

Een open-label, dosisbepalings- en proof-of-concept-onderzoek naar het PD-L1 Probody* Therapeutic, CX-072, als monotherapie en in combinatie met Yervoy® (Ipilimumab) of met Zelboraf® (Vemurafenib) bij proefpersonen met gevorderde of recidiverende niet-reseceerbare solide tumoren en/of lymfomen

Gepubliceerd: 03-01-2017 Laatste bijgewerkt: 31-12-2024

De primaire doelstellingen van dit onderzoek zijn: Voor Delen A tot C: 1. De veiligheid en verdraagbaarheid van meerdere doses CX-072 evalueren, toegediend als monotherapie of in combinatie met ipilimumab of vemurafenib aan patiënten met...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Leukemieën
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON47426

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

PROCLAIM-001

Aandoening

- Leukemieën

Synoniemen aandoening

gevorderde kankers

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: CytomX Therapeutics

Overige ondersteuning: CytomX Therapeutics;Inc.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: CX-072, Probody, uitgezaaide of lokaal gevorderde niet-reseceerbare solide tumoren en/of lymfomen

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

1. De veiligheid en verdraagbaarheid van meerdere doses van CX-072, toegediend als monotherapie of in combinatie met ipilimumab of vemurafenib bij personen met metastatische of lokaal gevorderde inoperabele solide tumoren of lymfomen.
2. Het vaststellen van de maximaal toelaatbare dosis (MTD) en de dosislimiterende toxiciteiten (DLTs) van:
 - CX-072 als monotherapie toegediend aan PD-1/PD-L1 naïeve personen,
 - CX-072 in combinatie met ipilimumab (gelijktijdig schema) toegediend aan PD-1/PD-L1 en CTLA-4 remmer naïeve personen
 - CX-072 in combinatie met ipilimumab (gefaseerd schema) toegediend aan personen die een eerdere behandeling hebben gehad met een PD-1/PD-L1 remmer, en
 - CX-072 in combinatie met vemurafenib toegediend aan PD-1/PD-L1 naïeve personen.

Substudie:

Secundaire uitkomstmaten

1. Het verkrijgen van voortijdig bewijs van anti-kanker activiteit op basis van objectieve respons in personen behandeld met CX-072 als monotherapie of in combinatie met ipilimumab of vemurafenib:

- Objectieve respons aan de hand van de respons evaluatie criteria in solide tumoren (RECIST 1.1 en irRECIST),
- Objectieve respons aan de hand van gemodificeerde immuun-gerelateerde respons criteria zoals gedefinieerd in het Common Core Document of Gemodificeerde Cheson/Lugano Classificatie voor Lymfomen,
- Tijd tot respons (TTR)
- Duur van respons (DOR)
- Progressie-vrije overleving (PFS)

Het verkrijgen van voortijdig bewijs van anti-kanker activiteit op basis van objectieve respons in personen behandeld met CX-072 als monotherapie in gevorderde of metastaserende ongedifferentieerde pleiomorf sarcoom (UPS) tumoren

2. De incidentie van anti-drug antilichamen (ADA) tegen CX-072 en ipilimumab karakteriseren

3. Het farmacokinetische profiel van enkele en meerdere doses van CX-072, wanneer alleen toegediend en van CX-072, ipilimumab en vemurafenib toegediend als combinatie

4. De algehele overleving (OS) beoordelen bij personen die CX-072 krijgen

Substudie:

Analyse van PD-1 en PD-L1 expressie in tumor- en immuuncellen van een verse baseline biopt, gecorreleerd met ⁸⁹Zr-CX-072 opname in de tumor

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Klinische studies hebben het vermogen van PD-1/PD-L1 blokkade om effectief de tumor specifieke immuniteit te herstellen bevestigd, deze immuniteit zorgde voor reactie in ongeveer 60% van de personen met gevorderde melanomen en bij ongeveer 20% van de personen over meerdere additionele tumor types (Herbst et al, 2014; Lipson et al, 2015).

CX-072 is gericht op PD-L1 voor de behandeling van kanker en is het eerste medicijn onder het CytomX Probody platform dat wordt onderzocht bij mensen. In muismodellen, is een surrogate vorm van CX-072 even effectief als anti-PD-L1 antilichamen, maar demonstreert een verminderde binding aan T cellen buiten de tumor en veroorzaakt minder autoimmuniteit. CX-072 is ontwikkeld om het therapeutisch venster te verbreden door de interactie met PD-L1 in normaal weefsel omgevingen te verminderen maar wel de interactie met het tumor weefsel te behouden.

Substudie:

Radiolabeling van CX-072 met de PET radionucleotide ⁸⁹Zr maakt seriële non-invasieve radiografie en kwantificatie van de distributie van ⁸⁹Zr-CX-072 mogelijk. Met het maken van ⁸⁹Zr-CX-072-PET scans vóór de initiatie van CX-072 behandeling als onderdeel van het hoofdonderzoek, kunnen lichaamswijde distributie en ⁸⁹Zr-CX-072 geëvalueerd worden en vergeleken worden met de respons op de behandeling en toxiciteit tijdens de behandeling.

Doel van het onderzoek

De primaire doelstellingen van dit onderzoek zijn:

Voor Delen A tot C:

1. De veiligheid en verdraagbaarheid van meerdere doses CX-072 evalueren, toegediend als monotherapie of in combinatie met ipilimumab of vemurafenib aan patiënten met gemetastaseerd of lokaal gevorderde onreseceerbare solide tumoren of lymfomen.
2. De maximum tolereerbare dosis (MTD) en dosis limiterende toxiciteiten (DLTs) vaststellen van:
 - CX-072 als monotherapie toegediend aan PD-1/PD-L1 naïeve patiënten,
 - CX-072 in combinatie met ipilimumab toegediend aan PD-1/PD-L1 naïeve patiënten,
 - CX-072 in combinatie met ipilimumab, toegediend aan patiënten die een

eerdere behandeling hebben gehad met een PD-1/PD-L1 inhibitor, en
- CX-072 in combinatie met vemurafenib toegediend aan PD-1/PD-L1 naïeve patiënten.

Voor Delen D en E: bewijs van effectiviteit van CX-072 monotherapie verkrijgen aan de hand van, respectievelijk, de ORR volgens de RECIST v1.1 (UPS, dunne darm adenocarcinoom, cSCC, MCC, TET, anale SCC, TNBC met huidlaesies, en hTMB (Deel D)), zoals beoordeeld door de onderzoeksarts (Deel D) of door een onafhankelijke beoordelingsfaciliteit (Deel E).

De secundaire doelstellingen van het onderzoek zijn:

Delen A tot C:

1. Bemachtigen van eerste bewijs van anti-kanker activiteit op grond van objectieve responses in patiënten behandeld met CX-072 als monotherapie of wanneer toegediend in combinatie met ipilimumab of vemurafenib:
 - a. ORR volgens RECIST 1.1
 - b. Objectieve mate van respons volgens gemodificeerde immuun-gerelateerde respons criteria zoals gedefinieerd in het Common Core document of gemodificeerde Cheson/Lugano Klassificatie voor Lymfomen
 - c. Responstijd
 - d. Duur van respons, en
 - e. Progressie-vrije overleving (PFS);
2. Karakteriseer de Anti-Drug Antilichaam incidenten tegen CX-072 en ipilimumab;
3. Karakteriseer het eerste enkele- en meerdere-doses farmacokinetische profiel van CX-072 alleen en in combinatie met ipilimumab of vemurafenib; en
4. De algehele overleving van patiënten die CX-072 krijgen, beoordelen.

Delen D en E:

1. Het karakteriseren van de effectiviteit van CX-072 monotherapie door:
 - DOR zoals beoordeeld door de onderzoeksarts (Deel D) of door IRF (Deel E)
 - ORR met RECIST v1.1 aan de hand van PD-L1 expressie (Deel E)
 - ORR met gemodificeerd irRECIST zoals gedefinieerd in de common core module
 - PFS
2. Evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid van CX-072 toegediend als monotherapie
3. Incidenten van Anti-Drug Antilichamen tegen CX-072 karakteriseren
4. Het PK profiel van CX-072 5.0S karakteriseren in patiënten die CX-072 ontvangen.

De verkennende doelstellingen zijn:

1. Het bestuderen van de relatie tussen dosis/blootstelling en PD, veiligheid en werkzaamheid van CX-072 als monotherapie toegediend aan patiënten met PD-L1 + -kanker;
2. Verken potentiële voorspellende markers geassocieerd met klinische activiteit van CX-072 gebaseerd op niveaus van protease activiteit en expressie van PD-L1 in tumor monsters voor en gedurende het ontvangen van behandeling.
3. Karakteriseer de mate waarin CX-072 wordt gekleefd in de tumor en in

perifeer bloed

4. De immunomodulaire activiteit van CX-072 in in-behandeling biopten onderzoeken.

5. Een analyse van de tumormutatielast uitvoeren bij personen die op de behandeling reageren in deel D.

Substudie:

De primaire doelstelling van deze substudie is het evalueren van de lichaamswijde distributie van Zr-CX-072 bij proefpersonen met lokaal geavanceerde of gemetastaseerde solide tumoren of maligne lymfomen.

Onderzoekopzet

Het onderzoek is verdeeld in 6 delen:

Deel A: CX-072 monotherapie dosis-escalatie, geavanceerde of terugkerende solide tumoren of lymfomen meetbare of niet-meetbare ziekte ($n \leq 48$):

- o CX-072 monotherapie (0.03, 0.1, 0.3, 1, 3, 10, 20, 30 mg/kg) IV q 14 dagen

- o Zodra een gegeven Deel A escalatie cohort is gevuld en zolang de DLT periode bezig is, zal een aanvullend cohort op dat dosisniveau geopend worden voor geselecteerde personen (Sectie 6.4) met PD-L1 positieve ziekte. Tot aan 6 additionele personen kunnen meedoen in ieder aanvullend cohort. Keuzes om de dosis te verhogen zal de additionele personen niet includeren tenzij het DLT cohort uitgebreid moet worden.

Deel A2:

- o Enig metastaserende of gevorderde inoperabele solide tumor of lymfoom (op zijn minst 2 personen in ieder cohort met thymus epitheeltumor, thymoom of thymuscarcinoom) ($n \leq 24$), meetbare ziekte, terugkerend of resistent.

- o Tumor proportie score (TPS) $\geq 1\%$ membraneuze kleuring gebaseerd op de DAKO PD-L1 IHC 22C3 pharmDx

- o Niet eerder behandeld met immunotherapie, waaronder een PD-1/PD-L1 remmer en niet eerder behandeld met een CTLA-4 remmer (Geen PD-1/PD-L1 remmer behandeling or CTLA-4 remmer behandeling beschikbaar voor hun specifieke ziekte in het land waar zij worden behandeld)

- o Deelname aan biomarker analyse en biopsies

- o CX-072 monotherapie (0.3, 1, 3, and 10 mg/kg) IV q14 dagen

- o Start van toewijzing tot ieder cohort vereist een succesvolle afronding van de CX-072 monotherapie in deel A op die dosissterkte

Deel B1: CX-072 met ipilimumab combinatie dosis escalatie, geavanceerde of terugkerende solide tumoren of lymfomen, meetbare of niet-meetbare ziekte ($n \leq 48$).

- o B1: CX-072 (0.3, 1, 3, 10 mg/kg) in combinatie met ipilimumab (3, 6 of 10 mg/kg) IV q 21 dagen x 4 doses in een gelijktijdig schema gevolgd door CX-072 monotherapie IV q 14 dagen, geavanceerde of terugkerende solide tumoren of lymfomen, meetbare of niet-meetbare ziekte.

- o Cohort inclusie is afhankelijk van succesvolle afronding van het respectievelijke CX-072 mono-therapiedosisniveau getest in Deel A.
- o Zodra een gegeven Deel B1 escalatiecohort is gevuld en zolang de DLT periode bezig is, zal een aanvullend cohort op dat dosisniveau geopend worden voor geselecteerde personen (Sectie 6.4) met PD-L1 positieve ziekte. Tot aan 6 additionele personen kunnen meedoen in ieder aanvullend cohort. Keuzes om de dosis te verhogen zal de additionele personen niet includeren tenzij het DLT cohort uitgebreid moet worden.

Deel B2: CX-072 mono-therapie inleidende periode gevolgd door CX-072 plus ipilimumab combinatie dosis escalatie. (*gefaseerde combinatie*) in geselecteerde personen (Sectie 6.4). Een aanvullende 102 personen kunnen geïnccludeerd worden in Deel B2.

- o CX-072 mono-therapie inleidende periode (3 of 10 mg/kg) IV q 14 dagen x 4 doses gevolgd door CX-072 plus ipilimumab combinatie (3, 6 of 10 mg/kg) IV q 21 dagen x4 doses; gevolgd door CX-072 mono-therapie IV q 14 dagen.
- o Cohort inclusie is afhankelijk van de succesvolle afronding van het respectievelijke CX-072 plus ipilimumab combinatiedosisniveau getest in Deel B1.

Deel C: Cx-072 plus vemurafenib combinatiedosis escalatie, B-RAF V600E gemuteerd, PD-1/PD-L1 en BRAF-remmer naïef , geavanceerde of metastaserende melanomen (n < 30) niet-meetbare of meetbare ziekte.

- o CX-072 (1, 3, 10, 20, 30 mg/kg) IV q 14 dagen in combinatie met vemurafenib 960 mg PO tweemaal daags (ongeveer iedere 12 uur), gelijktijdig schema.
- o Cohort inclusie is afhankelijk van succesvolle afronding van het respectievelijke CX-072 mono-therapie dosisniveau getest in Deel A.

Deel D: Uitbereidingscohorten voor efficiëntie en veiligheid in geselecteerde dos(es), personen met doses tot de CX-072 monotherapie MTD/MAD.

- o Gemetastaseerde of gevorderdere inoperabele ongedifferentieerde pleiomorf sarcoom (n <= 20), dunne darm adenocarcinoom (n <= 25), cutane plaveiselcelcarcinoom (cScc) (n <= 25), MCC (n <= 25), thymuscarcinoom (n <= 25), anale plaveiselcelcarcinoom (SCC) (n <= 25), triple negative borstkanker (TNBC) (n <= 25), en hoge tumormutatielast (hTMB) (n <= 25) meetbare ziekte
- o Niet eerder behandeld met immunotherapie , waaronder een PD-1/PD-L1 remmer en niet eerder behandeld met een CTLA-4 remmer (Geen PD-1/PD-L1 remmer behandeling or CTLA-4 remmer behandeling beschikbaar voor hun specifieke ziekte in het land waar zij worden behandeld)
- o CX-072 monotherapie met doses tot aan de MTD/MAD
- o TPS >= 1% membraankleuring of onbekende PD-L1 status
- o Personen moeten chirurgie en/of bestraling hebben gehad als standaardbehandeling voor hun ongedifferentieerde pleiomorf sarcoom; personen met metastatische ziekte moeten op zijn minst 1 eerdere systemische therapie volgens lokale richtlijnen hebben gekregen

Substudie:

Deze substudie is verdeeld in twee delen, I-1 en I-2.

Tot aan 3 cohorten van 2 tot 3 proefpersonen ieder worden ingeschreven in Deel I-1. Alle proefpersonen in dit deel krijgen dezelfde vaste dosis van 37 MBq 89Zr-CX-072 en zullen 1 89Zr-CX-082 PET scan per dag krijgen op dag 2 en 7 na toediening van 89Zr-CX-072.

Zodra de optimale dosis van ongelabeled CX-072 in combinatie met 89Zr-CX-072 en de optimale timing tussen Zr-CX-072 toediening en PET-radiografie zijn vastgesteld, zal Deel I-2 open gaan.

Tien tot 12 in aanmerking komende proefpersonen zullen 89Zr-CX-072-PET radiografie ondergaan.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten zullen CX-072, CX-072 in combinatie met ipilimumab of CX-072 in combinatie met vemurafenib krijgen. Substudie: Patients will receive 89Zr-CX-072 either alone or in combination with unlabeled CX-072

Inschatting van belasting en risico

Risico*s: mogelijke bijwerkingen van de onderzoeksmedicatie

Belasting: studieprocedures zoals bloedprikken, CT/PET of MRI scans, botskans en mogelijke biopsies (afhankelijk van de studiegroep)

Contactpersonen

Publiek

CytomX Therapeutics

Oyster Point Boulevard 151, Suite 400
South San Francisco 94080
US

Wetenschappelijk

CytomX Therapeutics

Oyster Point Boulevard 151, Suite 400
South San Francisco 94080
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)

Alle patiënten moeten een histologisch bevestigde diagnose hebben van de volgende metastatische of lokale gevorderde inoperabele tumoren die progressie hadden bij of intolerant zijn voor standaard therapie.

Inclusie criteria voor patiënten in elk specifieke deel:; • Deel A: elke metastaserende of gevorderde inoperabele solide tumoren of lymfomen, meetbare of niet-meetbare ziekte toegestaan, geen verdere standaardbehandeling beschikbaar;

o Niet eerder behandeld met immunotherapie , waaronder een PD-1/PD-L1 remmer en niet eerder behandeld met een CTLA-4 remmer (Geen PD-1/PD-L1 remmer behandeling or CTLA-4 remmer behandeling beschikbaar voor hun specifieke ziekte in het land waar zij worden behandeld); en

o proefpersonen die meedoen aan de substudie moeten voldoen aan zowel inclusie criteria voor de hoofdstudie als de inclusie criteria voor de substudie.; • Deel A2: elke metastaserende or gevorderde inoperabele solide tumor of lymfoom (minstens 2 personen in ieder cohort met thymus epitheeltumor, thymoom, of thymuscarcinoom), meetbare of niet-meetbare ziekte toegestaan, geen verdere standaardbehandeling beschikbaar

o TPS $\geq$ 1% membraankleuring gebaseerd op de DAKO PD-L1 IHC 22C3 pharmDx

o Niet eerder behandeld met immunotherapie , waaronder een PD-1/PD-L1 remmer en niet eerder behandeld met een CTLA-4 remmer (Geen PD-1/PD-L1 remmer behandeling or CTLA-4 remmer behandeling beschikbaar voor hun specifieke ziekte in het land waar zij worden behandeld)

o Akkoord gaan met deelname aan een biomarker analyse en een tumor hebben die geschikt is om bipten van te nemen; • Deel B1: elke metastaserende of gevorderde inoperabele solide tumor of lymfoom (behalve thymus epitheeltumor, thymoom, of thymuscarcinoom), meetbare of niet-meetbare ziekte toegestaan, geen verdere standaardbehandeling beschikbaar

o Niet eerder behandeld met immunotherapie , waaronder een PD-1/PD-L1 remmer en niet eerder behandeld met een CTLA-4 remmer (Geen PD-1/PD-L1 remmer behandeling or CTLA-4 remmer behandeling beschikbaar voor hun specifieke ziekte in het land waar zij worden

behandeld); • Deel B2: elke metastaserende of gevorderde inoperabele solide tumor or lymfoom (behalve thymus epitheeltumor, thymoom, of thymuscarcinoom) met meetbare ziekte toegestaan, geen verdere standaardbehandeling beschikbaar

- o Eerdere behandeling met PD-1/PD-L1 remmer
- o Gestopte behandeling met PD-1/PD-L1 remmer door redenen anders dan toxiciteit.
- o Niet eerder behandeld met een CTLA-4 remmer
- o Akkoord gaan met deelname aan een biomarker analyse en een tumor hebben die veilig is om biopten van te nemen (enkel in cohorten die CX-072 + 3mg ipilimumab krijgen [maar geen 10 mg/kg ipilimumab]; • Deel C: metastaserende of gevorderde inoperabele melanoom met BRAF V600E mutatie, gedetecteerd met een voor diagnose goedgekeurde test (in het gebied waar de patiënt wordt behandeld), meetbare of niet-meetbare ziekte toegestaan
- o Niet eerder behandeld met BRAF-remmer
- o Niet eerder behandeld met immunotherapie , waaronder een PD-1/PD-L1 remmer en niet eerder behandeld met een CTLA-4 remmer (Geen PD-1/PD-L1 remmer behandeling or CTLA-4 remmer behandeling beschikbaar voor hun specifieke ziekte in het land waar zij worden behandeld); • Deel D: meetbare ziekte vereist.
- o Moet bereid zijn om een bloedmonster af te staan bij Screening voor het testen op hTMB; en
- o Niet eerder behandeld met immunotherapie , waaronder een PD-1/PD-L1 remmer en niet eerder behandeld met een CTLA-4 remmer (Geen PD-1/PD-L1 remmer behandeling or CTLA-4 remmer behandeling beschikbaar voor de specifieke ziekte van de patiënt in het land waar hij/zij wordt behandeld)
- o UPS;
 - Moet een histologisch bevestigde ongedifferentieerde pleiomorf sarcoom hebben
 - TPS $\geq$ 1% membraankleuring of onbekende PD-L1 status
 - Personen moeten chirurgie en/of bestraling hebben gehad als standaardbehandeling voor hun ongedifferentieerde pleiomorf sarcoom; personen met metastatische ziekte moeten op zijn minst 1 eerdere systemische therapie volgens lokale richtlijnen hebben gekregen;
- o dunne darm adenocarcinoom;
 - metastaserende of vergevorderde inoperabele dunne darm adenocarcinoom hebben in de duodenum, jejunum, ileum; en
 - Proefpersonen moeten ten minste 1 voorafgaande lijn van systemische chemotherapie hebben gehad voor gemetastaseerde of gevorderde inoperabele ziekte; adjuvante therapie telt niet als eerstelijnsbehandeling tenzij kanker <6 maanden na de laatste toediening van dat behandelingstraject terugkeert;
- o cSCC;
 - Heeft primaire cSCC die is gemetastaseerd naar een afgelegen locatie;
- o MCC;
 - gemetasteerde of inoperabele MCC;
 - Eerdere chirurgische verwijdering is uitgevoerd indien verwijderbaar of potentieel voordelig;
- en
- Stralingstherapie toegediend indien potentieel voordelig, met gedocumenteerde progressie na voltooiing van stralingstherapie;
- o Thymus carcinoom;
 - Histologisch bevestigde diagnose van thymus carcinoom (ingedeeld volgens de criteria van 2004 World Health Organization) met stadium III of IV ziekte per Masaoka 1981; details in APPENDIX 2; en

- Minimaal 1 keer eerder stralings- en chemotherapie gehad;
- o Anale SCC;
- gemetastaseerde of inoperabele anale SCC; en
- Moet minimaal 1 keer eerder stralings- en chemotherapie hebben gehad;
- o TNBC;
- Moet histologisch bevestigde ER-, progesteronreceptor- en HER2-negatieve borstkanker hebben; gedefinieerd als ER <1%, progesteronreceptor <1% en HER2-negatief volgens ASCO / College of American Pathologists richtlijnen door lokale testen volgens institutionele normen. Proefpersonen met een zwakke ER- of progesteronreceptor-positieve ziekte, gedefinieerd als ER en / of progesteronreceptor <5% door IHC, komen in aanmerking, indien de behandelend arts van oordeel is dat de proefpersoon niet in aanmerking komt voor endocriene therapie;
- Lokaal gevorderde en lokaal terugkerende huid of subcutane metastasen hebben die niet geschikt zijn voor definitieve (of curatieve) chirurgische verwijdering of radiotherapie;
- Heeft ten minste 1 en niet meer dan 3 systemische chemotherapie behandelingen voor gemetastaseerde borstkanker gekregen en de voortgang van de ziekte bij de meest recente therapie gedocumenteerd; en
- Moet bereid zijn om een vers tumorbipt of archiefweefsel bij Screening af te staan; en
- o hTMB;
- Gemetastaseerde of vergevorderde inoperabele kanker met hTMB zoals bepaald met behulp van een door Clinical Laboratory Improvement Amendments gevalideerde assay (ten minste 16 / Mb) uit het archief of vers tumorweefsel of bloed van de proefpersoon na de laatste behandelingslijn;
 - Geen aanwijzingen voor hoge microsatellietinstabiliteit; en
 - De beschikbare standaardbehandeling die specifiek is voor hun tumortype is niet effectief gebleken of geweigerd door de proefpersoon.;
- Deel E: meetbare ziekte vereist;
- o Moet bereid zijn om een bloedmonster af te staan voor een hTMB test bij de screening.
- o Immunotherapie naïef, inclusief PD-1/PD-L1 en CTLA-4 inhibitor therapie naïef (waar geen beschikbare levens-verlengende immunotherapie of PD-1/PD-L1 en CTLA-4 inhibitor therapie beschikbaar is voor de patiënt) voor de volgende tumoren: UPS, dunne darm adenocarcinoom, cSCC, MCC, Thymus carcinoom, Anale SCC, TNBC, TNBC met huidlaesies; Voor alle delen:
- 1. Instemming om verplicht gearhiveerd/baseline weefsel of verse bipt te leveren. Een tumor bipt is nodig bij de bepaling van de baseline als er geen ander rapport or histologische diagnose van de tumor is.;
- 2. Voor pts die in Deel A2 of B2 (voor deel B2, enkel personen die 3 mg/kg ipilimumab krijgen) en zij die instemmen met meedoen aan de biomarker analyse en die een tumor hebben op een plaats die geschikt is voor biopsie, m

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Eerdere behandeling met een chimeer antigen receptor (CAR) T-cel bevattend regime.
2. Startwaarden QTc is > 470 msec, of het innemen van een medicijn dat bekend staat om het verlengen van het QT interval.
3. Geschiedenis van myocarditis ongeacht de oorzaak.

4. Behandeling met sterke CYP3A4 remmers of induceerders, net als het gebruik van CYP1B1 substraten met een nauw therapeutisch venster toegewezen aan de vemurafenib behandelingsarm. <http://medicine.iupui.edu/clinpharm/ddis/main-table/>
5. Geschiedenis van ernstige allergische of anafylactische reacties op humaan monoklonaal antilichaam behandeling of bekende hypersensitiviteit voor enige Probody Therapeuticum.
6. Actieve of geschiedenis van uveale, mucosale of oculaire melanomen is uitgesloten in Delen B2 en C.
7. Patiënten met TET en een geschiedenis van interstitiële longziekte worden geëxcludeerd in Delen B1 en B2. .
8. Human immunodeficiency virus (HIV) of verworven immunodeficiëntiesyndroom (aids)-gerelateerde ziekte, acute of chronische hepatitis B of C; patiënten met HIV die een onmeetbare virale lading en een CD4 celtaal van > 400 / mL hebben en wie op een antiretroviraal regime zitten, zijn beschikbaar voor inschrijving in anale SCC cohorten in Delen D en E en hTMB cohort in Deel D.
9. Geschiedenis van of huidige actieve auto-immuun ziekten, inclusief maar niet beperkt tot inflammatoire darmziekte, reumatische artritis, auto-immune thyreoïditis, auto-immune hepatitis, systemische sclerose, systemische lupus erythematosus, auto-immune vasculitis, auto-immune neuropathieën, of type 1 insulineafhankelijke diabetes mellitus of myasthenia gravis.
10. Geschiedenis van een syndroom of medische conditie(s) die systemische steroiden (>10mg dagelijkse prednison equivalenten) of immunosuppressieve medicatie vereist.
11. Geschiedenis van allogene weefsel/vaste orgaantransplantatie, eerdere stamcel of beenmergtransplantatie.
12. Chemotherapie, biochemotherapie, bestraling of immunotherapie of elke andere onderzoek behandeling binnen 14 dagen voor het ontvangen van de studiemedicatie. Stralingstherapie binnen 3 maanden voor ontvangen van onderzoeksmedicatie (behalve voor radiotherapie met als doel palliatie, gelimiteerd tot een enkel veld dat niet de getargete laesie is).
13. Patiënten in Deel C mogen geen glomerulaire filtratiesnelheid van 60 mL/min/1.73 m² hebben;
14. Grote operatie (algehele narcose vereist) binnen 3 maanden of kleine operatie (exclusief biopsies uitgevoerd met lokale/plaatselijke verdoving) of Gamma Knife behandeling binnen 14 dagen (met adequaat herstel) van toediening van de studiemedicatie.
15. Onopgeloste acute toxiciteit van de NCI CTCAE v4.03 Graad > 1 (of uitgangswaarde, welke er groter is) van eerdere anti-kanker therapie. Alopecie en andere niet-acute toxiciteiten zijn toegestaan.
16. Geschiedenis van kwaadaardige kanker die actief is geweest in de afgelopen 2 jaar, behalve gelokaliseerde kankers die geen verband houden met de huidige kanker die wordt behandeld en waarvan wordt uitgegaan dat hij is genezen en naar het oordeel van de onderzoeker, een laag risico van herhaling vormt. Deze uitzonderingen omvatten, maar zijn niet beperkt tot, basale en squameuze cel huidkanker, oppervlakkige blaaskanker of carcinoma in situ van de prostaat, de cervix of de borst.
17. Hebben een levend vaccin ontvangen binnen 30 dagen voor de eerste dosis van de studiemedicatie.
18. Bekende reeds bestaande toestand van leeftijdsgebonden maculaire degeneratie (AMD).
19. Bijkomende ziekte, waaronder, maar niet beperkt tot, symptomatische congestief hartfalen (ie, New York Heart Association Class III or IV), instabiele angina pectoris, klinisch

significante en ongecontroleerde cardiale aritmie, niet-genezende wond of zweer, of psychiatrische ziekte/sociale situaties die naleving van de studie-eisen zou kunnen beperken.

20. Pleurale effusie, pericardiale effusie, of terugkerende ascites drainage.

21. Permanente of actieve infectie (inclusief koorts binnen 48 uur na screening).

22. Deelname in een lopende klinische studie waarbij wordt behandeld met medicijnen, bestraling of een operatie.

23. Zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Beëindigd

(Verwachte) startdatum: 17-10-2017

Aantal proefpersonen: 64

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: 89Zr-CX-072

Generieke naam: -

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: CX-072

Generieke naam: -

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: Yervoy

Generieke naam: ipilimumab

Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Zelboraf
Generieke naam:	vemurafenib
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-01-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-05-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-08-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-09-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-10-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-10-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-01-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	20-02-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-03-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-05-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-07-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-07-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-09-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-11-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-12-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-12-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	18-02-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-02-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-03-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-07-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-07-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-08-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-08-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-03-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-03-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	15-07-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-09-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-11-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-12-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

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	EUCTR2016-002490-36-NL
CCMO	NL59299.042.17

Resultaten

Einddatum onderzoek: 04-11-2020

Datum resultaten gemeld: 14-02-2023

Totaal aantal deelnemers: 22

Datum eerste publicatie onderzoek

14-11-2022