

EEN OPEN-LABEL, MULTICENTER, FASE IB-ONDERZOEK MET DOSISESCALATIE EN EXPANSIECOHORTEN TER BEOORDELING VAN DE VEILIGHEID, FARMACOKINETIEK, FARMACODYNAMIEK EN THERAPEUTISCHE ACTIVITEIT VAN RO7009789 (CD40-AGONISTISCHE MONOKLONALE ANTISTOF) IN COMBINATIE MET VANUCIZUMAB (ANTI-ANG2 EN ANTI-VEGF BI-SPECIFIEKE MONOKLONALE ANTISTOF) OF BEVACIZUMAB (ANTI-VEGF MONOCLONAAL ANTISTOF, DEEL II) BIJ PATIËNTEN MET GEMETASTASEERDE SOLIDE TUMOREN

Gepubliceerd: 28-10-2015 Laatste bijgewerkt: 19-04-2024

* evalueren van veiligheid en verdraagbaarheid van RO7009789 in combinatie met vanucizumab* vaststellen van de *maximum tolerated dose* (MTD) (voor subcutane toediening en eventueel voor intraveneuze toediening), wijze van toediening en *recommended...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON47188

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Fase 1b combinatie met RO7009789 (CD40 agonist) en bevacizumab

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

Kanker, solide tumoren

Aandoening

solide tumoren

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Roche Nederland B.V.

Overige ondersteuning: F.Hoffmann - La Roche

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: CD40 agonist, Fase 1b, Solide tumoren

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Veiligheid is het primaire eindpunt en alle effectiviteitseindpunten zijn secundair. Onder de effectiviteitseindpunten worden eindpunten ter ondersteuning van de preliminaire anti tumor activiteit van RO7009789 in combinatie met vanucizumab/bevacizumab (best ORR, objective response rate, DCR, PFS, OS; volgens RECIST v1.1) als primair beschouwd.

Secundaire uitkomstmaten

Beste ORR, objectieve response rate, DCR, PFS, zullen ook worden beoordeeld volgens irRC en worden beschouwd als secundair

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Gebrek aan immuun cel infiltratie in de meerderheid van solide tumoren wordt gezien als een belangrijk obstakel voor het succes van immunotherapie. Anti-angiogene therapieën zoals bevacizumab en vanucizumab worden gezien als middelen die tumor infiltratie kunnen vergroten, onder andere door de normalisatie van tumor neovascularisatie, wat de infiltratie van immuun cellen gestimuleerd door immuuntherapie, zou kunnen verhogen. Ook is er een substantieel overlap tussen cel typen en factoren die een rol spelen in de immuun suppressie van een tumor en bij de regulatie van neovascularisatie. In de context van de combinatie van RO7009789 en vanucizumab, wordt immuun suppressie en angiogenese gezien als gerelateerde processen.

Doel van het onderzoek

- * evalueren van veiligheid en verdraagbaarheid van RO7009789 in combinatie met vanucizumab
- * vaststellen van de *maximum tolerated dose* (MTD) (voor subcutane toediening en eventueel voor intraveneuze toediening), wijze van toediening en
- *recommended Phase II dose* van RO7009789 in combinatie met vanucizumab

Deel I (Dose Escalation):

- * Karakteriseren van de farmacokinetische (PK) and farmacodynamische (PD) effecten van RO7009789 en vanucizumab in combinatie toegediend
- * beoordelen van biomarkers die mogelijk als PDF indicatoren dienen van het immuun modulair effect en van het anti-tumor effect van RO7009789 alleen of in combinatie met vanucizumab
- * evalueren van de incidentie van anti-drug antibodies (ADAs) tegen RO7009789 en vanucizumab en het beoordelen van de potentiële relatie met andere uitkomst maten

Deel II (Expansion Cohorts):

- * Evalueren van de klinische activiteit van RO7009789 wanneer toegediend in combinatie met bevacizumab in patiënten met aPROC, HNSCC en NSCLC
- * Evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid van de combinatie RO7009789 en bevacizumab

Onderzoeksopzet

3 - EEN OPEN-LABEL, MULTICENTER, FASE IB-ONDERZOEK MET DOSISESCALATIE EN EXPANSIECOH ...
1-05-2025

Dit is een fase Ib open-label, multicenter, wereldwijd uitgevoerde studie ontworpen om de veiligheid, verdraagbaarheid en klinische activiteit van RO7009789 in combinatie met vanucizumab te beoordelen, bij patiënten met solide tumoren (met uitzondering van prostaatkanker en sqNSCLC) voor wie geen standaardbehandeling beschikbaar is.

De studie bestaat uit 2 delen: het doel van deel I is het definiëren van de MTD voor de subcutane toedieningsvorm (en mogelijk intraveneus wanneer er bij SC injectie een reactie optreedt die wordt gezien als MTD) and de RP2D van RO7009789 in combinatie met vanucizumab.

Deel II heeft als doel het onderzoeken van de klinische activiteit van RO7009789 in combinatie met bevacizumab in gedefinieerde kanker types.

Onderzoeksproduct en/of interventie

In deel I, 3 patiënten per cohort krijgen escalerende doseringen RO7009789 subcutaan (of wanneer er bij subcutane toediening injectieplaats reacties voorkomen die Dose Limiting Toxicities zijn, Intraveneus) elke 28 dagen (Q4W) op dag 2 van cyclus 1 tot en met 4, vervolgens op dag 2 van elke 3e cyclus (C7D2, C10D2, C13D2,>.). De startdosering voor RO7009789 is 1 mg. Wanneer er bij subcutane toediening een MTD optreedt als zijnde een injectie reactie, kan de intraveneuze toedieningsvorm onderzocht worden om te kijken of er een grotere effectiviteit en veiligheid bereikt kan worden. De startdosering van IV zal maximaal 50% van de SC MTD zijn en niet hoger dan 8mg. Bij de MTD voor zowel SC en IV, zal elk cohort uitgebreid worden om PD, PK en veiligheidsinformatie te verzamelen en zo de meest effectieve dosering en wijze van toediening voor Deel II te bepalen. In deel II, RO7009789 zal worden toegediend per RP@D zoals gedefinieerd in deel I op cyclus 1 dag 2, cyclus 2 dag, cyclus 3 dag 2, cyclus 4 dag 2. Vervolgens wordt RO7009789 gegeven op dag 2 van elke derde cyclus. In deel I wordt vanucizumab intraveneus toegediend met een fixed dose van 2 mg Q2W op cyclus 1 dag 1. In deel II wordt vanucizumab subcutaan toegediend met een fixed dose van 2 mg Q2W op cyclus 1 dag 1. De dosering vanucizumab kan in deel II worden aangepast op basis van vanucizumab gerelateerde safety events of PK data uit deel I. Behandeling van RO7009789 en vanucizumab in deel I en van RO7009789 en bevacizumab deel II zal worden voortgezet zolang de patiënt klinisch baat heeft bij de behandeling in de beoordeling van de onderzoeker: mogelijk tot na progressie van de ziekte. Behandeling met RO7009789 en vanucizumab/bevacizumab zal worden beëindigd wanneer de patiënt onaanvaardbare toxiciteit ervaart of zijn/haar instemming terugtrekt.

Inschatting van belasting en risico

Infusie-/injectie gerelateerde reactie, Immuun gemedieerde bijwerkingen, Hoge bloeddruk, Gebrek aan energie, Obstipatie (verstopping), Diarree, Buikpijn, Braken, Misselijkheid, Hoofdpijn, Zwelling van weefsels, Hoesten, Vermoeidheid, Gewrichtspijn, Kortademigheid, Systemische immuun activatie (SIA), afwijkende bloedtests, risico's in verband met de procedures zoals biopsieën en bloedafnames.

Ernstige bijwerkingen die tijdens behandeling met vanucizumab zijn gemeld omvatten:

Gastro-intestinale perforatie (beschadiging van de wand van de maag, de dunne darm of de dikke darm)

Fistel (een abnormale verbinding tussen twee holle organen, zoals bloedvaten, darmen of andere holle organen)

Bloedingen

Hoge bloeddruk

Congestief hartfalen (beschadiging van de linker hartkamer, die bloed naar het lichaam pompt, wat kan leiden tot vocht in de longen, wat het ademen bemoeilijkt)

Trombotische micro-angiopathie (een zeldzame ziekte die resulteert in vorming van bloedstolsels in de kleinste bloedvaten, wat voor een afname van bloedplaatjes en rode bloedcellen zorgt en nierfalen veroorzaakt)

RO7009789 in combinatie met vanucizumab kan:

Bloedstolsels in de aders en slagaders veroorzaken. Bloedonderzoeken zullen tijdens het onderzoek nauwlettend worden gecontroleerd en symptomen zoals kortademigheid of pijn of zwelling in het been zullen zorgvuldig worden onderzocht.

De activiteit van het immuunsysteem van het lichaam doen toenemen, wat auto-immuunstoornissen kan veroorzaken. Daarom zal de proefpersoon nauwlettend worden gecontroleerd op auto-immuunreacties (bijv. m.b.t. de huid, het spijsverteringsstelsel, de ademhaling, verminderde schildklierfunctie en leverziekte).

De meeste patiënten die RO7009789 subcutaan kregen hadden een reactie bij de injectieplaats met symptomen als: roodheid, jeuk, zwelling, verharding en gevoeligheid/pijn rond de injectie plaats 2 tot 9 dagen na de injectie.

Bijwerkingen in verband met Bevacizumab omvatten onder andere:

- * Bloeding uit het rectum (rectale hemorragie)
- * Diarree
- * Misselijkheid en overgeven
- * Obstipatie (verstopping)
- * Slijmvliesontsteking of ontsteking van de mond (stomatitis)
- * Verlies van eetlust (anorexia)
- * Buikpijn
- * Gewichtsverlies
- * Laag aantal witte bloedcellen (neutropenie, leukopenie), mogelijk gepaard gaand met koorts (febriele neutropenie)
- * Laag aantal bloedplaatjes (trombocytopenie)
- * Droge huid, schilfering en ontsteking van de huid
- * Verandering in de kleur van de huid
- * Verdoofd gevoel of verlies van gevoel in de vingers of tenen (perifere sensorische neuropathie)
- * Verandering in de smaakwaarneming (dysgeusie)
- * Hoge bloeddruk (hypertensie)

- * Kortademigheid (dyspneu)
- * Pijn, waaronder hoofdpijn en gewrichtspijn (artralgie)
- * Spraakveranderingen (dysartrie)
- * Eiwit in de urine
- * Mucocutaneuze bloedingen, waaronder neusbloedingen (epistaxis)
- * Gebrek aan energie, slappe (asthenie, vermoeidheid)
- * Koorts
- * Loopneus (rinitis)
- * Oogaandoening, waterige ogen (verhoogde traanproductie)
- * Vruchtbaarheidsproblemen bij vrouwen (eierstok falen)
- * Nagelveranderingen
- * Vertraagde of uitblijvende wondgenezing, of spontaan opengaan van een wond

In sectie 1.4 BENEFIT RISK ASSESSMENT van het protocol vindt u de Benefit/Risk rationale

Contactpersonen

Publiek

Roche Nederland B.V.

Beneluxlaan 2a
Woerden 3446 GR
NL

Wetenschappelijk

Roche Nederland B.V.

Beneluxlaan 2a
Woerden 3446 GR
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)

- * Deel I: Gevorderde/gemetastaseerde, histologisch bevestigde solide tumoren (met uitzondering van prostaatkanker en sqNSCLC) waarvoor geen standaardbehandeling beschikbaar voor is.
- * Deel II: Histologisch bevestigde diagnose van vergevorderde/uitgezaaide aPROC, HNSCC en niet plaveiselcel NSCLC eerder behandeld met anti PD-L1 inhibitor alleen of in combinatie.
- * Leeftijd * 18 jaar
- * Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status van 0 of 1
- * Levensverwachting * 16 weken
- * Adequate hematologische en orgaan functie
- * Adequate cardiovasculaire functie
- * Meetbare ziekte volgens Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) v1.1

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- * Patienten met prostaatkanker of sqNSCLC
- * Patiënten die recent systemische anti-kanker behandeling hebben gekregen (zie protocol voor details)
- * Behandeling met therapieën gericht tegen VEGF of VEGF-R minder dan 12 maanden voorafgaand aan enrollment in de studie
- * Behandeling met systemische immunosuppressieve therapieën minder dan 2 weken voorafgaand aan Cycle 1 Day 1
- * Chronische dagelijkse behandeling met niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's). Echter, incidenteel gebruik voor de symptomatische verlichting van aandoeningen (b.v. hoofdpijn) toegestaan
- * Patiënten die minder dan 4 weken voorafgaand aan Cycle 1 Day 1 een chirurgische ingreep hebben ondergaan
- * Patiënten die een buikoperatie of interventies (met inbegrip van colonoscopie) hebben ondergaan of met significant abdominale traumatisch letsel binnen 60 dagen voorafgaand aan de Dag 1 van cyclus 1
- * Patiënten bekend met een significante leveraandoening (met uitzondering van Gilbert's syndroom)

- * Geschiedenis van perifeer veneuze trombose or trombo-embolie (12 maanden voorafgaand aan Cycle 1 Day 1)
- * Geschiedenis van hemoptyse (broncho-pulmonaire bloeding) NCI CTCAE * Grade 2 minder dan 4 weken voor toediening van studie medicatie
- * Uitgezaaide ziekte van grote luchtwegen of bloedvaten, of centraal gelegen mediastinale tumor massa's (<30 mm van de kiel) van groot volume
- * Significante cardio- of cerebrovasculaire aandoening binnen 6 maanden voorafgaand aan Cycle 1 Day 1.
- * Voorgeschiedenis van een intra-abdominale ontstekingsproces binnen 6 maanden voorafgaand aan Dag 1 Cyclus 1, met inbegrip van maar niet beperkt tot: diverticulitis, maagzweren, colitis
- * Voorgeschiedenis van darm obstructie en / of klinische tekenen, of symptomen van maagdarmobstructie inclusief sub-occlusieve ziekte, gerelateerd aan de onderliggende ziekte of een vereiste voor routine parenterale hydratatie, parenterale voeding of sondevoeding. Patiënten met tekenen / symptomen van sub- / afsluitende syndroom / darmobstructie op het moment van de initiële diagnose kunnen deelnemen als ze een definitieve (chirurgische) behandeling voor symptoom resolutie hebben gehad.
- * Bewijs van abdominale vrije lucht welke niet wordt verklaard door paracentese of recente operatie
- * Patiënten met een colon prothese (stent) implantaat (indien van toepassing)
- * Ernstige, niet-genezende wond,, actieve zweren of onbehandelde botbreuken
- * Bekende primaire CNS maligniteit of symptomatische of onbehandelde CNS metastasen.
- * Zwangerschap, lacterende of borstvoedende vrouwen
- * Geschiedenis met auto-immuunziekte
- * Patiënten met een HIV infectie, actieve hepatitis B (chronisch of acuut), of hepatitis C infectie
- * Ernstige infecties binnen 4 weken voorafgaand aan Cycle 1 Day 1

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blindering: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 10-05-2016
Aantal proefpersonen: 20
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Avastin
Generieke naam: Bevacizumab
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: NVT
Generieke naam: vanucizumab

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 28-10-2015
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 12-02-2016
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 14-03-2016
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 30-03-2016
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum:	23-11-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-11-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-01-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-01-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-03-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-04-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-04-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-10-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

10 - EEN OPEN-LABEL, MULTICENTER, FASE IB-ONDERZOEK MET DOSISESCALATIE EN EXPANSIECOH ...

1-05-2025

Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 01-11-2017

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 09-11-2017

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 16-02-2018

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 19-02-2018

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 31-07-2018

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 03-08-2018

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 24-09-2018

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 27-09-2018

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	21-12-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	24-01-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	14-06-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	20-06-2019
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

Ander register

EudraCT

CCMO

ID

clinicaltrials.gov

EUCTR2015-003480-11-NL

NL55345.031.15