

Fase Ib open-label multicenter onderzoek naar de veiligheid, verdraagbaarheid en werkzaamheid van PDR001 in combinatie met LCL161, everolimus (RAD001) of panobinostat (LBH589) (CPDR001X2102)

Gepubliceerd: 01-07-2016 Laatste bijgewerkt: 15-04-2024

Doel van de studie: Primair: Beoordeling van de veiligheid en verdraagbaarheid van PDR001 in combinatie met LCL161, everolimus, panobinostat, HDM201 en QBM076 en vaststelling van de aanbevolen doseringen en schemata voor toekomstige studies. Secundair...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON47909

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CPDR001X2102

Aandoening

- Overige aandoening
- Borstneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd (incl. tepel)
- Luchtwegneoplasmata

Synoniemen aandoening

en borstkanker, longkanker, niercelkanker, niet-familiaire (endel)darmkanker

Aandoening

colorectaal kanker (muv mismatch repair deficienties), non-small cell long kanker

(adenocarcinoma) en triple negatieve borstkanker

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Novartis
Overige ondersteuning: farmaceutische industrie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Everolimus, LCL161, Panabionstat, PDR001

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Bijwerkingen, dose limiting toxicities, onderbreking of reductie van de dosering, dosis intensiviteit.

Secundaire uitkomstmaten

Tumorenfiltrerende lymfocyten, ECGs, beste algehele respons, behandelingsvrije overleving, PK parameters, anti-PDR001 antilichamen.

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. De first in human studie loopt nog. Eind december 2015 waren in totaal 58 proefpersonen in de studie behandeld met doseringen van 1, 3 and 10 mg/kg elke 2 weken en 3 en 5 mg/kg elke 4 weken. Er zijn geen dose limiting toxicities waargenomen en het bijwerkingenprofiel lijkt gelijk te zijn aan dat van geregistreerde remmers van PD-1. PK gegevens ondersteunen een uniforme dosering van PDR001 van 400 mg elke 4 weken. Middelen die de antitumor immuniteit stimuleren werken niet bij elke vorm van kanker. De respons houdt meestal niet aan en veel patiënten hebben weinig of geen voordeel van de behandeling. Remmers van de PD-1/PD-L1 interactie worden goed verdragen en zijn actief in een reeks van kankersoorten. Waarschijnlijk

wordt dit soort middelen een bestanddeel van toekomstige combinatiebehandelingen die een beter responspercentage en langere duur van het effect moeten gaan leveren.

De middelen waarmee PDR001 in deze studie gecombineerd gaat worden, worden gebruikt als immunomodulatoren, niet als directe antitumor middelen. De geregistreerde middelen panobinostat en everolimus worden gebruikt bij indicaties waar ze niet voor geregistreerd zijn en everolimus zal worden toegediend in een wezenlijk lagere dosering en frequentie in vergelijking met het geregistreerde schema. Met deze middelen wordt een effectievere antitumor immuunrespons nagestreefd, maar niet direct een remming van de kritische systemen waarvan tumorcellen afhankelijk zijn voor hun overleving. Daarom, en omdat de stimulering van de antitumor immuunrespons verwacht wordt bij vele ziekten, wordt ook afgeweken van de geregistreerde indicaties.

- PDR001 in combinatie met LCL161. LCL161 is een nog niet geregistreerde remmer van IAP, die gericht is op onderdelen van het TNF receptorcomplex en die immuunactivatie veroorzaakt. Er bestaan aanwijzingen dat het middel actief is bij TNBC (tripel negatieve borstkanker) en dat het de antitumoractiviteit versterkt in preklinische modellen in combinatie met een PD-1 remmer.
- PDR001 in combinatie met everolimus. Everolimus is een remmer van mTOR, die, indien in lage doseringen voor de vaccinatie toegediend aan ouderen, de T celfunctie versterkt en influenzatiters verhoogt.
- PDR001 in combinatie met panobinostat. Panobinostat is een HDAC remmer die de antitumoractiviteit versterkt in preklinische modellen in combinatie met een PD-1 remmer.
- PDR001 in combinatie met HDM201 . HDM201 is een remmer van de interactie tussen TP53 en HDM2, waardoor tumorgroei tegengegaan wordt
- PDR001 in combinatie met QBM076. QBM076 is een antagonist van de CXCR2 receptor, waarmee een remming van immuungereguleerde antitumorrespons wordt tegengegaan

Met deze studie wordt beoogd om doseringen en schemata voor vervolgstudies vast te stellen en om een indruk te krijgen van de veiligheid, verdraagbaarheid en farmacologische en klinische activiteit van de combinaties.

Er zijn 4 vormen van kanker gekozen voor deze studie:

- CRC (colorectale kanker): hierbij is PD-1/PD-L1 therapie niet effectief om onbekende redenen. Publicaties suggereren dat de immuunstatus in de tumoren voorspellend is voor de respons op behandeling met conventionele chemotherapie, maar om onduidelijke redenen zijn PD-1 of CTLA-4 remmers niet werkzaam. Door CRC in dit onderzoek te betrekken hopen wij te kunnen vaststellen of combinatietherapie tot een effectievere antitumor respons leidt.
- NSCLC (niet-kleincellige longkanker): een vorm van kanker waarbij PD-1 remming klinisch actief is en geregistreerd. PD-1 remmers werken bij deze indicatie slechts bij een minderheid van de patiënten. NSCLC wordt bij deze studie betrokken om te beoordelen of combinatietherapie leidt tot een bredere activiteit of tot een betere of langdurigere respons.

- TNBC: een vorm van kanker waarbij er voorlopig bewijs van een beperkte klinische activiteit van PD-1/PD-L1 therapie is. TNBC wordt bij dit onderzoek betrokken om een voorlopig oordeel te verkrijgen over een eventuele verhoging van het responspercentage met combinatietherapie.
- TP53 wt RCC: effectieve behandeling door PD1 remming is hierbij aangetoond; TP53 positiviteit komt is een kwart van alle RCC voor.

De uitslagen van de studie zullen worden vergeleken met de bestaande gegevens over responspercentage en -duur tijdens behandeling met monotherapie met PD-1 remmers. In elke indicatie kan een subgroep worden ingesloten die eerder met een PD-1 remmer is behandeld, om te kijken of met combinatiebehandeling resistentie kan worden overwonnen. Er worden geen specifieke moleculaire eisen gesteld aan de tumoren, omdat nu beschikbare gegevens de uitsluiting van bepaalde groepen, bijvoorbeeld PD-L1 expressie, niet ondersteunen. Ook zal gekeken worden of de combinaties farmacologische veranderingen in de tumor veroorzaken, die wijzen op klinisch voordeel. Er wordt gekeken naar de eerste tekenen van werkzaamheid van de combinaties.

Doel van het onderzoek

Doel van de studie:

Primair:

Beoordeling van de veiligheid en verdraagbaarheid van PDR001 in combinatie met LCL161, everolimus, panobinostat, HDM201 en QBM076 en vaststelling van de aanbevolen doseringen en schemata voor toekomstige studies.

Secundair:

Beoordeling van de immuuninfiltratie in tumoren. Schatting van de antitumor activiteit. Beoordeling van de farmacokinetiek van alle combinaties van onderzoeksgeneesmiddelen. Immunogeniciteit. Cardiale veiligheid voor de panobinostat in combinatie met PDR001

Onderzoeksopzet

Multicenter fase Ib open-label dosisescalatie en dosisexpansiestudie van PDR001 in vaste dosering (i.v. 400 mg 1 keer per 4 weken) in combinatie met oraal LCL161, everolimus HDM201, QBM076 of panobinostat.

De studiemedicatie wordt toegediend in kuren van 28 dagen.

Behandelperiode 1: 6 kuren; daarna staken van onderzoeksmedicatie (periode zonder behandeling). Herstart van (dezelfde) onderzoeksmedicatie in behandelperiode 2 in geval van progressieve tijdens periode zonder behandeling tot ziekteprogressie of onaanvaardbare bijwerkingen.

350 proefpersonen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Behandeling met PDR001 IV 400 mg in combinatie met de volgende orale middelen met een

nog te bepalen dosering: LCL161: Start: 300 mg/week, -1: 300mg/4 weken, +1: 900mg/week. Everolimus: Start: 5 mg/week, -1: 0.5mg /dag. Panobinostat: Start: 10mg 3x/week 1week wel/1 week niet, -1: 10mg 3x/week 1week wel/3 weken niet, +1: 20mg 3x/week 2weken wel/1 week niet. HDM201 100 mg D1 en D8 tijdens een kuur van 28 dagen QBM076 75 mg BID gedurende 2 weken tijdens een kuur van 28 dagen

Inschatting van belasting en risico

Risico: Bijwerkingen van PDR001 in combinatie met LCL161, everolimus of panobinostat. Risico's van stoppen van de onderzoeksbehandeling na eerste 6 kuren.

Belasting: Kuren van 4 weken. Behandelperiode 1: Kuur 1: 4 bezoeken, kuur 2-3: 2 bezoeken, kuur 4-6: 1 bezoek per kuur). Periode zonder behandeling: maandelijkse kuren. Behandelperiode 2: Kuur 1-2: 4 bezoeken, kuur 3 en verder: 1 bezoek per kuur. Duur bezoeken meestal 1-4 uur.

I.v. infusen met PDR001 1 keer per 4 weken (250 ml per keer). Standaardduur 0,5 uur.

Lichamelijk onderzoek: 4x in cyclus 1, 2 x in cyclus 2 en vanaf cyclus 3 3x.

Bloedonderzoek (12-36 ml/keer): alle bezoeken.

Urineonderzoek: EOT en bij Follow-up voor vrouwen die zwanger kunnen worden.

PK dagen van 6-8 uur: 1-2 keer. Bloedvolume voor PK 12-36 ml/kuur.

Bloed voor biomarkers: 80 ml in totaal.

ECG: 1 keer in totaal, bij behandeling met PDR001 en panobinostat: alle bezoeken, behalve EOT.

1-2 tumorbipten afhankelijk van beschikbaar materiaal bij screening (3e is optioneel).

CT-/MRI-scan: elke 8-12 weken.

Echocardiogram/MUGA-scan: 1 keer.

Optioneel: gebruik van restmateriaal voor toekomstig onderzoek

Contactpersonen

Publiek

Novartis

Haaksbergweg 16
Amsterdam 1101 BX
NL

Wetenschappelijk

Novartis

Haaksbergweg 16
Amsterdam 1101 BX
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)

- Vrouwen en mannen ≥ 18 jaar.
- Proefpersonen, die progressief geworden zijn ondanks standaardbehandeling of die deze niet verdragen of voor wie geen standaardbehandeling bestaat. Diagnose CRC, NSCLC, TNBC, TP53 wt CRC en TP53 wt RCC .
Zie protocol pagina 39 voor details.
- ECOG performance status 0-1.
- 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.
- Eerdere behandeling met PD-1/PDL-1 remmer is toegestaan. Zie protocol pagina 40 voor details.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Geschiedenis van een ernstige overgevoeligheid voor monoklonale antilichamen.
- Patienten met bekende overgevoeligheid voor een van de componenten van de onderzoeksmedicatie zullen worden uitgesloten uit de desbetreffende arm.
Patienten met bekende overgevoeligheid voor rapamycin derivaten zullen worden uitgesloten van de everolimus arm.
- Geschiedenis van medicatie-geïnduceerde interstitiele long ziekte of

pneumonitis met een gradering ≥ 2

- Symptomatische CNS metastasen of CNS metastasen die locale op het CNS gerichte behandeling of toenemende doses corticosteroïden in de voorafgaande 2 weken vereisen.
- Laboratoriumwaarden die buiten de normaalwaarden vallen. Zie protocol pagina 40 voor details.
- Gestoorde hartfunctie of klinisch relevante hartziekte. Zie protocol pagina 40 voor details.
- Actieve auto-immuunziekte, infectie waarvoor antibiotica nodig zijn.
- Hepatitis B of C infectie. Bekende HIV infectie. Zie protocol pagina 41 voor details.
- Systemische antikanker behandeling in de laatste 2 weken voor de start van de onderzoeksbehandeling. Zie protocol pagina 41 voor details.
- Behandeling met systemische steroïden, m.u.v. behandeling in het kader van bijnierinsufficiëntie, systemische immunosuppressieve behandeling.
- Levende vaccins tegen infectieziekten in de laatste 4 weken voor de start van de onderzoeksbehandeling.
- Grote chirurgie in de laatste 2 weken. Zie protocol pagina 41 voor details.
- Radiotherapie in de laatste 2 weken, behalve palliatieve radiotherapie op een beperkt veld.
- CSF behandeling in de laatste 3 weken. Zie protocol pagina 41 voor details.
- Zwangerschap, borstvoeding, onvoldoende anticonceptie voor vrouwen die zwanger kunnen worden.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 14-10-2016

Aantal proefpersonen: 43

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Afinitor & Votubia & Certican
Generieke naam:	everolimus
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Farydak
Generieke naam:	panobinostat
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	LCL161
Generieke naam:	LCL161
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	PDR001
Generieke naam:	spartalizumab
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	QBM076
Generieke naam:	QBM076

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-07-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-09-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-09-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	

Datum:	09-11-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-12-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-01-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-02-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-04-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-04-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-04-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-05-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-05-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	

Datum:	17-05-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-05-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-06-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-07-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-07-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-08-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-10-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-10-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-11-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	

Datum:	09-11-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-12-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-12-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-01-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-02-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-03-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-04-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-05-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-06-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	

Datum:	20-06-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-07-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-07-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-07-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-08-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-09-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-09-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-10-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-10-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	

Datum:	19-11-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-11-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-11-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-03-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-04-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-06-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-07-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-07-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-08-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	

Datum:	28-11-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-01-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-02-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-03-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-03-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-05-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-06-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-06-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-07-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	

Datum:	14-07-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-07-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-08-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-09-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-06-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-03-2022
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

EudraCT

ClinicalTrials.gov

CCMO

ID

EUCTR2016-000654-35-NL

NCT02404441

NL57900.041.16