

Een fase 1/2 open- label, multicenter onderzoek naar de veiligheid, werkzaamheid en farmacokinetiek (PK) van isatuximab (SAR650984) alleen of in combinatie met atezolizumab bij patiënten met vergevorderde maligniteiten

Gepubliceerd: 01-06-2018 Laatste bijgewerkt: 10-01-2025

Primaire doelstellingen: Fase 1: Karakteriseren van de veiligheid en verdraagbaarheid van isatuximab in combinatie met atezolizumab bij deelnemers met in-operabel hepatocellulair carcinoom (HCC), platinum-ongevoelig recurrent/ gemetastaseerd...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Diverse en niet plaatsgespecif. neoplasmata, maligne en niet-gespecif.
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON46722

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ACT15377

Aandoening

- Diverse en niet plaatsgespecif. neoplasmata, maligne en niet-gespecif.

Synoniemen aandoening

Gevorderde solide tumoren

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Sanofi-aventis

Overige ondersteuning: Sanofi

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: anti-CD38 mAb, anti-PD-1/PD-L1 mAb, kanker, solide tumoren

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Fase 1:

- Dosisbeperkende toxiciteiten (DLT's) (in fase 1)
- Bijwerkingen (AE's/SAE's),
- Laboratoriumafwijkingen
- de aanbevolen fase 2-dosis (RP2D) gedefinieerd als de dosis die is geselecteerd voor het fase 2-gedeelte.

Fase 2 :

- RR gedefinieerd als het percentage patiënten met volledige respons en partiële respons als de beste algemene respons (beoordeeld door onderzoekers die RECIST-criteria 1.1 gebruiken) voor patiënten met HCC, SCCHN en EOC;
- PFS-6 gedefinieerd als de PFS-snelheid na 6 maanden (beoordeeld door onderzoekers die RANO-criteria gebruiken) voor patiënten met GBM.

Secundaire uitkomstmaten

Fase 2:

- Bijwerkingen (AE*s/SAE's) en laboratoriumafwijkingen;

- Incidentie van ontwikkeling van antilichamen tegen de monoclonale antilichamen die onderzocht worden (ADA: anti-isatuximab en anti-atezolizumab antilichamen)
- PK beoordeeld op basis van concentraties van isatuximab (niet-compartmentele analyse en populatie-PK-benadering) en atezolizumab (populatie-PK-benadering).
- Beste procentuele verandering ten opzichte van de uitgangswaarde bij verandering van de tumorlast, ziektecontrole ratio (DCR) gedefinieerd als de som van de volledige respons, gedeeltelijke respons en stabiele ziektepercentages, duur van de respons (DoR), progressievrije overleving (PFS) (HCC, SCCHN, EOC volgens RECIST-criteria 1.1 en GBM per RANO-criteria), RR (alleen GBM, volgens RANO-criteria).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Monoklonale antilichamen die de PD-1 / PD-L1-as blokkeren, hebben het landschap van de behandeling van kanker veranderd. Ondanks het succes van de PD-1 / PD-L1-remmers, zullen optimale resultaten voor veel patiënten mogelijk liggen in de combinatie van therapieën.

In solide tumoren is de expressie van CD38 gevonden op tumorcellen van naïef prostaat-adenocarcinoom en glioblastoma-biopsieën. Een recent rapport heeft aangetoond dat de combinatie van anti-PD-L1 en CD38-antilichamen een grotere anti-tumor immuunrespons induceert dan anti-PD-L1 alleen in een muizen-longkanker-model.

Isatuximab kan verschillende immuun modulerende mechanismen induceren die kunnen bijdragen aan het hervormen van de micro-omgeving van de tumor en de anti-tumor activiteit van anti-PD-1-antilichamen versterken. Isatuximab heeft klinische respons getoond bij patiënten met recidiverende/ refractaire MM als monotherapie en in combinatie met immuun modulerende middelen. Hoewel isatuximab nog niet is onderzocht in solide tumoren, veronderstellen we, gebaseerd op de immuun modulerende activiteiten die hierboven zijn beschreven, dat isatuximab kan bijdragen aan het hervormen van de tumor-immuun omgeving en de activiteit van anti-PD-L1-therapie zal versterken.

In de huidige studie (ACT15377) zullen de veiligheid, verdraagbaarheid en RR's van isatuximab in combinatie met atezolizumab worden geëvalueerd als primaire doelstelling bij patiënten met in-operabel HCC, recurrent/ gemetastaseerd SCCHN, platinum-resistent/ refractair recidief EOC en recurrent GBM. In HCC, SSCHN, EOC wordt de aanwezigheid van PD-1 die door lymfocyten tot expressie waargenomen waardoor het gebruik van PD-1/PDL1 immuun checkpoint blokkade als therapeutische strategie wordt benoemd.

In GBM wordt de PD-1/PD-L1 route erkent als therapeutische strategie, CD 38 expressie wordt in GBM waargenomen waardoor het suggereert dat een anti CD38 behandeling aan de anti PD-1/PD-L1 de tumor specifieke immuunreponse kan versterken.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstellingen:

Fase 1: Karakteriseren van de veiligheid en verdraagbaarheid van isatuximab in combinatie met atezolizumab bij deelnemers met in-operabel hepatocellulair carcinoom (HCC), platinum-ongevoelig recurrent/ gemetastaseerd plaveiselcelcarcinoom van het hoofd-hals gebied (SCCHN), platinum resistent/ refractair epitheel eierstokkanker (EOC), of recurrent glioblastoma multiforme (GBM), en om de aanbevolen fase 2-dosis (RP2D) te bepalen.

Fase 2: het beoordelen van de responsrate (RR) van isatuximab in combinatie met atezolizumab bij patiënten met HCC of SCCHN of EOC. Het bepalen van de progressievrije overlevingspercentage na 6 maanden (PFS-6) van isatuximab in combinatie met atezolizumab, of als monotherapie bij patiënten met GBM.

Secundaire doelstellingen:

evaluatie van het veiligheidsprofiel (in fase 2) van isatuximab monotherapie (alleen GBM), of in combinatie met atezolizumab; evaluatie van de immunogeniciteit van isatuximab en atezolizumab; Karakterisering van het farmacokinetische (PK) -profiel van isatuximab (alleen GBM) en atezolizumab in combinatie met isatuximab; Om de algehele effectiviteit van isatuximab in combinatie met atezolizumab of monotherapie (alleen GBM) te beoordelen.

Onderzoeksopzet

Dit is een Fase 1/2 open label, niet-gerandomiseerd, multi-center onderzoek naar de veiligheid, voorlopige werkzaamheid en PK-studie van isatuximab in combinatie met atezolizumab, of isatuximab monotherapie bij patienten met gevorderde maligniteiten. Het onderzoek zal in twee fasen worden uitgevoerd.

Fase 1 is de run-in periode voor de bepaling van de maximaal getolereerde dosis en de aanbevolen dosering voor fase 2 (RP2D) voor de combinatie isatuximab en atezolizumab.

Fase 2 onderzoekt de effectiviteit in een tweetraps-ontwerp. Inclusie in Cohort A, B, C en D-1 zal parallel worden uitgevoerd. Afhankelijk van de waargenomen

resultaten zal vervolgens de inclusie in Cohort D-2 en E sequentieel worden uitgevoerd aan het einde van elke respectieve stadium 2 van de vorige cohorten.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Fase 1: patienten krijgen iedere 3 weken 1200 mg atezolizumab en de eerste 3 weken 10 mg/kg of 5 mg/kg isatuximab en daarna iedere 3 weken. Fase 2: patienten krijgen iedere 3 weken 1200 mg atezolizumab en de eerste 3 weken de dosis gebaseerd op de resultaten van fase 1 en daarna iedere 3 weken

Inschatting van belasting en risico

De risico's zijn gerelateerd aan de bloedafnames en de mogelijke bijwerkingen van de onderzoeksmedicatie.

De belasting voor de patient zal zijn de frequentie van de bezoeken aan het onderzoekscentrum.

Contactpersonen

Publiek

Sanofi-aventis

Kampenringweg 45 E
Gouda 2803 PE
NL

Wetenschappelijk

Sanofi-aventis

Kampenringweg 45 E
Gouda 2803 PE
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)

- Patiënten moeten een diagnose hebben van hetzij inoperabel hepatocellulair carcinoom (HCC), platina-ongevoelig terugkerend / gemetastaseerd plaveiselcelcarcinoom van het hoofd en de nek (SCCHN), platina-resistente / ongevoelige epitheliale eierstokkanker (EOC) met aanwijzingen voor meetbare ziekte of terugkerende glioblastoma multiforme (GBM).

- *18 jaar oud

- Voor patiënten met HCC: documentatie van progressieve ziekte (PD) tijdens of na behandeling met sorafenib of lenvatinib, of intolerantie voor de therapie

- Voor patiënten met SCCHN: behandeld en niet geslaagd met tweedelijs eerdere systemische antikankertherapie met documentatie van terugkerende tumor of PD binnen 6 maanden na laatste op platina gebaseerde therapie in primaire, terugkerende of gemetastaseerde setting; - Voor patiënten met EOC: behandeld en niet geslaagd met derdelijs eerdere platina-bevattende therapie wanneer de ziekte platinum-gevoelig was, en de patiënten hadden geen systemische therapie voor platina-resistente / ongevoelige ziekte moeten hebben ontvangen.; - Voor patiënten met GBM: documentatie van PD of eerste recidief tijdens of na behandeling met Temozolomide voor nieuw gediagnosticeerd GBM behandeld met eerstelijs radiotherapie plus gelijktijdig Temozolomide.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Eerdere blootstelling aan een middel dat CD38 blokkeert of deelname aan klinische onderzoeken met isatuximab

- Voor patiënten met HCC, SCCHN, EOC of GBM die eerder zijn blootgesteld aan een middel (goedgekeurd of onderzoekend) die de PD-1 / PD-L1-route blokkeert.

- Aantoonbaar bewijs van andere aan het immuunsysteem gerelateerde ziekten / aandoeningen.

- Voorgeschiedenis van niet-infectieuze pneumonitis waarvoor steroïden vereist zijn of huidige pneumonitis; geschiedenis van de thoracale straling; - Heeft binnen 28 dagen na geplande start van de behandeling een vaccinatie tegen levend virus ontvangen.

Seizoensgriepvaccins die geen levend virus bevatten, zijn toegestaan.; - Eerdere transplantatie van solide organen of beenmerg.; - Eastern Cooperative Oncology Group-prestatiestatus (PS) *2 voor patiënten met HCC, SCCHN of EOC of Karnofsky-prestatiescore * 70 voor patiënten met GBM; - Slechte beenmergreserve.; - Slechte orgaanfunctie.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	13-08-2018
Aantal proefpersonen:	24
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	NVT
Generieke naam:	Isatuximab
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Tecentriq
Generieke naam:	atezolizumab
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-06-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-07-2018

Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	18-09-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	26-09-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	28-11-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	05-12-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	20-12-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	22-01-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	11-02-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-03-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-06-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-07-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-07-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-07-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-10-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-12-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-12-2019
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-06-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-07-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

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	EUCTR2018-000390-67-NL
CCMO	NL65453.078.18
Ander register	U1111-1202-0839

Resultaten

Einddatum onderzoek:	20-08-2020
Datum resultaten gemeld:	21-11-2022

Datum eerste publicatie onderzoek

10-09-2021