

# Een fase 2, multi-centrum, open-label onderzoek naar Tremelimumab bij patiënten met vergevorderde solide tumoren.

Gepubliceerd: 30-09-2015 Laatste bijgewerkt: 19-04-2024

Het bepalen van de werkzaamheid (op basis van objective response rate) en veiligheid van tremelimumab monotherapie in de behandeling van verschillende solide tumoren (blaaskanker, alveeskliekkanker of drievoudig-negatieve borstkanker).

|                             |                                |
|-----------------------------|--------------------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO                |
| <b>Status</b>               | Werving gestopt                |
| <b>Type aandoening</b>      | Exocriene pancreasaandoeningen |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Interventie onderzoek          |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON47002

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

Treme basket

### Aandoening

- Exocriene pancreasaandoeningen
- Blaas- en blaashalsaandoeningen (excl. stenen)
- Borstaandoeningen

### Synoniemen aandoening

alveeskliekkanker, blaaskanker, drievoudig negatieve borstkanker

### Betreft onderzoek met

Mensen

## Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Astra Zeneca

**Overige ondersteuning:** Opdrachtgever/ sponsor AstraZeneca

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** MEDI4736, Tremelimumab, vergevorderde solide tumoren

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

Primaire doelstelling: Het bepalen van de werkzaamheid (op basis van objective response rate) en veiligheid van tremelimumab monotherapie bij de behandeling van verschillende solide tumoren (blaaskanker, alvleesklierkanker of drievoudig-negatieve borstkanker).

De evaluatie van de tumor response wordt gedaan aan de hand van RECIST 1.1 criteria

### Secundaire uitkomstmaten

Secundaire doelstellingen:

- Het bepalen van de werkzaamheid van tremelimumab monotherapie o.b.v. duur van respons (DoR), ziekte controle status (DCR), progressie vrije overleving (PFS), best objective response (BoR) en overleving (OS).
- Het bepalen van de werkzaamheid (op basis van objective reponse rate, ORR, DoR, DCR, PFS, BoR en OS) van MEDI4736 monotherapie en MEDI4736 + tremelimumab combinatietherapie na bevestigde progressie gedurende de tremelimumab monotherapie behandeling of in de FU fase.

# Toelichting onderzoek

## Achtergrond van het onderzoek

Tot op heden is er geen standaard behandeling beschikbaar voor patiënten met blaaskanker, alveesklieerkanker of drievoudig-negatieve borstkanker welke progressief of refractair zijn na eerstelijns behandeling.

Zowel het PD-L1 als CTLA-4 eiwit spelen een rol in de suppressie van het immuunsysteem welke de tumor gebruikt om te ontsnappen aan het immuunsysteem. Verschillende studies laten zien dat \*immuun checkpoint blokkade\* m.b.v. gerichte monoklonale antilichamen (vb. mAb tegen CTLA-4 en/of PD-L1) zorgen voor een verbeterde T cel activatie wat kan leiden tot een tumor response.

In deze studie wordt de werkzaamheid (op basis van progression free survival, PFS) en veiligheid van tremelimumab monotherapie (mAb CTLA-4) bepaald in de behandeling van verschillende solide tumoren (blaaskanker, alveesklieerkanker of drievoudig-negatieve borstkanker). Indien er progressie optreedt tijdens de tremelimumab behandeling of in de FU-fase van de studie kan er een herbehandeling gestart worden met tremelimumab, MEDI4736 monotherapie (PD-L1 mAb) en MEDI4736 + tremelimumab combinatietherapie.

## Doel van het onderzoek

Het bepalen van de werkzaamheid (op basis van objective response rate) en veiligheid van tremelimumab monotherapie in de behandeling van verschillende solide tumoren (blaaskanker, alveesklieerkanker of drievoudig-negatieve borstkanker).

## Onderzoeksopzet

Een fase II open label onderzoek voor het bepalen van de werkzaamheid (op basis van objective response rate) en veiligheid van tremelimumab monotherapie bij de behandeling van verschillende solide tumoren (blaaskanker, alveesklieerkanker of drievoudig-negatieve borstkanker).

Patiënten worden 12 maanden behandeld met tremelimumab monotherapie. Indien er binnen de eerste 12 maanden progressie optreedt kan de behandeld arts kiezen om de patient de volgende behandeling te geven:

- Tremelimumab monotherapie
- MEDI4736 monotherapie
- Tremelimumab en MEDI4736 combinatietherapie

Waarna bij de vervolgbehandeling een stabiele ziekte wordt geconstateerd, kan de patient nogmaals 12 maanden behandeld worden.

## Onderzoeksproduct en/of interventie

\* Tremelimumab monotherapie: 750 tremelimumab via een intraveneus infuus elke 4 weken gedurende 7 cycli gevolgd door 750 mg elke 12 weken gedurende 2 cycli. \* MEDI4736 monotherapie: 1,5 g MEDI4736 via een intraveneus infuus elke 4 weken gedurende 12 maanden (in totaal 13 doseringen) \* MEDI4736 en tremelimumab combinatie therapie: 1,5 g MEDI4736 via een intraveneus infuus elke 4 weken samen met 75 mg tremelimumab via een intraveneus infuus elke 4 weken (4 doseringen in totaal). Vervolgens gaan patiënten verder met 1,5 g MEDI4736 monotherapie via een intraveneus infuus, elke 4 weken, te beginnen op week 16, om in totaal 12 maanden behandeld te worden (9 doseringen in totaal).

## Inschatting van belasting en risico

Patiënten worden op verschillende dagen tijdens het onderzoek onderworpen aan de volgende behandelingen: - anamnese (bij de screening ook medische voorgeschiedenis) - lichamelijk onderzoek - WHO performance status - vitale functies (bloeddruk, hartslag, ademhaling, temperatuur) - lengte - gewicht - CT of MR scan -ECG - bloed en urine onderzoek - afname biopsie (indien noodzakelijk), zwangerschapstest

Bijwerkingen, gezien in patiënten, veroorzaakt door inname van tremelimumab zijn: diarree, jeuk, huiduitslag, vermoeidheid, overgeven, misselijkheid, verminderde eetlust, hoofdpijn, maagpijn, koorts, ontsteking van de dikke darm. Gerelateerde en ernstige bijwerkingen, gezien in patiënten, veroorzaakt na inname van tremelimumab zijn: diarree, overgeven, uitdroging, ontsteking van de dikke darm, misselijkheid.

De bijwerkingen die zijn gezien bij toediening van beide onderzoeksmiddelen tegelijk of met MEDI4736 alleen zijn vergelijkbaar. De kans op het ontwikkelen van deze bijwerkingen, en de ernst ervan lijkt groter indien de middelen tegelijk worden gegeven dan bij toediening van MEDI4736 alleen.

Bijwerkingen, gezien in patiënten, veroorzaakt door inname van MEDI4736 en tremelimumab zijn:

Diarree, huiduitslag, verhoogde waarden van ALT en AST, hepatitis, vermoeidheid, misselijkheid, kortademigheid, verminderde eetlust, koorts, hoesten, pijn in spieren en gewrichten, overgeven, colitis, pneumonitis, hypothyroidie, hyperthyroidie, nierproblemen, problemen met het zenuwstelsel, pancreatitis, hypofysitis, bijnierinsufficiëntie, allergische reactie.

## Contactpersonen

## Publiek

Astra Zeneca

Louis Pasteurlaan 5  
Zoetermeer 2719 EE  
NL

## Wetenschappelijk

Astra Zeneca

Louis Pasteurlaan 5  
Zoetermeer 2719 EE  
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)

- Het afstaan van een gearcheveerd of vers tumor biopt voor het bepalen van de PD-L1 expressie status en voor biomarker analyse.
- Histologisch of cytologisch aangetoonde solide tumoren (o.a. blaaskanker, pancreaskanker, drievoudige borstkanker).
- Minstens 1 laesie die niet eerder bestraald is, en die nauwkeurig kan worden bepaald met CT of MRI met  $\geq 10$  mm als langste diameter (met uitzondering van lymfeknopen die een korte as van  $\geq 15$  mm moeten hebben). De laesie moet geschikt zijn voor accurate vervolgmetingen.

## Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Gelijktijdig gebruik van chemotherapie, biologisch of hormonale therapie voor kanker behandeling. Gelijktijdig gebruik van hormonale therapie voor een niet-kanker-gerelateerde aandoening (vb. hormoon vervangende therapie) is toegestaan. Lokale behandeling van geïsoleerde laesies voor palliatieve doeleinden is toegestaan (bijv. lokale chirurgie of radiotherapie).
- Huidig of eerder gebruik van immunosuppressieve medicatie 14 dagen voor de eerste dosering van tremelimumab monotherapie, MEDI4736 monotherapie of MEI4736 + tremelimumab combinatie therapie.
- Actieve of voormalig gedocumenteerde auto-immuunziekte of ontstekingsaandoening in de afgelopen 3 jaar voor de start van de behandeling. Met uitzondering van:
  - \* Patiënten met vitiligo of kaalheid
  - \* Patiënten met hypothyroïdie (bijv. na Hashimoto syndrome) stabiel op hormoon vervangende therapie of psoriasis waarbij geen systemische behandeling nodig is.
  - \* Elke chronische huidaandoening waarvoor geen systemische therapie noodzakelijk is
  - \* Patiënten zonder actieve ziekte gedurende de afgelopen 3 jaar mogen worden ingesloten maar alleen na overleg met de studiearts van AstraZeneca.
- Geschiedenis van andere maligniteiten (5 jaar) behalve voor niet invasieve maligniteiten.

## Onderzoeksopzet

### Opzet

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

### Deelname

|                         |                       |
|-------------------------|-----------------------|
| Nederland               |                       |
| Status:                 | Werving gestopt       |
| (Verwachte) startdatum: | 12-01-2016            |
| Aantal proefpersonen:   | 14                    |
| Type:                   | Werkelijke startdatum |

## In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

|                 |              |
|-----------------|--------------|
| Soort:          | Geneesmiddel |
| Merknaam:       | n.v.t.       |
| Generieke naam: | Durvalumab   |
| Soort:          | Geneesmiddel |
| Merknaam:       | n.v.t.       |
| Generieke naam: | Tremelimumab |

## Ethische beoordeling

|                     |                  |
|---------------------|------------------|
| Goedgekeurd WMO     |                  |
| Datum:              | 30-09-2015       |
| Soort:              | Eerste indiening |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec      |
| Goedgekeurd WMO     |                  |
| Datum:              | 15-12-2015       |
| Soort:              | Eerste indiening |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec      |
| Goedgekeurd WMO     |                  |
| Datum:              | 12-07-2016       |
| Soort:              | Amendement       |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec      |
| Goedgekeurd WMO     |                  |
| Datum:              | 14-07-2016       |
| Soort:              | Amendement       |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec      |
| Goedgekeurd WMO     |                  |
| Datum:              | 27-10-2016       |
| Soort:              | Amendement       |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec      |
| Goedgekeurd WMO     |                  |
| Datum:              | 08-02-2017       |
| Soort:              | Amendement       |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec      |
| Goedgekeurd WMO     |                  |

|                     |             |
|---------------------|-------------|
| Datum:              | 09-02-2017  |
| Soort:              | Amendement  |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec |
| Goedgekeurd WMO     |             |
| Datum:              | 03-07-2017  |
| Soort:              | Amendement  |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec |
| Goedgekeurd WMO     |             |
| Datum:              | 26-02-2018  |
| Soort:              | Amendement  |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec |
| Afgewezen           |             |
| Datum:              | 23-03-2018  |
| Soort:              | Amendement  |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec |
| Goedgekeurd WMO     |             |
| Datum:              | 19-11-2018  |
| Soort:              | Amendement  |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec |
| Goedgekeurd WMO     |             |
| Datum:              | 29-11-2018  |
| Soort:              | Amendement  |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec |
| Goedgekeurd WMO     |             |
| Datum:              | 21-01-2019  |
| Soort:              | Amendement  |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec |
| Goedgekeurd WMO     |             |
| Datum:              | 24-01-2019  |
| Soort:              | Amendement  |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec |
| Goedgekeurd WMO     |             |
| Datum:              | 15-02-2019  |
| Soort:              | Amendement  |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec |
| Goedgekeurd WMO     |             |

|                     |             |
|---------------------|-------------|
| Datum:              | 11-03-2019  |
| Soort:              | Amendement  |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec |
| Goedgekeurd WMO     |             |
| Datum:              | 15-03-2019  |
| Soort:              | Amendement  |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec |
| Goedgekeurd WMO     |             |
| Datum:              | 26-03-2020  |
| Soort:              | Amendement  |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec |
| Goedgekeurd WMO     |             |
| Datum:              | 31-03-2020  |
| Soort:              | Amendement  |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec |
| Goedgekeurd WMO     |             |
| Datum:              | 11-02-2021  |
| Soort:              | Amendement  |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec |
| Goedgekeurd WMO     |             |
| Datum:              | 01-05-2021  |
| Soort:              | Amendement  |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec |
| Goedgekeurd WMO     |             |
| Datum:              | 14-05-2021  |
| Soort:              | Amendement  |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec |
| Goedgekeurd WMO     |             |
| Datum:              | 26-03-2022  |
| Soort:              | Amendement  |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec |
| Goedgekeurd WMO     |             |
| Datum:              | 03-05-2022  |
| Soort:              | Amendement  |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec |
| Goedgekeurd WMO     |             |

|                     |             |
|---------------------|-------------|
| Datum:              | 16-12-2022  |
| Soort:              | Amendement  |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec |
| Goedgekeurd WMO     |             |
| Datum:              | 11-01-2023  |
| 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            | EUCTR2015-002934-32-NL |
| ClinicalTrials.gov | NCT02527434            |
| CCMO               | NL54780.031.15         |