

Fase Ib multicenter open label onderzoek met PDR001 samen met platinumhoudende chemotherapie met twee geneesmiddelen bij proefpersonen met uitgezaaide niet-kleincellige longkanker, die niet geselecteerd zijn op PD-L1

Gepubliceerd: 05-04-2017 Laatste bijgewerkt: 14-12-2024

Primair: Dosis bevestigingsdeel (deel 1): Vaststellen van de maximaal verdraagbare dosering (MTD) en/of aanbevolen dosering voor expansie (RDE) van PDR001 met platinumbevattende chemotherapie met twee middelen van nog niet behandelde proefpersonen...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Ademhalingsorgaan- en mediastinale neoplasmata maligne en niet-gespecificeerd
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON45593

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CPDR001C2101

Aandoening

- Ademhalingsorgaan- en mediastinale neoplasmata maligne en niet-gespecificeerd
- Luchtwegaandoeningen bij neonaten

Synoniemen aandoening

longkanker, niet-kleincellig longcarcinoom

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Novartis

Overige ondersteuning: Novartis Pharma B.V.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Chemotherapie, Gevorderd, NSCLC, PDR001

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

DLTs. ORR.

Secundaire uitkomstmaten

PFS, DCR (% ziektecontrole), DOR (responsduur) and TTR (tijd tot respons), OS.

Bijwerkingen. PK parameters. Antilichamen tegen het geneesmiddel.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Chemotherapie heeft geleid tot klinische verbeteringen bij patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde niet-kleincellige longkanker (NSCLC). Het resultaat van behandeling met chemotherapie in de eerste lijn blijft echter slecht.

Voor patiënten met NSCLC zonder EGFR, ALK of ROS1 genmutatie wordt de thans beschikbare chemotherapie niet als voldoende beschouwd en de prognose is ondanks chemotherapie slecht met een totale 5 jaars overleving (OS) van slechts 15%.

PD-1 blokkers hebben een opvallend klinisch voordeel verschaft voor patiënten met gevorderde NSCLC. Vandaar dat PD-1 blokkers de voorkeursbehandeling in de eerste lijn zijn geworden voor NSCLC zonder EGFR, ALK of ROS1 genmutatie, maar met een PD-L1 expressie in meer dan 50% van de tumorcellen en in de tweede lijn onafhankelijk van de PD-L1 expressie, maar zonder een *behandelbare* genmutatie, gezien de superieure OS in vergelijking met standaardchemotherapie. Toch toont een groot deel van de patiënten geen respons op monotherapie met een

PD-1 blokker. Een mogelijkheid om het responspercentage te vergroten is gebaseerd op de waarneming dat tumorcytotoxiciteit door chemotherapie kan leiden tot het vrijkomen van tumorantigenen, die op zijn beurt weer kan leiden tot T-cel immuniteit tegen de tumor. In preklinische studies is bevestigd dat chemotherapie leidt tot het vrijkomen van antigenen in de tumor micro-omgeving. Fase Ib/II resultaten met andere PD1 blokkers in combinatie met platinumbevattende chemotherapie met twee middelen in de eerste lijn zijn veelbelovend, met inbegrip van vermindering van de tumorlast bij de meeste proefpersonen, duurzame respons en een acceptabel veiligheidsprofiel. Recente gegevens wijzen erop dat in de eerste lijn monotherapie met PD-1 blokkers beter werkt dan platinumbevattende chemotherapie met twee middelen voor wat betreft progressievrije overleving (PFS) en OS bij patiënten met een PD-L1 expressie van >50% in tumor cellen. De populatie met deze hoge PD-L1 expressie is waarschijnlijk relatief klein. Voorlopige gegevens wijzen in de richting van een beter totaal responspercentage bij deze populatie in geval van een combinatie met chemotherapie. Al met al wijzen deze gegevens in de richting van een verdere exploratie van de effecten van PD-1 blokkade in combinatie met platinumbevattende chemotherapie met twee middelen bij patiënten met niet op PD-L1 gescreende NSCLC.

Een onbeantwoorde vraag is de keuze van de tweede lijnsbehandeling bij patiënten die ziekteprogressie krijgen na een eerstelijns behandeling met een PD-1 blokker. Op basis van de aangetoonde werkzaamheid van platinumbevattende chemotherapie met twee middelen in de eerste lijn, is het aannemelijk dat deze behandeling enig gunstig effect zal hebben bij deze chemotherapienaïeve populatie. Maar gezien de aanwijzingen uit preklinische gegevens dat chemotherapie tot vrijgifte van tumorantigenen leidt met een *immunogene feedback loop* als gevolg, geeft voeding aan de veronderstelling dat de toevoeging van een PD-1 blokker tot een betere werkzaamheid leidt dan chemotherapie alleen.

PDR001 is een gehumaniseerd anti-PD-1 IgG4 antilichaam met een hoge affiniteit dat de verbinding van PD-L1 en PD-L2 met PD-1 blokkeert. PDR001 toont een functionele activiteit in vitro en ex vivo. Intussen lopen er 11 vroege fasestudies met PDR001 als monotherapie en in combinatie met het anti-LAG3 antilichaam LAG525. Eind maart 2016 waren in totaal 58 proefpersonen in de first in human studie behandeld. Er zijn geen dose limiting toxicities waargenomen en het bijwerkingenprofiel lijkt gelijk te zijn aan dat van geregistreerde remmers van PD-1.

Doel van het onderzoek

Primair:

Dosis bevestigingsdeel (deel 1): Vaststellen van de maximaal verdraagbare dosering (MTD) en/of aanbevolen dosering voor expansie (RDE) van PDR001 met platinumbevattende chemotherapie met twee middelen van nog niet behandelde proefpersonen met niet op PD-L1 geselecteerde, gevorderde NSCLC met plaveiselcel- of niet-plaveiselcelhistologie, zonder EGFR, ALK of ROS1 genveranderingen in de eerste 6 behandelweken voor groepen A, B, C.

Dosisexpansie deel (deel 2): beoordeling van de antitumoractiviteit (gemeten aan de ORR) van PDR001 met platinumbevattende chemotherapie met twee middelen bij nog niet behandelde proefpersonen met niet op PD-L1 geselecteerde, gevorderde NSCLC met plaveiselcel- of niet-plaveiselcelhistologie, zonder EGFR, ALK of ROS1 genveranderingen in de eerste 6 behandelweken voor groepen A, B, C.

Secundair:

Antitumoractiviteit in groepen A, B, C en D. Veiligheid en verdraagbaarheid.

Farmacokinetiek (PK). Immunogeniciteit.

Zie ook protocol pagina 34-36.

Onderzoeksopzet

Multicenter fase Ib open-label niet vergelijkend onderzoek.

Dosis bevestigingsdeel (deel 1):

Dosisescalatie van PDR001 (startdosering 300 mg i.v. op dag 1 van elke kuur van 3 weken).

In combinatie met een vaste dosering chemotherapie van maximaal 4 kuren: groep

A: (plaveiselcel): gemcitabine/cisplatin; groep B: (niet-plaveiselcel):

pemetrexed/cisplatin; groep C: (plaveiselcel of niet-plaveiselcel):

paclitaxel/carboplatin.

Dosisexpansie deel (deel 2):

PDR001: dosering=MTD of RDE uit deel 1.

Groepen A-C als in deel 1.

Groep D: (niet-plaveiselcel): randomisatie (1:1) naar

* Arm 1: Volgens de keuze van de onderzoeker pemetrexed/cisplatin of pemetrexed/carboplatin + PDR001 (maximaal 4 kuren) gevolgd door chronische behandeling met pemetrexed + PDR001.

* Arm 2: Volgens de keuze van de onderzoeker pemetrexed/cisplatin of pemetrexed/carboplatin (maximaal 4 kuren) gevolgd door chronische behandeling met pemetrexed alleen.

Behandeling tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit.

5 maanden follow-up voor veiligheid. Follow-up voor overleving.

Deel 1: maximaal 60 proefpersonen.

Deel 2: 120 proefpersonen.

Zie ook protocol pagina 37-38.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Behandeling met PDR001 plus platinumbevattende chemotherapie met twee middelen (zie protocol pagina 37-38).

Inschatting van belasting en risico

Risico: Bijwerkingen van PDR001 plus chemotherapie.

Belasting: Kuren van 3 weken. Bezoeken op dag 1, 8 en 15 van de eerste 4 kuren en op dag 1 van elke volgende kuur. Duur van de bezoeken meestal 1-4 uur. 2x

zal patient opgenomen worden voor 8-9 uur tijdens PK dagen.

I.v. infusen met PDR001 en chemotherapie op dag 1 van elke kuur (PDR001) of van de eerste 4 kuren (chemotherapie), bij gemcitabine ook op dag 8 van de eerste 4 kuren. Infusen van 250 ml. Standaardduur van een PDR-infuus 0,5 uur (kan tot 2 uur worden verlengd).

Behandeling tot ziekteprogressie of onacceptabele toxiciteit.

Lichamelijk onderzoek: dag 1 van (bijna) elke kuur, screening en 1x follow-up.

Bloedonderzoek (5-50 ml/keer): dag 1, 8 en 15 van kuur 1-4 en dag 1 van elke volgende kuur, screening en 1x follow-up.

ECG: elke 3e kuur, screening en 1x follow-up.

Echocardiogram 2 keer.

CT-/MRI-scan: elke 6-12 weken.

2 tumorbipten (1e kan eventueel vervangen worden door recent archiefmateriaal).

Optioneel: tumorbipt bij ziekteprogressie.

Optioneel: uitgebreid PK onderzoek.

Optioneel: farmacogenetisch bloedonderzoek (eenmalig 6 ml).

Optioneel: biomarker- en immunologisch bloedonderzoek in geval van bijwerkingen (2 buisjes).

Optioneel: gebruik van restmateriaal voor toekomstig onderzoek.

Contactpersonen

Publiek

Novartis

Raapopseweg 1
Arnhem 6824 DP
NL

Wetenschappelijk

Novartis

Raapopseweg 1
Arnhem 6824 DP
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)

- * Vrouwen en mannen * 18 jaar.
- * Stadium IIIB of IV NSCLC of recidief van lokaal gevorderde of gemetastaseerde NSCLC. Zie protocol pagina 42 voor meer details, incl. criteria voor groepen A-D.
- * In geval van eerdere neo-adjuvante of adjuvante systemische therapie kan de patiënt alleen deelnemen als het recidief meer dan 12 maanden na het einde van deze therapie plaats heeft gehad.
- * Histologisch of cytologisch bevestigde diagnose NSCLC, zonder EGFR, ALK en ROS1 genveranderingen. Zie protocol pagina 42-43 voor details.
- * ECOG performance status 0-1.
- * Minimaal 1 meetbare laesie zichtbaar op de CT en/of MRI scan, conform de RECIST 1.1 criteria.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- * Ernstige overgevoelighedsreacties in de anamnese met andere monoklonale antilichamen, die volgens de onderzoeker een verhoogd risico betekenen voor een ernstige infusiereactie.
- * Interstitiële longziekte of interstitiële pneumonitis in de anamnese. Zie protocol pagina 44 voor details.
- * Grote chirurgie in de laatste 4 weken. Zie protocol pagina 44 voor details.
- * Thoracale radiotherapie op longvelden in de laatste 4 weken. Meer details over radiotherapie: zie protocol pagina 44.
- * Klinisch significante, ongecontroleerde hartziekte en/of een recente cardiale gebeurtenis (in de laatste 6 maanden). Zie protocol pagina 44-45 voor details.
- * Actieve, bekende of vermoede auto-immuunziekte of een gedocumenteerde auto-immuunziekte in het verleden. Zie protocol pagina 45 voor details.
- * Aandoening waarvoor chronisch een systemische behandeling met corticosteroïden (>10 mg per dag prednison of vergelijkbaar) of een ander immunosuppressivum nodig is geweest in de laatste 7 dagen. Zie protocol pagina 45 voor details.

- * Vaccinatie met een levend vaccine tegen een infectieziekte in de laatste 14 dagen.
- * Zwangerschap, borstvoeding, onvoldoende anticonceptie voor vrouwen die zwanger kunnen worden en mannen.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	19-04-2018
Aantal proefpersonen:	6
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	nvt generiek
Generieke naam:	carboplatin
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	nvt generiek
Generieke naam:	cisplatin
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	nvt generiek
Generieke naam:	gemcitabine

Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Taxol
Generieke naam:	paclitaxel
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-04-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-05-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-08-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-10-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-10-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-10-2017
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-10-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-12-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-01-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-04-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-07-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-08-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-09-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	29-11-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-07-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-07-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

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: NCT03064854
EudraCT	EUCTR2016-002815-17-NL
CCMO	NL60666.031.17