

Open-label multicenter fase I/II onderzoek naar de veiligheid en werkzaamheid van PDR001 bij patiënten met gevorderde vormen van kanker (CPDR001X2101)

Gepubliceerd: 12-06-2015 Laatste bijgewerkt: 19-04-2024

Primair: Fase I: Schatten van de MTD en/of RP2D van PDR001. Fase II: Schatten van de antitumoractiviteit van PDR001. Secundair: Beide fasen: Veiligheid en verdraagbaarheid, PK profiel, verschijnen van anti-PDR001 antilichamen, eerste tekenen van...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON47776

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CPDR001X2101 Fase I / II studie met PDR001 in gevorderde maligniteiten

Aandoening

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

Synoniemen aandoening

immuno therapie; kanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Novartis

Overige ondersteuning: Novartis Pharma BV

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Anaplastisch schildklier ca, anti PD-1, fase I, NSCLC

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Fase I:

- 1) AUC na de 1ste dosering
- 2) Dose Limiting Toxicities (DLTs).

Fase II:

Totale responspercentage (overall response rate).

Secundaire uitkomstmaten

Beide fasen: Bijwerkingen, dosisonderbrekingen en *reducties, PK parameters, anti-PDR001 antilichamen, progressievrije overleving, responsduur, % ziektecontrole.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

PDR001 is een gehumaniseerd anti-PD-1 IgG4 antilichaam met een hoge affiniteit dat de verbinding van PD-L1 en PD-L2 met PD-1 blokkeert. PDR001 toont een functionele activiteit in vitro en ex vivo.

Deze eerste studie bij de mens is bedoeld om de veiligheid, verdraagbaarheid, farmacokinetiek en *dynamiek en de antitumoractiviteit te karakteriseren van

intraveneus toegediende monotherapie met PDR001. Door het blokkeren van de interactie tussen PD-1 enerzijds en PD-L1 en PD-L2 anderzijds, remt PDR001 de PD-1 immuuncontrole. Dit resulteert in activatie van een antitumor immuunrespons door de effector T-cellen en dit remt regulerende T-cellen. Uit lopende studies met anti-PD-1 antilichamen, zoals nivolumab en pembrolizumab, blijkt dat remming van de PD-1 controle resulteert in klinisch relevante antitumoractiviteit.

Deze studie is opgezet om de adviesdosering en het adviesschema voor PDR001 vast te stellen en om de antitumorwerking van PDR001 vast te stellen bij de behandeling van niet-kleincellige longkanker, melanoom of een van de 3 te exploreren PD-L1 positieve indicaties: 1. maagkanker en adenocarcinoom van de oesofagus, 2. colorectale kanker en 3. anale kanker. Deze eerste studie bij de mens wordt ook uitgevoerd om gegevens te verkrijgen ter ondersteuning van toekomstige ziektegerichte registratiestudies bij vormen van kanker waar tot nu toe nog geen anti-PD-1 behandeling is toegepast.

Doel van het onderzoek

Primair:

Fase I: Schatten van de MTD en/of RP2D van PDR001.

Fase II: Schatten van de antitumoractiviteit van PDR001.

Secundair:

Beide fasen: Veiligheid en verdraagbaarheid, PK profiel, verschijnen van anti-PDR001 antilichamen, eerste tekenen van antikankeractiviteit.

Onderzoeksopzet

Multicenter fase I/II open-label dosisescalatie en dosisexpansiestudie van PDR001 monotherapie.

Gedurende fase II prescreening voor PD-L1 status voor proefpersonen met maagkanker en adenocarcinoom van de oesofagus, colorectale kanker en anale kanker.

De studiemedicatie wordt toegediend in kuren van 28 dagen. PDR001 toediening op dagen 1 en 15 of alleen op dag 1. In het fase 2 deel wordt een schema met toediening eenmaal per 3 weken onderzocht.

Behandeling tot ziekteprogressie of onaanvaardbare bijwerkingen.

Ca. 2880 patiënten (58 voor dosisescalatie, 230 voor dosisexpansie).

Onafhankelijke DSMB.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Behandeling met PDR001.

Inschatting van belasting en risico

Risico: Bijwerkingen van PDR001. Eerste studie bij de mens.

Belasting: Kuren van 4 weken. Kuur 1 en 3: zeven bezoeken, kuur 2: twee bezoeken, vanaf kuur 4 twee bezoeken (bij een doseringsschema van eens per 4 weken: 1 bezoek per kuur). Duur meestal 1-4 uur.

IV infusen met PDR001 eens per 2 weken of eens per 4 weken (in fase 2 deel wordt eens per 3 weken ook onderzocht). Duur 0,5-2 uur.

Lichamelijk onderzoek: kuur 1: 3 keer, kuur 2: 2 keer, vanaf kuur 3: 1 keer per kuur.

Bloedonderzoek (4-30 ml/keer): bij screening, kuur 1-2-3: elk bezoek. Vanaf kuur 4: 1 keer per kuur.

ECG: bij screening, daarna op kuur 1 - 3 en 6 voor en na toediening op dag 1 van elke kuur, einde studie bezoek

3 tumorbipten bij (pre-) screening en op kuur 3 tussen dag 1 en dag 15 alleen in patiënten die een response vertoond hebben.

CT-scan - ongeveer 10 mSv per keer bij screening, iedere 8 weken gedurende de eerste 6 kuren. Daarna iedere 12 weken.

Niet verplicht toekomstig onderzoek met overgebleven lichaams materiaal en studiegegevens (apart toestemmingsformulier).

Contactpersonen

Publiek

Novartis

Raapopseweg 1
Arnhem 6824 DP
NL

Wetenschappelijk

Novartis

Raapopseweg 1
Arnhem 6824 DP
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)

* Fase I deel: Gevorderde/gemetastaseerde solide tumoren met wel/niet meetbare ziekte, die progressief geworden zijn ondanks standaardbehandeling of die de standaardbehandeling niet verdragen of voor wie geen standaardbehandeling bestaat.

* Fase II deel: Gevorderde/gemetastaseerde solide tumoren met minstens 1 meetbare laesie, die progressief geworden zijn ondanks standaardbehandeling en die behoren tot een van de volgende groepen:

Groep 1a en 1b: niet-kleincellige longkanker

- Patiënten met niet-kleincellig longkanker met teruggekeerde ziekte of progressive van de ziekte na niet meer dan één eerdere lijn chemotherapie (combinatie met platinum). Een eerdere onderhoudsbehandeling met b.v.. pemetrexed, erlotinib, bevacizumab is toegestaan.

- Alleen patiënten met een negatieve EGFR mutatie-kunnen in de studie. Bij alle patiënten moet een EGFR mutatie status bepaald worden en ook voor ALK als de ALK translocatie niet aangetoond kan worden in EGFR..

- Patiënten met niet-kleincellig longkanker en een positieve ALK translocatie moeten progressief zijn na behandeling met een ALK-remmer en niet meer dan 1 lijn chemotherapie (in combinatie met platinum) disease progression following

groep 2: melanoom

Groep 3: Triple negatief borstkanker

* ECOG performance status *.

* Te bioteren ziekte en kandidaat voor een tumorbiopsie volgens de richtlijnen van het behandelende ziekenhuis. De patiënt moet bereid zijn om een nieuwe tumorbiopsie bij baseline en tijdens de onderzoekbehandeling te ondergaan.

Groep 4: Anaplastisch schildklier carcinoom

* Patiënten hoeven niet noodzakelijkerwijs progressie te hebben op een eerdere behandeling.

* Op korte termijn geen risico op levensbedreigende complicaties zoals luchtweg compressie of locoregionale bloedingen of bloedingen uit metastasen

* Chemoradiatie en/of operatie moet eerst worden overwogen voor start van de studie als dit in het belang is van de patiënt.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- * Symptomatische CNS metastasen of CNS metastasen die lokale op het CNS gerichte behandeling of toenemende doses corticosteroïden in de voorafgaande 2 weken vereisen.
- * Laboratoriumwaarden die buiten de normaalwaarden vallen (zie protocol sectie 5.3)
- * Verstoorde hartfunctie of klinisch relevante hartziekte zoals hartfalen (NYHA * 2) en QTcF > 470 msec
- * Auto-immuunziekte. Patiënten met vitiligo, type I diabetes mellitus, terugkerende hypothyreoïdie waarbij hormoonsuppletie afdoende werkt, psoriasis dat geen systemische behandeling nodig heeft of ziekten die niet opvlammen wanneer er geen externe prikkel is mogen wel ingesloten worden.
- * Bekend met een pneumonitis die veroorzaakt is door medicatie (of bestaande pneumonitis)
- * Infectie die met antibiotica behandeld moet worden.
- * HIV, Hepatitis B of C
- * Oogmelanoom
- * Systemische antikanker behandeling in de laatste 2 weken voor de start van de onderzoeksbehandeling. Wash-out voor anti-kanker immunotherapie zoals CTLA-4 antagonists is 6 weken
- * Eerdere behandeling met op PD-1- of PD-L1-gerichte behandeling.
- * Behandeling met systemische steroïden, m.u.v. behandeling in het kader van bijnierinsufficiëntie, systemische immunosuppressieve behandeling.
- * Vaccins tegen infectieziekten in de laatste 4 weken voor de start van de onderzoeksbehandeling.
- * Grote operatieve ingrepen in de laatste 2 weken.
- * Radiotherapie in de laatste 2 weken, behalve palliatieve radiotherapie op een beperkt veld.
- * CSF behandeling in de laatste 2 weken.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 03-07-2015
Aantal proefpersonen: 20
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: nog niet van toepassing
Generieke naam: nog niet van toepassing

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 12-06-2015
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 30-06-2015
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 05-11-2015
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 08-12-2015
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 11-12-2015
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 18-01-2016
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 08-07-2016
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 20-07-2016
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 27-07-2016
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 16-12-2016
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 10-02-2017
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 17-05-2017
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 19-06-2017
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 10-07-2017
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 01-12-2017
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 07-12-2017
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 10-12-2017
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 18-12-2017
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 19-04-2018
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 20-06-2018
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 03-07-2018
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 06-07-2018
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 02-08-2018
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 31-01-2019
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 27-03-2019
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

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	EUCTR2014-003929-17-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02404441
CCMO	NL52948.058.15