

Een fase 1 open-label onderzoek in meerdere centra ter beoordeling van de veiligheid, farmacokinetiek, farmacodynamiek, immunogeniciteit en antitumoractiviteit van MEDI0562 in combinatie met immunotherapeutische middelen bij volwassen proefpersonen met gevorderde vaste tumoren

Gepubliceerd: 31-05-2016 Laatste bijgewerkt: 16-04-2024

Primaire doelstelling De primaire doelstelling is het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid, het beschrijven van de dosisbeperkende toxiciteiten (dose-limiting toxicities, DLT) en het bepalen van de maximaal verdragen dosis (maximum...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Metastasen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON45907

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

D6060C00002

Aandoening

- Metastasen

Synoniemen aandoening

kanker, tumor

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Medimmune

Overige ondersteuning: Medimmune

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: kanker, tumor

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt is de veiligheid zoals bepaald door de aanwezigheid van bijwerkingen (adverse events, AE), ernstige bijwerkingen (serious adverse events, SAE), DLT, abnormale laboratoriumparameters, vitale parameters en de resultaten van een elektrocardiogram.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten

1. De eindpunten voor de beoordeling van de antitumoractiviteit omvatten beste complete respons, objectieve respons (objective response, OR), beheersing van de ziekte (disease control, DC), duur van de respons (duration of response, DoR), progressievrije overleving (progression-free survival, PFS) en totale overleving (overall survival, OS), en het percentage verandering vanaf baseline van de som van diameters van de beoogde lesie . RECIST versie 1.1 wordt gebruikt om de tumorrespons te beoordelen.
2. De eindpunten voor de beoordeling van de PK van MEDI0562, durvalumab en tremelimumab, omvatten individuele MEDI0562-, durvalumab- en

tremelimumabconcentraties op verschillende tijdstippen na toediening.

PK-parameters die op deze gegevens kunnen worden gebaseerd omvatten, maar zijn niet beperkt tot, maximaal waargenomen concentratie, gebied onder de concentratie-tijdcurve, klaring en halfwaardetijd.

3. De eindpunten voor de beoordeling van de immunogeniciteit van MEDI0562, durvalumab en tremelimumab omvatten het aantal en het percentage proefpersonen die detecteerbare antilichamen tegen het geneesmiddel ontwikkelen.

4. De eindpunten voor de beoordeling van de farmacodynamische activiteit omvatten inductie van Ki67 op de perifere cluster van differentiatie (CD)4+ en CD8+ T-geheugencelpopulaties en de beoordeling van tumor-infiltrerende lymfocyten (TIL's) in tumorbipten.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Het belang van het immuunsysteem bij de ontwikkeling en progressie van kanker werd in het laatste decennium erkend (Hanahan and Weinberg, 2000). Het falen van de bewaking van preneoplastische laesies en micrometastasen is een belangrijke stap in de ontwikkeling van kanker. Personen met chronische immuunsuppressie vertonen hogere kankerpercentages. Deze waarneming leidde tot de hypothese dat sporadische kankers bij immuuncompetente personen waarschijnlijk minimaal immunogeen zijn, waardoor passieve ontsnapping aan immuunbewaking mogelijk is. Recente gegevens suggereren dat dit een te eenvoudige voorstelling kan zijn. Sommige sporadische tumoren zijn zeer immunogeen, maar onderdrukken actief de lokale immuunomgeving door productie van immunosuppressieve cytokinen (Shields et al, 2010). De lokale tumoromgeving is daarom waarschijnlijk een zeer dynamische omgeving waarin de meeste tumoren groeien en uitzaaien met adaptieve responsen die antitumor-immuniteit moduleren. Tumor-infiltrerende lymfocyten (TIL's) hebben het vermogen om de groei van vele soorten kanker onder controle te houden (Gooden et al, 2011). De meeste tumoren vertonen infiltratie door TIL's, maar tumoren moduleren de lokale micro-omgeving door middel van expressie van remmende moleculen. De betrokkenheid van TIL-celoppervlakreceptoren met deze remmende liganden leidt

tot een disfunctionele immuunrespons, veroorzaakt T-cel-uitputting en bevordert tumorprogressie (Baitsch et al, 2012; Crespo et al, 2013). Nieuwe monoklonale antilichamen (monoclonal antibodies, mAb's) die deze remmende receptoren blokkeren, hebben bij een aantal tumortypen significante klinische activiteit aangetoond (Wolchok et al, 2009; Hodi et al, 2010; Robert et al, 2011; Brahmer et al, 2010; Topalian et al, 2012). In het bijzonder het blokkeren van immuun-checkpointblokkers cytotoxisch T-lymfocyt-geassocieerd antigeen 4 (CTLA-4), geprogrammeerde dood 1 (PD-1) en geprogrammeerde dood ligand 1 (PD-L1) hebben klinische activiteit aangetoond, niet alleen bij tumoren die conventioneel immuun-reageren zoals melanoom (MEL) en niercelcarcinoom (RCC), maar ook bij niet-kleincellige longkanker (NSCLC); (Brahmer et al, 2010; Brahmer et al, 2012; Topalian et al, 2012; Gordon et al, 2013); hepatocellulaire kanker (Sangro et al, 2013), prostaatkanker (Harzstark and Small, 2010; Slovin et al, 2013) en alvleesklierkanker (Royal et al, 2010); mesothelioom, (Calabro et al, 2013); en andere vaste kankers (Brahmer et al, 2010; Brahmer et al, 2012; Gordon et al, 2013).

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling

De primaire doelstelling is het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid, het beschrijven van de dosisbeperkende toxiciteiten (dose-limiting toxicities, DLT) en het bepalen van de maximaal verdragen dosis (maximum tolerated dose, MTD) of de maximum toegediende dosis (maximum administered dose, MAD; in afwezigheid van overschrijding van de MTD) voor de combinatie van MEDI0562 en durvalumab of tremelimumab bij proefpersonen met gevorderde vaste tumoren.

Onderzoeksopzet

Dit is een fase 1 open-label onderzoek in meerdere centra ter beoordeling van de veiligheid, verdraagbaarheid, farmacokinetiek, farmacodynamiek, immunogeniciteit en antitumoractiviteit van MEDI0562 in combinatie met immunotherapeutische middelen bij volwassen proefpersonen met gevorderde vaste tumoren.

Het onderzoek omvat 2 fasen, dosisverhoging en dosisuitbreiding, met 2 behandelingsgroepen in elke fase: MEDI0562/durvalumab combinatietherapie (groep A) en MEDI0562/tremelimumab combinatietherapie (groep B). De proefpersonen blijven op de behandeling tot onaanvaardbare toxiciteit, progressieve ziekte (progressive disease, PD) of ontwikkeling van een andere reden voor stopzetting van de behandeling.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Tot maximum 6 dosisniveaus MEDI0562 (2,25, 7,5, 22,5, 75, 225 of 750 mg) Q2W toegediend via iv infusie, in combinatie met ofwel durvalumab (1500 mg) Q4W via iv infusie toegediend

(groep A) of tremelimumab (75, 225 of 750 mg) Q4W via iv infusie toegediend voor alleen maar 4 doses, gevolgd door MEDI0562 monotherapie Q2W (groep B) kunnen worden verkend.

Inschatting van belasting en risico

De voorgestelde combinatie van MEDI0562 met andere immuuntherapeutische middelen, zoals durvalumab of tremelimumab, kan de frequentie of de ernst van de toxiciteit van de respectievelijke individuele middelen verhogen en een fase 1 dosisverkenkend onderzoek is dus de gepaste benadering om de combinatie van MEDI0562 met durvalumab of tremelimumab te verkennen. Dit onderzoek is bedoeld om de MTD of de hoogste door het protocol gedefinieerde dosis in afwezigheid van een MTD en om het veiligheidsprofiel van MEDI0562 in combinatie met immuuntherapeutische middelen te bepalen. Andere gegevens die moeten worden geëvalueerd omvatten onder meer de PK, farmacodynamiek, immunogeniciteit en antitumoractiviteit van MEDI0562 combinaties. De resultaten van dit onderzoek zullen de basis vormen voor het ontwerpen van toekomstige onderzoeken.

Contactpersonen

Publiek

Medimmune

One Mediimmune Way X
Gaithersburg 20878
US

Wetenschappelijk

Medimmune

One Mediimmune Way X
Gaithersburg 20878
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. Geschreven en getekende geïnformeerde toestemming en enige lokale vereiste toestemming van de proefpersoon/wettelijke vertegenwoordiger (waar toegestaan) voordat enige protocol gerelateerde procedures worden uitgevoerd, inclusief screening en evaluaties.;2. Leeftijd $\geq$ 18 jaar op het ogenblik van de inschrijving in het onderzoek.;3. Proefpersonen moeten standaardbehandeling hebben ondergaan die geschikt is voor het specifieke type tumor en progressie hebben gekend of refractair of intolerant zijn. Proefpersonen mogen niet meer dan 3 voorafgaande lijnen systemische therapie hebben ontvangen voor recidiverende of gemetastaseerde ziekte (met inbegrip van zowel standaardzorg als onderzoeksbehandelingen).;4. Proefpersonen in de dosisescalatiefase moeten histologische documentatie hebben van gevorderde vaste tumoren, met uitzondering van primaire tumoren van het CZS en hematologische maligniteiten.;5. Proefpersonen in de dosisuitbreidingsfase moeten recidiverende of gemetastaseerde ziekte hebben voor de volgende tumortypen (zie protocol).;6. Proefpersonen die eerdere behandeling hebben gekregen met regimes die CTLA-4-, PD-L1- of PD-1-antagonisten bevatten, mogen worden ingeschreven als aan de criteria is voldaan.;7. Proefpersonen moeten ten minste 1 laesie hebben die meetbaar is met behulp van RECISTv1.1 richtlijn. ;8. Alle proefpersonen worden geadviseerd om toestemming te geven voor het afnemen van tumor bipten voor en tijdens de behandeling. Als tijdens de dosisescalatiefase enige cohort wordt uitgebreid naar meer dan de initiële 3 tot 6 proefpersonen, moeten de extra proefpersonen toestemming geven om een tumor biopt af te laten nemen voor en tijdens de behandeling.;9. ECOG score van 0 of 1, uitgezonderd de UC cohort waar een ECOG score van 2 is toegestaan.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Eerdere behandeling met TNFRSF-agonisten.
2. Voorgeschiedenis van ernstige allergische reacties op onbekende allergenen of bestanddelen van de formuleringen van het onderzoeksgeneesmiddel.
3. Actieve of eerdere auto-immuunziekte in de afgelopen 2 jaar.
4. Gelijktijdige inschrijving in een ander klinisch onderzoek.
5. Gebruik van conventionele of onderzoeksbehandeling tegen kanker binnen 28 dagen voorafgaand aan de eerste dosis onderzoeksgeneesmiddel.
6. Eventuele gelijktijdige chemotherapie, IMT of biologische of hormonale therapie voor kankerbehandeling.

7. Onopgeloste toxiciteit van eerdere antikankertherapie.
8. Systemische therapeutische anticoagulantia of dagelijkse dosis aspirine van meer dan 325 mg per dag.
9. Huidig of voorafgaand gebruik van immunosuppressieve medicatie binnen de 14 dagen voorafgaand aan de eerste dosis MEDI0562.
10. Voorgeschiedenis van primaire immuundeficiëntie, transplantatie van een vast orgaan of tuberculose.
11. Testresultaten die een actieve infectie met het humaan immunodeficiëntievirus (hiv) en hepatitis B of C aangeven.
12. Toegediend krijgen van een levend, verzwakt vaccin binnen de 28 dagen voor de eerste dosis onderzoeksproducten.
13. Grote operatie (zoals bepaald door de onderzoeker) binnen de 4 weken voorafgaand aan de eerste dosis MEDI0562.
14. Andere invasieve maligniteit binnen 2 jaar (uitzonderingen per protocol).
15. Ongecontroleerde gelijktijdige ziekten.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 31-10-2016

Aantal proefpersonen: 33

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: MEDI0562 750mg

Generieke naam: MEDI0562

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: MEDI1123 750mg

Generieke naam: Tremelimumab
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: MEDI4736 1500mg
Generieke naam: Durvalumab

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 31-05-2016
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 26-08-2016
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 28-09-2016
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 29-09-2016
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 25-01-2017
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 29-03-2017
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-06-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-06-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-06-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-01-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-01-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-04-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-08-2019
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
EudraCT	EUCTR2016-000177-20-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02705482
CCMO	NL57430.031.16