

Een fase 1-, open-label-, dosisverhogings- en uitbreidingsonderzoek naar MEDI1191, intratumoraal toegediend als monotherapie en in combinatie met durvalumab bij proefpersonen met gevorderde solide tumoren.

Titel deelonderzoek: Protocol voor CD8+-beeldvorming deelonderzoek

Gepubliceerd: 01-11-2021 Laatste bijgewerkt: 27-12-2024

Doelstellingen (zijn allemaal verkennend): • Het meten en analyseren van opname cluster van 89Zr-Df-IAB22M2C (CD8+ PET-signaal) bij de baseline en tussen baseline en na de behandeling in tumorlaesies en normale referentieweefsels, waaronder T-...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Diverse en niet plaatsgespecif. neoplasma's, maligne en niet-gespecif.
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON52188

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

D8510C00001 / ICON # 0597/0115

Aandoening

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

Synoniemen aandoening

kanker, subcutane/cutane laesies

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: MedImmune, LLC, a wholly owned subsidiary of AstraZeneca PLC

Overige ondersteuning: the study sponsor as listed in section B7

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: CD8+-beeldvorming deelonderzoek, durvalumab, Kanker, MEDI1191

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Deelonderzoek, biomarkers:

- De hoeveelheid en veranderingen in opname van ⁸⁹Zr-Df-IAB22M2C (CD8+ PET-sigitaal) aan de hand van PET-beeldvorming bij de baseline en na de behandeling in tumorlaesies en normale referentieweefsels, zoals bepaald
- De correlatie tussen opname van ⁸⁹Zr-Df-IAB22M2C (CD8+ PET-sigitaal) zoals bepaald door SUV-kwantitatieve metingen met CD8+ TIL-dichtheid gedefinieerd door IHC-analyse van gebiopteerd tumorweefsel.
- PET-beeldvorming-sigitaalniveau en veranderingen ten opzichte van de baseline tot na de behandeling voor wat betreft niveaus en veranderingen in andere verkennende biomarkers buiten CD8+ IHC (bijv. TMB, NKp46, CD4+, PD-1, PD-L1 IHC, veranderingen in tumortranscriptoom, cytokinen in perifeer bloed en veranderingen in immuuncellen).

- De hoeveelheid en veranderingen in opname van 89Zr-Df-IAB22M2C (CD8+ PET-sigitaal) aan de hand van PET-beeldvorming bij de baseline en na de behandeling met individuele patiëntresponsen (CR, PR, SD en PD, iCR, iPR, iSD en iPD) en veranderingen in laesieniveau.

Secundaire uitkomstmaten

Deelonderzoek, biomarkers:

- De hoeveelheid en veranderingen in opname van 89Zr-Df-IAB22M2C (CD8+ PET-sigitaal) aan de hand van PET-beeldvorming bij de baseline en na de behandeling in tumorlaesies en normale referentieweefsels, zoals bepaald
- De correlatie tussen opname van 89Zr-Df-IAB22M2C (CD8+ PET-sigitaal) zoals bepaald door SUV-kwantitatieve metingen met CD8+ TIL-dichtheid gedefinieerd door IHC-analyse van gebiopteerd tumorweefsel.
- PET-beeldvorming-sigitaalniveau en veranderingen ten opzichte van de baseline tot na de behandeling voor wat betreft niveaus en veranderingen in andere verkennende biomarkers buiten CD8+ IHC (bijv. TMB, NKp46, CD4+, PD-1, PD-L1 IHC, veranderingen in tumortranscriptoom, cytokinen in perifeer bloed en veranderingen in immuuncellen).
- De hoeveelheid en veranderingen in opname van 89Zr-Df-IAB22M2C (CD8+ PET-sigitaal) aan de hand van PET-beeldvorming bij de baseline en na de behandeling met individuele patiëntresponsen (CR, PR, SD en PD, iCR, iPR, iSD en iPD) en veranderingen in laesieniveau.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Tumor-infiltrerende lymfocyten (TIL)-verdichtingen zijn gekoppeld aan de prognose en respons op T-cel checkpointremmertherapie bij meerdere kankertypes (Berghoff et al 2016, Fridman et al 2012, Lee et al 2008, Noshio et al 2010). MEDI1191 is een nieuwe messenger ribonucleïnezuur (mRNA)-gebaseerde therapie ontworpen voor injectie rechtstreeks in tumoren. Het is samengesteld uit een met lipide nanodeeltjes (LNP) geformuleerd mRNA dat codeert voor een gekoppeld monomeer bioactief interleukine (IL)-12p70-eiwit (IL12B-Gly6Ser-IL12A). De mRNA-sequentie is geoptimaliseerd om de stabiliteit en omzetting van mRNA te verbeteren. De mRNA-chemie is ontworpen om de mRNA-omzetting te verbeteren en niet-specifieke immuunactivatie te verminderen (100% uridinevervanging met 1N-methyl-pseudouridine; (Richner et al 2017, Svitkin et al 2017)). Een miR122-bindingsplaats in de 3'UTR remt mRNA-translatie in levercellen bij mRNA-introductie in de lever (Jain et al 2018). De LNP-formulering beschermt het mRNA tegen extracellulaire afbraak door RNA's en bevordert de cellulaire opname en omzetting van mRNA (Sabnis et al 2018). Intratumorale (IT) injectie van MEDI1191 leidt tot lokale productie van bioactief IL-12p70 door tumor- en myeloïde cellen. Lokale IL-12p70-productie in tumoren versterkt aangeboren en adaptieve immuuncelactivatie (natuurlijke killercel-, T-cel- en antigeenpresenterende cel) en interferon-gamma-productie. Dit leidt tot cytotoxische T-celwerving, activatie en tumorcellulysis en versterkte antitumorimmunitet.

De belangrijkste translationele biomarkerprofielen worden meestal vastgesteld met behulp van biopsiemonsters bij de baseline en tijdens de behandeling; bipten zijn echter mogelijk niet altijd haalbaar voor laesies die dieper gepositioneerd zijn. Daarnaast beperkt deze benadering de analyse van het biopsiegebied tot een enkele tumorlaesie; deze is mogelijk niet representatief voor de gehele laesie of voor andere gemetastaseerde foci. Het vermogen om een cluster van differentiatie 8 (CD8+) T-celverdichtingen in vivo te kwantificeren, voor en na toediening van MEDI1191 als monotherapie of in gelijktijdige combinatie met durvalumab, zou van aanzienlijk belang zijn voor klinische omzetting met brede toepassingen in de klinische ontwikkelingsruimte voor kankerimmunotherapie.

Er is een voor het eerst bij mensen onderzoek uitgevoerd met op positronemissietomografie (PET) gebaseerde beeldvorming van CD8+ T-cellen met behulp van een minilichaam (Mb) gericht op het CD8-antigeen, geconjugeerd met desferrioxamine (Df) en radioactief gelabeld met zirconium-89 (89Zr) (89Zr-Df-IAB22M2C) (Pandit-Tkaras et al 2020). PET-beeldvorming met anti-CD8 gelabeld Mb kan informatie opleveren die verder gaat dan de standaard beeldvormingsmodaliteiten van computertomografie (CT), magnetische resonantiebeeldvorming (MRI) en traditionele fluorodeoxyglucose-PET-beeldvorming. PET-beeldvorming van 89Zr-Df-IAB22M2C in vivo kan mogelijk een beeld van het hele lichaam leveren om de distributie van CD8+ T-cellen bij de baseline en door de behandeling geïnduceerde farmacodynamische veranderingen te beoordelen. De benadering kan ook

informatief zijn voor het beoordelen van farmacodynamische veranderingen in andere lymfoïde en niet-lymfoïde weefsels, het onderscheiden van werkelijke progressie van pseudoprogressie tijdens de vroege fasen van de behandeling, en het correleren van CD8+ T-celdistributie met werkzaamheid met behulp van geaccepteerde werkzaamheidsmodaliteiten (CT, MRI, enz.).

Doel van het onderzoek

Doelstellingen (zijn allemaal verkennend):

- Het meten en analyseren van opname cluster van 89Zr-Df-IAB22M2C (CD8+ PET-sigitaal) bij de baseline en tussen baseline en na de behandeling in tumorlaesies en normale referentieweefsels, waaronder T-celrijke weefsels, met behulp van PET-beeldvorming.
- Het correleren van opname van 89Zr-Df-IAB22M2C (CD8+ PET-sigitaal) in gebiopteerde laesie bij de baseline en tussen baseline en na de behandeling met CD8+ TIL-dichtheid zoals beoordeeld door CD8+ IHC.
- Het correleren van opname van 89Zr-Df-IAB22M2C (CD8+ PET-sigitaal) bij de baseline en tussen baseline en na de behandeling met moleculaire en IHC-gebaseerde biomarkers (waaronder, maar niet beperkt tot, TMB, NKp46, CD4+, PD-1 en PD-L1) in de tumor en periferie.
- Het correleren van opname van 89Zr-Df-IAB22M2C (CD8+ PET-sigitaal) bij de baseline en tussen baseline en na de behandeling met RECIST 1.1 en iRECIST klinisch resultaat.

Dit deelonderzoek zal slechts op één locatie in Nederland worden uitgevoerd en zal een apart cohort van ongeveer 14 proefpersonen inschrijven die een licht gewijzigd behandelplan en procedureschema zullen volgen in vergelijking met het hoofdonderzoek.

Er is een aparte analyse van het hoofdonderzoek gepland voor dit deelonderzoek en voor de verzamelde gegevens wordt een afzonderlijk onderzoeksrapport gecreëerd.

Onderzoeksofzet

Voor dit deelonderzoek van protocolonderzoek D8510C00001 wordt een afzonderlijk cohort van ongeveer 14 proefpersonen ingeschreven dat, in vergelijking met het hoofdonderzoek, een licht gewijzigd behandelingsplan en schema van procedures zal volgen. Dit deelonderzoek bestaat uit 2 cohorten en 89Zr-Df-IAB22M2C wordt tweemaal per cohort toegediend. Eenmaal bij de baseline en daarna opnieuw na MEDI1191 monotherapie in groep A, en voor en na gelijktijdige MEDI1191 plus durvalumab in groep B. Het hoofdprotocol moet worden gevolgd voor identificatie van laesies, instructies voor injectie, behandeling van MEDI1191-gerelateerde toxiciteiten, inclusie-/exclusiecriteria, criteria voor terugtrekking uit het onderzoek, behandeling na progressie, beoordeling van werkzaamheid en ziektebeoordeling, bereiding, hantering en opslag van MEDI1191,

biopsieprocedures en het hanteren van biologische monsters. Andere beschrijvingen van procedures en beoordelingen die niet in het deelonderzoek zijn beschreven, zijn te vinden in het hoofdprotocol. De dosis MEDI1191 zal worden gebaseerd op een veilige en farmacodynamische actieve dosis die is geïdentificeerd in deel 1B van het hoofdonderzoek, zoals bepaald door de commissie voor dosisverhoging (zie sectie 3.1.3 van het hoofdprotocol).

Onderzoeksproduct en/of interventie

In dit deelonderzoek wordt de CD8+-verspreiding onderzocht aan de hand van PET-beeldvorming (afbeelding 1). De proefpersonen in dit deelonderzoek volgen een licht gewijzigd behandelingsplan en schema van procedures in vergelijking met het hoofdonderzoek. Zodra een farmacodynamische actieve en veilige dosis is bepaald in deel 1B van het hoofdonderzoek (gelijktijdig IT MEDI1191 met systemisch IV durvalumab bij proefpersonen met oppervlakkige laesies, die zichtbare of voelbare cutane of subcutane laesies kunnen zijn) en door de commissie voor dosisverhoging, zal het CD8+ PET-beeldvormingscohort deelonderzoek worden gestart. 89Zr-Df-IAB22M2C zal tweemaal per cohort worden toegediend; bij de baseline en daarna opnieuw na MEDI1191 monotherapie in groep A, en vóór en na gelijktijdig gebruik van MEDI1191 plus durvalumab in groep B. De verwachte stralingsdosis van 89Zr-Df-IAB22M2C is 37 MBq (1 mCi) bij 1,5 mg API voor dit onderzoek (sectie 2.1 en zie de 89Zr-Df-IAB22M2C investigator's brochure voor dit onderzoek). MEDI1191 wordt IT toegediend op dag 1, dag 22, dag 50 en daarna om de 8 weken (Q8W). Een eerder geïnjecteerde laesie kan opnieuw worden geïnjecteerd als aan alle criteria voor herinjectie wordt voldaan. Bij proefpersonen bij wie de laesies niet langer voldoen aan de criteria voor MEDI1191-injectie of die een volledige respons hebben na ten minste 1 MEDI1191-injectie, kan de dosering van MEDI1191 worden weggelaten. Als er vervolgens een laesie beschikbaar komt voor injectie, kan de toediening van MEDI1191 IT doorgaan bij de volgende geplande toediening (afbeelding 2). Durvalumab wordt op dag 22 via IV toegediend en elke 4 weken (Q4W) herhaald. 89Zr-Df-IAB22M2C-tracer wordt op 2 tijdpunten tijdens het onderzoek toegediend. In dit deelonderzoek zullen ongeveer 14 proefpersonen met maligne melanoom of plaveiselcelhistologie worden behandeld. Raadpleeg het hoofdprotocol voor criteria voor laesieselectie (zie sectie 3.1.5) en toediening van de MEDI1191-behandeling (zie sectie 4.5.1.4). De toewijzing aan de behandelingsgroep wordt bepaald door de hoofdonderzoeker en goedgekeurd door de sponsor. Groep A Proefpersonen in groep A krijgen 37 MBq (1 mCi) 89Zr-Df-IAB22M2C tracerinfusie toegediend op dag -5 ($\pm$ 3 dagen), gevolgd door de 89Zr-Df-IAB22M2C-PET-beeldvorming 24 uur ($\pm$ 3 uur) na infusie van 89Zr-Df-IAB22M2C. Een verplichte baseline laesiebiopsie tijdens de screening, bij voorkeur na PET-beeldvorming op dezelfde dag maar niet later dan 24 uur daarna, is vereist voor de met MEDI1191 geïnjecteerde laesie. Daarnaast, en indien klinisch haalbaar, moet na PET-beeldvorming ook een biopsie van een niet-geïnjecteerde laesie worden genomen bij de baseline. Tijdens de behandeling krijgen proefpersonen in groep A de tweede 89Zr-Df-AB22M2C tracerinfusie op dag 14 ($\pm$ 3 dagen), gevolgd door PET-beeldvorming binnen 24 uur ($\pm$ 3 uur). Een verplichte laesiebiopsie niet later dan 24 uur na de PET-beeldvorming na de behandeling (dag 15) is vereist voor de met MEDI1191 geïnjecteerde laesie. Een biopsie van de niet-geïnjecteerde laesie moet na de behandeling worden genomen na PET-beeldvorming, indien klinisch haalbaar. Groep B Proefpersonen in groep B krijgen 37 MBq (1 mCi) 89Zr-Df-IAB22M2C tracerinfusie toegediend op dag 14 ($\pm$ 3

dagen), gevolgd door PET-beeldvorming binnen 24 uur ($\pm$ 3 uur). Een verplichte laesiebiopsie niet later dan 24 uur na de PET-beeldvorming is vereist voor de met MEDI1191 geïnjecteerde laesie. Daarnaast, en indien klinisch haalbaar, moet na PET-beeldvorming ook een biopsie van een niet-geïnjecteerde laesie worden genomen. De tweede 89Zr-Df-IAB22M2C tracerinfusie vindt plaats tijdens de behandeling op dag 35 ($\pm$ 3 dagen), gevolgd door PET-beeldvorming binnen 24 uur ($\pm$ 3 uur). Een verplichte laesiebiopsie niet later dan 24 uur na de PET-beeldvorming na de behandeling is vereist voor de met MEDI1191 geïnjecteerde laesie. Een biopsie van een niet-geïnjecteerde laesie moet na de behandeling worden genomen na PET-beeldvorming, indien klinisch haalbaar. De timing van de biopsieën tijdens de behandeling kan worden gewijzigd op basis van nieuwe gegevens. De hoofdonderzoeker heeft bij bepaalde proefpersonen de optie om de tracerinfusie, gevolgd door PET-beeldvorming en biopsie, toe te dienen op alle drie tijdpunten (baseline, dag 14 en dag 35), na bespreking en goedkeuring door de sponsor. Groep A en B Beoordeelbare proefpersonen zijn degenen die het onderzoeksproduct en 89Zr-Df-IAB22M2C hebben ontvangen, de twee PET-beeldvormingsbeoordelingen hebben voltooid en de twee gerelateerde biopsieën hebben ondergaan. Voor de doeleinden van dit deelonderzoek worden proefpersonen die vóór de tweede PET-beeldvormingsscan stoppen of die onvoldoende tumormonsters bij de baseline en tijdens de behandeling hebben, beschouwd als niet-beoordeelbaar en ze kunnen worden vervangen, maar ze kunnen wel doorgaan met het deelonderzoek. Proefpersonen die geen dosis MEDI1191 (dag 1 voor groep A) of MEDI1191 en durvalumab (dag 22 voor groep B) kunnen krijgen, worden ook als niet-beoordeelbaar beschouwd en kunnen worden vervangen; ook zij kunnen wel doorgaan met het deelonderzoek.

Inschatting van belasting en risico

Raadpleeg de sectie *Van welke bijwerkingen kunt u last krijgen?* en sectie *Wat zijn de voor- en nadelen als u meedoet aan het onderzoek?* in de *Proefpersoneninformatie voor deelname aan medisch onderzoek* voor een overzicht van de risico's en bijwerkingen.

Zie protocol, paragraaf 2.2 Risico en voordelen

Preklinische gegevens, zowel in vivo als in vitro (zie de 89Zr-Df-IAB22M2C investigator's brochure) hebben aangetoond dat 89Zr-Df-IAB22M2C geen meetbaar effect had op proliferatie, T-celactivatie of cytokineafgifte. Mogelijke risico's van 89Zr-Df-IAB22M2C zijn reacties op de plaats van het infuus van roodheid, jeuk en pijn, allergische reactie (waaronder anafylaxie), nierfalen, leverfalen, artritis en/of hypotensie. Het inbrengen van IV-katheters voor infusies en bloedafnames kan lichte pijn, blauwe plekken en/of infectie op de infusieplaats veroorzaken. De in het hoofdprotocol toegepaste praktijken voor veiligheidsmonitoring (zie sectie 3.1.7 en 5.3) moeten worden gevolgd als leidraad voor de veiligheid van proefpersonen voor dit deelonderzoek. Het vermogen om CD8+ T-celverdichtingen in vivo te kwantificeren, voor en na toediening van MEDI1191 als monotherapie of in combinatie met durvalumab, zou aanzienlijk voordeel bieden voor klinische omzetting met brede toepassingen in de klinische ontwikkelingsruimte voor kankerimmunotherapie.

Contactpersonen

Publiek

MedImmune, LLC, a wholly owned subsidiary of AstraZeneca PLC

One MedImmune Way --
Gaithersburg, Maryland 20878
US

Wetenschappelijk

MedImmune, LLC, a wholly owned subsidiary of AstraZeneca PLC

One MedImmune Way --
Gaithersburg, Maryland 20878
US

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Let op dat door het verwijderen van inclusie-/exclusiecriteria die niet relevant zijn voor het protocol dat in Nederland wordt uitgevoerd, de getallen afwijken van die in het hoofdprotocol.

Proefpersonen moeten aan alle volgende criteria voldoen:

1. Proefpersonen $\geq$ 18 jaar oud.
2. Hebben schriftelijke geïnformeerde toestemming gegeven voorafgaand aan een onderzoek en voorafgaand aan het uitvoeren van protocolgerelateerde procedures,

waaronder screeningsbeoordelingen.

3. ECOG-prestatiestatus (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) van 0 tot 1.

4. Hebben ten minste 1 meetbare laesie, anders dan de geplande geïnjecteerde laesie(s), met behulp van standaardtechnieken volgens RECIST v1.1.

Geïnjecteerde tumorlaesie(s) moet(en) door de onderzoeker als klinisch haalbaar voor injectie worden beschouwd.

a. Een eerder bestraalde laesie, of een laesie die wordt onderworpen aan een andere locoregionale behandeling, kan alleen worden beschouwd als een doellaesie als de laesie duidelijk progressie vertoont tijdens of na de meest recente behandeling en goed gedefinieerd is, meetbaar volgens RECIST v1.1.

b. Proefpersonen die verse tumorbiopsieën ondergaan, moeten aanvullende niet-doelwitlaesies hebben waarvan een biopsie kan worden genomen met aanvaardbaar risico, zoals beoordeeld door de onderzoeker, of als geen andere laesie geschikt wordt geacht voor biopsie, moet een voor biopsie gebruikte doellaesie volgens RECIST v1.1 een langste diameter van ≥ 2 cm hebben.

5. Adequate beenmerg-, nier- en leverfunctie

a. Hematologie (genoemde criteria mogen niet worden bereikt met recente bloedtransfusies of vereisen doorlopende ondersteuning van de groeifactor binnen 2 weken na het begin van de onderzoeksbehandeling):

i. Absoluut aantal neutrofielen $\geq 1,5 \times 10^9/l$ ($1.500/mm^3$).

ii. Aantal bloedplaatjes $\geq 100 \times 10^9/l$ ($100.000/mm^3$).

iii. Hemoglobine $\geq 9,0$ g/dl binnen de eerste 2 weken voorafgaand aan de eerste dosis.

b. Nier: berekende creatinineklaring (CrCL) (Cockcroft-Gault-formule wordt gebruikt om CrCL te berekenen) of 24-uurs urine CrCl > 50 ml/min.

c. Lever:

i. TBL $\leq 1,5 \times$ ULN; voor proefpersonen met gedocumenteerd/vermoedelijk syndroom van Gilbert of levermetastasen, bilirubine $\leq 3 \times$ ULN.

ii. AST en ALT $\leq 3 \times$ ULN indien geen aantoonbare levermetastase; $\leq 5 \times$ ULN in aanwezigheid van levermetastasen.

iii. Albumine > 3 g/dl.

iv. Internationale genormaliseerde ratio (International Normalized Ratio, INR) en geactiveerde partiële tromboplastinetijd (aPTT) $< 1,5 \times$ ULN.

6. Voorafgaand aan de eerste dosis MEDI1191 moeten proefpersonen met metastasen in het centraal zenuwstelsel (CZS) zijn behandeld en asymptomatisch zijn en voldoen aan het volgende:

a. Geen gelijktijdige behandeling, inclusief maar niet beperkt tot chirurgie, bestraling en/of corticosteroïden.

b. Proefpersonen moeten klinisch stabiel zijn zonder CZS-symptomen na CZS-behandeling gedurende een periode van ten minste 28 dagen voorafgaand aan de eerste dosis MEDI1191.

c. Ten minste 7 dagen na de laatste dosis corticosteroïden eerste dosis MEDI1191.

NB: Proefpersonen met klinische symptomen of ruggenmergcompressie of met leptomeningeale ziekte worden uitgesloten van het onderzoek.

7. Stopzetting van immunosuppressiva, waaronder systemische corticosteroïden in doses hoger dan 12 mg/dag prednison of equivalent, methotrexaat, azathioprine,

ustekinumab (Stelara®) en tumornecrosefactor (TNF)- α /IL-6-remmers gedurende ten minste 7 dagen voorafgaand aan de eerste dosis MEDI1191 (corticosteroïden in doses van 12 mg/dag prednisonequivalent of lager, geïnhaleerde, intranasale, intra-articulaire en topische steroïden zijn toegestaan).

8. De beeldvorming en de resultaten van beeldvorming die tot 6 maanden voorafgaand aan de screening zijn uitgevoerd (d.w.z. ≥ 1 extra tijdspunt voorafgaand aan de baselinebeoordeling) moeten beschikbaar worden gesteld aan de sponsor voor beoordeling van de kinetiek van tumorprogressie, indien dit is toegestaan door het specifieke land.

9. Proefpersonen met cutane of subcutane tumorlaesies worden gedefinieerd als zichtbare of palpabele niet-viscerale laesies voor de deel 1A, 1B en deel 2 uitbreidingscohorten. Deze definitie omvat laesies met oppervlakkig spierweefsel en laesies met de fascie die zich boven deze spieren bevinden (bijv. borstmassa, supraclaviculaire lymfeklieren enz.).

a. Proefpersonen met cutane/subcutane laesies moeten de volgende laesies hebben:

i. Niet-viscerale laesies meetbaar door CT-scan, MRI of schuifmaatjes, en minimaal 1 laesie die gemakkelijk toegankelijk is voor injectie.

ii. Meting van $\geq 1,5$ cm bij de kleinste diameter.

iii. Op een anatomische locatie geplaatst waar MEDI1191 veilig kan worden toegediend, d.w.z. niet in de nabijheid van kritieke structuren, zoals de halsslagader, vena jugularis of andere grote bloedvaten, zenuwbundel, trachea of andere grote luchtwegen.

10. Voor deel 1A en 1B moeten proefpersonen bereid zijn om toestemming te geven en een biopsie te ondergaan vóór de behandeling van de laesie die is geselecteerd voor MEDI1191-injectie en indien klinisch haalbaar ook van een laesie die niet is geselecteerd voor injectie. Proefpersonen die zijn ingeschreven in het farmacodynamische uitbreidingscohort voor deel 1A en 1B, moeten bereid zijn om toestemming te geven en een tumorbiopsie te ondergaan vóór de behandeling van een geïnjekteerde (verplichte) en niet-geïnjekteerde laesie (indien klinisch haalbaar).

11. Proefpersonen in deel 1A en 1B moeten bereid zijn om een biopsie tijdens de behandeling te ondergaan van eerder geïnjekteerde en indien klinisch haalbaar niet-geïnjekteerde laesies.

Deel 1:

12. Histologische of cytologische bevestiging van gevorderde solide tumor, waaronder NSCLC, plaveiselcelcarcinoom van het hoofd-halsgebied, urotheelcarcinoom of andere tumoren waarvan bekend is dat ze reageren op checkpointremmers, met uitzondering van oogmelanoom en hepatocellulair carcinoom.

13. Proefpersonen moeten in de recidiverende/gemetastaseerde setting ten minste 1 lijn van standaard systemische therapie hebben ontvangen en progressie hebben vertoond of hierop refractair zijn. Daarnaast moeten proefpersonen voldoen aan de volgende kwalificaties:

a. Deel 1A en 1B (IT-injectie van cutane of subcutane laesies): Moet ten minste 1 plek hebben die zich in subcutaan (bijv. axillair) of cutaan of supraclaviculair gebied bevindt en gemakkelijk toegankelijk is voor injectie.

Ten minste 1 andere laesie moet voldoen aan de definitie van doellaesie volgens RECIST v1.1.

Alle delen van het onderzoek (voortplantingscriteria):

14. Vruchtbare vrouwen die seksueel actief zijn met een niet-gesteriliseerde mannelijke partner moeten ten minste één zeer effectieve anticonceptiemethode gebruiken (zie bijlage A voor de definitie van vruchtbare vrouwen en voor een beschrijving van zeer effectieve anticonceptiemethoden) vanaf de screening, en moeten ermee instemmen om dergelijke voorzorgsmaatregelen te blijven gebruiken gedurende 3 maanden na de laatste dosis onderzoeksproduct. Het wordt ten zeerste aanbevolen dat de mannelijke partner van een vrouwelijke proefpersoon tijdens deze periode ook een mannencondoom plus zaaddodend middel gebruikt. Stopzetting van anticonceptie na dit tijdstip moet worden besproken met een verantwoordelijke arts. Periodieke onthouding, de ritmemethode en de terugtrekkingsmethode zijn geen aanvaardbare anticonceptiemethoden.
- a. Vruchtbare vrouwen worden gedefinieerd als vrouwen die niet chirurgisch steriel zijn (d.w.z. chirurgische sterilisatie omvat bilaterale tubaligatie, bilaterale ovariëctomie of hysterectomie) of postmenopauzaal zijn (gedefinieerd als 12 maanden zonder menstruatie zonder alternatieve medische oorzaak).
 - b. Een zeer effectieve anticonceptiemethode wordt gedefinieerd als een methode die resulteert in een laag faalpercentage (d.w.z. minder dan 1% per jaar) bij consequent en correct gebruik.
 - c. Als een vrouw zwanger wordt of vermoedt dat z

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Let op dat door het verwijderen van inclusie-/exclusiecriteria die niet relevant zijn voor het protocol dat in Nederland wordt uitgevoerd, de getallen afwijken van die in het hoofdprotocol.

Elk van de volgende zou de proefpersoon uitsluiten van deelname aan het onderzoek:

1. Eerdere IL-12, alleen of als onderdeel van een behandelingsregime.
2. Gelijktijdige inschrijving in een ander klinisch onderzoek binnen 30 dagen voorafgaand aan toediening van de behandeling, tenzij het een observationeel (niet-interventioneel) klinisch onderzoek of de opvolgingsperiode van een interventioneel onderzoek betreft.
3. Ontvangst van levende verzwakte vaccins binnen 30 dagen voorafgaand aan de eerste dosis onderzoeksbehandeling. Proefpersonen die de onderzoeksbehandeling krijgen, mogen tijdens het onderzoek en 30 dagen na de laatste dosis onderzoeksproducten geen levend of verzwakt vaccin krijgen.
4. Bekende allergie of overgevoeligheid voor een bestanddeel van MEDI1191 of durvalumab-formuleringen.
5. Actieve of eerder gedocumenteerde auto-immuunziektes in de afgelopen 5 jaar

voorafgaand aan de eerste geplande dosis onderzoeksbehandeling. Hieronder volgen uitzonderingen op dit criterium:

- a. Proefpersonen met vitiligo of alopecia.
 - b. Proefpersonen met hypothyreoïdie (bijv. na het syndroom van Hashimoto) die stabiel zijn met hormoonvervanging.
 - c. Elke chronische huidaandoening waarvoor geen systemische behandeling nodig is.
 - d. Proefpersonen met coeliakie die enkel door voedingspatroon gereguleerd kan worden.
6. Voorgeschiedenis van primaire immunodeficiëntie, andere immuundeficiëntiestatussen (bijv. myelodysplastische aandoeningen, mergfalen, infectie met hiv [zelfs als virale belasting niet detecteerbaar is], voorgeschiedenis van solide orgaantransplantatie, beenmergallotransplantaat) of actieve tuberculose (in omgevingen waar klinisch of radiografisch bewijs is van tuberculose moet actieve ziekte worden uitgesloten voorafgaand aan inschrijving in overeenstemming met de lokale praktijk).
7. Voorgeschiedenis van coagulopathie die leidt tot ongecontroleerde bloeding, bijv. hemofilie, ziekte van von Willebrand. Voorgeschiedenis van andere bloedingsstoornissen of een bloedingsvoorval van graad ≥ 3 binnen 3 maanden voorafgaand aan de eerste dosis onderzoeksproducten.
8. Voor IT-toediening van MEDI1191 is continue anticoagulatie of behandeling met trombocytenaggregatieremmers vereist (behalve ≤ 100 mg acetylsalicylzuur [ASA]) die niet langer dan 7 dagen onderbroken kan worden.
9. Gelijktijdige chemotherapie, radiotherapie, immunotherapie, biologische of hormonale therapie voor kanker. NB: Gelijktijdig gebruik van hormonen voor niet-kankergerelateerde aandoeningen (bijv. insuline voor diabetes en hormoonvervangingstherapie voor postmenopauzale symptomen) of specifieke kankergerelateerde aandoeningen (d.w.z. op LHRH gebaseerde hormonale therapie voor prostaatkanker met gedocumenteerde progressie) is aanvaardbaar. Lokale behandeling van geïsoleerde laesies voor palliatieve intentie is aanvaardbaar (bijv. door lokale chirurgie of radiotherapie)
10. Ontvangst van een conventionele of experimentele antikankerbehandeling binnen 21 dagen of palliatieve radiotherapie binnen 7 dagen voorafgaand aan de eerste dosis onderzoeksbehandeling. Voor proefpersonen die eerder immunotherapie hebben gekregen, zijn de volgende aanvullende exclusiecriteria van toepassing:
- a. Kreeg slechts één dosis van eerder immunotherapiemiddel als monotherapie of als onderdeel van een combinatieregime binnen 21 dagen.
 - b. Kreeg te maken met toxiciteit die leidde tot permanente stopzetting van eerdere immunotherapie
 - c. Alle bijwerkingen tijdens het ontvangen van eerdere immunotherapie verdwenen niet tot $\leq$ graad 1 of baseline voorafgaand aan de screening voor dit onderzoek.
 - d. Had een $\geq$ graad 3 AE (waaronder pneumonitis) of neurologische, oculaire of cardiale AE van elke graad tijdens eerdere immunotherapie (NB: proefpersonen met een endocriene AE van elke graad mogen zich inschrijven als ze stabiel worden gehouden met passende vervangingstherapie en asymptomatisch zijn).
 - e. Het gebruik van aanvullende immunosuppressie anders dan corticosteroïden

voor de behandeling van een bijwerking, of het opnieuw optreden van een bijwerking bij herbehandeling, of een vereiste onderhoudsdosis van > 12 mg prednison of equivalent per dag.

11. Elke toxiciteit van eerdere behandeling die niet volledig is verdwenen tot $\leq$ graad 1 of baseline op het moment van toestemming. NB: Proefpersonen met behandelingsgerelateerde toxiciteiten van graad 2 die als stabiel of onomkeerbaar worden beschouwd en waarvan niet redelijkerwijs wordt verwacht dat ze worden verergerd door een van de onderzoeksproducten (bijv. sensorische neuropathie, gehoorverlies) kunnen worden ingeschreven.

12. Huidig of eerder gebruik van immunosuppressiva binnen 14 dagen voorafgaand aan de eerste dosis MEDI1191. Hieronder volgen uitzonderingen op dit criterium:

- a. Intranasale, topische, geïnhaleerde corticosteroïden of lokale steroïde-injecties (bijv. intra-articulaire injectie).
- b. Systemische corticosteroïden bij fysiologische doses van niet meer dan 12 mg/dag prednison of equivalent.
- c. Steroïden als premedicatie voor overgevoeligheidsreacties (bijv. premedicatie voor een CT-scan).

13. Aanwezigheid van een matige of ernstige cardiovasculaire ziekte:

- a. Aanwezigheid van acuut coronair syndroom waaronder myocardinfarct of instabiele angina pectoris, ander arterieel trombotisch voorval waaronder cerebrovasculair accident of transiënte ischemische aanval binnen 6 maanden voorafgaand aan toetreding tot het onderzoek.
- b. New York Heart Association klasse 3 of 4 congestief hartfalen, of ongecontroleerde hypertensie (> 160 mmHg systolisch en/of > 100 mmHg diastolisch, ondanks bloeddrukverlagende medicatie).

14. Elke aandoening die, naar het oordeel van de onderzoeker of de sponsor, de beoordeling van het onderzoeksproduct of de interpretatie van de veiligheid van de proefpersoon of de onderzoeksresultaten zou verstoren.

15. Ongecontroleerde bijkomende ziekte, inclusief maar niet beperkt tot aanhoudende of actieve bacteriële, schimmel- of virale infecties, interstitiële longziekte, ernstige gastro-intestinale aandoeningen gepaard met diarree, of psychiatrische ziekte/sociale situaties die de naleving van de onderzoeksvereisten zou beperken, het risico op bijwerkingen aanzienlijk zou verhogen of het vermogen van de proefpersoon om schriftelijke geïnformeerde toestemming te geven in gevaar zou brengen.

16. Onbehandelde, actieve hepatitis B of C zoals gedefinieerd door seropositiviteit voor hepatitis B- of C-oppervlakteantigeen (HBsAg, HCsAg) of positief hepatitis B-kernantilichaam (HBc).

a. Proefpersonen met chronische hepatitis B, bevestigd door de aanwezigheid van anti-HBc, of hepatitis C, bevestigd door de aanwezigheid van detecteerbaar hepatitis C-virus (HCV) RNA of anti-HCV-antilichaam, die antivirale behandeling krijgen, mogen worden ingeschreven als de ziekte gedurende ten minste 1 maand voorafgaand aan de screening onder controle is.

i. Gecontroleerde hepatitis B wordt gedefinieerd als serum hepatitis B-virus DNA < 2000 IE/ml door polymerasekettingreactie (Polymerase Chain Reaction, PCR).

ii. Gecontroleerde hepatitis C wordt gedefinieerd als niet door PCR

detecteerbaar hepatitis C RNA, spontaan of als reactie op een succesvolle eerdere kuur met anti-hepatitis C-therapie.

17. Zware operatie (zoals gedefinieerd door de onderzoeker) binnen 4 weken voorafgaand aan de eerste dosis MEDI1191 of nog herstellende van een eerdere operatie. NB: Kleine procedures (bijv. plaatsing van hulpmiddelen voor veneuze toegang, kernnaaldbiopsie) zijn toegestaan als ze ten minste 24 uur voorafgaand aan de eerste dosis MEDI1191 werden uitgevoerd.

18. Proefpersonen met onbehandelde actieve ernstige depressie met suïcidale ideatie en/of plannen.

19. Vrouwelijke proefpersonen die zwanger zijn, borstvo

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Zal niet starten

Aantal proefpersonen: 14

Type: Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: Durvalumab

Generieke naam: Durvalumab

Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: MEDI1191

Generieke naam: MEDI1191

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 01-11-2021

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 23-05-2022

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

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	EUCTR2020-005784-31-NL
ClinicalTrials.gov	NCTnumber:NCT03946800
CCMO	NL78127.000.21

Resultaten

Samenvatting resultaten

Trial never started