

# EEN FASE IB/II-ONDERZOEK NAAR COBIMETINIB TOEGEDIEND ALS MONOTHERAPIE EN IN COMBINATIE MET VENETOCLAX, MET OF ZONDER ATEZOLIZUMAB, BIJ PATIËNTEN MET GERECIDIVEERD EN REFRACTAIR MULTIPEL MYELOOM

Gepubliceerd: 24-08-2017 Laatste bijgewerkt: 12-04-2024

Primaire doelstelling Evalueren van de voorlopige veiligheid en verdraagbaarheid en de voorlopige werkzaamheid van cobimetinib toegediend als monotherapie (arm A), cobimetinib + venetoclax (arm B) en cobimetinib + venetoclax + atezolizumab (arm C)...

|                             |                       |
|-----------------------------|-----------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO       |
| <b>Status</b>               | Zal niet starten      |
| <b>Type aandoening</b>      | Plasmacelneoplasmata  |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Interventie onderzoek |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON44406

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

Cobimetinib bij patiënten met gerecidiveerd en refractair multipel myeloom

### Aandoening

- Plasmacelneoplasmata

### Synoniemen aandoening

multipel myeloom

## **Betreft onderzoek met**

Mensen

## **Ondersteuning**

**Primaire sponsor:** Hoffmann-La Roche

**Overige ondersteuning:** F. Hoffman - La Roche Ltd.

## **Onderzoeksproduct en/of interventie**

**Trefwoord:** Atezolizumab, Cobimetinib, multipel myeloom, Venetoclax

## **Uitkomstmaten**

### **Primaire uitkomstmaten**

\* Incidentie, aard en ernst van ongewenste voorvallen, geclassificeerd volgens

NCI CTCAE v4.0; laboratoriumgegevens

\* ORR (sCR, CR, VGPR, PR), zoals door de onderzoeker aan de hand van de

IMWG-responscriteria (Kumar et al. 2016) bepaald in de veiligheidspopulatie en

de op biomarkers geselecteerde populatie

### **Secundaire uitkomstmaten**

\* CBR, gedefinieerd als MR of beter

\* PFS, gedefinieerd als de tijd vanaf randomisatie tot het eerste optreden van

ziekteprogressie of -recidief zoals door de onderzoeker aan de hand van de

IMWG-criteria bepaald of tot overlijden door alle oorzaken tijdens het

onderzoek (afhankelijk van wat het eerste aan de orde is).

\* DOR is van toepassing voor patiënten die ten minste een PR bereiken, en wordt

gemeten vanaf de eerste observatie van PR tot het moment van ziekteprogressie;

overlijdensgevallen die niet het gevolg zijn van progressie worden gecensureerd

\* OS, gedefinieerd als de tijd vanaf randomisatie tot overlijden door alle

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

Multipel myeloom (MM) is een B-cel neoplasma die wordt gekenmerkt door de klonale uitbreiding van maligne plasmacellen in het beenmerg dat vaak leidt tot een overmatige productie van monoklonale eiwitten (M-eiwitten). De uitbreiding van kwaadaardige plasmacellen en de accumulatie van het M-eiwit leiden tot schade aan het einde van het orgaan dat de evolutie van de ziekte kenmerkt. MM vertegenwoordigt 15% van alle hematologische kankers. Er zijn ongeveer 86.000 nieuwe gevallen van MM per jaar wereldwijd.

Behandeling van MM bestaat uit combinatieregimes op basis van proteasoom-remmers (PI's), immunomodulerende geneesmiddelen (IMiDs) en corticosteroïden die in verschillende behandelingslijnen worden toegediend. Recente ontwikkelingen in de behandeling van MM hebben een nieuwe generatie PI's (bijv. Carfilzomib) en IMiDs (bijv. Pomalidomide) en meer recentelijk monoklonale antilichamen zoals daratumumab en elotuzumab opgenomen, die de CD38 en de signalerende lymfocytische activatiemolecuul FcγR1 richten (SLAMF7)

Cobimetinib is een krachtige en selectieve remmer van MEK1 en MEK2. Cobimetinib (Cotellic®) is goedgekeurd voor gebruik met vemurafenib voor de behandeling van gevanceerde BRAF V600 gemuteerde melanoom in de Europese Unie, Verenigde Staten en Zwitserland, evenals andere landen.

### Doel van het onderzoek

#### Primaire doelstelling

Evalueren van de voorlopige veiligheid en verdraagbaarheid en de voorlopige werkzaamheid van cobimetinib toegediend als monotherapie (arm A), cobimetinib + venetoclax (arm B) en cobimetinib + venetoclax + atezolizumab (arm C)

#### Secundaire werkzaamheidsdoelstelling

Verder evalueren van de werkzaamheid van cobimetinib toegediend als monotherapie (arm A), cobimetinib + venetoclax (arm B) en cobimetinib + venetoclax + atezolizumab (arm C)

#### Verkennde werkzaamheidsdoelstelling

Evalueren van de tijd die is verstreken voordat met verdere anti-myeloombehandeling moet worden gestart

#### Farmacokinetische doelstelling

Karakteriseren van de farmacokinetiek van cobimetinib (arm A), karakteriseren

van de farmacokinetiek van cobimetinib en venetoclax bij toediening samen (arm B), en karakteriseren van de farmacokinetiek van cobimetinib, venetoclax en atezolizumab bij toediening samen (arm C)

Immunogeniciteitsdoelstelling

Evalueren van de immuunrespons op atezolizumab toegediend in arm C

Verkennde immunogeniciteitsdoelstelling

Evalueren van de mogelijke effecten van ADA\*s

Verkennde biomarkerdoelstellingen

\* Identificeren van biomarkers die voorspellend zijn voor respons op cobimetinib, venetoclax en atezolizumab, zoals RAS-mutatie, t(11;14)-translocatie, eiwitten uit de Bcl-2-familie, en immuuncontextuur vóór behandeling

\* Identificatie en profilering van biomarkers die verband houden met ziektebiologie; de werkingsmechanismen van cobimetinib alleen (arm A), cobimetinib + venetoclax (arm B) of cobimetinib + venetoclax + atezolizumab (arm C); mechanisme van resistentie tegen geneesmiddelen in alle armen; farmacodynamiek; prognose en verbetering van diagnostische tests

\* Bepalen van impact van MRD-metingen met patiëntenrespons en -overleving

## Onderzoeksopzet

Het betreft een open-label, gerandomiseerd, multicenter, driearmig fase Ib/II-onderzoek dat is opgezet om de werkzaamheid, veiligheid, verdraagbaarheid en farmacokinetiek van cobimetinib toegediend als monotherapie (arm A), cobimetinib plus venetoclax (arm B) en cobimetinib plus venetoclax plus atezolizumab (arm C) te beoordelen bij patiënten met R/R MM.

Bij twee opeenvolgende cohorten wordt de veiligheid van cobimetinib plus venetoclax (n = 6) en die van cobimetinib plus venetoclax plus atezolizumab (n = 6) in de geselecteerde populatie geëvalueerd tijdens de veiligheidsaanloopfase van het onderzoek. Nadat tijdens deze fase aanvaardbare veiligheid van de dosisniveaus is aangetoond, zal de randomisatie beginnen voor alle behandelingsarmen (arm A, B en C).

## Onderzoeksproduct en/of interventie

Er zijn 3 behandelingsgroepen in deze studie: Arm A: toediening van cobimetinib als monotherapie Arm B: cobimetinib plus venetoclax Arm C: cobimetinib plus venetoclax plus atezolizumab

## Inschatting van belasting en risico

Er kunnen bijwerking van de geneesmiddelen of procedures zijn die in dit onderzoek worden gebruikt. Bijwerkingen kunnen variëren van licht tot zeer

ernstig en kunnen variëren van persoon tot persoon. Iedereen die aan het onderzoek deelneemt zal nauwlettend op bijwerkingen worden gecontroleerd. Roche, de onderzoeksarts en andere artsen kennen echter niet alle bijwerkingen die kunnen optreden. Zie bijlage D en E voor bijwerkingen waarvan bekend is dat ze verband houden met de onderzoeksmedicatie en risico's in verband met de onderzoeksopzet en medische procedures.

## Contactpersonen

### Publiek

Hoffmann-La Roche

Grenzacherstrasse 124  
Basel 4070  
CH

### Wetenschappelijk

Hoffmann-La Roche

Grenzacherstrasse 124  
Basel 4070  
CH

## 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)

- Leeftijd  $\geq 18$  jaar
- Functionele status volgens Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) van 0, 1 of 2
- Levensverwachting van ten minste 12 weken
- Gedocumenteerd MM, zoals bepaald volgens de onderstaande criteria: Monoklonale plasmacellen in het beenmerg  $\geq 10\%$  of aanwezigheid van een via biopsie aangetoond plasmacytoom en meetbare ziekte zoals bepaald aan de hand van 1 of meer van de volgende criteria:  
Concentratie M-eiwit in serum  $\geq 1,0$  g/dl of concentratie monoklonaal eiwit (M-eiwit) in urine  $\geq 200$  mg/24 uur; of  
Lichte keten-MM: Ig free light chain (FLC) in serum  $\geq 10$  mg/dl en afwijkende Ig kappa/lambda FLC ratio in serum
- Behandeling met 3 tot 5 voorafgaande behandelingslijnen voor MM, inclusief een proteasoomremmer (proteasome inhibitor, PI) en een immunomodulerend geneesmiddel (immunomodulatory drug, IMiD)
- Bereikte respons (minimale respons [MR] of beter) op ten minste één voorafgaand regime
- Gedocumenteerde aanwijzingen voor PD (zoals bepaald volgens de IMWG-criteria) tijdens of na de laatste voorafgaande behandeling, of intolerantie voor de laatste voorafgaande behandeling
- Toxiciteiten als gevolg van eerdere behandeling (inclusief perifere neuropathie) moeten zijn verdwenen of zijn gestabiliseerd op graad 1
- De volgende laboratoriumwaarden:
  - \* Hemoglobineconcentratie  $\geq 7,5$  g/dl ( $\geq 5$  mmol/l) (zonder ondersteuning via groeifactor)
  - \* Bloedplaatjestelling  $\geq 50.000/\text{mm}^3$  of  $\geq 30.000$  als beenmergplasmacel  $> 50\%$  (zonder ondersteuning via transfusie)
  - \* Absolute neutrofielentelling  $\geq 1000/\text{mm}^3$  (zonder ondersteuning via groeifactor)
  - \* AST en ALT  $\leq 2,5 \times$  de bovengrens van normaal (upper limit of normal, ULN)
  - \* Totaal bilirubine  $\leq 1,5 \times$  ULN
  - \* Adequate nierfunctie zoals aangetoond door een berekende creatinineklaring van  $\geq 40$  ml/min; bepaald via verzameling van urine voor 24-uurs creatinineklaring of via de Cockcroft-Gault-formule
- Voor vrouwen die kinderen kunnen krijgen: instemming met onthouding (afzien van heteroseksuele geslachtsgemeenschap) of gebruik van twee anticonceptiemethodes met een faalpercentage van 1% per jaar tijdens de behandelingsperiode en gedurende ten minste 3 maanden na de laatste dosis cobimetinib, 1 maand na de laatste dosis venetoclax, en 5 maanden na de laatste dosis atezolizumab.
- Voor mannen: instemming met onthouding of gebruik van een condoom, en instemming met afzien van spermadonatie tijdens de behandelingsperiode en gedurende ten minste 3 maanden na de laatste dosis cobimetinib.

## Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen

## (Exclusiecriteria)

- Anti-myeloombehandeling binnen 14 dagen of 5 farmacokinetische (PK) halfwaardetijden van de behandeling (waarbij de langste periode geldt) vóór de datum van randomisatie
  - Afronding van autologe stamceltransplantatie binnen 100 dagen voorafgaand aan de datum van randomisatie
  - Voorafgaande allogene stamceltransplantatie alsmede voorafgaande transplantatie van een vast orgaan
  - Ruggenmergcompressie die niet definitief is behandeld met chirurgie en/of bestraling
  - Voorafgaande behandeling met MEK-remmers, Bcl-2-remmers of \*immune checkpoint\*remmerbehandelingen inclusief anti-CTLA-4, anti-PD-1 of anti-PD-L1
  - Behandeling met systemische immunostimulatoire middelen (inclusief maar niet beperkt tot CD137-agonisten of interferon en interleukine 2 [IL-2]) binnen 28 dagen of 5 halfwaardetijden van het geneesmiddel, afhankelijk van welke periode het langst duurt, vóór aanvang van de onderzoeksbehandeling
  - Behandeling met systemische immunosuppressieve medicatie binnen 14 dagen vóór aanvang van de onderzoeksbehandeling, of verwachte behoefte aan systemische immunosuppressieve medicatie in de loop van het onderzoek van patiënten die acute, laaggedoseerde systemische immunosuppressieve medicatie of een eenmalige pulsdosis systemische immunosuppressieve medicatie hebben gekregen komen in aanmerking voor het onderzoek nadat goedkeuring van de medische monitor is verkregen.
  - Chirurgische ingreep (inclusief open biopsie, chirurgische resectie of een andere grote operatie) of significant traumatisch letsel binnen 28 dagen voorafgaand aan inschrijving, en kleine chirurgische ingreep binnen 7 dagen voorafgaand aan inschrijving.
  - Bestralingstherapie binnen 14 dagen voorafgaand aan inschrijving voor het onderzoek en/of aanhouden van bestralingsgerelateerde ongewenste effecten
  - Voorgeschiedenis van of aanwijzing voor retinopathie bij oogonderzoek die als een risicofactor wordt beschouwd voor neurosensorische netvliesloslating/centrale sereuze chorioretinopathie, netvliesaderocclusie (retinal vein occlusion, RVO), of neovasculaire maculadegeneration, sereuze retinopathie, aanwijzing voor aanhoudende sereuze retinopathie of RVO bij baseline.
  - Linkerventrieklejectiefractie (LVEF) onder ondergrens van normaal van instelling.
  - Voorgeschiedenis van klinisch significante cardiovasculaire disfunctie\*
  - Eerdere veneuze trombo-embolie > graad 3 binnen 12 maanden voorafgaand aan inschrijving voor het onderzoek
  - INR > 1,5 en aPTT > 1,5 × ULN binnen 7 dagen voorafgaand aan inschrijving voor het onderzoek
- Voorgeschiedenis van of aanwijzing voor erfelijke bloedingsdiathese of significante coagulopathie met risico op bloedingen, ernstige allergische, anafylactische of andere overgevoeligheidsreacties op chimere of gehumaniseerde antilichamen of fusie-eiwitten (alleen voor patiënten in arm C), voorgeschiedenis van andere maligniteit die naleving van het protocol of interpretatie van resultaten zou kunnen beïnvloeden, Voorgeschiedenis van malabsorptie of andere aandoening die de absorptie van onderzoeksgeneesmiddelen zou verstoren.
- Actieve of voorafgaande auto-immuunziekte of immuundeficiëntie
  - Positieve testuitslagen voor hepatitis B (hepatitis B-oppervlakte- antigeen [HBsAg] en/of

- totaal hepatitis B-kernantilichaam [HBcAb]) of hepatitis C-virus (HCV)-antilichaam
- Behandeling met een levend, afgezwakt griepvaccin (bijv. FluMist) binnen 28 dagen voorafgaand aan cyclus 1 dag 1, op enig moment tijdens het onderzoek, en gedurende ten minste 5 maanden na de laatste dosis onderzoeksgeneesmiddel (alleen voor patiënten in arm C)
  - Behandeling met sterke CYP3A-remmers, matige CYP3A-remmers, sterke CYP3A-inductoren en matige CYP3A-inductoren binnen 7 dagen vóór aanvang van de onderzoekbehandeling
  - De volgende voedingsmiddelen/supplementen zijn gedurende ten minste 7 dagen vóór aanvang van en tijdens de onderzoeksbehandeling verboden: Sint-janskruid of hyperforine, Grapefruitsap.
  - Vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven, of die van plan zijn om zwanger te worden tijdens het onderzoek

## Onderzoeksopzet

### Opzet

**Type:** Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

### Deelname

Nederland

Status: Zal niet starten

Aantal proefpersonen: 5

Type: Verwachte startdatum

### In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: ABT-199 (A-1195425.0)

Generieke naam: venetoclax, Venclyxto

Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: Cobimetinib (GDC-0973)

Generieke naam: Cotellic

Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Soort: Geneesmiddel  
Merknaam: RO5541267  
Generieke naam: Atezolizumab

## Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO  
Datum: 24-08-2017  
Soort: Eerste indiening  
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO  
Datum: 19-03-2018  
Soort: Eerste indiening  
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO  
Datum: 11-05-2018  
Soort: Amendement  
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO  
Datum: 11-06-2018  
Soort: Amendement  
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO  
Datum: 13-07-2018  
Soort: Amendement  
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO  
Datum: 16-07-2018  
Soort: Amendement  
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO  
Datum: 08-10-2018  
Soort: Amendement  
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO  
Datum: 18-10-2018

|                     |                    |
|---------------------|--------------------|
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 16-01-2019         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 26-03-2019         |
| 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                     |
|----------|------------------------|
| EudraCT  | EUCTR2017-000830-68-NL |
| CCMO     | NL62064.018.17         |