorrespons (TTR), duur van respons (DR), progressievrije overleving (Progression-free survival; PFS) als bepaald door de arts gebruikmakend van RECIST v1.1, en totale overleving (Overall Survival; OS);
- Bevestigd OR gedurende fase 1b, als beoordeeld door de arts gebruik makend van RECIST v1.1
- Biomarkers in het pretherapeutisch tumorweefsel (waaronder, maar niet beperkt tot PD-L1-expressie en tumorinfiltrerende CD8+ T-lymfocyten)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Het is aannemelijk dat er bij het combineren van een agonist mAb (PF-05082566/PF-04518600) met een anti-PD-L1 mAb (avelumab) er een groter spectrum van tumoren bij specifieke indicaties responsief zullen zijn voor immunotherapie. Daarnaast laten veiligheidsdata bij muizen zien dat er geen extra toxiciteiten zijn. Dit onderzoek zal de veiligheid en voorlopige klinische activiteit van avelumab in combinatie met PF-05082566 evalueren. Daarnaast zullen er nieuwe immunotherapeutische middelen wellicht toegevoegd worden als nieuwe onderzoeksarm met avelumab, nadat deze onderzocht en aanvaardbaar zijn bevonden. Zie ook protocol par. 1.2.3.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstellingen

- Fase 1b inloop: De veiligheid en verdraagbaarheid van één dosisniveau avelumab beoordelen in combinatie met toenemende dosisniveaus van andere immunomodulatoren in combinatie met één dosisniveau van avelumab bij patiënten met gevorderde vaste tumoren, teneinde de aanbevolen dosis/doses in fase 2

(Recommended Phase 2 Dose(s); RP2D)/het schema voor de combinatie te selecteren.

- Fase 2: De objectieve respons (objective response; OR) van avelumab beoordelen in combinatie met andere immunomodulatoren bij patiënten met lokaal gevorderde of metastatische kanker [d.w.z. niet-kleincellige longkanker (non-small cell lung cancer; NSCLC), melanomen of plaveiselcelcarcinomen van het hoofd en de nek (squamous cell carcinoma of the head and neck; SCCHN)], triple-negatieve borstkanker (TNBC), of colorectale kanker (CRC).

Secundaire doelstellingen

- De algehele veiligheid en verdraagbaarheid van avelumab en andere immunomodulatoren beoordelen, bij toediening in combinatie;
- De farmacokinetiek van avelumab en andere immunomodulatoren karakteriseren indien gegeven in combinatie;
- De immunogeniteit van avelumab en andere immunomodulatoren evalueren indien gegeven in combinatie;
- De antitumoractiviteit van avelumab en andere immunomodulatoren beoordelen, indien gegeven in combinatie bij patiënten met lokaal gevorderde of metastatische NSCLC, melanomen, SCCHN, TNBC of CRC;
- Het beoordelen van correlatie van antitumor activiteit van avelumab en andere immunomodulatoren met immuun biomarkers in pretherapeutisch tumorweefsel.

Onderzoeksopzet

In eerste instantie wordt avelumab gecombineerd met PF-05082566 (anti-4-1BB-agonist mAb) (combinatie A) of PF-04518600 (combinatie B). Er worden tot 18 NSCLC-patiënten gerandomiseerd (6 patiënten elk) die PF-05082566 krijgen in een dosis van 500 mg (cohort A1), 100 mg (cohort A2) of 20 mg (cohort A3) in combinatie met 10 mg/kg avelumab gedurende 2 cycli (1 cyclus = 28 dagen).

In combinatie B krijgen patiënten met lokaal gevorderde of metastatische vaste tumoren initieel DL0, 0,3 mg/kg, in combinatie met 10 mg/kg avelumab.

Vervolgens zal fase 2 starten (wanneer MTD/MAD bepaald is) in tumor specifieke cohorten.

Onderzoeksproduct en/of interventie

PF-05082566/PF-04518600 en avelumab worden poliklinisch toegediend in het onderzoekscentrum. Na cyclus 1 kunnen de experimentele geneesmiddelen om administratieve redenen worden toegediend tot 2 dagen vóór of na de geplande behandelingsdag van elke cyclus. Als de toediening echter 2 dagen vóór of na de geplande behandelingsdag plaatsvindt, en beide experimentele geneesmiddelen moeten worden toegediend, moeten ze beide op de dezelfde dag worden gegeven. Avelumab wordt toegediend in een dosis van 10 mg/kg als intraveneuze infusie van 1 uur om de 2 weken, op dag 1 en 15 van elke cyclus. PF-05082566 wordt toegediend als een intraveneuze infusie van 1 uur, om de 4 weken op dag 1 van elke cyclus. PF-05082566 wordt toegediend in een dosis van 500 mg in cohort A1, 100 mg in cohort A2 en 20 mg in cohort A3 bij patiënten met een

NSCLC. PF-04518600 initieel DL0, 0,3 mg/kg, in combinatie met 10 mg/kg avelumab.

Inschatting van belasting en risico

Zie 'schedule of activities' in het protocol. Patienten zullen in het kader van het onderzoek de volgende procedures ondergaan:

Medische voorgeschiedenis, gebruik medicatie en bijwerkingen

Lichamelijk onderzoek en lichaamsfuncties

ECG

Functionele status

Bloed- en urine afname

Tumor biopt

CT of MRI scan

Inname studiemedicatie

Belangrijkste bijwerkingen:

Bijwerkingen van avelumab waargenomen bij 10% of meer van de patiënten:

Reacties (waaronder allergische reacties) die tijdens of na infusie kunnen

voorkomen (waaronder koude rillingen, koorts, spierpijn, kortademigheid, lage of hoge bloeddruk)

Vermoeidheid

Misselijkheid

Bijwerkingen van avelumab waargenomen bij 2-9% van de patiënten:

Diarree

Koude rillingen

Verminderde eetlust

Gewrichtspijn

Koorts

Verminderde functie van de schildklier

Jeukende huid

Overgeven

Griepachtige symptomen (waaronder pijn in het lichaam, koorts en koude rillingen)

Huiduitslag

Laag aantal rode bloedcellen

Verhoogde bloedspiegels van leverenzymen

Spierpijn

Zwakte

Hoofdpijn

Kortademigheid

Verstopping

Bijwerkingen van PF-05082566 waargenomen bij 10% of meer van de patiënten:

Pyrexie (koorts)

Het onderzoek bevindt zich nog in de experimentele fase. Het is derhalve de

vraag of patiënten direct voordeel zullen ondervinden van deelname; het onderzoek kan leiden tot bruikbare wetenschappelijke informatie voor toekomstige patiënten.

Contactpersonen

Publiek

Pfizer

Science Center Drive 10555
San Diego CA 92121
US

Wetenschappelijk

Pfizer

Science Center Drive 10555
San Diego CA 92121
US

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)

1. Histologische of cytologische diagnose van gevorderde/metastatische vaste tumor met de volgende tumorsoorten. Combinatie A: Voor fase 1b, patiënten met een NSCLC die progressie

hebben vertoond op de standaard therapie of voor wie geen standaard therapie verkrijgbaar is, en voor fase 2, patiënten met een NSCLC, SCCHN en TNBC in elke fase van therapie. NSCLC patiënten in fase 2 met tumor anaplastisch lymfoma kinase (ALK) translocaties of epidermale groeifactor receptor (EGFR) mutaties moeten de standaard therapie hebben gekregen, daar refractair voor zijn of die niet verdragen. Patiënten met een voorgeschiedenis van PD-1 of PD-L1 refractaire aandoening (beste reactie van PD) zijn uitgesloten van deelname.

Combinatie B:

Voor fase 1b, patiënten met vergevorderde vaste tumoren die progressief zijn op standaardtherapie of voor wie geen standaardtherapie beschikbaar is. Voor fase 2, patiënten met NSCLC, melanoom, of SCCHN in elke fase van therapie, of lokaal gevorderde/metastatische CRC die progressief is na minstens 1 lijn van standaardtherapie. NSCLC patiënten in fase 2 met tumor ALK translocaties of EGFR mutaties moeten de standaard therapie hebben gekregen, daar refractair voor zijn of die niet verdragen. Meetbare ziekte conform RECIST v1.1 met ten minste 1 meetbare laesie die niet eerder is bestraald.

Beschikbaarheid van tumor specimens: voor fase 1b: gearchiveerd formalin-fixed paraffin-embedded; FFPE) weefsel is vereist waar beschikbaar. Voor fase 2: FFPE weefsel moet beschikbaar zijn van meest recente primaire of metastatische tumorbiopsie of resectie voor start van studietherapie, ingenomen binnen 1 jaar voor start deelname studie, zonder tussentijdse systemische anti-kanker therapie. Dit weefsel mag gemaakt worden van a de novo biopsie verkregen voor start studie. Dikkenaald- of excisiebiopsie hebben de voorkeur. Humaan papilloma virus (HPV) status gebaseerd op lokale goedgekeurde onderzoeken voor patiënten met SCCCHN, en microsateliet instabiliteit (MS) status gebaseerd op lokaal goedgekeurde onderzoeken voor patiënten met CRC.

Voor fase

2. Leeftijd ≥ 18 jaar.

3. ECOG- (Eastern Cooperative Oncology Group) prestatiestatus (PS) graad 0 of 1.

4. Geschatte levensverwachting van ten minste 3 maanden.

5. Adequate beenmergfunctie, gedefinieerd als:

a. absoluut aantal neutrofielen (Absolute Neutrophil Count; ANC) $\geq 1,5 \times 10^9/l$ ($\geq 1.500/\mu l$);

b. Bloedplaatjes $\geq 100 \times 10^9/l$ ($\geq 100.000/\mu l$);

c. Hemoglobine ≥ 9 g/dl ($\geq 5,6$ mmol/l).

De patiënten mogen niet afhankelijk zijn van transfusies (d.w.z. geen transfusie met bloedproducten in ten minste de laatste 14 dagen vóór opname in het onderzoek).

6. Adequate nierfunctie, met een geschatte creatinineklaring ≥ 50 ml/min zoals berekend met behulp van de Cockcroft-Gault- (CG) formule.

7. Adequate leverfunctie, met:

a. Totaal serum bilirubine $\leq 1,5$ x de bovengrens van normaal (upper limit of normal; ULN);

b. Aspartaat- en alanineaminotransferase (ASAT en ALAT) $\leq 2,5$ x ULN.

8. Acute effecten van eerdere therapieën afgenomen tot hevigheid bij uitgangswaarde of NCI CTCAE v4.03 graad ≤ 1 , behalve voor alopecia en graad ≤ 2 sensorische neuropathie zijn toegestaan).

9. Negatieve zwangerschapstest op serum (voor vrouwen die een kind kunnen krijgen) bij de screening.

10. Mannelijke patiënten die een kind kunnen verwekken en vrouwelijke patiënten die een

kind kunnen krijgen en een risico lopen op zwangerschap moeten ermee instemmen twee uiterst doeltreffende anticonceptiemethoden toe te passen tijdens het onderzoek en gedurende ten minste 60 dagen na de laatste dosis van de toegewezen behandeling, zoals toegestaan door wettelijke regelgeving.

Vrouwelijke proefpersonen die geen kind kunnen krijgen (d.w.z. voldoen aan ten minste een van de volgende criteria):

- een gedocumenteerde hysterectomie en/of bilaterale oöforectomie hebben ondergaan;
- medisch bevestigde ovariuminsufficiëntie hebben; of
- de postmenopauzale status hebben bereikt, gedefinieerd als volgt: stopzetting van de regelmatige menstruatie gedurende ten minste 12 opeenvolgende maanden zonder alternatieve pathologische of fysiologische oorzaak; < status kan worden bevestigd door >een serumwaarde van het follikel stimulerend hormoon (FSH) binnen het referentiegebied van het laboratorium voor postmenopauzale vrouwen.

11. Bewijs van een persoonlijk ondertekend en gedateerd document voor toestemming na voorlichting waaruit blijkt dat de patiënt is geïnformeerd over alle relevante aspecten van het onderzoek.

12. Patiënten die bereid en in staat zijn om mee te werken aan de geplande bezoeken, behandelplannen, laboratoriumtests en andere procedures.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Monoklonaal antilichaam gebaseerde anti-kanker therapie binnen 28 dagen voor studie randomisatie of klein molekuul gebaseerde anti-kanker therapie (doelgerichte therapie of chemotherapie) binnen 14 dagen voor studie randomisatie
2. Huidig of eerder gebruik van immunosuppressiva binnen 7 dagen voor randomisatie.
Uitzonderingen op dit exclusie criterium zijn: intranasale, geïnhaleerde, topische steroïden of lokale injecties met steroïden (bijv. intra-articulaire injectie); systemische corticosteroïden in fysiologische doses die niet groter zijn dan 10 mg/dag prednison of gelijkwaardig; steroïden als premedicatie voor overgevoelighedsreacties (bijv. premedicatie CT-scan).
3. Actieve auto-immuunziekte waarvoor systemische steroïden nodig zijn (equivalent van > 10 mg prednison) of immunosuppressiva binnen 7 dagen vóór opname in het onderzoek
Uitzonderingen zijn onder andere: patiënten met een goed ingestelde diabetes type 1, hypo- of hyperthyreoïdie die onder controle is, astma/atopie in de jeugd die is verdwenen, vitiligo of psoriasis waarvoor geen behandeling met immunosuppressiva nodig is.
4. Bekende eerdere of vermoede overgevoeligheid voor experimentele producten of bestanddelen in de formulering ervan, waaronder bekende hevige overgevoelighedsreacties op monoklonale antilichamen (NCI CTCAE v4.03 graad ≥ 3), en een voorgeschiedenis van anafylaxie of ongecontroleerde astma (d.w.z. 3 of meer kenmerken van gedeeltelijk gecontroleerde astma).
5. Zware operatie binnen 4 weken of radiotherapie binnen 14 dagen vóór opname in het onderzoek. Eerdere palliatieve radiotherapie voor metastatische laesies is toegestaan, op voorwaarde dat deze is voltooid binnen 48 uur vóór opname in het onderzoek en er ten minste één meetbare laesie is die niet is bestraald.
6. Patiënten met bekende symptomatische hersenmetastasen die steroïden nodig hebben.

Patiënten met eerder gediagnosticeerde hersenmetastasen komen in aanmerking als ze hun behandeling hebben voltooid en zijn hersteld van de acute effecten van de radiotherapie of chirurgie vóór opname in het onderzoek, ten minste 4 weken voor opname in het onderzoek zijn gestopt met de corticosteroïdenbehandeling voor deze metastasen en neurologisch stabiel zijn.

7. Eerdere chemotherapie in hoge doses waarvoor stamcelredding nodig was.
8. Eerder allogeen stamceltransplantaat of orgaantransplantatie.
9. Een van de volgende aandoeningen binnen 6 maanden vóór opname in het onderzoek: myocardinfarct, ongecontroleerde angina, bypass van coronaire/perifere arterie, symptomatisch congestief hartfalen, cerebrovasculair accident of voorbijgaande ischemische aanval.
10. Symptomatisch pulmonair embolisme binnen 6 maanden voor studie randomisatie.
11. Bekende ziekte die verband houdt met het humaan immunodeficiëntievirus (hiv) of verworven immunodeficiëntiesyndroom (aids).
12. Actieve infectie waarvoor systemische therapie nodig is.
13. Test op het hepatitis B-virus (HBV) of hepatitis C-virus (HCV) die wijst op een acute of chronische infectie.
14. Vaccinatie met een levend vaccin binnen 4 weken vóór de eerste dosis van het experimentele geneesmiddel en tijdens het onderzoek is verboden, met uitzondering van de toediening van geïnactiveerde vaccins (bijvoorbeeld geïnactiveerde influenzavaccins).
15. Diagnose van een andere maligniteit binnen 5 jaar vóór opname in het onderzoek, met uitzondering van een adequaat behandeld basaalcel- of plaveiselcelcarcinoom van de huid, in situ carcinoom van de borst of cervix of een laaggradige (Gleason ≤ 6) prostaatkanker die wordt gevolgd zonder plannen voor een interventie (bijv. operatie, bestraling of castratie).
16. Patiënten die personeelslid zijn van het onderzoekscentrum en rechtstreeks betrokken bij de uitvoering van het onderzoek en hun familieleden, personeelsleden die anderszins werken onder toezicht van de onderzoeker of patiënten die werknemer zijn van Pfizer en rechtstreeks betrokken bij de uitvoering van het onderzoek.
17. Deelname aan andere onderzoeken met één of meer experimentele geneesmiddelen binnen 4 weken voor opname in het onderzoek en/of tijdens deelname aan het onderzoek.
18. Aanhoudende toxiciteit die verband houdt met een eerdere therapie van NCI CTCAE v4.03 graad > 1 (alopecia graad ≤ 2 sensorische neuropathie is aanvaardbaar).
19. Een andere ernstige acute of chronische medische aandoening, waaronder colitis, inflammatoire darmziekte en pneumonitis. of een psychiatrische aandoening, recente (binnen het afgelopen jaar) of actieve suïcidale ideatie of suïcidaal gedrag, of terminale nierinsufficiëntie met hemodialyse, of afwijkend laboratoriumresultaat dat het risico dat gepaard gaat met deelname aan het onderzoek verhoogt, of toediening van onderzoeksmiddelen die de interpretatie van de onderzoeksresultaten kunnen verstoren en, naar het oordeel van de onderzoeker, de patiënt ongeschikt maken voor opname in dit onderzoek.
20. Zwangere vrouwelijke patiënten; vrouwelijke patiënten die borstvoeding geven; mannelijke patiënten met een partner die momenteel zwanger is; mannelijke patiënten die een kind kunnen verwekken en vrouwelijke patiënten die een kind kunnen krijgen en die niet bereid of niet in staat zijn 2 uiterst doeltreffende anticonceptiemethoden toe te passen zoals beschreven in dit protocol gedurende het onderzoek en ten minste 60 dagen na de laatste dosis van het experimentele geneesmiddel of langer op basis van de halfwaardetijdkenmerken van het geneesmiddel, als toegestaan door lokale regelgeving.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Zal niet starten
Aantal proefpersonen:	13
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Avelumab
Generieke naam:	Avelumab
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	PF-04518600
Generieke naam:	PF-04518600
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	PF-05082566
Generieke naam:	PF-05082566

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-01-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec

Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-07-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-09-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-01-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec

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	EUCTR2015-002552-27-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02554812
CCMO	NL55255.031.16