

Een openlabel fase 2-onderzoek met meerdere cohorten naar Probody* therapeutische CX-072 tegen PD-L1 in combinatie met andere behandeling tegen kanker bij volwassenen met solide tumoren

Gepubliceerd: 15-08-2019 Laatste bijgewerkt: 10-04-2024

Deel A:* Het verkrijgen van bewijs van de werking tegen de tumor van CX-072 in combinatie met ipilimumab bij proefpersonen met solide tumoren op basis van de objectieve respons, gedefinieerd door de responsevaluatiecriteria voor solide tumoren (...)

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

Samenvatting

ID

NL-OMON49159

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

PROCLAIM-CX-072/ CTMX-M-072-002/ 39850004

Aandoening

- Metastasen

Synoniemen aandoening

kanker, tumor

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: CytomX Therapeutics, Inc.,

Overige ondersteuning: industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: CX-072, kanker, open-label, Probody

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

* Deel A: Het primaire criterium voor het definiëren van bewijs van activiteit tegen kanker is RECIST v1.1. Het criterium voor het beheer van patiëntenzorg en stopzetting van behandeling is irRECIST.

* Deel B: Het primaire criterium voor het definiëren van bewijs van activiteit tegen kanker is pathologische respons, op basis van centrale beoordeling van tumormonster uit chirurgische resectie. De criteria voor het beheer van patiëntenzorg en stopzetting van behandeling zijn radiografische responsbeoordeling (voorafgaand aan operatie), lokale pathologische beoordeling van chirurgisch monster na operatie of terugval van de ziekte. De tumorrespons, gedefinieerd door RECIST v1.1, zal voorafgaand aan chirurgische resectie worden beoordeeld; de respons zal echter niet worden bevestigd, omdat de tumorbeoordeling wordt gevolgd door chirurgische resectie.

Secundaire uitkomstmaten

Farmacokinetiek: Concentratie-versus-tijdgegevens worden in tabelvorm en grafisch voorgesteld per persoon en gemiddelde totale en intacte CX-072-waarden in serum. De maximale waargenomen plasmaconcentratie (C_{max}) en minimale waargenomen plasmaconcentratie (C_{min}) zullen in tabelvorm individueel en

samengevat worden voorgesteld aan de hand van beschrijvende statistiek (bijv. gemiddelde, standaarddeviatie en variatiecoëfficiënt). Ipilimumab Cmax en Cmin zullen worden samengevat aan de hand van beschrijvende statistiek. Analyse van de gegevens voor PK in de populatie (POPPK) kan worden uitgevoerd op grond van de gegevens; resultaten van de analyse worden apart gerapporteerd.

Immunogeniciteit: Er worden serummonsters afgenomen ter beoordeling van de immunogeniciteit van CX-072 en ipilimumab. Alle monsters zullen eerst worden gescreend op ADA*s. Als het monster ADA positief blijkt in het screeningassay, zal er een bevestigende test worden uitgevoerd. Bevestigde positieve monsters worden beoordeeld met een titerassay en kunnen verder worden gekarakteriseerd op aanwezigheid van neutraliserend of domeinspecifiek ADA.

Verkennde biomarkers: De verkennende onderzoeken bevatten de beoordeling van de aanwezigheid van PD-L1, tumormutatielast (TMB), repertoire van T-cel-receptor (TCR) en circulerende verkennende biomarkers, inclusief maar niet beperkt tot PD-L1.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

CX-072 is een Probody* therapeuticum, gericht tegen een eiwit genaamd geprogrammeerde celdood-ligand 1 (PD-L1). PD-L1 is aanwezig in cellen van het immuunsysteem, op gezonde cellen van het lichaam en kan zich ook bevinden op celwanden van tumorcellen. Met dit eiwit kan de tumorcel zichzelf beschermen tegen aanvallen door het immuunsysteem.

CX-072 is zodanig ontwikkeld dat PD-L1 na activatie door een enzym wordt geblokkeerd. Er wordt aangenomen dat dit enzym alleen aanwezig is in tumorcellen. Het doel is het op deze manier voorkomen van activatie van probody in gezond weefsel.

CX-072 is nog niet geregistreerd en niet door het Europees Geneesmiddelenbureau

(EMA) of de Nederlandse regelgevende instanties goedgekeurd. De mogelijkheid bestaat dat het onderzoeksmiddel nooit zal worden goedgekeurd. CX-072 is dus een onderzoeksmiddel dat nog niet door artsen buiten onderzoeken kan worden voorgeschreven.

Doel van het onderzoek

Deel A:

* Het verkrijgen van bewijs van de werking tegen de tumor van CX-072 in combinatie met ipilimumab bij proefpersonen met solide tumoren op basis van de objectieve respons, gedefinieerd door de responseevaluatiecriteriën voor solide tumoren (RECIST) v1.1

Deel B:

* Het verkrijgen van bewijs van de werking tegen de tumor van CX-072 in combinatie met ipilimumab bij proefpersonen met solide tumoren op basis van pathologische respons na neoadjuvante toediening van combinatiebehandeling

Onderzoeksopzet

OPZET EN DUUR VAN HET ONDERZOEK

Dit is een wereldwijd, open-label fase 2-onderzoek in meerdere centra met meerdere cohorten en parallelle cohorten, naar Probody therapeutische CX-072 voor PD-L1 in combinatie met ipilimumab, ontwikkeld voor het beoordelen van het effect tegen de tumor van de combinatiebehandeling en het karakteriseren van de veiligheid, verdraagbaarheid, PK, immunogeniciteit en biomarkers van de combinatietherapie bij patiënten met solide tumoren.

Deze module bestaat uit 2 delen en 4 cohorten:

* Deel A:

o cohort A1: Proefpersonen met histologisch of cytologisch bevestigd melanoom in stadium III (niet-resecteerbaar) of stadium IV, die geen eerdere behandeling voor niet-resecteerbaar of gemetastaseerd melanoom hebben ondergaan

o cohort A2: Proefpersonen met histologisch of cytologisch bevestigd melanoom in stadium III (niet-resecteerbaar) of stadium IV, die ziekteprogressie of terugval hebben ervaren na monotherapie met een PD-1/PD-L1-immuuncheckpointremmer

o cohort A3: Proefpersonen met histologisch of cytologisch bevestigd, gevorderd/niet-resecteerbaar of gemetastaseerd transitioneel celcarcinoom van het urotheel, die ziekteprogressie hebben ervaren tijdens of na platinabevattende behandeling

* Deel B:

o cohort B1: Proefpersonen met histologisch bevestigd, resecteerbaar melanoom in stadium III met voelbare ziekte die geschikt is voor curatieve chirurgie

Onderzoeksproduct en/of interventie

DOSERINGSVORMEN EN TOEDIENINGSWIJZE > Deel A: o Combinatiebehandeling (intraveneus

[IV]): 800 mg CX-072 + 3 mg/kg ipilimumab, om de 3 weken (q3w) o Monotherapie (IV): 800 mg CX-072, q2w > Deel B: o Combinatiebehandeling (IV): 800 mg CX-072 + 1 mg/kg ipilimumab, q3w o Monotherapie (IV): 800 mg CX-072, q2w

Inschatting van belasting en risico

Doorgaans zal de patiënt slechts eenmaal per twee maanden de arts bezoeken voor follow-up van de ziekte. De onderzoeksbezoeken zullen vervangend en aanvullend zijn ten opzichte van deze reguliere bezoeken.

Nadelen van deelname aan het onderzoek zijn eventueel

- * mogelijke bijwerkingen/complicaties van het onderzoeksmiddel;
- * mogelijke bijwerkingen/ongemakken van de beoordelingen in het onderzoek.

Deelname aan het onderzoek betekent ook:

- * extra benodigde tijd;
- * extra of langere ziekenhuisverblijven;
- * extra testen;
- * instructies die u moet opvolgen.

Er zal meer bloed worden afgenomen, u ondervindt meer straling.

U wordt ook getest op HIV en hepatitis B/C.

Contactpersonen

Publiek

CytomX Therapeutics, Inc.,

Oyster point Boulevard, Suite 400 151
San Francisco CA 94080-1913
US

Wetenschappelijk

CytomX Therapeutics, Inc.,

Oyster point Boulevard, Suite 400 151
San Francisco CA 94080-1913
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. Ten minste 18 jaar oud
2. Meetbare ziekte, gedefinieerd door RECIST v1.1
3. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) prestatiestatus * 1
4. Akkoord gaan met het afstaan van tumorweefsel en bloedmonsters voor biomarkerbeoordeling
 - * Deel A: Moet akkoord gaan met het verplicht afstaan van gearhiveerd tumorweefsel (in formaline gefixeerd, in paraffine ingebed tumorweefsel of ongekleurde slides) of moet een nieuwe tumorbiopsie ondergaan
 - * Deel B: Moet akkoord gaan met het afstaan van tumorweefsel uit het eerste diagnostische biopt en prospectief akkoord gaan met het afstaan van tumorweefsel dat verkregen werd tijdens de operatie in het onderzoek, voor pathologische analyse en biomarkerbeoordeling
5. Proefpersonen met behandelde uitzaaiingen in de hersenen komen in aanmerking als de uitzaaiingen in de hersenen stabiel zijn (geen met magnetische resonantie [MRI] aangetoonde progressie gedurende ten minste 8 weken na afronding van de behandeling en in de 28 dagen voorafgaand aan de eerste dosis onderzoeksmiddel) en de proefpersoon geen bestralingstherapie of steroïden nodig heeft. Actieve screening op uitzaaiingen in de hersenen (bijv. computertomografie [CT] of MRI van de hersenen) is niet vereist
6. De laboratoriumwaarden bij de screening moeten voldoen aan alle volgende criteria:
 - * Witte bloedcellen $> 2000/\mu\text{l}$ of $2,0 \times 10$ tot de macht 9/l
 - * Neutrofielen $* 1500/\mu\text{l}$ of $1,5 \times 10$ tot de macht 9/l
 - * Bloedplaatjes $* 100 \times 10$ tot de macht 3/ μl of 100×10 tot de macht 9/l
 - * Hemoglobine $* 9,0 \text{ g/dl}$ (kan transfusie hebben ondergaan) of $90,0 \text{ g/l}$
 - * Creatinine $* 2 \text{ mg/dl}$ of $176,8 \mu\text{mol/l}$ OF gemeten of berekende creatinineklaring (glomerulaire filtratiesnelheid kan ook worden gebruikt in plaats van creatinine of creatinineklaring) $> 50 \text{ ml/min}$
 - * ASAT en ALAT $* 2,5 \times$ bovenlimiet van de normaalwaarde (ULN)
 - * Totaal bilirubine binnen ULN (m.u.v. gediagnosticeerd met gilbertsyndroom; die proefpersonen dienen een totaal bilirubine $< 3,0 \text{ mg/dl}$ of $51,3 \mu\text{mol/l}$ te

hebben)

* Amylase en lipase * 1,5 x ULN

* Internationaal genormaliseerde verhouding (INR) en geactiveerde partiële tromboplastinetijd (aPTT) * 1,5 x ULN (tenzij proefpersoon therapeutische antistollingsmiddelen gebruikt; INR en aPTT moeten op dat moment in het beoogde therapeutische antistollingsbereik zijn)

* Serumalbumine * 2,5 g/dl

7. Vruchtbare vrouwen en niet-steriele mannen moeten gedurende het onderzoek en in de 6 maanden na de laatste dosis onderzoeksmiddel akkoord gaan met het hanteren van zeer effectieve anticonceptiemethoden (zoals beschreven in bijlage C)

8. In staat en bereid zijn om een schriftelijk informatie- en toestemmingsformulier te ondertekenen en de onderzoeksplanning en verboden na te leven

Zie de aanvullende cohortspecifieke inclusiecriteria in paragraaf 4.2, 4.3, 4.4 en 4.5 van het protocol.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Behandeling met cytotoxische chemotherapie, biologische middelen, straling, immunotherapie of enig onderzoeksmiddel in de 28 dagen voorafgaand aan de eerste dosis onderzoeksmiddel. Dit interval kan worden verminderd tot 2 weken bij proefpersonen die enkel bestralingstherapie van bot ondergaan of bij proefpersonen van wie de meest recente eerdere behandeling een aparte kleinmoleculaire kinaseremmer was met een halfwaardetijd van 3 dagen of minder.

* Voor cohort A2: Eerdere aparte toediening van antilichaam tegen PD-1/PD-L1 is niet uitgesloten binnen 28 dagen voorafgaand aan de eerste dosis onderzoeksmiddel. De tijdsduur tussen de laatste dosis van de eerdere PD-1/PD-L1-remmer en de eerste dosis onderzoeksmiddel dient ten minste even lang te zijn als het tijdsinterval van het eerdere PD

1-/PD-L1-toedieningsschema (bijv. als toediening van eerdere PD-1/PD-L1 om de 14 dagen plaatsvond, moet de laatste dosis ten minste 14 dagen voorafgaand aan de eerste dosis onderzoeksmiddel hebben plaatsgevonden)

2. Eerdere behandeling met een regime met chimerische antigeenreceptor T-cellen

3. Voorgeschiedenis van actieve auto-immuunziekte(n), inclusief maar niet beperkt tot inflammatoire darmziekten, reumatoïde artritis, auto-immune thyreoïditis, auto-immune hepatitis, systemische sclerose, systemische lupus erythematoses, auto-immune vasculitis, auto-immune neuropathieën, insulineafhankelijke diabetes mellitus type 1

4. Voorgeschiedenis van myocarditis, ongeacht de oorzaak

5. Voorgeschiedenis van intolerantie voor een behandeling met een checkpointremmer, gedefinieerd als nood tot stopzetting van behandeling vanwege een irAE

6. Voorgeschiedenis van toxische epidermale necrolyse of stevens-johnsonsyndroom

7. Voorgeschiedenis van enig syndroom of enige medische aandoening waarvoor behandeling met systemische steroïden (dagelijks * 10 mg prednison of equivalent) of immunosuppressiva nodig was. Proefpersonen die korte steroïdregimes benodigden (bijv. als profylaxe voor IV-contrast of voor behandeling van een allergische reactie), kunnen echter in aanmerking komen na goedkeuring van de sponsor. Geïnhaleerde of topische steroïden zijn toegestaan.
8. Baselinegecorrigeerd QT-interval (QTc) > 470 ms. Als een proefpersoon start met (een) QTc-verlengend(e) geneesmiddel(en), dient een reeks elektrocardiogrammen (ecg*s) te worden verkregen om de baseline-QTc opnieuw te definiëren.
9. Onopgeloste acute toxiciteit van graad * 1 volgens CTCAE v5.0 (of baseline, de hoogste waarde) uit eerdere behandeling tegen kanker. Haaruitval en andere non-acute toxiciteiten zijn aanvaardbaar. Hormoontekort als gevolg van eerdere antikankertherapie die bij suppletie als stabiel wordt beschouwd of waarvoor geen suppletie vereist is, is toegestaan.
10. Voorgeschiedenis van ernstige allergische of anafylactische reacties op behandeling met humaan mAb of bekende overgevoeligheid voor een Probody-therapeuticum
11. Proefpersonen met humaan immunodeficiëntievirus, verworven immuundeficiëntiesyndroom of een verwante ziekte
12. Proefpersonen met acute of chronische hepatitis B of C
13. Voorgeschiedenis van allogene weefsel-/solideorgaantransplantatie, stamceltransplantatie of beenmergtransplantatie
14. Grote operatie (bijv. met benodigde algemene verdoving) in de 4 weken voorafgaand aan de eerste dosis onderzoeksmiddel (en bevestigd als volledig genezen) of kleine operatie (bijv. zonder betrokkenheid van borst, buik of intracraniale structuren) of gamma knife-behandeling (met toereikende genezing) in de 14 dagen voorafgaand aan de eerste dosis onderzoeksmiddel (met uitzondering van biopsieën met lokale/topische anesthesie) als volledige genezing bevestigd is
15. Voorgeschiedenis van actieve maligniteit die geen verband houdt met de kanker en behandeld is in voorafgaande 2 jaar, met uitzondering van gelokaliseerde kankers die als genezen worden beschouwd en naar het oordeel van de onderzoeker een laag risico op terugkeer kennen. Deze uitzonderingen zijn inclusief maar niet beperkt tot basaal- of plaveiselcelcarcinoom, oppervlakkige blaaskanker en carcinoom in situ van de prostaat, baarmoederhals of borst.
16. Ontvangst van een levend vaccin in de 30 dagen voorafgaand aan de eerste dosis onderzoeksmiddel. Voorbeelden van levende vaccins zijn inclusief maar niet beperkt tot: mazelen, de bof, rode hond, waterpokken/zoster, gele koorts, hondsdoelheid, Bacillus Calmette-Guérin en tyfusvaccin.
17. Tussentijdse ziekte, inclusief maar niet beperkt tot:
 - * Actieve ernstige aortastenose
 - * Myocardinfarct of beroerte in de 24 weken voorafgaand aan de eerste dosis onderzoeksmiddel
 - * Alle van de volgende in de 12 weken voorafgaand aan de eerste dosis onderzoeksmiddel: symptomatisch congestief hartfalen (d.w.z. III of IV volgens New York Heart Association), instabiele angina pectoris of klinisch

significante en ongecontroleerde hartritmestoornis

* Niet-helende wond of zweer in de 4 weken voorafgaand aan dag 1 van cyclus 1

* Actieve infectie met benodigde systemische antivirale behandeling, antibiotica of antischimmelbehandeling in de 5 dagen voorafgaand aan de eerste dosis onderzoeksmiddel

18. Pleurale of pericardeffusie of ascites met * 1 benodigde spoeling per maand

19. Voorgeschiedenis van multipel myeloom

20. Vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven

Zie de aanvullende cohortspecifieke exclusiecriteria in paragraaf 4.7 en 4.8 van het protocol

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	25-09-2019
Aantal proefpersonen:	15
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	CX-072
Generieke naam:	CX-072
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Yervoy
Generieke naam:	ipilimumab

Registratie:

Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 15-08-2019

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 18-09-2019

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 04-11-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 18-11-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 21-02-2020

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 11-03-2020

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

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	EUCTR2019-000999-42-NL
Ander register	NA
CCMO	NL70737.056.19