

Een verkennend door tumorbiopsie aangestuurd onderzoek om inzicht te krijgen in de relatie tussen biomarkers en indicatoren van klinische respons bij patiënten met een niet-reseceerbaar melanoom stadium III/IV die naïef zijn voor een immuunmodulerende behandeling en REGN2810 (anti-PD-1) krijgen

Gepubliceerd: 21-11-2016 Laatste bijgewerkt: 15-04-2024

De primaire doelstelling van het verkennende onderzoek is de typen en dynamiek karakteriseren van veranderingen in de micro-omgeving van de tumor die optreden na blokkade van PD-1 (programmed-death-1)-receptoren met REGN2810 en om de relatie van die...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON49259

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Regeneron R2810-ONC-1606
(0456/0086)

Aandoening

- Overige aandoening
- Diverse en niet plaatsgespecificeerde neoplasmata, benigne
- Huidneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

operatief niet verwijderbare melanoom; huidkanker

Aandoening

melanoma

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Regeneron Pharmaceuticals, Inc.

Overige ondersteuning: Regeneron Pharmaceuticals;Inc.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Fase 1b, Melanoom stadium III/IV, REGN2810

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De correlatie tussen veranderingen in de micro-omgeving van de tumor en de verandering in tumorgrootte na behandeling met REGN2810 versus baseline.

De veranderingen in de micro-omgeving van de tumor die worden gecorreleerd met de verandering in de tumorgrootte kunnen onder andere zijn:

* Veranderingen in het aantal immuuncellen in de micro-omgeving van de tumor:

o Veranderingen in het aantal tumorinfiltrerende lymfocyten (TIL's),

vooral CD8+ T-cellen, CD4+ T-cellen, Treg's en myeloïde cellen

o Veranderingen in de vertegenwoordiging van de celtypen in het

immuuncelinfiltraat (genormaliseerd ten opzichte van het totale aantal TIL's)

* X-voudige verandering in genexpressie van de tumor, vooral de 10 genen die differentieel het meest zijn beïnvloed bij responders in vergelijking met non-responders (veranderingen in de expressie van andere belangwekkende genen worden mogelijk geëvalueerd als onderdeel van de verkennende analyses)

* Veranderingen in de expressie van positieve en negatieve immuuncheckpointmodulatoren, vooral LAG3, TIM3 en GITR (andere belangwekkende moleculen worden mogelijk geëvalueerd als onderdeel van de verkennende analyses):

o Veranderingen in het totale niveau van expressie (bepaald met RNASeq) en in situ expressie (bepaald met RNAScope)

* Veranderingen in het aantal cellen dat belangwekkende moleculen tot expressie brengt.

Secundaire uitkomstmaten

* Correlatie tussen kenmerken van de tumor bij de baseline en de verandering in tumorgrootte na behandeling met REGN2810.

o Genexpressie van de tumor zoals bepaald met RNASeq van de tumor

o Mutatiebelasting van de tumor zoals bepaald met DNA-sequencing van het gehele exoom en vergelijking tussen somatisch en kiembaan-DNA

* Ongewenste voorvallen (AE's) bij patiënten behandeld met REGN2810.

* Concentraties van REGN2810 in serum en anti-REGN2810-antilichaamniveaus

* De totale respons (ORR) en progressievrije overleving (PFS) van patiënten behandeld met REGN2810.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Dit is een verkennend onderzoek met een beperkte steekproefgrootte. De analyse in dit onderzoek zal beschrijvend zijn en hypothese-genererend. De primaire hypothesen die in het onderzoek worden verkend, zijn:

- * Er zijn veranderingen in de micro-omgeving van de tumor die optreden na blokkade van PD-1 met REGN2810.
- * Er is een correlatie tussen de veranderingen in de micro-omgeving van de tumor die optreden na blokkade van PD-1 met REGN2810 en de klinische respons zoals gedefinieerd door veranderingen in de tumorgrootte.

Een vaste steekproefgrootte van 30 patiënten werd aanvankelijk gekozen op basis van klinische en haalbaarheidsoverwegingen. (Om een betere representatie te verkrijgen van patiënten met niet-acrotisch cutane subtype van melanoom in deze studie, zal de totale steekproefgrootte worden verhoogd tot 50 patiënten). De precisie van de correlatie tussen veranderingen in de micro-omgeving van de tumor en veranderingen in de tumorgrootte worden geschat met de Z-transformatie van FISHER. De primaire analyseset bestaat uit alle patiënten die de screening hebben doorlopen en geschikt worden geacht voor dit onderzoek. Geschikte patiënten worden gedefinieerd als patiënten met een evaluatie van de tumor bij de screening en ten minste één evaluatie van de tumor na de baseline. Daarnaast moeten de patiënten biomarkergegevens hebben die voldoen aan de criteria voor kwaliteitscontrole bij de baseline en ten minste één evaluatie na behandeling. Voor continue variabelen omvatten de beschrijvende statistieken de volgende informatie: het aantal patiënten dat is opgenomen in de berekening (n), gemiddelde, mediaan, standaarddeviatie, minimum en maximum. Voor categorale of ordinale gegevens worden de frequenties en percentages weergegeven voor elke categorie. In het algemeen worden de biomarkergegevens getransformeerd voordat ze worden gecorreleerd met de x-voudige verandering van de baseline tot de klinische eindpunten.

De secundaire eindpunten worden geanalyseerd met vergelijkbare methoden als beschreven in de analyse van het primaire eindpunt.

De kenmerken bij de baseline en de ongewenste voorvallen worden samengevat met beschrijvende statistieken.

Vanwege de verkennende aard van het onderzoek, de onzekerheid betreffende de meetbaarheid en de variabiliteit van de biomarkervariabelen en omdat er geen formele hypothese wordt getest, is er geen correctie voor multipliciteit van toepassing op dit onderzoek.

Doel van het onderzoek

De primaire doelstelling van het verkennende onderzoek is de typen en dynamiek karakteriseren van veranderingen in de micro-omgeving van de tumor die optreden na blokkade van PD-1 (programmed-death-1)-receptoren met REGN2810 en om de relatie van die veranderingen met de klinische respons zoals gedefinieerd door veranderingen in de tumorgrootte te beoordelen.

Specifieke technieken zijn onder andere:

- * Veranderingen in immuuncelinfiltraten (gemeten met RNASeq, RNAScope in situ hybridisatie en/of immunohistochemie (IHC), zo nodig en indien beschikbaar) om het aantal, de verhoudingen van subsets en de geografische spreiding van CD8+ T-cellen en andere immuuncellen (bijvoorbeeld CD4+ T-cellen, B-cellen, NK-cellen, van beenmerg afgeleide suppressorcellen, enz.) te bepalen.
- * Veranderingen in de expressie van positieve en negatieve immuuncheckpointmodulatoren (zoals bepaald met RNASeq, in situ genexpressie met RNAScope, in situ hybridisatie en/of eiwitniveaus met IHC, zo nodig en indien beschikbaar) van LAG3, TIM3, GITR en andere belangwekkende moleculen.

De secundaire doelstellingen van het verkennende onderzoek zijn:

- * De correlatie tussen de kenmerken van de tumor bij de baseline en de veranderingen in tumorgrootte beoordelen na behandeling met REGN2810.
- * De veiligheid en verdraagbaarheid van REGN2810 beoordelen.
- * De geneesmiddelconcentraties tijdens de behandeling meten.
- * De immunogeniteit van REGN2810 beoordelen.
- * De totale respons (ORR) en progressievrije overleving (PFS) van melanoompatiënten behandeld met REGN2810 beoordelen.

Voor de aanvullende verkennende doelstellingen zie het protocol.

Onderzoeksopzet

Dit is een multicenter, door biomarkers aangestuurd onderzoek met één groep waarin de relatie tussen tumor- en immuungerelateerde biomarkers en klinische respons wordt geëvalueerd bij patiënten met een niet-reseceerbaar melanoom stadium III/IV die naïef zijn voor een immuunmodulerende behandeling en REGN2810 (anti-PD-1) krijgen.

Na een screeningperiode van maximaal 28 dagen worden de patiënten behandeld met REGN2810 elke 2 weken met in totaal 24 doses (in 48 weken).

Iedere patiënt krijgt 3 mg/kg REGN2810 als infuus gedurende 30 minuten. De tumor wordt om de 8 weken beoordeeld met beeldvorming. Uitgebreide veiligheidsevaluaties worden uitgevoerd om de 8 weken; standaard veiligheidsevaluaties vinden plaats tijdens elk bezoek waarbij REGN2810 wordt toegediend.

Een patiënt krijgt de behandeling tot de behandelperiode van 48 weken is afgelopen, of tot ziekteprogressie, onaanvaardbare toxiciteit, intrekking van de toestemming of bevestigde volledige respons (CR). Patiënten met een bevestigde CR na minimaal 24 weken behandeling mogen de behandeling desgewenst beëindigen.

Patiënten met een enkele tumorbeoordeling van ziekte progressie (PD) (zonder voorafgaande gedeeltelijke respons [PR] / CR) kunnen doorgaan met de behandeling met het experimentele behandeling tot de volgende tumorbeoordeling, op discretie van de onderzoeker, gebaseerd op de klinische toestand van de patiënt. Patiënten met bevestigde en toegenomen ziekteprogressie gemeten aan de criteria van Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) (2 radiologische evaluaties van PD ten minste 4 weken uit elkaar), of patiënten die snel achteruitgaan en / of het ervaren van significante klinische achteruitgang of toxiciteit van het onderzoeksmiddel, dienen te stoppen.

Patiënten die de onderzoeksbehandeling beëindigen worden ongeveer om de 3 maanden gevolgd voor de overleving tot ze overlijden, niet langer beschikbaar zijn voor follow-up of tot het onderzoek wordt beëindigd door de sponsor.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Iedere patiënt krijgt 3 mg/kg REGN2810 als infuus gedurende 30 minuten. Maximaal 24 doses.

Inschatting van belasting en risico

De opkomende veiligheidsprofiel van REGN2810 komt overeen met die in de klinische literatuur voor andere antilichamen gericht tegen PD-1.

In de dosis-escalatie cohort van R2810-ONC-1423 studie, REGN2810 werd goed verdragen; geen DLT's werden gemeld bij de toediening aan patiënten met gevorderde solide tumoren bij doses van 1,3 of 10 mg / kg hetzij als monotherapie of in combinatie met gehypofractioneerde bestraling en / of cyclofosfamide. In deze zwaar voorbehandelde fase 1 in de populatie van patiënten met solide tumoren, waaronder tumortypen bekend om slecht te reageren

op PD-1 / PD-L1 blokkade, een totale respons van 18,3% geeft aan dat REGN2810 is een klinisch actief inhibitor van de PD -1 route. In studie R1979-ONC-1504, de nieuwe gegevens geven aan dat REGN2810 wordt goed verdragen door patiënten met een lymfoom.

Het baat-risicoprofiel blijft positief in zowel solide tumoren en lymfomen, ondersteund door een verdere studie van REGN2810.

Contactpersonen

Publiek

Regeneron Pharmaceuticals, Inc.

Old Saw Mill River Road 777
Tarrytown NY 10591
US

Wetenschappelijk

Regeneron Pharmaceuticals, Inc.

Old Saw Mill River Road 777
Tarrytown NY 10591
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)

Een patiënt moet voldoen aan de volgende criteria om in aanmerking te komen voor inclusie in het onderzoek: 1. Histologisch bevestigde diagnose van melanoom stadium III (niet-reseceerbaar) of stadium IV (cutaan; non-acral lentiginous) met ten minste 1 laesie die meetbaar is overeenkomstig de criteria van RECIST 1.1 en die toegankelijk is voor biopsieën. , Als een eerder bestraalde laesie zal worden gevolgd als doellaesie, moet progressie zijn bevestigd na radiotherapie. Eerder bestraalde laesies kunnen worden gevolgd als niet-doellaesies als er ten minste 1 andere meetbare doellaesie is. , 2. ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)-performancestatus (PS) van 0 of 1 (definitie van ECOG PS 1: Beperkt in lichamelijk inspannende activiteiten, maar ambulant en in staat licht of zittend werk uit te voeren, bv. licht huishoudelijk werk, kantoorwerk; Bijlage 4)., 3. * 18 jaar oud, 4. Leverfunctie: a. Totale bilirubine * 1,5 x de bovengrens van normaal (ULN; bij levermetastasen * 3 x ULN). Patiënten met de ziekte van Gilbert en totale bilirubine maximaal 3 x ULN komen mogelijk in aanmerking, na overleg met en goedkeuring door de medische toezichthouder. b. Transaminasen * 3 x ULN (of * 5,0 x ULN, bij levermetastasen) c. Alkalische fosfatase (AF) * 2,5 x ULN (of * 5,0 x ULN bij lever- of botmetastasen), 5. Nierfunctie: Serumcreatinine * 1,5 x ULN of geschatte creatinineklaring (CrCl) > 50 ml/min/1.73m², 6. Beenmergfunctie: a. Hemoglobine * 9,0 g/dl b. Absoluut aantal neutrofielen (ANC) * 1,5 x 10⁹/l c. Aantal bloedplaatjes * 75 x 10⁹/l, 7. Bereid en in staat bezoeken aan het ziekenhuis af te leggen en onderzoeksprocedures te ondergaan, 8. Ondertekende geïnformeerde toestemming geven, 9. In staat vragenlijsten in het kader van het onderzoek te begrijpen en in te vullen, 10. Levensverwachting > 12 weken

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Een patiënt die voldoet aan een van de volgende criteria wordt uitgesloten van het onderzoek: 1. Huidig of recent (binnen 5 jaar) bewijs van een belangrijke auto-immuunziekte die moet/moest worden behandeld met systemische immunosuppressiva, wat een risico op immuungerelateerde ongewenste voorvallen kan inhouden. , 2. Eerdere behandeling met een middel dat de PD-1/PD-L1-route blokkeert., 3. Eerdere behandeling met andere immuunmodulerende antikankermiddelen. , 4. Onbehandelde of actieve hersenmetastasen of compressie van het ruggenmerg. , 5. Immunosuppressieve doses corticosteroïden., 6. Positief testresultaat voor humaan immunodeficiëntievirus (HIV)., 7. Ongecontroleerde chronische hepatitis B-virus of hepatitis C-virus., 8. Voorgeschiedenis van pneumonitis binnen de afgelopen 5 jaar., 9. Graad 3 of

4 hypercalciëmie ten tijde van de inschrijving., 10. Een andere systematische antikankerbehandeling, experimenteel of zorgstandaard, binnen 30 dagen vóór de eerste toediening van REGN2810 of gepland om te geven tijdens de onderzoeksperiode (patiënten die bisfosfonaten of denosumab krijgen, worden niet uitgesloten)., 11. Voorgeschiedenis van gedocumenteerde allergische reacties of acute overgevoeligheidsreactie toegeschreven aan antilichaambehandelingen., 12. Bekende allergie voor doxycycline of tetracycline , 13. Andere gelijktijdige maligniteit dan melanoom en/of voorgeschiedenis van andere maligniteit dan melanoom binnen 3 jaar vóór geplande eerste dosis REGN2810, met uitzondering van tumoren met een verwaarloosbaar risico op metastase of overlijden, zoals een adequaat behandeld basaalcelcarcinoom (BCC) van de huid, carcinoma in situ van de baarmoederhals, ductaal carcinoma in situ van de borst of voorgeschiedenis van adenocarcinoom van de prostaat behandeld met curatieve opzet ten minste 3 jaar vóór inschrijving en met een niet-detecteerbaar PSA gedurende ten minste 3 jaar vóór inschrijving. Patiënten met hematologische maligne aandoeningen (bv. chronische lymfatische leukemie, CLL) worden uitgesloten., 14. Acute of chronische psychiatrische problemen die, naar de mening van de onderzoeker, de patiënt ongeschikt maken voor deelname., 15. Patiënten met een voorgeschiedenis van transplantatie van een solide orgaan (patiënten met eerdere corneatransplantatie(s) kunnen worden opgenomen na bespreking met en goedkeuring door de medische toezichthouder)., 16. Een medische comorbiditeit, klinisch laboratorium bevinding, of gelijktijdige medicatie die, naar het oordeel van de investigator, de patient ongeschikt maakt voor tumor bipten vanwege grote veiligheidsrisico's , 17. Een medische comorbiditeit, bevinding van een lichamelijk onderzoek, metabole disfunctie of afwijkende klinische laboratoriumwaarde die, naar de mening van de onderzoeker, de patiënt ongeschikt maakt voor deelname aan een klinisch onderzoek vanwege grote veiligheidsrisico's en/of de mogelijkheid dat de interpretatie van de resultaten van het onderzoek wordt verstoord., 18. Niet in staat zijn beoordeling van de respons via radiologische beeldvorming met contrast te ondergaan., 19. Zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven, 20. Seksueel actieve mannen of vrouwen die een kind kunnen krijgen die niet bereid zijn doeltreffende anticonceptie toe te passen vóór de eerste dosis, tijdens het onderzoek en gedurende ten minste 6 maanden na de laatste dosis. , 21. Eerdere behandeling met idelalisib, 22. Stralingstherapie binnen 2 weken voorafgaand aan inclusie en niet hersteld conform baseline door een bijwerking door bestraling, Zie protocol sectie 6.2.2. voor meer gedetailleerde informatie.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 07-03-2018

Aantal proefpersonen: 8

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: Cemiplimab

Generieke naam: SUB179369

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 21-11-2016

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 15-05-2017

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 24-08-2017

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 30-08-2017

Soort: Amendement

Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-11-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-11-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-04-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-05-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-11-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-12-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-03-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-03-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-09-2019
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-10-2019
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	EUCTR2016-002755-16-NL
CCMO	NL59275.091.16