

Fase Ib multicenter open-label dosisescalatie en -expansie platform onderzoek van diverse combinaties van immunotherapie bij volwassenen met tripel-negatieve borstkanker

Gepubliceerd: 14-02-2019 Laatste bijgewerkt: 09-04-2024

Primair: Beoordeling van veiligheid en verdraagbaarheid van elke behandelarm die onderzocht wordt en het vaststellen van de aanbevolen dosis en behandelingsprogramma's voor toekomstige studies Secundair: * Het vaststellen van het farmacokinetisch...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Borstneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd (incl. tepel)
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON49712

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CADPT01A12101C

Aandoening

- Borstneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd (incl. tepel)

Synoniemen aandoening

Triple negatieve borstkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Novartis

Overige ondersteuning: Farmaceutische industrie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: fase 1, immonotherapie, Triple negatieve borstkanker

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het aantal en de ernst van AE*s en SAE*s , inclusief veranderingen in laboratoriumwaarden, vitale functies en ECG*s

Het aantal DLT*s en aard van de DLT gedurende de eerste kuur (alleen dosis escalatie deel)

Verdraagbaarheid: onderbreken van de toediening/inname, dosisreducties en de hoogte van de dosis

Secundaire uitkomstmaten

Serum/plasma concentraties en PK van elk middel in combinatie

Serum/plasma concentraties en PK van elk middel in combinatie

Aanwezigheid en/of concentratie van antilichamen

Best overall response (BOR) en progressie vrije overleving per RECIST 1.1 en iRECIST

Veranderingen vanaf baseline van de farmacodynamische markers in het tumorweefsel

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Uit eerder onderzoek is gebleken dat er een grotere anti-tumor activiteit is wanneer immunotherapie gecombineerd wordt met chemotherapie. De eerste resultaten van een kleine groep patiënten met TNBC die behandeld werd met spartalizumab (PDR001) in combinatie met LAG525 hebben tekenen van effectiviteit laten zien, waarbij gezien werd dat een behandeling van spartalizumab in combinatie met LAG525 effectiever zou kunnen zijn dan een behandeling met alleen een PD-(L)1 remmer bij de behandeling van TNBC. Niettemin reageerden de meeste patiënten niet naar verwachting. Om die reden worden spartalizumab + LAG525 als beginpunt van de behandeling gebruikt worden. Door toevoeging van de andere middelen zoals NIR178, capmatinib, MCS110 of canakinumab, die andere mechanismen in werking zetten, wordt verwacht dat deze het effect van de combinatie LAG525 + spartalizumab kunnen versterken.

Doel van het onderzoek

Primair: Beoordeling van veiligheid en verdraagbaarheid van elke behandelarm die onderzocht wordt en het vaststellen van de aanbevolen dosis en behandelingschema*s voor toekomstige studies

Secundair:

- * Het vaststellen van het farmacokinetisch profiel van ieder middel in onderzoek binnen elke behandelarm.
- * Onderzoeken van immunogeneciteit van monoklonale antilichamen
- * Vaststellen van de voorlopige anti-tumor activiteit en de farmacodynamiek van ieder arm afzonderlijk

Onderzoeksopzet

Een fase 1b, multicenter, open-label studie met verschillende behandelarmen. De studieopzet is aangepast zodat niet-verdraagbare of niet-effectieve combinaties van middelen niet verder onderzocht kunnen worden en nieuwe mogelijke combinaties aan het onderzoek toegevoegd kunnen worden.

De studie bestaat uit een dosis-escalatie deel en een dosis expansie deel.

Dosis-escalatiedeel: een vaste dosering spartalizumab +LAG525 in combinatie met een 3de middel

In elke behandelarm zullen 3 tot 6 proefpersonen met TNBC geïnccludeerd worden tot de maximaal verdraagbare dosis (MTD) bereikt is of een lagere aanbevolen dosis voor de expansie (Recommended Dose for Expansion/RDE).

Er wordt verwacht dat minimaal 15 proefpersonen per behandelarm geïnccludeerd zullen worden.

Het is geen vereiste dat iedere behandelarm na het vaststellen van de MTD of RDE doorgaat met het dosis-expansie deel.

Na het vaststellen van de MTD/RDE van een specifieke behandelarm kan het

dosis-expansie deel voor die arm beginnen overder de veiligheid, verdraagbaarheid, PK/PD en anti-tumoractiviteit te onderzoeken. In het dosis-expansie deel zullen ongeveer 30 proefpersonen per arm geïnccludeerd worden.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Spartalizumab (PDR001) 400mg toegediend intraveneus via infuus 1x per 4 weken LAG525 intraveneus 600mg toegediend intraveneus via infuus 1x per 4 weken Daarnaast per behandlearm wordt een derde middel toegevoegd Arm1: NIR178, orale inname 2x per dag, startdosering 80mg Arm 2: capmatinib, orale inname 2x per dag, startdosering 200mg Arm3: MCS110, 5,0 mg/kg toegediend intraveneus via infuus 1x per 4 weken Arm 4: canakinumab, subcutane injectie 1x per 8 weken, startdosering 600mg

Inschatting van belasting en risico

Risico: Bijwerkingen van Spartalizumab met LAG 525 in combinatie met of 1) NIR178 of 2) capmatinib of 3) MCS110 of 4) canakinumab
En risico's van de onderzoeken zoals bloedafnames, beeldvormende onderzoeken en tumor biopsie

Belasting:

Kuren van 4 weken. Kuur 1: 4 bezoeken, vanaf kuur 2: 2 bezoeken. Duur meestal 1-2 uur, behalve op dagen waarop bloed afgenomen wordt voor farmacokinetiek. Afhankelijk van de toegediende middelen duurt het bezoek dan min 2 tot 9 uur.

Lichamelijk onderzoek, ECG, CT/MRI scans

Bloedonderzoek voor algemeen onderzoek, farmacokinetiek en biomarkers

Zwangerschapstest elke kuur (vrouwen in de vruchtbare periode).

Effectieve anticonceptie zowel mannen als vrouwen.

Tumorbiopsie: 2 keer

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)

ECOG performance status * 1

Patiënten met gevorderde / gemetastaseerde TNBC, met meetbare laesies conform RECIST 1.1

Gedocumenteerde progressieve ziekte of intolerant voor niet meer dan 2 eerdere lijnen chemotherapie voor gevorderde of gemetastaseerde ziekte. Eerdere behandeling met gerichte behandeling of checkpoint inhibitors worden niet gerekend als een behandellijn, tenzij deze in combinatie met chemotherapie gegeven werd.

Patiënten moeten eerder zijn behandeld met een op taxane gebaseerde chemotherapie (hetzij neo-adjuvant of therapeutisch)

Patiënten moeten een tumor hebben die, conform de richtlijnen van de instelling, biopteerbaar zijn.

Patiënten moeten bereid zijn om een tumorbiopsie te ondergaan bij screening en gedurende de behandeling.

Voor meer details zie protocol hoofdstuk 5.1

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Dosis expansie armen: alleen voor de checkpoint inhibitor-naïeve groep: eerdere behandeling met een checkpoint-inhibitor.

Aanwezigheid van metastasen in het centrale zenuwstelsel met symptomen of CNS metastasen die lokale behandeling behoeven zoals radiotherapie en chirurgie of behandeling met een stijgende dosering corticosteroiden binnen 2 weken voor eerste toediening studiemedicatie.

Patiënten met hersenmetastasen die behandeld worden moeten minimaal 4 weken neurologisch stabiel zijn en minimaal 2 weken voor eerste toediening geen behandeling met corticosteroiden krijgen.

Abnormale laboratorium waarden, te weten:

- Kreatinine klaring < 40 mL/min
- Bilirubine totaal $> 1.5 \times$ hoogste waarde van normaal (ULN), behalve bij patiënten met het Gilbert's syndroom dan geldt bilirubine totaal $> 3.0 \times$ ULN of direct bilirubine $> 1.5 \times$ ULN
- Transaminasen (ALT and AST) $> 3 \times$ ULN
- Absolute aantal neutrofielen $< 1.0 \times 10^9/L$
- Thrombocyten $< 75 \times 10^9/L$
- Hemoglobine < 9 g/dL
- Kalium, magnesium, calcium of fosfaat $> \text{CTCAE grade 1}$ ondanks behandeling

Verminderde hartfunctie of een klinisch significante hartziekte

Verhoogde cardiale Troponin-T (cTnT) of cardiale Troponin-I (cTnI) $> \text{graad 1}$

Bekend met een myocarditis of recent gediagnostiseerde myocarditis

Specifiek voor arm met MCS110 of canakinuma:

- Tuberculose test (interferon-gamma release) moet gedaan worden bij patiënten die aan de canakinumab arm zijn toegewezen.
- Patiënten met tuberculose die een systemische antibiotica behandeling vereist

Voor overige exclusie criteria zie protocol hoofdstuk 5.2

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland
Status: Werving gestopt
(Verwachte) startdatum: 24-06-2019
Aantal proefpersonen: 4
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: ---
Generieke naam: ---
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: ---
Generieke naam: spartalizumab
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Ilaris
Generieke naam: canakinumab
Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 14-02-2019
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 17-05-2019
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 05-06-2019
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van

Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 13-06-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 02-07-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 26-07-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 21-08-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 22-08-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 03-09-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 13-09-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 27-09-2019

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	07-10-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	18-10-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	29-10-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	08-04-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	09-04-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	13-05-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	24-06-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-07-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-07-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-08-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-08-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-10-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-10-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-10-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-04-2021
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-04-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-04-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-04-2021
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	ID
EudraCT	EUCTR2018-002244-82-NL
ClinicalTrials.gov	NCT03742349
CCMO	NL68735.031.19