

Fase Ib open-label multicenter onderzoek naar de veiligheid en werkzaamheid van MIW815 (ADU-S100) toegediend via een injectie in de tumor in combinatie met PDR001 bij patiënten met gevorderde/ uitgezaaide solide tumoren of lymfomen

Gepubliceerd: 02-11-2017 Laatste bijgewerkt: 13-04-2024

Primair: Karakterisering van de veiligheid en verdraagbaarheid van MIW815 (ADU-S100) in combinatie met PDR001. Vaststellen van geschikte doseringen en schema's voor toekomstige studies. Secundair: Antitumor activiteit, Farmacokinetiek (PK),...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON48864

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

MIW815 (ADU-S100) intratumoraal in combinatie met PDR001 (CMIW815X2102J)

Aandoening

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

Synoniemen aandoening

Solide tumoren en lymfomen (lymfeklier kanker)

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Novartis

Overige ondersteuning: Farmaceutische industrie Novartis Pharma

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: intratumorale injectie, MIW815 (ADU-S100), PDR001

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het aantal (ernstige) bijwerkingen en de ernst van de bijwerkingen inclusief veranderingen in de laboratorium waarden, ECGs

Het aantal DLT's gedurende de eerste kuur

Secundaire uitkomstmaten

Totaal responspercentage, progressievrije overleving, responsduur, percentage ziektecontrole, PK parameters.

Percentage en /of concentratie van anti-lichamen tegen PDR001.

Veranderingen in het aantal Tumor Infiltrerende Lymphocyten (TILs)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De recente ontwikkeling van middelen die de antitumor immuniteit versterken, verandert de kankertherapie in snel tempo. Remmers van de PD-1/PD-L1 interactie, zoals PDR001, worden goed verdragen en zijn werkzaam bij een reeks van kankersoorten. Maar ze werken niet bij alle tumoren en bij alle patiënten. Daarom is onderzoek naar combinatietherapie van belang. STING-agonisten (stimulator van interferongen) kunnen de initiële anti-kankerrespons vergroten, starten of opwekken. Preklinische gegevens tonen een significant grotere locale en distale anti-tumoractiviteit na intratumorale toediening van MIW815 (ADU-S100). Om

lokale en systemische anti-tumor effect te krijgen dienen STING-gevoelige cellen geactiveerd te worden in de micro-omgeving van de tumor. Subcutane injecties op plaatsen distaal van de tumormassa's waren niet effectief. Dit is een fase Ib studie met al belangrijkste doel om te evalueren of PDR001 veilig gecombineerd kan worden met MIW815 en om geschikte doseringen en schema's voor toekomstige studies vast te stellen. Zie ook protocol hoofdstuk 1 (Background).

Doel van het onderzoek

Primair:

Karakterisering van de veiligheid en verdraagbaarheid van MIW815 (ADU-S100) in combinatie met PDR001. Vaststellen van geschikte doseringen en schema's voor toekomstige studies.

Secundair:

Antitumor activiteit, Farmacokinetiek (PK), Immunogeniteit van PDR001 en Farmacodynamiek (PD).

Onderzoeksopzet

Fase Ib, multicenter, open-label dosisescalatie en dosis expansie studie van MIW815 in combinatie met PDR001.

Twee verschillende doseringsschema's van MIW815 (kuren van 4 weken) worden onderzocht in groepen met toegankelijke (sub)cutane laesies.

1. Intratumorale injecties op dag 1, 8 en 15 van elke kuur plus 400 mg PDR001 i.v. op dag 1 van elke kuur.
2. Intratumorale injecties op dag 1 van elke kuur plus 400 mg PDR001 i.v. op dag 1 van elke kuur.

In een dosisconfirmatie groep (vaste dosering) worden in een later stadium van de studie intratumorale injecties onderzocht van viscerale laesies als er biologische activiteit gezien is in de 2e doseringsgroep (een keer per 4 weken). Als er in de dosisconfirmatie groep biologische activiteit wordt waargenomen, wordt er een dosisexpansie groep geopend voor viscerale laesies.

Ca. 140 proefpersonen (40 in het dosisescalatie deel, 100 in het expansie deel).

Onderzoeksproduct en/of interventie

MIW815 intratumoraal in oplopende dosering 2schema's A) dag 1-8 en 15 in een 4-weekse cyclus B) dag 1 in een 4-weekse cyclus PDR001 400mg 1x per 4 weken, intraveneus toegediend in 100ml glucose

Inschatting van belasting en risico

Risico: Bijwerkingen van MIW815 in combinatie met PDR001.

Belasting: Kuren van 4 weken. 3 bezoeken per kuur.

MIW815: 3 of 1 intratumorale injectie(s) 0,5-4,0 ml per kuur.

PDR001: 1 infuus (250 ml) per kuur.

Lichamelijk onderzoek: 1 keer per kuur.

Bloedonderzoek (ca. 20-70 ml/keer): 1e dag van iedere kuur (kuur 1-2: 3 keer).

Urineonderzoek: 1 keer.

Zwangerschapstest elke kuur en iedere maand tijdens de safety follow-up.

ECG: 4 keer.

Tumormetingen: baseline, kuur 3 en elke 8 weeks daarna t/m kuur 11 en elke 3e kuur daarna. Tijdens de follow up tot progressie elke 8-12 weken.

Tumorbiopsie: twee keer.

Risico van de onderzoeken (bloedafname - infuus - straling)

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)

1. Mannen en vrouwen * 18 jaar.
2. Meetbare ziekte volgens RECIST v1.1 (solide tumoren) of Cheson 2014 criteria (lymfomen). zie protocol pagina 30 voor details.
3. Minimaal twee biopeteerbare plaatsen (laesies), zie protocol pagina 30-31 voor details.
4. Dosisescalatie deel: Gevorderde/gemetastaseerde solide tumoren of lymfomen, die progressief geworden zijn ondanks standaardbehandeling of waar standaard behandeling niet verdragen wordt of waarvoor geen standaardbehandeling bestaat of waarbij standaardbehandeling niet voldoende werkzaam is.
5. Dosisexpansie deel: Patiënten met een melanoom met bereikbare cutane of subcutane laesies, die een relapse hebben of progressief zijn nadat een response op een PD-1 remmer of die refractair zijn op een PD-1 remmer, plaveiselcelcarcinoom van hoofd of hals of patiënten met andere toegankelijke solide tumoren en lymfomen, die progressief geworden zijn ondanks standaardbehandeling of waar standaard behandeling niet verdragen wordt of waarvoor geen standaardbehandeling bestaat of waarbij standaardbehandeling niet voldoende werkzaam is. Verder patiënten met microsatelliet stabiele colorectale kanker of andere solide tumoren met in te spuiten viscerale laesies, die progressief geworden zijn ondanks standaardbehandeling of waar standaard behandeling niet verdragen wordt of waarvoor geen standaardbehandeling bestaat of waarbij standaardbehandeling niet voldoende werkzaam is.
6. ECOG performance status 0-1.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Patiënten die direct lokale palliatieve behandeling nodig hebben, zoals radiotherapie of operatie.
2. Symptomatische of onbehandelde leptomeningeale ziekte.
3. Symptomatische CZS metastasen, zie protocol pagina 31 voor details.
4. Laboratoriumafwijkingen:
 - Kreatinine > 1.5 x hoogste waarde van normaal (ULN)
 - Totaal bilirubine > 1.5 x ULN (behalve bij Gilbert's syndroom > 3.0 x ULN)
 - ALT en AST (lever) > 3 x ULN (behalve bij levermetastasen > 5 x ULN)

- Absolute neutrofielen $< 1.0 \times 10^9/L$
 - Thrombocyten $< 75 \times 10^9/L$, behalve voor patiënten in Groep C: trombo*s $< 100 \times 10^9/L$
 - INR $> 1.5 \times ULN$ en/of aPTT $> 1.5 \times ULN$, behalve voor patiënten in Groep C: normale INR en aPTT zijn vereist
 - Hemoglobine (Hb) $< 9 \text{ g/dL}$ (5,59 mmol/l)
 - Kalium, magnesium, calcium of fosfaat $>$ graad 1 volgens CTCAE v4.03.
5. Verminderde hartfunctie of klinisch significante hartziekte, zie protocol pagina 42 voor details.
 6. Actieve bekende auto-immuunziekte of verdenking daarop of een vastgelegde anamnese daarvan, zie protocol pagina 42 voor details.
 7. Actieve infectie waarvoor systemisch toe te dienen antibiotica nodig zijn.
 8. Cytotoxische of doelgerichte antineoplastische behandeling in de laatste 14 dagen voor de eerste dosis van de onderzoeksbehandeling, zie protocol pagina 43 voor details.
 9. Systemische chronische behandeling met steroïden (* 10mg/dag prednison of vergelijkbaar) of een immunosuppressieve therapie 7 dagen voor de start van de studiebehandeling.
 10. Vaccinaties met levend vaccin tegen infectieziekten in de laatste 4 weken voor de start van de onderzoeksbehandeling.
 11. Gebruik van G-CSF en vergelijkbaar, zie protocol pagina 43/44 voor details.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 16-08-2018

Aantal proefpersonen: 12

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Niet van toepassing
Generieke naam:	Niet van toepassing

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-11-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-11-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-11-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-11-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-12-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-12-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-01-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-01-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-02-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-06-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-06-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-07-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-08-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-08-2018
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-11-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-11-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-01-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-01-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-02-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-03-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-07-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	25-09-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-01-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-04-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-05-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-05-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

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

EUCTR2017-000707-25-NL

NCT03172936

NL61921.031.17