

Een open-label fase 2-onderzoek naar Tisotumab Vedotin (HuMax® TF ADC) Monotherapie en in combinatie met andere middelen bij deelnemers met recidiverende of stadium IVb baarmoederhalskanker

Gepubliceerd: 12-12-2018 Laatste bijgewerkt: 07-09-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-508832-68-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Dosisescalatie: het vaststellen van de maximaal te verdragen dosis (MTD, maximum tolerated dose) en de aanbevolen fase 2-...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Voortplantingsorgaanneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd, vrouwelijk
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON52957

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

GCT1015-05

Aandoening

- Voortplantingsorgaanneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd, vrouwelijk

Synoniemen aandoening

Baarmoederhalskanker, Cervixcarcinoma

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Genmab

Overige ondersteuning: Pharmaceutical industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Baarmoederhals kanker, Fase 2, Monotherapie en in combinatie, Tisotumab Vedotin (HuMax® TF ADC)

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Dosisescalatie: incidentie van dosisbeperkende toxiciteiten (DLT's),
bijwerkingen (AE's), ernstige bijwerkingen (SAE's), infuusgerelateerde
bijwerkingen, bijwerkingen van graad 3 of hoger volgens de CTCAE, en
bijwerkingen gerelateerd aan de onderzoeksbehandeling tijdens de
dosisexpansiefase van het onderzoek: objectief responspercentage (ORR) volgens
de Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) v1.1

Secundaire uitkomstmaten

- Bijwerkingen (AE's) en beoordeling van laboratoriumparameters met betrekking tot de veiligheid.
- Objectief responspercentage (ORR) volgens RECIST v1.1 (alleen dosisescalatie)
- Duur van de respons (DOR) volgens RECIST v1.1.
- Tijd tot de respons (TTR) volgens RECIST v1.1.
- Progressievrije overleving (PFS) volgens RECIST v1.1.
- Algehele overleving (OS).
- PK-concentraties en antigeneesmiddelantilichamen (ADA's) die in verband

worden gebracht met tisotumab vedotin in combinatie met andere middelen.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Het onderzoeksmiddel, tisotumab vedotin, is een antilichaam-geneesmiddelconjugaat (ADC, antibody-drug conjugate) bestaande uit een humaan monoklonaal immunoglobuline G1 (subtype *) gericht tegen de 'Tissue Factor' (TF), geconjugeerd via een valine-citrulline-linker met protease-klievingsplaats aan de stof monomethyl auristatine E (MMAE), een analoog van dolastatine 10.

Dolastatinen en auristatinen behoren tot een klasse chemotherapeutica met een microtubuli-verstorende werking.

Tisotumab vedotin bindt efficiënt en specifiek aan TF. TF vervult een belangrijke fysiologische rol bij de totstandkoming van de bloedstollingscascade, wordt ge-upreguleerd tijdens oncologische transformatie en komt tot expressie op zowel het celmembraan van neoplastische cellen als op tumor-geassocieerde endotheelcellen.

Nadat binding aan TF heeft plaatsgevonden wordt tisotumab vedotin snel in tumorcellen geïnternaliseerd, waar lysosomale afbraak van het middel plaatsvindt, waardoor de cytotoxische lading vrijkomt. De tumorcellen sterven af als gevolg van door MMAE gemedieerde verstoring van de microtubuli in TF-positieve tumorcellen en in omliggende tumorcellen door cytotoxiciteit via het 'bystander'-effect.

Tisotumab vedotin werkt tegen tumoren waarin TF tot expressie komt door de krachtige, klinisch gevalideerde stof MMAE in de cellen te brengen. TF komt tot expressie in zeer uiteenlopende tumoren, waaronder de gynaecologische kankers van de eierstokken en baarmoederhals, genito-urethrale tumoren, plaveiselcelcarcinoom in het hoofd-halsgebied, longkankers, tumoren in het maagdarmkanaal, borstkanker, maligne melanomen en pancreaskanker. TF komt tot expressie op zowel het celmembraan van neoplastische cellen als op tumor-geassocieerde endotheelcellen. Bovendien is de expressie van TF op tumorcellen in verband gebracht met negatieve algehele overleving of ziektevrije overleving, zoals beschreven in verschillende indicaties, waaronder eierstok- en blaaskanker.

Hoge differentiële niveaus van TF-expressie zijn waargenomen bij meerdere soorten kankers, waaronder baarmoederhalskanker; als zodanig is tisotumab vedotin een veelbelovende kandidaat als een anti-kankertherapie bij baarmoederhalskanker.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-508832-68-00 raadpleeg het CTIS

register voor de actuele gegevens.

Dosisescalatie: het vaststellen van de maximaal te verdragen dosis (MTD, maximum tolerated dose) en de aanbevolen fase 2-dosering (RP2D, recommended phase 2 dose) van tisotumab vedotin in combinatie met andere middelen bij onderzoeksdeelnemers met baarmoederhalskanker

Dosisexpansie: beoordelen van de antitumoractiviteit van tisotumab vedotin monotherapie en in combinatie met andere middelen bij onderzoeksdeelnemers met baarmoederhalskanker

Dose escalation: To establish the MTD and RP2D of tisotumab vedotin in combination in subjects with cervical cancer

Dose expansion: Evaluate the antitumor activity of tisotumab vedotin monotherapy and in combination in subjects with cervical cancer

Onderzoeksopzet

Dit is een open-label multicenteronderzoek naar tisotumab vedotin monotherapie en in combinatie met bevacizumab, pembrolizumab of carboplatine bij onderzoeksdeelnemers met recidiverende of stadium 4B baarmoederhalskanker. Het onderzoek wordt uitgevoerd in twee delen: dosisescalatie gevolgd door dosisexpansie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Dosisescalatie: Behandelgroep A - Tisotumab vedotin elke 3 weken (1Q3W) + bevacizumab 7,5 mg/kg 1Q3W OF 15 mg/kg 1Q3W (onderzoeksdeelnemers die progressie hebben vertoond tijdens of na de standaardbehandeling of die behandelingen volgens de standaardzorg niet verdragen of daar niet voor in aanmerking komen). Behandelgroep B - Tisotumab vedotin 1Q3W + pembrolizumab 200 mg 1Q3W (onderzoeksdeelnemers die progressie hebben vertoond tijdens of na de standaardbehandeling of die behandelingen volgens de standaardzorg niet verdragen of daar niet voor in aanmerking komen). Behandelgroep C - Tisotumab vedotine1Q3W + carboplatine AUC 5 1Q3W (onderzoeksdeelnemers die progressie hebben vertoond tijdens of na de standaardbehandeling of die behandelingen volgens de standaardzorg niet verdragen of daar niet voor in aanmerking komen).

Dosisexpansie: Behandelgroep D - Tisotumab vedotin in de aanbevolen fase 2-dosering (RP2D) 1Q3W + carboplatine AUC 5 1Q3W (onderzoeksdeelnemers die niet eerder systemische therapie hebben gekregen voor recidiverende of stadium 4B ziekte).

Behandelgroep E - Tisotumab vedotin in de RP2D 1Q3W + pembrolizumab 200 mg 1Q3W (onderzoeksdeelnemers die niet eerder systemische therapie hebben gekregen voor recidiverende of stadium 4B ziekte). Behandelgroep F - Tisotumab vedotin in de RP2D 1Q3W + pembrolizumab 200 mg 1Q3W (onderzoeksdeelnemers die progressie hebben vertoond tijdens of na behandelingen volgens de standaardzorg). Behandelgroep G - Tisotumab vedotin monotherapie (0,9 mg / kg op dag 1, 8 en 15 van elke 28-daagse cyclus [3Q4W]) bij patiënten met baarmoederhalskanker die vooruitgang hebben geboekt op of na ten minste één maar niet meer dan twee eerdere systemische therapieën voor hun recidiverende of

stadium IVB baarmoederhalskanker. Arm H - Ofwel het regime met 4 geneesmiddelen (quadruplet) (pembrolizumab, bevacizumab, carboplatine en tisotumab vedotin) of het regime met 3 geneesmiddelen (triplet) (pembrolizumab, carboplatine en tisotumab vedotin). De doseringen zijn als volgt: • Pembrolizumab 200 mg • Bevacizumab (indien toegewezen) 15 mg/kg • Carboplatine 5AUC • Tisotumab vedotin 2,0 mg/kg In elke behandelgroep van de expansiefase kunnen maximaal 30 onderzoeksdeelnemers worden geworven.

Inschatting van belasting en risico

Gegevens uit GEN701-cohort expansie tonen een aanzienlijke werking aan van tisotumab-vedotine bij deelnemers met recidiverende of gemetastaseerde baarmoederhalskanker, samen met een accepteerbaar veiligheidsprofiel. Het veiligheidsprofiel van tisotumab-vedotine in het cervicale cohort was vergelijkbaar met het waargenomen profiel voor andere indicaties.

Contactpersonen

Publiek

Genmab

Carl Jacobsens Vej 30
Valby 2500
DK

Wetenschappelijk

Genmab

Carl Jacobsens Vej 30
Valby 2500
DK

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)

- Moet een squameus carcinoom, adenosquameus carcinoom of adenocarcinoom van de baarmoederhals hebben en progressie hebben vertoond tijdens of na behandelingen volgens de standaardzorg, of niet in aanmerking komen voor de standaardbehandelingen voor recidiverende of stadium 4B baarmoederhalskanker of deze niet kunnen verdragen (alleen behandelgroep A, B en C).
- Moet een squameus carcinoom, adenosquameus carcinoom of adenocarcinoom van de baarmoederhals hebben en mag niet eerder systemische therapie hebben gekregen voor recidiverende of stadium 4B baarmoederhalskanker (alleen behandelgroep D, E en H).
- Moet een squameus carcinoom, adenosquameus carcinoom of adenocarcinoom van de baarmoederhals hebben en progressie hebben vertoond tijdens of na ten minste één maar niet meer dan twee eerdere systemische therapieën voor recidiverende of stadium 4B baarmoederhalskanker (alleen behandelgroep F and G).
- Heeft een score op de Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) prestatiestatus van 0 of 1
- Is niet zwanger, geeft geen borstvoeding en verwacht niet zwanger te worden binnen de beoogde duur van het onderzoek en gedurende ten minste 6 maanden na toediening van de laatste dosis onderzoeksmiddel. Vrouwen die kinderen kunnen krijgen moeten instemmen met het gebruik van adequate anticonceptie tijdens het onderzoek en gedurende 6 maanden na toediening van de laatste dosis onderzoeksmiddel (alle behandelgroepen).
- Moet een informatie- en toestemmingsformulier ondertekenen, waarin staat dat de onderzoeksdeelnemer het doel en de benodigde procedures van het onderzoek begrijpt en bereid is aan het onderzoek deel te nemen (alle behandelgroepen).

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Heeft klinisch relevante bilaterale hydronefrose die niet met ureterstents of percutane drainage kan worden verminderd (alle behandelgroepen).
- Heeft klinische tekenen of symptomen van gastro-intestinale obstructie en heeft parenterale toediening van vocht en/of voeding nodig. Postoperatieve obstructies binnen 4 weken na abdominale chirurgie zijn wel toegestaan (alle behandelgroepen).

- Heeft klinisch significante bloedingen of risico's op bloedingen (alle behandelgroepen).
 - Voorgeschiedenis (in de voorgaande 3 maanden) of huidige aanwijzingen voor hemoptoë (1/2 theelepel of meer) (alleen behandelgroep A).
 - Recent (binnen 4 weken vóór de eerste dosis onderzoeksmiddel) klinisch significant gastro-intestinaal of vaginaal bloedverlies waarvoor een transfusie met rodebloedcelconcentraat (PRBC) nodig was (alleen behandelgroep A).
 - Recente (binnen 4 weken vóór de eerste dosis onderzoeksmiddel) aanwijzingen voor complicaties bij wondgenezing waarvoor medische interventie nodig was (alleen behandelgroep A).
 - Heeft een actieve aandoening van het oogoppervlak bij de baseline-bepaling.
- Onderzoeksdeelnemers met een voorgeschiedenis van cicatriciële conjunctivitis komen niet in aanmerking voor deelname (alle behandelgroepen).

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestart

(Verwachte) startdatum: 10-04-2020

Aantal proefpersonen: 10

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: Avastin

Generieke naam: BEVACIZUMAB

Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: CARBOPLATIN

Generieke naam:	CARBOPLATIN
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Keytruda
Generieke naam:	PEMBROLIZUMAB
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Tisotumab vedotin
Generieke naam:	Tisotumab vedotin

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-12-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-04-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-04-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-05-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-07-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-10-2019
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-11-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-02-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-04-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-04-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-11-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-12-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-01-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-01-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-03-2022
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-05-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-07-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC Academisch Medisch Centrum (Amsterdam)
	Kamer G4-214
	Postbus 22660
	1100 DD Amsterdam
	020 566 7389
	mecamc@amsterdamumc.nl
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-10-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC Academisch Medisch Centrum (Amsterdam)
	Kamer G4-214
	Postbus 22660
	1100 DD Amsterdam
	020 566 7389
	mecamc@amsterdamumc.nl
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-12-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC Academisch Medisch Centrum (Amsterdam)
	Kamer G4-214
	Postbus 22660

1100 DD Amsterdam

020 566 7389

mecamc@amsterdamumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 19-01-2024

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC Academisch Medisch Centrum (Amsterdam)

Kamer G4-214

Postbus 22660

1100 DD Amsterdam

020 566 7389

mecamc@amsterdamumc.nl

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
CTIS	CTIS2023-508832-68-00
EudraCT	EUCTR2017-004758-40-NL
CCMO	NL66166.018.18