

Veiligheid, farmacokinetiek en farmacodynamiek van escalerende orale doses van de arginaseremmer INCB001158 als monotherapie en in combinatie met *immune checkpoint*-behandeling bij patiënten met gevorderde/metastatische solide tumoren.

Gepubliceerd: 05-07-2018 Laatste bijgewerkt: 11-04-2024

Primaire doelstellingen Deel 2 Evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid van INCB001158 voor patiënten met gevorderde/gemetastaseerde en/of behandelingsrefractaire solide tumoren Deel 3 Evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid van...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Metastasen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON48697

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Incyte INCB 01158-101

Aandoening

- Metastasen

Synoniemen aandoening

gevorderde/gemetastatiseerde solide tumoren

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Incyte Corporation

Overige ondersteuning: Industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Arginase remmer, Eerste studie met mensen, INCB01158, Mono en combinatie behandeling

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt is veiligheid van INCB001158 als monotherapie en als combi therapie met pembrolizumab.

De volgende veiligheidsanalyses zullen worden geëvalueerd voor alle patiënten in elke behandelingscombinatie:

Ongewenste voorvallen (adverse events, AE's) en veranderingen in laboratoriumwaarden, vitale functies en lichamelijke onderzoeken.

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire eindpunten is werkzaamheid.

De volgende werkzaamheidsanalyses zullen worden geëvalueerd voor alle patiënten in elke behandelingscombinatie:

-Op basis van een evaluatie van AE's, farmacokinetiek (PK), farmacodynamiek en aanwijzingen voor klinische activiteit;

-Bepaald via standaard RECIST-criteria (behalve voor pleuraal mesothelioom, dat

zal worden geëvalueerd aan de hand van aangepaste RECIST-criteria) [totaal responspercentage (overall response rate, ORR), beste totale respons (best overall response, BOR), duur van respons (duration of response, DOR), en progressievrije overleving (progression-free survival, PFS)] en immuungerelateerde RECIST (irRECIST) criteria (irORR, irBOR, irDOR en irPFS);

-Er zal een niet-compartimentele analysemethode worden gebruikt om de plasmaconcentratie van INCB001158 te analyseren.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

INCB001158 is een experimenteel geneesmiddel dat in dit onderzoek wordt onderzocht. *Experimenteel* betekent dat het momenteel wordt getest in medisch-wetenschappelijke onderzoeken en nog niet is goedgekeurd. Artsen kunnen de onderzoeksmedicatie nog niet voorschrijven buiten het kader van een onderzoek. INCB001158 is getest in het laboratorium en bij dieren. Het is nog niet eerder toegediend aan mensen.

Dieren die INCB001158 kregen leken gemiddeld genomen een minder snelle groei te laten zien van de tumor wanneer het middel alleen werd gegeven. Deze groei leek nog minder snel te worden wanneer het in combinatie met een ander middel werd gegeven. De opdrachtgever verwacht dat de onderzoeksmedicatie voordelen zal hebben voor sommige patiënten met solide tumoren, maar dit kan niet gegarandeerd worden. In dit onderzoek zal worden gezocht naar de geschikte dosis waarbij een zo groot mogelijk effect wordt verkregen om de tumorgroei te vertragen met zo weinig mogelijk bijwerkingen.

INCB001158 is ontwikkeld om de groei van de kanker te stoppen door de activiteit te blokkeren van een enzym in uw lichaam genaamd arginase. Arginase kan in uw lichaam de concentraties van de voedingsstof *arginine* verlagen. Dit kan ervoor zorgen dat uw immuunsysteem minder goed werkt. In dit onderzoek is het de bedoeling te begrijpen of de onderzoeksmedicatie de activiteit van arginase kan verminderen of blokkeren, wat normale concentraties arginine in het lichaam mogelijk zou maken. Dit kan er bij sommige kankers misschien voor zorgen dat ze minder snel groeien of uitzaaien, doordat het immuunsysteem geactiveerd wordt.

Pembrolizumab, ook wel bekend als KEYTRUDA®, is goedgekeurd in Europa, in de Verenigde Staten en in verschillende andere landen voor het behandelen van een aantal vormen van kanker. In Nederland is het goedgekeurd voor het behandelen van patiënten met PD-L1-positieve gevorderde niet-kleincellige longkanker. Pembrolizumab is een geneesmiddel dat het immuunsysteem versterkt. Dit zorgt ervoor dat het immuunsysteem beter in staat is om de kankercellen te vernietigen.

In dit onderzoek is de combinatie van INCB001158 met pembrolizumab experimenteel.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstellingen

Deel 2

Evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid van INCB001158 voor patiënten met gevorderde/gemetastaseerde en/of behandelingsrefractaire solide tumoren

Deel 3

Evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid van INCB001158 in combinatie met pembrolizumab bij patiënten met gevorderde/gemetastaseerde en/of behandelingsrefractaire solide tumoren

Secundaire doelstellingen

Deel 2

Selecteren van de aanbevolen fase 2-dosis (Recommended Phase 2 Dose, RP2D) van INCB001158 voor patiënten met gevorderde/gemetastaseerde solide tumoren

Deel 3

Selecteren van de RP2D van INCB001158 in combinatie met pembrolizumab voor patiënten met gevorderde/gemetastaseerde solide tumoren

Deel 2 en 3

Evalueren van het anti-tumoreffect van INCB001158 als monotherapie en in combinatie met pembrolizumab voor patiënten met gevorderde/gemetastaseerde solide tumoren

Bepalen van PK van INCB001158 alleen en in combinatie met pembrolizumab

Verkennde doelstellingen

Deel 2 en 3

Evalueren van de farmacodynamische effecten van INCB001158 als monotherapie en in combinatie met pembrolizumab bij patiënten met gevorderde/gemetastaseerde solide tumoren

Onderzoeken van de relatie tussen PK, farmacodynamische biomarkers en anti-tumoractiviteit

Evalueren van biomarkers die het anti-tumoreffect van INCB001158 in combinatie met pembrolizumab bij patiënten met gevorderde/gemetastaseerde solide tumoren kunnen voorspellen

Identificeren van mogelijke farmacodynamische biomarkers die kunnen voorspellen hoe gevorderde/gemetastaseerde solide tumoren reageren op INCB001158 alleen of

in combinatie met pembrolizumab

Onderzoeksopzet

Dit is een open-label, niet-gerandomiseerd fase 1 onderzoek bij patiënten met gevorderde/gemetastaseerde solide tumoren waarbij veiligheid, verdraagbaarheid, farmacokinetiek en farmacodynamiek en anti-tumoractiviteit arginase-remmer INCB001158 als monotherapie en in combinatie met *immune checkpoint*-remmer pembrolizumab, een middel tegen geprogrammeerde celdood eiwit-1 (anti-PD-1), geëvalueerd worden.

Alle onderzoeksbezoeken zijn poliklinisch. Nadat ze schriftelijk geïnformeerde toestemming hebben gegeven, worden de patiënten tijdens een screeningperiode binnen 3 weken (21 dagen) vóór toediening van de onderzoek medicatie op dag 1 van cyclus 1 (C1D1), geëvalueerd voor hun geschiktheid voor het onderzoek. Tijdens de screeningperiode wordt de geschiktheid onderzocht. Concomitante aandoeningen / medicatie bij de baseline worden geregistreerd en beoordeeld. Hematologie, bloedchemie, urine onderzoek, ECG; voortgang aandoening (computertomografie [CT-scan]) of magnetische resonantiebeeldvorming [MRI]), en tumorbeoordelingen bij de baseline (CT-scan of MRI) worden uitgevoerd binnen 28 dagen vóór C1D1. Tumor biopsie afname binnen 28 dagen voor C1D1, of archief tumor sample wordt verzameld. Alle bipten zijn optioneel.

Bij gebleken geschiktheid worden patiënten in deel 2 of 3 geïncludeerd (Deel 1a en 1b worden niet in Nederland gedaan):

Deel 2 (uitbreidingscohorten voor monotherapie): gevorderde/gemetastaseerde niet-kleincellige longkanker (NSCLC), gevorderde/gemetastaseerde colorectale kanker (CRC), gevorderde/gemetastaseerde tumoren inclusief maagkanker, kanker van de maag-slokdarmovergang (GEJ), urotheelcelkanker (UCC), niercelkanker (RCC), melanoom, of plaveiselcelcarcinoom van hoofd en hals (SCCHN) of andere gevorderde/gemetastaseerde solide tumoren (bijv. tumoren waarvan is aangetoond of wordt verwacht dat ze hoge infiltratie met arginase-positieve cellen vertonen) kunnen worden toegestaan als dit door de medische monitor wordt goedgekeurd. (totaal 3 subgroepen, 2a-2c)

Deel 3 (uitbreidingscohorten voor combi-therapie): gevorderde/gemetastaseerde NSCLC, melanoom, UCC, *microsatellite instability-high* (MSI-H) CRC, *microsatellite stable* (MSS) CRC, gevorderde/gemetastaseerde maagkanker/kanker van de maag-slokdarmovergang, SCCHN en maligne pleuraal mesothelioom. (totaal 8 subgroepen, 3a-3h)

Onderzoeksschema/-procedures

Patiënten komen op dag 1 van elke kuur voor een gepland onderzoeksbezoek naar het klinisch centrum. Tijdens kuur 1 vinden extra onderzoeksbezoeken plaats om te controleren op veiligheid en werkzaamheid of voor PK/farmacodynamische biomarker-evaluaties.

Voor deel 2 Kuur 1: dag 1, dag 8, dag 15 en dag 22 ($\pm$ 2 dagen).

Voor deel 3 Kuur 1: Dag 1, dag 8 en dag 15 ($\pm$ 2 dagen).

Alle andere behandelingskuren: Dag 1 ($\pm$ 5 dagen).

Alle patiënten komen naar het onderzoekscentrum op C1D1 voor de eerste dosis onderzoek medicatie nadat de volgende onderzoeken gedaan zijn: het meten van de vitale functies, veiligheidsmonitoring (bloed- en urine onderzoek incl. zwangerschapstest indien van toepassing, lichamelijk onderzoek), een elektrocardiogram (ECG), en registratie van bijwerkingen (adverse events, AE).

Op dag 8 en dag 15 van kuur 1 komen de patiënten extra naar het onderzoekscentrum voor het meten van de veiligheids- en werkzaamheidsonderzoeken.

Op dag 1 van de vervolgekuren komen de patiënten naar de onderzoekscentra voor een lichamelijk onderzoek, laboratoriumtests, en voor het registreren van bijwerkingen (AE)/concomitante medicatie.

Voorafgaand aan C2D1 kan een biopsie worden afgenomen bij de patiënten. Alle biopsies zijn optioneel.

Tumor beoordelingen (CT en/of MRI van pelvis/buik/hoofd) worden voor deel 2 elke 8 weken ($\pm$ 7 dagen) en voor deel 3 elke 9 weken ($\pm$ 7 dagen) gedaan.

Patiënten kunnen na bevestigde initiele progressieve ziekte (PD) doorgaan met de studie medicatie, indien de onderzoeker dit zinvol acht. Er wordt in dat geval relevante informatie gegeven en aanvullend consent gevraagd.

Op het moment van PD zal patiënt gevraagd worden om een (vrijwillig) biopsie af te staan.

Einde van behandeling (End of Treatment, EoT): Het bezoek EoT moet binnen 28 dagen na stopzetting van de onderzoeks-behandeling en voorafgaand aan initiatie van een nieuw(e) anti-kankertherapie/-regime plaatsvinden.

Follow up m.b.t. bijwerkingen vindt plaats 30 dagen (+ 7 dagen) en 90 dagen (+ 7 dagen) na einde van onderzoeksbehandeling.

Follow up m.b.t. tumor progressie: Patiënten die de onderzoeksbehandeling om andere redenen dan tumor progressie stopzetten zullen tijdens de opvolgingsfase verder op hun ziektestatus worden beoordeeld en dienen elke 8 weken (monotherapie) of 9 weken (pembrolizumab-combinatie) tumorbeoordelingen te blijven ondergaan totdat sprake is van de start van een nieuwe kankertherapie, ziekteprogressie, overlijden of het einde van het onderzoek.

Follow up m.b.t. het in leven zijn (alive status) wordt in het 1e jaar elke 3 maanden gedaan en daarna elk half jaar.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Start dosis INCB001158 is 100 mg en kan gereduceerd worden, afhankelijk van eventuele

bijwerkingen. De onderzoek medicatie (INCB001158) zal oraal worden ingenomen met een capsuleformulering (25 mg of 100 mg per capsule). Patiënten in deel 2: INCB001158 zal worden ingenomen op dag 1 t/m 28 van elke 28-daagse kuur en dient oraal te worden ingenomen, waarbij gebruik wordt gemaakt van het aantal capsules dat is aangegeven in de apotheekleidraad. Patiënten in deel 3: INCB001158 zal worden ingenomen op dag 1 t/m 21 van elke 21-daagse kuur en dient oraal te worden ingenomen, waarbij gebruik wordt gemaakt van het aantal capsules dat is aangegeven. Patiënten in deel 3 zullen Pembrolizumab ontvangen. Pembrolizumab zal worden toegediend op dag 1 van elke 3-weekse behandelingskuur nadat alle procedures en evaluaties zijn afgerond zoals aangegeven in het evaluatieschema. Een dosis van 200 mg pembrolizumab zal via IV-infusie gedurende 30 minuten worden toegediend. De dosis van 200 mg Q3W is in de Verenigde Staten en EU-lidstaten goedgekeurd. Na afloop van de pembrolizumab-infusie zullen patiënten de instructie krijgen om hun ochtenddosis INCB001158 in te nemen. Geschatte duur van deelname per patiënt zal naar verwachting per individuele patiënt gemiddeld ongeveer 24 maanden duren: Maximaal 21 dagen voor screening, daarna continue behandeling in opeenvolgende 28-daagse kuren voor deel 2 en 21-daagse kuren voor deel 3 zolang een patiënt hiervan voordeel heeft, het regime verdraagt en niet voldoet aan criteria voor stopzetting van de onderzoeksbehandeling, en 30 en 90 dagen voor follow up van bijwerkingen. Alle patiënten zullen worden opgevolgd m.b.t. overleving.

Inschatting van belasting en risico

Patiënten worden gevraagd om procedures te ondergaan zoals beschreven in het onderzoeksprotocol.

Deze procedures omvatten lichamelijk onderzoek, vitale functies, ECG, CT/MRI, bloedafname, bijhouden studiemedicatie dagboeken, beantwoorden van vragen van de onderzoeker en

studie team, toediening van onderzoeksmedicatie. Indien geen archief tumorweefsel beschikbaar is kan een vrijwillig biopt worden afgenomen. Tevens kan bij kuur 2 een extra (vrijwillig) tumor biopt worden afgenomen.

Bovendien moeten de patiënten in de vruchtbare leeftijd, die seksueel actief zijn, instemmen met totale onthouding of het gebruik van effectieve vorm van anticonceptie met hun seksuele partners gedurende deelname aan het onderzoek. Patiënten worden ook gevraagd om hun onderzoeksarts te informeren over hun medicatie gebruik en veranderingen in de gezondheidstoestand.

Contactpersonen

Publiek

Incyte Corporation

Augustine Cut Off 1801
Wilmington DE 19803
US

Wetenschappelijk

Incyte Corporation

Augustine Cut Off 1801
Wilmington DE 19803
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)

1. Leeftijd * 18 jaar
 2. Functionele status volgens Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) van 0-1
 3. Adequate orgaanfunctie zoals aangegeven door de volgende laboratoriumwaarden
 - * Absolute neutrofielentelling (ANC) *1,500/mcl
 - * Bloedplaatjes * 100.000 / mcl
 - * Hemoglobine * 9 g/dl (5,59 mmol/l)
 - * Creatinineklaring * 50 ml/min (berekend met behulp van de formule van Cockcroft en Gault)
 - * Totaal serumbilirubine OF direct bilirubine (voor patiënten met het syndroom van Gilbert en totale bilirubineconcentratie >1,5 ULN) * 1,5 X ULN OF * ULN
 - * AST (SGOT) en ALT (SGPT) * 2,5 X ULN
 - * International Normalized Ratio (INR) of protrombinetijd (PT) * 1,5 X ULN- Geldt niet voor patiënten die therapeutische antistollingsmedicatie krijgen
 4. Meetbare ziekte: Ten minste één tumorlaesie/lymfeklier die voldoet aan de criteria van RECIST v1.1 voor 'meetbaarheid'.
- Afname van alle behandelingsgerelateerde toxiciteiten, met uitzondering van alopecia,

anemie of endocrinopathieën behandeld via hormoonsuppletie, van eventuele eerdere kankerbehandeling naar * graad 1 of naar waarden die zijn vereist om in aanmerking te komen voor dit onderzoek voorafgaand aan de eerste dosis onderzoeksbehandeling. ;Deel 2: Inclusiecriteria specifiek voor cohortuitbreiding monotherapie

Deel 2a: Inclusiecriteria specifiek voor NSCLC-cohort monotherapie

1. Histologisch of cytologisch aangetoonde diagnose van gevorderde/metastatische NSCLC (plaveiselcelig of niet-plaveiselcelig) bij patiënten die ziekteprogressie hebben na behandeling met alle beschikbare therapieën waarvan bekend is dat ze klinisch voordeel bieden;Deel 2b: Inclusiecriteria specifiek voor CRC-cohort monotherapie

1. Histologisch of cytologisch aangetoonde diagnose van gevorderde/metastatische CRC bij patiënten die ziekteprogressie hebben na behandeling met alle beschikbare therapieën waarvan bekend is dat ze klinisch voordeel bieden;Deel 2c: Inclusiecriteria specifiek voor monotherapie bij andere tumoren

1. Histologisch of cytologisch aangetoonde diagnose van gevorderde/metastatische tumoren inclusief maagkanker, kanker van de maag-slokdarmovergang, UCC, RCC, melanoom, of SCCHN bij patiënten die ziekteprogressie hebben na behandeling met alle beschikbare therapieën waarvan bekend is dat ze klinisch voordeel bieden. Andere gevorderde/metastatische solide tumoren (bijv. tumoren waarvan is aangetoond of wordt verwacht dat ze hoge infiltratie met arginase-positieve cellen vertonen) kunnen worden toegestaan als dit door de medische monitor wordt goedgekeurd.;Deel 3: Inclusiecriteria specifiek voor cohortuitbreiding PD-1-combinatie

Deel 3a: Niet-kleincellige longkanker (NSCLC) * PD/SD bij gebruik van anti-PD-1/PD-L1-behandeling

1. Histologische of cytologische diagnose van lokaal gevorderde niet-resecteerbare of metastatische NSCLC waarbij geen sprake is van een activerende EGFR- of ALK-mutatie

2. Voorafgaande progressie bij of na op platina gebaseerde chemotherapie of weigering/ongeschikt om op platina gebaseerde chemotherapie te ondergaan.

3. Behandeld met een anti-PD-1/PD-L1-middel bij een voorafgaande behandelingslijn voor gevorderde/metastatische ziekte en:

a. Had gedocumenteerde radiologisch vastgestelde ziekteprogressie (volgens beoordeling door onderzoeker, bij voorkeur met bevestiging van ziekteprogressie na 4 weken) tijdens de anti-PD-1/PD-L1-behandeling bij de meest recente behandelingslijn, OF

b. Had gedocumenteerde stabiele ziekte (volgens beoordeling door onderzoeker) gedurende * 24 weken tijdens behandeling met pembrolizumab bij de meest recente behandelingslijn;Deel 3b: Melanoom * PD/SD bij gebruik van anti-PD-1/PD-L1-behandeling

1. Histologische of cytologische diagnose van lokaal gevorderd niet-resecteerbaar of metastatisch melanoom

2. Behandeld met een anti-PD-1/PD-L1-middel bij de meest recente voorafgaande behandelingslijn voor gevorderde/metastatische ziekte en:

a. Had gedocumenteerde radiologisch vastgestelde ziekteprogressie (volgens beoordeling door onderzoeker, bij voorkeur met bevestiging van ziekteprogressie na 4 weken) tijdens de anti-PD-1/PD-L1-behandeling bij de meest recente behandelingslijn, OF

b. Had gedocumenteerde stabiele ziekte (volgens beoordeling door onderzoeker) gedurende * 24 weken tijdens behandeling met pembrolizumab bij de meest recente behandelingslijn

;Deel 3c: Urotheelcelcarcinoom (UCC) * PD/SD bij gebruik van anti-PD-1/PD-L1-behandeling

1. Histologische of cytologische diagnose van lokaal gevorderd niet-resecteerbaar of metastatisch UCC

2. Behandeld met een anti-PD-1/PD-L1-middel bij de meest recente voorafgaande behandelingslijn voor gevorderde/metastatische ziekte en:
 - a. Had gedocumenteerde radiologisch vastgestelde ziekteprogressie (volgens beoordeling door onderzoeker, bij voorkeur met bevestiging van ziekteprogressie na 4 weken) tijdens de anti-PD-1/PD-L1-behandeling bij de meest recente behandelingslijn, OF
 - b. Had gedocumenteerde stabiele ziekte (volgens beoordeling door onderzoeker) gedurende * 24 weken tijdens behandeling met pembrolizumab bij de meest recente behandelingslijn
- ;Deel 3d: *Mismatch repair deficient* en/of *microsatellite instability-high* (MSI-H) colorectale kanker (CRC) * PD/SD bij gebruik van anti-PD-1/PD-L1-behandeling
 1. Histologische of cytologische diagnose van lokaal gevorderde niet-resecteerbare of metastatische CRC waarvan is aangetoond dat deze *mismatch repair deficient* of *microsatellite instability-high* is.
 2. Behandeld met een anti-PD-1/PD-L1-middel bij de meest recente voorafgaande behandelingslijn voor gevorderde/metastatische ziekte en:
 - a. Had gedocumenteerde radiologisch vastgestelde ziekteprogressie (volgens beoordeling door onderzoeker, bij voorkeur met bevestiging van ziekteprogressie na 4 weken) tijdens de anti-PD-1/PD-L1-behandeling bij de meest recente behandelingslijn, OF
 - b. Had gedocumenteerde stabiele ziekte (volgens beoordeling door onderzoeker) gedurende * 24 weken tijdens behandeling met pembrolizumab bij de meest recente behandelingslijn
- ;Deel 3e: *Microsatellite stable* (MSS) colorectale kanker (CRC) * Checkpoint-remmer-naïef
 1. Histologische of cytologische diagnose van lokaal gevorderde niet-resecteerbare of metastatische CRC waarvan is aangetoond dat hierbij geen sprake is van 'mismatch repair deficiency' en 'microsatellite instability' ('low' of 'high').
 2. Behandeld met ten minste één voorafgaande fluoropyrimidine bevattende systemische therapie voor gevorderde/metastatische CRC
 3. Niet behandeld met voorafgaande anti-PD-1/PD-L1, anti-CTLA4, of andere checkpoint-remmer of immuun-co-stimulator (bijv. anti-OX-40, anti-41BB, enz.);Deel 3f: Maagkanker/kanker van maag-slokdarmovergang * Checkpoint-remmer-naïef
 1. Histologische of cytologische diagnose van lokaal gevorderde niet-resecteerbare of metastatische maagkanker of kanker van maag-slokdarmovergang
 2. Behandeld met ten minste twee voorafgaande systemische therapieën voor gevorderde/metastatische ziekte; voorafgaande regimes moeten platina en een fluoropyrimidine hebben omvat
 3. Humane epidermale groeifactorreceptor 2 (HER-2/neu) negatief, of, indien HER2/neu-positief, moet eerder zijn behandeld met trastuzumab
 4. Niet behandeld met voorafgaande anti-PD-1/PD-L1, anti-CTLA4, of andere checkpoint-remmer of immuun-co-stimulator (bijv. anti-OX-40, anti-41BB, enz.);Deel 3g: Plaveiselcelcarcinoom van hoofd en hals (SCCHN) * Checkpoint-remmer-naïef
 1. Histologische of cytologische diagnose van recidiverend of metastatisch SCCHN
 2. Heeft ziekteprogressie gehad:
 - a. Tijdens of na platinabevattende chemotherapie toegediend voor recidiverend of metastatisch SCCHN, OF
 - b. Na platinabevattende chemotherapie toegediend als onderdeel van inductie-, gelijktijdige of adjuvante behandeling.
 3. Is niet behandeld met voorafgaande anti-PD-1/PD-L1, anti-CTLA4, of andere checkpoint-remmer of immuun-co-stimulator (bijv. anti-OX-40, anti-41BB, enz.);Deel 3h: Mesothelioom * Checkpoint-remmer-naïef

1. Histologische of cytologische diagnose van lokaal gevorderd ongeneesbaar of metastatisch maligne pleuraal mesotheliom
2. Heeft onvoldoende gereageerd op of was niet in staat om te worden behandeld met standaardtherapie voor maligne pleuraal mesotheliom
3. Niet behandeld met voorafgaande anti-PD-1/PD-L1, anti-CTLA4, of andere checkpoint-remmer of immuun-co-stimulator (bijv. anti-OX-40, anti-41BB, enz.)

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Elke andere huidige of eerdere maligniteit binnen de afgelopen drie jaar met uitzondering van a) adequaat behandelde basaalcel- of plaveiselcelkanker van de huid, b) carcinoma in situ van de cervix, c) prostaatkanker met stabiele concentratie prostaatspecifiek antigeen (PSA) gedurende 3 jaar, d) of ander neoplasma dat, naar de mening van de hoofdonderzoeker en met goedkeuring van de medische monitor, de onderzoeksspecifieke eindpunten niet zal belemmeren.
2. Cytotoxische chemotherapie, tyrosinekinaseremmer (of ander doelgericht anti-kankermiddel), bestralingstherapie of hormoonbehandeling binnen 14 dagen of 5 halfwaardetijden (waarbij de langste periode geldt) voorafgaand aan dag 1 van kuur 1 (42 dagen voor nitroso-ureumderivaten of mitomycine C).
3. Immunotherapie of 'biological'-therapie (bijv. monoklonale antistoffen) binnen 21 dagen voorafgaand aan dag 1 van kuur 1
- * UITZONDERING: Uitwassing van anti-PD-1-behandeling is NIET vereist in deel 1b Dosisescalatie of de uitbreidingscohorten voor deel 3.
4. Behandeling met een niet-goedgekeurd experimenteel therapeutisch middel binnen 21 dagen (of 5 halfwaardetijden voor 'small molecule'-middelen) voorafgaand aan dag 1 van kuur 1
- * UITZONDERING: Uitwassing van anti-PD-1-behandeling is NIET vereist in deel 1b Dosisescalatie of de uitbreidingscohorten voor deel 3.
5. Heeft een diagnose van immunodeficiëntie of een aandoening die systemische behandeling vereist met ofwel corticosteroïden (> 10 mg dagelijks prednison-equivalent) of andere systemische immunosuppressieve medicatie binnen 14 dagen voorafgaand aan de eerste dosis onderzoeksbehandeling. Geïnhaleerde steroïden en bijniersuppletiesteroïddoses < 10 mg dagelijks prednison-equivalent zijn toegestaan bij afwezigheid van actieve auto-immuunziekte.
6. Gelijktijdige behandeling met valproïnezuur/valproaat-bevattende therapieën.
7. Gelijktijdige behandeling met allopurinol en andere xanthine-oxidaseremmers.
8. Exclusie criterium verwijderd in protocolwijziging 2-EU.
9. Patiënten met symptomatische ascites of pleura-effusie die intermitterende paracentese of thoracocentese vereist. Een patiënt die klinisch stabiel is na behandeling voor deze aandoeningen (inclusief therapeutische thoraco- of paracentese) komt voor deelname in aanmerking.
10. Niet in staat om medicatie per os (PO) te krijgen toegediend
11. Instabiele/inadequate hartfunctie:
- * Myocardinfarct of symptomatische ischemie binnen de afgelopen 6 maanden

* Patiënten met niet onder controle gebrachte of klinisch significante geleidingsafwijkingen (bijv. ventriculaire tachycardie bij gebruik van anti-aritmica) worden uitgesloten; patiënten met 1e- graads AV-blok of asymptomatische LAFB/RBBB komen voor deelname in aanmerking

* Congestief hartfalen (New York Heart Association klasse III tot IV)

12. Bekend of vermoed defect in het functioneren van de ureumcyclus, inclusief een bekende deficiëntie van carbamoyl-fosfaat-synthetase I, ornithine-transcarbamylase, argininosuccinaat-synthetase, argininosuccinaat-lyase, N-acetyl-glutamaat-synthetase of arginase.

13. Zware operatie binnen 2 maanden voorafgaand aan de eerste dosis onderzoeksbehandeling.

14. Infectie die parenterale antibiotica, antivirale middelen of antischimmelmiddelen vereist binnen twee weken voorafgaand aan de eerste dosis onderzoeksbehandeling.

15. Van de patiënt is bekend dat deze positief is getest op humaan immunodeficiëntievirus (hiv), hepatitis B of hepatitis C.

16. Refractair(e) misselijkheid en braken, ongecontroleerde diarree, malabsorptie, significante dunne darmresectie of bypass-operatie van de maag, gebruik van voedingssondes of andere situatie die adequate absorptie belemmert

17. Ernstige psychische of medische aandoeningen die behandeling of protocolgerelateerde procedures kunnen belemmeren

18. Heeft bekende actieve metastases in het centrale zenuwstelsel (CZS) en/of carcinomateuze meningitis.

Opmerking: Patiënten met hersenmetastases of CZS-ziekte zijn toegestaan, maar moeten behandeling hebben voltooid en (1) geen aanwijzingen hebben voor actieve CZS-ziekte gedurende ten minste 4 weken voorafgaand aan de eerste dosis OF (2) stabiele CZS-laesies hebben, gedefinieerd als het niet nodig hebben van intrathecale chemotherapie gedurende ten minste 6 weken of systemische steroïdbehandeling om CZS-complicaties te voorkomen gedurende ten minste 3 weken voorafgaand aan de eerste dosis. Patiënten met CZS-ziekte moeten ook bij screening een CT- of MRI-scan van het hoofd hebben die stabiele ziekte in vergelijking met de meest recente CZS-evaluatie aantoonst. Deze uitzondering geldt niet voor patiënten met carcinomateuze meningitis, die (ongeacht klinische stabiliteit) worden uitgesloten.

19. Patiënten met orale hydratatie en/of hydratatie met IV vloeistof zijn gecontra-indiceerd.

20. Patiënten die zwanger zijn of borstvoeding geven

21. Heeft een vaccinatie met levend virus gehad binnen 30 dagen voorafgaand aan de geplande start van de behandeling. Seizoensgriepvaccins die geen levend virus bevatten zijn toegestaan.

22. Heeft een voorgeschiedenis van of huidige aanwijzingen voor een aandoening, behandeling of afwijkende laboratoriumwaarde die de resultaten van het onderzoek kan vertekenen, de patiënt kan belemmeren om gedurende het gehele onderzoek deel te nemen of ervoor kan zorgen dat het niet in het belang van de patiënt is om deel te nemen, naar de mening van de behandelend onderzoeker. ;Ziektespecifieke exclusiecriteria

Deel 3

1. Intolerantie voor voorafgaande anti-PD-1/PD-L1-behandeling inclusief 1) stopzetting vanwege immuungerelateerde toxiciteit of, 2) immuungerelateerde toxiciteiten die intensieve of langdurige immunosuppressie vereisten (inclusief hooggedoseerde IV corticosteroïden, > 2 mo immunosuppressieve corticosteroïden (d.w.z. equivalent van >10 mg oraal prednison per

dag) of toevoeging van krachtige immunosuppressie aan corticosteroïden (bijv. mycofenolaatmofetil/CellCept of infliximab) om te behandelen.

2. Voorafgaande ernstige overgevoeligheid (* graad 3) voor pembrolizumab en/of één van de hulpstoffen hiervan of voorafgaande ernstige overgevoeligheidsreactie op een andere monoklonale antistof (mAb).

3. Heeft een voorgeschiedenis van (niet-infectieuze) pneumonitis die steroïden vereiste of huidige pneumonitis.

4. Heeft een voorgeschiedenis van interstitiële longziekte.

5. Heeft een transfusie ondergaan met bloedproducten (inclusief bloedplaatjes of rode bloedcellen) of toediening van koloniestimulerende factoren (inclusief G-CSF, GM-CSF of recombinant erytropoëetine) binnen 2 weken voorafgaand aan onderzoeksdag 1.

6. Actieve auto-immuunziekte die systemische behandeling heeft vereist in de afgelopen 2 jaar (d.w.z. met gebruik van ziektemodificerende middelen, corticosteroïden of immunosuppressieve geneesmiddelen). Substitutiebehandeling (bijv. thyroxine, insuline of fysiologische corticosteroïdsstitutiebehandeling voor bijnier- of hypofyse-insufficiëntie enz.) wordt niet beschouwd als een vorm van systemische behandeling. ;Deel 3a: NSCLC

1. Gedocumenteerde activerende mutaties in EGFR of ALK.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Zal niet starten
Aantal proefpersonen:	12
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	INCB001158

Generieke naam:	(3R,4S)-3-amino-1-((S)-2-aminopropanoyl)-4-(3-boronopropyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Keytruda
Generieke naam:	Pembrolizumab
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-07-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-02-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-03-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-04-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-11-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-12-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

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	EUCTR2017-002903-82-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02903914
CCMO	NL66339.091.18