

Fase I-Ib/II open-label multicenter onderzoek naar de veiligheid en werkzaamheid van MBG453 alleen en in combinatie met PDR001 bij volwassenen met gevorderde vormen van kanker

Gepubliceerd: 21-12-2015 Laatste bijgewerkt: 20-04-2024

Primair: Fase I: Karakterisering van de veiligheid en verdraagbaarheid van MBG453 als monotherapie en MBG453 in combinatie met PDR001 zowel als decitabine en vaststellen van de aanbevolen doseringen voor toekomstige studies. Fase II: Inschatten van...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Diverse en niet plaatsgespecif. neoplasmata, maligne en niet-gespecif.
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON53097

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CMBG453X2101

Aandoening

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

Synoniemen aandoening

gevorderd kanker, longkanker, melanoma

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Novartis

Overige ondersteuning: Farmaceutische industrie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: anti PD-1, anti TIM-3, Fase I/II, MBG453 en PDR001

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Fase I:

Veiligheid: Incidentie en ernst van (S)AEs, inclusief veranderingen in laboratorium parameters, vitale functies en ECG

Verdraagbaarheid: Dosis onderbrekingen, reducties en dosis intensiteit

Incidentie van DLTs gedurende de eerste kuur met MBG453 (monotherapie) en gedurende de eerste en tweede kuur met MBG453 in combinatie met PDR001.

Fase II: Overall Response Rate (ORR) RECIST 1.1

Secundaire uitkomstmaten

Fase I:

Best Overall response (BOR), Progressie vrije overleving (PFS), Duur van de Response (DOR) RECIST 1.1.

Overall Response Rate (ORR) en Progressive Free Survival (PFS) per iRC

Fase II:

Veiligheid: Incidentie en ernst van (S)AEs, inclusief veranderingen in laboratorium parameters, vitale functies en ECG

Verdraagbaarheid: Dosis onderbrekingen, reducties en dosis intensiteit

Serum PK parameters (AUC, Cmax, Tmax, half-life); Serum concentratie vs. tijd

Overall Response Rate (ORR), Best Overall response (BOR), Progressie vrije overleving (PFS), Duur van de Response (DOR) RECIST 1.1.

Overall Response Rate (ORR) en Progressive Free Survival (PFS) per IRC

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

MBG453 is een gehumaniseerd anti-TIM-3 IgG4 antilichaam met een hoge affiniteit dat de verbinding van TIM-3 met Fosfatidylserine blokkeert. MBG453 toont functionele activiteit.

PDR001 is een gehumaniseerd anti-PD-1 IgG4 antilichaam met een hoge affiniteit dat de verbinding van PD-L1 en PD-L2 met PD-1 blokkeert. PDR001 toont functionele activiteit.

Deze eerste studie bij de mens is bedoeld om de veiligheid, verdraagbaarheid, farmacokinetiek en *dynamiek en de antitumoractiviteit te karakteriseren van intraveneus toegediend MBG453 en MBG453 plus PDR001 of MBG453 plus decitabine en eventueel PDR001 (na progressie).

De eerste studie bij de mens met PDR001 is nog gaande. Bij de eerste 6 proefpersonen zijn er geen DLTs, SAEs of verminderingen of onderbrekingen van de dosering geweest tijdens de eerste kuur.

De rationale voor het combineren van MBG453 met PDR001 is gebaseerd op wetenschappelijk onderzoek in preklinische modellen. Uit diverse rapporten blijkt dat de veranderingen in de remming van de activatie van T-cellen door kanker synergistisch bevorderd wordt door gelijktijdige blokkade van TIM-3 en PD-1.

Doel van het onderzoek

Primair:

Fase I: Karakterisering van de veiligheid en verdraagbaarheid van MBG453 als monotherapie en MBG453 in combinatie met PDR001 zowel als decitabine en vaststellen van de aanbevolen doseringen voor toekomstige studies.

Fase II: Inschatten van de anti-tumoractiviteit van MBG453 (monotherapie) of in combinatie met PDR001.

Secundair:

Fase I en fase II: anti-tumor activiteit onderzoeken van MBG453 (monotherapie) of in combinatie met PDR001.

Fase II

Initiële vergelijking van de combinatie van MBG453 en PDR001 toegediend in een 2 en 4 wekelijks schema.

Onderzoeksopzet

Multicenter fase I-Ib/II open-label dosis-escalatie studie (fase I and Ib) en dosis-expansie studie (fase II) met MBG453 monotherapie (fase I) en MBG453 plus PDR001 combinatietherapie als mede MBG453, en eventueel PDR001 combinatietherapie (fase Ib en II).

Fase Ib (de combinatietherapie) start nadat minimaal 2 cohorten van fase 1 (monotherapie) voltooid zijn en de uitkomsten op een aanvaardbare toxiciteit wijzen.

Als de MTD/RP2D van MBG453 als monotherapie en/of in combinatie met PDR001 bereikt is, start fase II (de dosisexpansie van de combinatietherapie) bij 2 indicaties: melanoom, NSCLC.

Als de MTD/RP2D van MBG453 als monotherapie en/of in combinatie met PDR001 bereikt is, en uitsluitend als uit fase I of Ib werkzaamheid blijkt, kan er een dose-ranging deel van de studie gestart worden. In dit deel worden alleen proefpersonen toegelaten, met andere indicaties dan melanoom, NSCLC, niercelkanker. Er kunnen meerdere doseringen getest worden om meer informatie te verzamelen over de veiligheid, verdraagbaarheid en PK van MBG453 als monotherapy en/of in combinatie met PDR001.

Als er in het fase I dosisescalatie deel met MBG453 monotherapie tekenen van antitumor activiteit gezien zijn, wordt er een fase II deel geopend, waarin de werkzaamheid van de monotherapie in de aanbevolen dosering (en schema) verder wordt onderzocht. Proefpersonen met tumorvormen (maximaal 2 indicaties) waarbij een respons gezien werd worden ingesloten.

De behandeling wordt beëindigd bij ziekteprogressie of onaanvaardbare bijwerkingen.

Er is een follow-up om de overleving te meten.

Onderzoeksproduct en/of interventie

MBG453, intraveneus iedere 2 weken. Start dosering 80mg monotherapie), 20mg in combinatie met PDR001 PDR001, intraveneus iedere 2 weken. Start dosering 80mg Indien

nodig kan een 3 of een 4-weeks toedienings schema onderzocht worden.

Inschatting van belasting en risico

Risico: Bijwerkingen van MBG453 al dan niet in combinatie met PDR001. Eerste studie met MGB453 bij de mens en MBG453 in combinatie met PDR001.

Belasting: Kuren van 4 weken. Kuur 1 en 3: vijf bezoeken, kuur 2: twee bezoeken, vanaf kuur 4: twee bezoeken (bij een doseringsschema van 1x per 4 weken: 1 bezoek per kuur). Duur meestal 1- 4 uur.

IV infusen met MBG453 en PDR001 eens per 2 weken (eens per 4 weken wordt mogelijk ook onderzocht). Duur 0,5-2 uur.

Lichamelijk onderzoek en vitale functies kuur 1: iedere week en vanaf kuur 2: iedere 2 weken.

Bloedonderzoek voor veiligheid (10-40 ml/keer): kuur 1-2-3: elk bezoek. Vanaf kuur 4: 1 keer per kuur. Extra bloedafnames: voor PK, immunologie en biomarkers: 200 ml in totaal.

ECG: Screening, kuur 1, kuur 3 en kuur 6 voor en na toediening 2 tumorbipten.

CT-/MRI-scan: iedere 2e kuur. Vanaf kuur 11 iedere 3e kuur.

Optionele opslag en gebruik van het restmateriaal van bloed en weefsel voor toekomstig onderzoek.

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)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- * Fase I-Ib deel: Gevorderde/gemetastaseerde solide tumoren met wel/niet meetbare ziekte, die progressief geworden zijn ondanks standaardbehandeling of die de standaardbehandeling niet verdragen of voor wie geen standaardbehandeling bestaat en die geen eerdere anti-PD1/PD-L1 behandeling hebben gehad. Eerdere behandeling met PD-1/PDL-1 remmers is toegestaan mits deze PD-1/PDL-1 behandeling niet gestopt is wegens toxiciteit.
- * Fase II monotherapy deel: Gevorderde/gemetastaseerde solide tumoren in de indicatie waar tijdens fase I anti-tumor activiteit werd gezien (CR, PR of duurzame stabiele ziekte (SD) waarbij de tumor kleiner wordt, maar op basis van de criteria niet als PR beschouwd kan worden). Patiënten moeten meetbare ziekte hebben, progressief geworden zijn ondanks standaardbehandeling of die de standaardbehandeling niet verdragen.
- * Fase II deel combinatietherapie deel: Gevorderde/gemetastaseerde solide tumoren met minstens 1 meetbare laesie, die progressief geworden zijn ondanks standaardbehandeling of die de standaardbehandeling niet verdragen en die progressief geworden zijn na hun laatste behandeling en die behoren tot een van de volgende groepen: niet-kleincellige longkanker of melanoom eerder behandeld met anti-PD-1/PD-L1 therapie.
- * ECOG performance status 0-1-2.
- * Te bioteren ziekte en kandidaat voor een tumorbiopsie volgens de richtlijnen van het behandelende ziekenhuis. De patiënt moet bereid zijn om een nieuwe tumorbiopsie bij baseline en tijdens de onderzoekbehandeling te ondergaan.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- * Symptomatische CNS metastasen of CNS metastasen die locale op het CNS

gerichte behandeling of steeds hogere doses corticosteroïden vereisen gedurende 2 weken voor de start van de studie. Patiënten moeten neurologisch stabiel zijn.

- * Laboratoriumwaarden die buiten de normaalwaarden vallen.
- * Gestoorde hartfunctie of klinisch relevante hartziekte.
- * Actieve hepatitis b of C infectie of patiënten bij wie de hepatitis niet onder controle is met therapie. HIV positieve patiënten worden uitgesloten.
- * Bekend met of actieve auto-immuunziekte, welke behandeling met systemische steroïden vereist.
- * Systemische antikanker behandeling in de laatste 2 weken voor de start van de onderzoeksbehandeling.
- * Vaccins tegen infectieziekten in de laatste 4 weken voor de start van de onderzoeksbehandeling.
- * Grote operaties in de laatste 2 weken voor de start.
- * Radiotherapie in de laatste 2 weken voor de start.
- * Behandeling met hematopoëtische groeifactoren (CSF) in de laatste 2 weken.
- * Eerdere deelname aan een interventiestudie met een kankervaccin of immunotherapie in onderzoek, behalve met anti-PD-1/PD-L1.
- * Deelname aan een andere interventiestudie in de laatste 2 weken.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 25-02-2016

Aantal proefpersonen: 33

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: nog niet van toepassing

Generieke naam: nog niet van toepassing

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 21-12-2015

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 19-02-2016

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 22-04-2016

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 15-06-2016

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 08-07-2016

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 13-07-2016
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 06-09-2016
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 05-10-2016
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 06-12-2016
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 20-12-2016
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 09-02-2017
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 02-03-2017
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 15-06-2017
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 11-07-2017
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 02-08-2017
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 05-09-2017
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 17-10-2017
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 03-11-2017
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 12-12-2017
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 31-03-2018
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 21-05-2018
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 04-06-2018
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 15-06-2018
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 20-06-2018
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 06-07-2018
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 09-08-2018
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 28-08-2018
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 05-10-2018
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 17-10-2018
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 21-01-2019
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 27-03-2019
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 29-07-2019
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 27-08-2019
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 08-10-2019
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 31-12-2019
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 22-01-2020
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 10-03-2020
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 01-04-2020
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 25-06-2020
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 29-06-2020
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 22-09-2020
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 05-10-2020
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 25-01-2021
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 26-03-2021
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 14-04-2021
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 26-05-2021
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 06-06-2021
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 10-06-2021
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 25-06-2021
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 04-02-2022
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 01-04-2022
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 15-04-2022
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 26-04-2022
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 29-04-2022
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.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
EudraCT	EUCTR2015-002354-12-NL
CCMO	NL55479.058.15