

Fase 1/1b-onderzoek ter beoordeling van de veiligheid, verdraagbaarheid, farmacokinetiek en farmacodynamiek van AMG 596 als monotherapie en in combinatie met AMG 404 bij proefpersonen met glioblastoom of kwaadaardig glioom waarin mutant epidermale groeifactorreceptor variant III (EGFRvIII) tot expressie komt

Gepubliceerd: 06-09-2017 Laatste bijgewerkt: 13-04-2024

Primaire doelstelling:*Evaluatie van de veiligheid en verdraagbaarheid van AMG 596 toegediend via continue intraveneuze (cIV) infusie in monotherapie (arm1) en in combinatie met AMG 404 (arm2) bij proefpersonen met EGFRvIII- positief glioblastoom of...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Zenuwstelselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd NEG
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON48548

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

20160132

Aandoening

- Zenuwstelselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd NEG

Synoniemen aandoening

kwaadaardige hersentumor, spongioblastoom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Amgen

Overige ondersteuning: Amgen

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: EGFRvIII, fase 1/1b, Glioblastoom

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

Primair eindpunt:

*

Dosisbeperkende toxiciteiten (DLT), tijdens de behandeling optredende

bijwerkingen, behandelingsgerelateerde bijwerkingen en klinisch

significante veranderingen in lichaamsfuncties, lichamelijke onderzoeken en

klinische laboratoriumonderzoeken

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunt(en):

*

-Serum PK-parameters voor AMG 596 waaronder, maar niet beperkt tot, gemiddelde

steady state-concentratie (C_{ss}), oppervlakte onder de concentratie/tijd

-PK-parameters van AMG 404 inclusief, maar niet beperkt tot, maximaal

waargenomen serumconcentratie (C_{max}), tijd om C_{max} (t_{max}) te bereiken en AUC

-PK-parameters voor AMG 596 gedoseerd in combinatie met AMG 404 inclusief, maar

niet beperkt tot, gemiddelde steady-state concentratie (C_{ss}), gebied onder de concentratie-tijd curve (AUC), klaring, distributievolume en halfwaardetijd (t_{1/2}) voor serum AMG 596

-Objectieve respons (OR) overeenkomstig RANO, tijd tot respons, responsduur en tijd tot progressie (TTP); progressievrije overleving (PFS) 6 en 12 maanden na instelling van de behandeling met AMG 596 monotherapie of AMG 596 in combinatie met AMG 404

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Glioblastoom of kwaadaardig glioom vormt nog altijd een beruchte therapeutische uitdaging die wordt gekenmerkt door onafwendbaar recidief van de ziekte. De grote medische behoefte voor deze indicatie heeft in de afgelopen jaren geleid tot de ontwikkeling van nieuwe immunotherapeutische benaderingen. T-cellen richten op tumorcellen die EGFRvIII uitdrukken, verdient aandacht aangezien EGFRvIII een unieke oppervlaktereceptor is die niet tot uitdrukking komt in normaal hersenweefsel of buiten de hersenen, en het meest voorkomende subtype van EGFR-mutatie in de hersenen is. Uit preklinische onderzoeken is gebleken dat AMG 596, een op EGFRvIII gerichte BiTE®, interactie faciliteert tussen T-cellen en EGFRvIII-positieve GBM-cellen ongeacht expressie van peptide-MHC of een functionele T-celreceptor. Bovendien kunnen inflammatoire reacties optreden in de hersenen, wat duidt op infiltratie van leukocyten in de hersenen; daarnaast is ook aangetoond dat geactiveerde T-cellen de bloed-hersenbarrière penetreren. Deze waarnemingen in combinatie met het nieuwste gepubliceerde casereport over de respons van glioblastoom op CAR T-celbehandeling, ondersteunt de mogelijkheid van antitumor-immuunreacties op AMG 596. Bij recidief na primair operatief ingrijpen hangt de behandeling van glioblastoom af van leeftijd, functionele status, histologie, initiële reactie op behandeling, tijd sinds oorspronkelijke diagnose en of de tumor lokaal of diffuus is. In geval van diffuse of meerdere teruggekeerde tumoren, is palliatieve zorg de beste keuze. Bij patiënten met lokale ziekte wordt gebruik gemaakt van een combinatie van chirurgie, behandeling met nitrosourea en bestraling (standaard re-irradiatie of zeer conform), met zwakke resultaten. Een reactie op chemotherapie is onwaarschijnlijk als 2 opeenvolgende middelen geen respons teweeg hebben kunnen brengen. Bovendien is sindsdien geen overlevingsvoordeel aangetoond voor een nieuw middel in een gerandomiseerd

klinisch onderzoek Met het huidige onderzoek zal een nieuwe immunotherapeutische optie worden verkend. Na bepaling van de maximale verdraagbare dosis (MTD) of aanbevolen dosis voor fase 2 (RP2D) bij recidive van de ziekte, zullen de veiligheid en verdraagbaarheid van AMG 596 verder worden onderzocht als onderhoudstherapie na adjuvante radiochemotherapie na initiële operatie, ervan uitgaande dat proefpersonen met een lagere ziektelast de behandeling beter verdragen.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling:

*

Evaluatie van de veiligheid en verdraagbaarheid van AMG 596 toegediend via continue intraveneuze (cIV) infusie in monotherapie (arm1) en in combinatie met AMG 404 (arm2) bij proefpersonen met EGFRvIII- positief glioblastoom of kwaadaardig glioom in een recidivesetting (groep 1) en na de onderhoudsbehandeling van nieuw gediagnosticeerde glioblastoom of kwaadaardig glioom (onderhoudssetting) (groep 2)

Secundaire doelstellingen:

*

- * Evalueer de farmacokinetiek (PK) van AMG 596 in serum bij toediening via cIV-infusie, hetzij in monotherapie of in combinatie met AMG 404
- * Evalueer de farmacokinetiek (PK) van AMG 404 in serum bij toediening via kortetermijninfusie in combinatie met AMG 596
- * Evalueer het klinische voordeel van AMG 596 en AMG 596 in combinatie met AMG 404 zoals bepaald door objectieve respons (ORR) per gemodificeerde responsbeoordeling in neuro-oncologiecriteria (RANO) bij personen met EGFRvIII-positieve glioblastoom of maligne glioom in de recidiverende en in de onderhoudsinstelling
- * Evalueer progressievrije overleving (PFS) 6 en 12 maanden na aanvang van de behandeling voor elk(e) deel, arm en groep van de studie

Verkennde doelstellingen:*

- * Evalueer de farmacokinetiek (PK) van AMG 596 en AMG 404 in cerebrospinale vloeistof (CSF)
- * Evalueer farmacodynamisch bewijs en biologische impact van AMG 596 in monotherapie en in combinatie met AMG 404 door karakterisering van bijvoorbeeld veranderingen in cytokineniveaus en andere oplosbare factoren als gevolg van T-celactivering in perifere bloed en CSF, cellulaire veranderingen in tumorweefsel, veranderingen in expressie van EGFRvIII en gerelateerde markers
- * Evalueer de vorming en incidentie van anti-AMG 596- en anti-AMG 404-antilichamen

Onderzoeksopzet

Dit is een open -label onderzoek met sequentiële dosisescalatie dat voor het eerst wordt uitgevoerd met mensen (first in human, FIH) onder proefpersonen met EGFRvIII-positief glioblastoom of kwaadaardig glioom met AMG 596 monotherapie (arm 1) en de combinatie van AMG 595 met AMG 404 (arm 2). Het onderzoek bestaat uit 2 delen: dosisescalatie (deel 1) en dosisexpansie (deel 2). In beide armen worden 2 groepen proefpersonen opgenomen naar ziektestadium, recidive van de ziekte (groep 1) en onderhoudsbehandeling na standaardbehandeling bij nieuw gediagnosticeerde ziekte (groep 2).

Deel 1, dosisescalatie:

Het doel van dosisescalatie is een voorlopige schatting te maken van de aanbevolen dosis in fase 2 (RP2D)/maximaal verdraagbare dosis (MTD) van AMG 596 monotherapie en in combinatie met AMG 404. De behandeling is in 2 perioden verdeeld: (1) DLT-periode 1 van dag 1 t/m dag 7 met AMG 596-infusie en (2) DLT-periode 2 van dag 8 t/m dag 28 met infusie (in beide armen). Het onderscheid tussen DLT-periode 1 en DLT-periode 2 wordt aangehouden gedurende de gehele dosisescalatie tot het einde van de dosisescalatiefase.

Waarnemingen van andere onderzoeken naar bispecifieke T-cel-'engagers' (BiTE's) hebben aangetoond dat de ontwikkeling van initiële niet-cumulatieve toxiciteiten door het vrijkomen van cytokinen in de eerste 48 uur na start van de infusie, de dosisescalatie zou kunnen beperken tot onder de doses die geassocieerd zouden zijn met antitumorwerking. Er mag echter een MTD voor de eerste dosisstap worden bepaald indien de initiële dosis (DLT-periode 1) laag blijft door bijwerkingen in verband met effecten na de eerste dosis (bijv. vrijkomen van cytokinen gepaard gaand met bijwerkingen). Verdere dosisescalatie in DLT-periode 2 is mogelijk en leidt tot een stapsgewijze dosering en een tweede (hogere) MTD. Deze benadering schraagt de voortdurende evaluatie van initiële toxiciteit, en ook nadat een MTD voor de startdosering is gedefinieerd. De startdosering op basis van preklinische evaluaties voor de berekening van het minimal anticipated biological effective level (MABEL) is 4,5*g/dag.

Andere vooraf gespecificeerde nominale AMG 596 dosis voor potentieel gebruik in dosisescalaties zijn 15, 45, 150, 500, 1000, 1500, 3000, 6000, 12.000 *g/dag. Het team dat de dosissterkte evalueert (DLRT) kan desgewenst behandeling op tussenliggende doses overwegen. Als er geen MTD of biologisch actieve dosis voor de RP2D wordt bereikt binnen het vooraf geplande nominale dosisbereik, dan mag het DLRT besluiten om het nominale dosisbereik uit te breiden tot dosissterkten >12.000 *g /dag na nauwkeurige afweging van alle beschikbare veiligheids-, laboratorium-en PK-informatie. De voorlopige berekening van de RP2D/MTD van AMG 596 wordt gedaan met proefpersonen met recidive van de ziekte (groep 1) en daarna met proefpersonen op onderhoudsbehandeling na standaardbehandeling bij nieuw gediagnosticeerde ziekte (groep 2) en apart voor AMG 595 monotherapie en in combinatie met AMG 404.

Groep 1, recidive van de ziekte

AMG 596 monotherapie (arm 1)*

Dosisescalatiefase in cohorten van één proefpersoon:

AMG 595 monotherapie: In de eerste cohorten zal AMG 596 worden toegediend als een clV-infusie gedurende 7 dagen op/7 dagen af met oplopende doses en N=1 per cohort. In de cohorten met één proefpersoon zal slechts een beperkt aantal proefpersonen worden opgenomen op de geanticiperde dosissterkten lager dan de doses waarop zichtbare farmacodynamische activiteit inclusief bijwerkingen van AMG 596 te verwachten zijn.

Bovendien zullen de onderzoeker en de proefpersoon zorgvuldig bepalen wat de daaropvolgende behandelduur zal zijn. Proefpersonen mogen in het onderzoek blijven in cycli van 7 dagen op/7 dagen af tot er stopzettingscriteria van toepassing zijn.

oDe cohortomvang wordt vergroot tot N=2- 4 proefpersonen (dit is de start van cohorten met meerdere proefpersonen) na observatie van behandelingsgerelateerde bijwerkingen van common terminology criteria for adverse events (CTCAE 4.0) graad 2 of hoger en/of*

Kwantificeerbare cytokinespiegels in bloed of CSF boven uitgangswaarde

*

Dosisescalatiefase in cohorten van meerdere proefpersonen:

o Proefpersonen in het eerste cohort met meerdere proefpersonen ontvangen dezelfde dosis als het laatste cohort met één proefpersoon

o Alle proefpersonen ontvangen AMG 596 binnen 28 dagen on-, 14 dagen-off infusiecycli tot de stopzettingscriteria van toepassing is.

Volgens de planning zal de dosisescalatie worden voortgezet aan de hand van de vooraf geplande nominale doses, hoewel zo nodig tussenliggende dosissterkten mogen worden gebruikt na evaluatie van alle beschikbare veiligheidsinformatie.

Wanneer een eerste DLT

wordt waargenomen zal het Bayesiaanse model van logistische regressie (BLR-model) worden toegepast om de selectie van dosissterkte te leiden (Neuenschwander et al., 2008).

De cohortgrootte zal N=2-4 proefpersonen zijn. Op een beperkte basis kan een extra proefpersoon worden geïnccludeerd als is vastgesteld dat de proefpersoon voldoet aan de criteria en het cohort vol is. Een extra proefpersoon kan aan het cohort worden toegevoegd na overeenstemming tussen de onderzoeker en de medical monitor. In dit geval zullen alle vijf proefpersonen worden besproken en beoordeeld in de Dose Level Review Meeting (DLRM). Na elk cohort zal de via het model aanbevolen MTD-dosissterkte voor evaluatie de dosissterkte zijn met de hoogste kans op het beoogde toxiciteits-waarschijnlijkheidsinterval (TPI), maar met een kans van minder dan 0,25 op een extreem of onaanvaardbaar TPI. Het beoogde TPI is (0,20, 0,33), en TPI's van (0,33, 0,60) en (0,60, 1,00) worden gedefinieerd als respectievelijk extreem en onaanvaardbaar. De feitelijke dosis die bij elk dosis besluit wordt geselecteerd kan gelijk of lager zijn dan de via het model aanbevolen dosis en wordt door het DLRT vastgesteld na afweging van alle informatie. De dosisescalatie is afgerond wanneer zich een of meer van de volgende situaties voordoet:

*

De maximale totale steekproefomvang van N=45 op DLT evalueerbare proefpersonen (inclusief de cohorten met één proefpersoon) is bereik voor AMG 596

monotherapie of N=30 DLT evalueerbare proefpersonen voor AMG 595 in combinatie met AMG 404.

*

Het BLR-model adviseert ten minste 2 maal dezelfde dosissterkte en ten minste 6 proefpersonen zijn behandeld op de aanbevolen RP2D/MTD

-dosissterkte. Als stapsgewijze dosering nodig is, is dit stopzettingscriterium voor elke periode afzonderlijk van toepassing.

*

De hoogste geplande dosissterkte wordt bereikt zonder dat enige DLT's zijn waargenomen.

AMG 596 en AMG 404 combinatie therapie (arm 2)

De startdosis van AMG 596 is 15 ug/dag toedienen in 28 dagen on-, 14 dagen off-cycli en de gedefinieerde dosis AMG 404 is 480 mg om de 4 weken.

Combinatietherapie begint met meerdere subject cohorten N = 2-4. BLRM zal worden gebruikt om de dosiskeuze te begeleiden met hetzelfde beschreven model eerder in het gedeelte voor arm 1.

De dosisescalatie naar arm 2 wordt voltooid wanneer een van de volgende situaties zich voordoet:

- De maximale totale steekproefgrootte van N = 40 DLT evalueerbare proefpersonen is bereikt
- Het BLRM-model beveelt ten minste 2 keer hetzelfde dosisniveau aan en dat ten minste 6 proefpersonen zijn behandeld met het aanbevolen RP2D / MTD-dosisniveau. Als stapdosering is vereist, is dit stopcriterium afzonderlijk van toepassing op elke periode.
- Het hoogste geplande dosisniveau wordt bereikt zonder dat DLT's worden waargenomen

Groep 2, onderhoudsbehandeling na standaardbehandeling bij nieuw gediagnosticeerde ziekte.

Een eerste cohort start na observatie van een eerste objectieve antitumorrespons in groep 1 personen met recidive EGFRvIII-positief glioblastoom of maligne glioom. De startdosis van AMG 596 monotherapie in groep 2 zal worden vastgesteld door de DLRT en de hoogste dosis wat veilig wordt geacht in groep 1. De behandeling zal bestaan uit ofwel 28 dagen cIV-infusie van dezelfde dosis AMG 596 ofwel stapsgewijze dosering zoals bepaald voor recidive van de ziekte. De behandelingscycli met 14-daagse pauzes tussen de cIV-infusies worden voortgezet tot een van de criteria voor stopzetting van de behandeling van toepassing is.

De startdosis van AMG 596 in combinatie met AMG 404 voor groep 2 is één dosis niveau onder de geselecteerde startdosis voor AMG 596 monotherapie en een AMG 404 dosis van 480 mg.

Het BLR-model zal worden toegepast om de selectie van dosissterkte te leiden.

De cohortgrootte zal N=2-4 proefpersonen zijn. De feitelijke dosis die bij elk dosisbesluit wordt geselecteerd kan gelijk of lager zijn dan de via het model

aanbevolen dosis en wordt door het DLRT vastgesteld na afweging van alle informatie.

*

De dosisescalatie in groep 2 is afgerond wanneer zich een of meer van de volgende situaties voordoet:

- De maximale steekproefomvang van N=15 op DLT evalueerbare proefpersonen is bereikt voor AMG 596 monotherapie of N=20 op DLT evalueerbare proefpersonen voor AMG 596 in combinatie met AMG 404.
- Ten minste 6 proefpersonen zijn behandeld op de aanbevolen RP2D/MTD-dosissterkte.

*

De hoogste vooraf gespecificeerde nominale dosissterkte wordt bereikt zonder dat enige DLT's zijn waargenomen.

Deel 2: Dosisexpansie

Het doel van de dosisexpansie is verdere bestudering van de veiligheid en evaluatie van eerste antitumoractiviteit bij proefpersonen met recidive van de ziekte (groep 1) en bij proefpersonen in de onderhoudssetting (groep 2). Er zullen volgens de planning 15 proefpersonen worden opgenomen in groep 1 in arm 1 en arm 2. Er zullen maximaal 25 proefpersonen worden opgenomen in groep 2 in arm 1 en arm 2.

In groep 2 (onderhoudssetting) is het relevante objectieve respons-percentage (ORR) 20% of hoger terwijl een ORR van 5% of minder wordt beschouwd als onvoldoende antitumoractiviteit.

De ORR in groep 2 zal worden geëvalueerd nadat 10 proefpersonen zijn behandeld en beoordeeld via de eerste scanbeelden van het onderzoek of daarvoor al zijn gestopt met het onderzoek. Als de ORR lager is dan 5% zal inclusie worden stopgezet vanwege futiliteit. In het andere geval zal voor bijkomende nieuwe proefpersonen de ORR worden beoordeeld en worden de stopzettingsregels voor futiliteit berekend met behulp van een Bayesiaans model op basis van a-priori-waarschijnlijkheid (zie rubriek 10.2 voor details).

Tijdens dosisexpansie evalueert Amgen behandelingsgerelateerde bijwerkingen van graad 4 of hoger om te beoordelen of de drempel voor het mogelijk vroegtijdig beëindigen van het onderzoek is bereikt. De drempel voor het stopzetten van de inclusie is als volgt: *4 graad 4 of hogere behandeling gerelateerde bijwerkingen bij 10 geïnccludeerde proefpersonen, *4 graad 4 of hogere behandelingsgerelateerde bijwerkingen voor 20 geïnccludeerde proefpersonen, *9 graad 4 of hogere behandelingsgerelateerde bijwerkingen voor 30 geïnccludeerde proefpersonen. Wanneer deze drempel is bereikt, wordt de inclusie voor de dosisexpansie stopgezet in afwachting van de beoordeling van veiligheidsgegevens door de DLRT. Na ontvangst van de DLRT-aanbeveling, zal Amgen ervoor kiezen om een **van de volgende acties te ondernemen: 1) Beëindiging van de studie. 2) Het protocol aanpassen om de voordelen / risico's voor proefpersonen mogelijk te verbeteren (bijv. Verhoging van de veiligheidsmonitoring, wijziging van dosis / schema, premedicatie met het mandaat) 3) Doorgaan met de expansie van de dosis zonder wijzigingen aan te brengen. Zie Paragraaf 10.2 van het protocol voor meer informatie.

Er kan gebruik worden gemaakt van een BLR- model om de berekening van de

RP2D/MTD bij te stellen met behulp van de gegevens van proefpersonen die zijn opgenomen voor dosisescalatie en dosisexpansie. Uitgaande van deze gereviseerde RP2D/MTD-berekening en evaluatie van alle beschikbare veiligheidsinformatie kan de dosissterkte voor dosisexpansie worden herbeoordeeld.

De proefpersonen die in deel 2 (dosisexpansie) zijn opgenomen worden gevolgd voor evaluatie van beeldmateriaal tot de eerste: klinisch significante ziekteprogressie, overlijden, intrekking van toestemming, start van nieuwe antitumorbehandeling of 12 maanden na instelling van de behandeling.

Proefpersonen bij wie de behandeling wordt stopgezet, zullen gecontacteerd worden in het kader van langdurige follow -up gedurende maximaal 12 maanden na instelling van de behandeling.

Zie protocol sectie 3.1 voor meer informatie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Alle proefpersonen worden in het ziekenhuis opgenomen voor de volgende periodes: Cyclus 1: -de eerste 7 dagen van AMG 596 monotherapie (arm 1) -voor de eerste 8 dagen van AMG 596 in combinatie met AMG 404 (Arm 2), vandaar AMG 404 wordt toegediend op dag 8 - gedurende ten minste 24 uur na voltooiing van AMG 596 cyclus 1 voor zowel arm 1 als arm 2 -nog 72 uur na stap dosis AMG 596, indien nodig Cyclus 2 en alle volgende cycli: -gedurende ten minste de eerste 72 uur AMG 596-infusie in zowel arm 1 als arm 2 -nog 72 uur na stap dosis AMG 596, indien nodig AMG 404 kan poliklinisch worden toegediend vanaf cyclus 1 dag 36 en verder. Proefpersonen moeten gedurende ten minste 4 uur daarna intensief worden gemonitord in het ziekenhuis of de polikliniek na het starten van elke AMG 404-infusie vanaf cyclus 1 dag 36 en verder. Herstart van de infusie dient te worden uitgevoerd in het ziekenhuis onder toezicht van de onderzoeker of een aangesteld persoon, en de proefpersoon dient minimaal 24 uur in het ziekenhuis te verblijven wanneer de infusieonderbreking aan de volgende criteria voldoet: > in verband met een bijwerking, of > onderbreking >24 uur vanwege pompgerelateerde kwestie. Toediening van AMG 596 of de combinatie van AMG 596 en AMG 404 kan worden voortgezet tenzij de proefpersoon intolerant wordt voor het onderzoeksmiddel, de tekenen en symptomen van klinische progressie evident zijn zoals bepaald door de onderzoeker, of de proefpersoon zijn/haar toestemming intrekt. Tumorevaluaties aan de hand van MRI vinden plaats elke 10 tot 12 weken vanaf instelling van de behandeling. Eerdere beoordelingen kunnen worden gedaan indien klinisch aangewezen naar het oordeel van de behandelend arts. Er zal gebruik worden gemaakt van aangepaste RANO-criteria waardoor proefpersonen aan het onderzoek kunnen blijven meedoen tot de stopzettingscriteria bereikt zijn. Na overleg met de opdrachtgever kunnen proefpersonen doorgaan met de behandeling na radiografische bevestiging van progressieve ziekte zolang ze klinisch voordeel ondervinden en tot de tumorlast verder toeneemt. Met het oog op analysedoeleinden is de datum van progressieve ziekte (PD) de datum van de eerste waargenomen klinische of radiografische PD.

Inschatting van belasting en risico

Alle proefpersonen worden in het ziekenhuis opgenomen voor de volgende periodes:

Cyclus 1:

- Voor de eerste 7 dagen van monotherapie met AMG 596 (arm 1)
- Voor de eerste 8 dagen van AMG 596 in combinatie met AMG 404 (Arm 2), vandaar AMG 404 wordt toegediend op dag 8
- Gedurende ten minste 24 uur na voltooiing van AMG 596 cyclus 1 voor zowel arm 1 als arm 2
- Indien nodig nog 72 uur na stap AMG 596

Cyclus 2 en alle volgende cycli:

- Gedurende ten minste de eerste 72 uur AMG 596-infusie in zowel arm 1 als arm 2
- Indien nodig nog 72 uur na stap AMG 596

Ziekenhuisopname kan worden verkort tot 48 uur vanaf de 6e cyclus naar keuze van de onderzoeker.

AMG 404 kan poliklinisch worden toegediend vanaf cyclus 1 dag 36 en verder. Patiënten moeten gedurende ten minste 4 uur daarna intensief worden gevolgd in het ziekenhuis of de polikliniek start van elke AMG 404-infusie vanaf cyclus 1 dag 36 en verder.

Voor risico's: zie E9

Contactpersonen

Publiek

Amgen

Minervum 7061 7061
Breda 4817ZK
NL

Wetenschappelijk

Amgen

Minervum 7061 7061
Breda 4817ZK
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)

- * Schriftelijke geïnformeerde toestemming, proefpersoon is ten minste 18 jaar oud
- * Functionele status volgens Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG, bijlage F) * 1
- * Levensverwachting van ten minste 3 maanden, naar het oordeel van de onderzoeker.
- * Moeten pathologisch gedocumenteerde, en definitief gediagnosticeerde glioblastoom graad 4 hebben (volgens de definitie van de Wereldgezondheidsorganisatie) of kwaadaardig glioom van een lagere graad met EGFRvIII positieve tumor
- * Moeten recidive van de ziekte hebben die is bevestigd via MRI (groep 1) of SoC therapie hebben ondergaan voor nieuw gediagnosticeerde ziekte (groep 2), zoals operatie met adjuvante radiochemotherapie met of zonder temozolomide onderhoudstherapie volgens de lokale standaard .
- * Groep 1 moet * 1 indexlaesie hebben volgens gemodificeerde RANO-criteria (vrijstelling: niet-meetbare ziekte is toegestaan **voor proefpersonen met re-operatie (operatie voor recidiverende ziekte) vóór aanvang screening) en groep 2 moet radiologisch meetbare ziekte, niet-meetbare ziekte of beiden hebben ten tijde van enrollment
- * Bevestigde EGFRvIII-positiviteit op het moment van inclusie in het onderzoek
- * Hematologische, lever- en nierfunctie zoals beschreven in het protocol op pagina 35

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Geschiedenis of bewijs van bloeding in het centraal zenuwstelsel in de 6 maanden voor inclusie
- Bewijs van acute bloeding in de schedel/bloeding in een tumor, behalve voor

proefpersonen met
 stabiele graad 1-bloeding of vers biopt
 -Bekende overgevoeligheid voor immunoglobulinen of voor een van de bestanddelen van de formulering van het onderzoeksmiddel
 -Eerdere maligniteit (anders dan in situ kanker) tenzij behandeld met curatieve bedoeling
 en zonder aanwijzing van ziekte in de > 2 jaar voor screening
 -Infectie waarvoor intraveneuze antibiotica nodig was die is afgerond < 1 week voor inclusie in het onderzoek (dag 1) met uitzondering van profylactische antibiotica voor insertie van een centrale lijn of biopsie
 -Bekende positieve test op humaan immunodeficiëntievirus (HIV)
 -Actieve hepatitis B en C op basis van de volgende resultaten:
 -Onopgeloste toxiciteiten van eerdere antitumorbehandeling, gedefinieerd als niet hersteld tot
 CTCAE versie 4.0 graad 1
 -Antitumorbehandeling (chemotherapie, behandeling met antilichamen, doelgerichte moleculaire therapie, of onderzoeksmiddel) 14 dagen (proefpersonen in groep 2) of 5 halfwaardetijden (wat langer is: voor proefpersonen in groep 1) voor dag 1. Avastin, Pembrolizumab moet 14 dagen vóór dag 1 worden gestopt.
 -Behandeling met niet-topische systemische corticosteroïden in de 2 weken voor inclusie (dag 1)
 -Grote operatie in de 7 dagen voor dag 1 van het onderzoek met uitzondering van biopsie en insertie van een lange lijn
 -Mannen en vrouwen die vruchtbaar zijn en geen zeer effectieve anticonceptiemethoden willen gebruiken
 -Vrouwen die zwanger zijn of moedermelk produceren/borstvoeding geven of die van plan zijn om zwanger te worden of borstvoeding te geven
 -Mannen die niet willen afzien van spermadonatie tijdens het onderzoek tot en met 30 dagen na ontvangst van de laatste dosis AMG 596 en tot en met 4 maanden (120 dagen) na ontvangst van de laatste dosis AMG 404.
 De volgende criteria zijn aanvullend van toepassing op inschrijving in combinatiecohorten met AMG 404
 Geschiedenis van solide orgaantransplantatie.
 Voorafgaande behandeling met anti-PD-1, anti-PD-L1, CTLA-4 of andere controlepuntremmer drugs
 Voorafgaande behandeling met AMG 596 monotherapiearm komt niet in aanmerking voor deelname aan de combinatietherapie arm.
 Levende vaccintherapieën binnen 4 weken voorafgaand aan de toediening van het geneesmiddel
 Interstitiële longziekte of actieve, niet-infectieuze pneumonitis
 Geschiedenis van eventuele immuungerelateerde colitis. Infectieuze colitis is toegestaan al* s bewijs van er bestaat een adequate behandeling en klinisch herstel en een interval van ten minste 3 maanden waargenomen sinds diagnose van colitis.

Actief of voorgeschiedenis van auto-immuunziekten of immunodeficiënties.
Myocardinfarct binnen 6 maanden na studiedag 1, symptomatisch congestief hartfalen (New York Heart Association > klasse II), onstabiele angina of hart aritmie die medicatie vereist.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 23-08-2018

Aantal proefpersonen: 26

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: AMG 404

Generieke naam: AMG 404

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: AMG 596

Generieke naam: AMG 596

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 06-09-2017

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-03-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-05-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-07-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-08-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-08-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-01-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-02-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-05-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-05-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	

Datum:	26-08-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-09-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-01-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-03-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-04-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-06-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-06-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-12-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-03-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

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
Ander register	20160132
EudraCT	EUCTR2017-001658-32-NL
CCMO	NL62180.029.17

Resultaten