

Een klinisch open-label, gerandomiseerd fase 3-onderzoek naar IO102-IO103 in combinatie met pembrolizumab versus pembrolizumab alleen bij patiënten met een eerder onbehandeld, niet-reseceerbaar of gemetastaseerd (gevorderd) melanoom

Gepubliceerd: 07-03-2022 Laatste bijgewerkt: 14-09-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-511996-13-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. De primaire doelstelling is het onderzoeken van de werkzaamheid van IO102-IO103 in combinatie met pembrolizumab (in vergelijking...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Huidneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON53663

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

IO102-IO103 en/of Pembrolizumab gevorderd melanoom

Aandoening

- Huidneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

Huidkanker, melanoom

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: IO Biotech ApS
Overige ondersteuning: Industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Huidkanker, IO102-IO103, Melanoom, Pembrolizumab

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

PFS, gedefinieerd als de tijd vanaf randomisatie tot de eerste gedocumenteerde ziekteprogressie (op basis van onafhankelijke beoordelingscommissie (Independent Review Committee, IRC) in overeenstemming met RECIST v1.1) of overlijden door om het even welke oorzaak. Patiënten zonder progressie of overlijden op het moment van de analyse worden gecensureerd op de datum van de beoordeling van hun laatste ziektebeoordeling.

Secundaire uitkomstmaten

- Totaal responspercentage (Overall Response Rate, ORR), gedefinieerd als het percentage patie*nten die een bevestigde partie*le respons (PR) of bevestigde complete respons (CR) bereiken. ORR wordt bepaald door de IRC in overeenstemming met RECIST v1.1.
- OS, gedefinieerd als de tijd vanaf de randomisatie tot overlijden door om het even welke oorzaak. Patie*nten waarvan niet geweten is of ze zijn overleden, worden gecensureerd op de laatste gekende datum dat ze in leven waren.
- Duurzame-respons-percentage (Durable Response Rate, DRR), gedefinieerd als het percentage patie*nten die een PR of CR > 6 maanden bereiken. DRR wordt bepaald door de IRC in overeenstemming met RECIST v1.1.
- Complete responspercentage (Complete Response Rate, CRR) wordt bepaald door de IRC in overeenstemming met RECIST v1.1.
- Duur van respons (Duration of Response, DoR) op basis van de IRC
- Tijd tot respons (Time to Response, TTR) op basis van de IRC
- Tijd tot complete respons (Time to Complete Response, TTCR) op basis van de IRC
- Ziektecontrolepercentage (Disease Control Rate, DCR) op basis van de IRC
- PFS en ORR, die worden beoordeeld door de onderzoeker in overeenstemming met RECIST v1.1

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Kankercellen worden van nature aangevallen door cellen van het afweersysteem, waaronder cytotoxische T-cellen. Kankercellen kunnen een toestand van tolerantie bereiken waarbij ze aan deze respons van het afweersysteem kunnen ontsnappen. Dit effect is het gevolg van heel wat verschillende mechanismen. Enkele van de belangrijkste zijn overexpressie van de moleculen geprogrammeerde celdood-proteïne-1 (PD-1) en geprogrammeerde celdood-ligand-1 (PD-L1) en het metabole enzym indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO). De PD-1-receptor wordt op verschillende cellen tot expressie gebracht, ook op T-cellen. Door PD-1 op T-cellen te blokkeren met PD-1-blokkerende antistoffen, worden de T-cellen beschermd tegen het deactiveringssignaal van PD-L1 dat tot expressie wordt gebracht door kankercellen of immuunregulerende cellen. Bij behandelingsnaïeve patiënten met een gevorderd melanoom is eerder vastgesteld dat pembrolizumab (een PD-1-blokkerende antistof) in 45% van de gevallen klinische respons geeft. In de micro-omgeving van de tumor en in het perifere bloed van verschillende kankerpatiënten en gezonde donoren is spontane reactiviteit van de T-cellen tegen PD-L1 en IDO vastgesteld. De IDO-reactieve CD8+ T-cellen waren cytotoxisch en waren in vitro in staat zowel kankercellen als immuunregulerende dendritische cellen te doden. De PD-L1-reactieve CD8+ T-cellen waren ook cytotoxisch en in staat om kankercellen en van myeloïde afgeleide suppressorcellen (myeloid derived suppressor cells, MDSC's) te doden. Door specifieke T-cellen die immuunregulerende eiwitten zoals IDO en PD-L1 herkennen te gaan boosten, zou het dus misschien mogelijk zijn om de immuunhuishouding rechtstreeks te moduleren. De hypothese is dat bij het combineren van een op PD-1 gericht monoklonaal antilichaam (mAb) met IDO + PD-L1-peptiden, ze vanwege hun karakteristieke werkingsmechanismen synergetische effecten zullen hebben. Niets wijst erop dat een combinatie van pembrolizumab met de experimentele IDO- en PD-L1-peptides toxischer zou zijn dan een behandeling met alleen pembrolizumab. De PD-L1-peptide (PD-L19-27; IO103) en IDO-peptide (IDO194-214; IO102) bevatten allebei zowel CD8+ T-cel-epitopen als CD4+ T-cel-epitopen. De PD-L1- en IDO-peptiden boosten de natuurlijke immuniteit die door PD-L1- en IDO-specifieke T-cellen wordt gemedieerd. Deze kunnen regulerende immuuncellen en kankercellen aanvallen en doden, en ook bijdragen aan extra immuniteit tegen kanker door de afgifte van *helper cytokines*. Uit in vivo proof-of-concept (PoC) onderzoeken met tumormodellen bij syngene muizen is gebleken dat een op IDO gericht immunotherapeutikum tot een toename van IDO-specifieke T-cellen leidt bij muizen, wat resulteert in aantoonbare therapeutische werking tegen tumoren alsook een afname van IDO+ immunosuppressieve cellen in de tumor. Daarnaast wordt de werkzaamheid van IDO in een coloncarcinoom-model bij syngene muizen (CT26) verder verbeterd door gelijktijdig een anti-PD-1-antilichaam toe te dienen. Op dit moment is er één lopend onderzoek waarin IO102-IO103 in combinatie met

een standaardbehandeling met nivolumab (PD-1-blokkerend antilichaam) wordt onderzocht bij patiënten met een melanoom. Het klinisch onderzoek is een fase 1/2-onderzoek en omvat 30 patiënten met gemetastaseerd melanoom in een eerstelijnscontext (NCT03047928, MM1636). In dit lopende open-labelonderzoek dat in één centrum wordt gedaan en in oktober 2017 van start is gegaan, worden de veiligheid en werkzaamheid onderzocht van een combinatiebehandeling met nivolumab en het duaal-antigeen immunotherapeutikum IDO/PD-L1 (IO102-IO103). Gegevens van dit onderzoek zijn gerapporteerd en wijzen op een hoopgevende werkzaamheid en een beheersbaar veiligheidsprofiel. Een samenvatting van de werkzaamheidsuitkomsten (5 oktober 2020) met een mediane follow-upduur van 23 maanden liet een respons (PR of CR) zien bij 24 van de 30 (80%) patiënten, van wie 13 van de 30 (43,3%) patiënten een CR vertoonden. Tijdens AACR 2022 werd een samenvatting van de uitkomsten gepresenteerd met een *data cutoff* van 1 december 2021. De mediane progressievrije overleving (median Progression Free Survival, mPFS) bedroeg 25,3 maanden en de mediane totale overleving (median Overall Survival, mOS) werd niet bereikt. De kans op overleving na drie jaar bedraagt 73%.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-511996-13-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

De primaire doelstelling is het onderzoeken van de werkzaamheid van IO102-IO103 in combinatie met pembrolizumab (in vergelijking met alleen pembrolizumab) voor wat betreft de progressievrije overleving (Progression Free Survival, PFS).

De secundaire doelstellingen zijn het verder verkennen van de werkzaamheid van IO102-IO103 in combinatie met pembrolizumab in vergelijking met alleen pembrolizumab voor wat betreft ORR, OS en CRR en het onderzoeken van de veiligheid en verdraagbaarheid van de behandeling.

Onderzoekopzet

Dit is een multicentrisch, internationaal, open-label gerandomiseerd fase 3-onderzoek met 2 groepen waarin de veiligheid en werkzaamheid worden onderzocht van IO102-IO103 in combinatie met pembrolizumab (KEYTRUDA®) als eerstelijnsbehandeling voor patiënten met een eerder onbehandeld, niet-reseceerbaar of gemetastaseerd (gevorderd) melanoom.

Dit klinisch onderzoek omvat een initiële veiligheidsevaluatie van IO102-IO103 + pembrolizumab en zal ongeveer plaatsvinden nadat de eerste 20 patiënten gerandomiseerd zijn en ≥ 1 cyclus hebben gekregen zodat er ≥ 10 patiënten die IO102- IO103+pembrolizumab krijgen, geëvalueerd kunnen worden.

De patiënten worden gestratificeerd op basis van de volgende factoren:

- Ziektestadium: Stadium III (niet-reseceerbaar) en IV M1a-b vs.stadium IV M1c-d

- Proto-oncogen B-Raf (BRAFV600) mutatiestatus: gemuteerd vs. wildtype

Alle patiënten krijgen om de drie weken (Q3W) 200 mg intraveneus (i.v.) pembrolizumab gedurende maximaal 35 cycli (tot 2 jaar behandeling).

Patiënten gerandomiseerd naar IO102-IO103 krijgen ook Q3W subcutaan (SC) IO102-IO103. De dosis van IO102 en van IO103 zal 85 µg zijn. Elke patiënt kan worden behandeld met in totaal met maximaal 37 toedieningen (tot 2 jaar behandeling).

Een onafhankelijke commissie voor gegevensmonitoring (Independent Data Monitoring Committee, IDMC) zal toezien op het optreden van ongewenste voorvallen (adverse events, AE*s) die zich voordoen. Verdere details worden omschreven in het IDMC-charter.

Voor het onderzoek worden in totaal ongeveer 500 patiënten gescreend en 380 patiënten worden gerandomiseerd in ongeveer 100-125 centra in ongeveer 20 landen. De werving blijft toegankelijk tot het vereiste aantal patiënten voor het onderzoek is gerandomiseerd. De totale duur van het onderzoek bedraagt ongeveer 70 maanden.

Het globale onderzoek begint wanneer de eerste patiënt het toestemmingsformulier ondertekent. Het globale onderzoek eindigt na de laatste follow-upanalyse van de totale overleving (Overall Survival, OS). Patiënten die op dat moment nog worden behandeld, blijven de behandeling krijgen gedurende maximaal 35 (Q3W) cycli.

Na het voltooien van de onderzoeksbehandeling, worden de patiënten tot aan de laatste overlevingsupdate of overlijden (afhankelijk van wat eerst komt) om de 24 weken opgevolgd voor ziekteprogressie (indien van toepassing).

Onderzoeksproduct en/of interventie

Groep 1: IO102-IO103: SC toediening (IO102 85 µg en IO103 85 µg Q3W in combinatie met pembrolizumab (i.v. toediening 200 mg Q3W). Groep 2: Pembrolizumab: I.v. toediening (200 mg Q3W).

Inschatting van belasting en risico

Een patient zal extra onderzoeken en tests ondergaan waardoor de visites langer duren dan de patient gewend is. Daarnaast kan deelname aan deze studie de mogelijkheden beïnvloeden die de patient heeft voor vervolgbehandelingen van melanoom.

Contactpersonen

Publiek

IO Biotech ApS

Ole Maaløesvej 3
Copenhagen DK-2200
DK

Wetenschappelijk

IO Biotech ApS

Ole Maaløesvej 3
Copenhagen DK-2200
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)

- Histologisch of cytologisch bevestigd stadium III (niet-reseceerbaar) of stadium IV melanoom, volgens de richtlijnen van de American Joint Committee on Cancer, 8e editie, niet vatbaar voor lokale behandeling
- Patiënten zijn behandelingsnaïef * d.w.z. geen voorgaande systemische kankerbehandeling voor niet-reseceerbaar of gemetastaseerd melanoom. Ter verduidelijking, de volgende patiënten komen in aanmerking:
- Patiënten met BRAFV600 mutatie-positief melanoom komen in aanmerking indien behandelingsnaïef en zonder snel-progressieve ziekte volgens evaluatie door de onderzoeker.

Van alle patiënten moet vóór deelname aan het onderzoek een gedocumenteerde BRAFV600-mutatiestatus beschikbaar zijn.

- Patiënten die eerder een adjuvante en/of neo-adjuvante behandeling hebben gekregen met gerichte therapie of immuuntherapie komen in aanmerking indien de laatste dosis minstens 6 maanden vóór inclusie werd toegediend en indien er geen relaps is geweest tijdens de actieve behandeling of in de 6 maanden na het stopzetten van de behandeling.
- ECOG-prestatiescore (Eastern Cooperative Oncology Group) van 0 of 1, binnen 10 dagen vóór de randomisatie.
- Ten minste 1 meetbare laesie volgens de respons-evaluatiecriteria bij solide tumoren (RECIST v1.1) en bevestigd door IRC.
- Ter beschikking stellen van gearcheeerd (minder dan 3 maanden geleden afgenomen) of pas afgenomen weefsel dat niet bestraald werd, en bloed bij screening voor biomarkeronderzoek. In formaline gefixeerde, in paraffine ingebedde (formalin-fixed paraffin-embedded, FFPE) weefselblokjes krijgen de voorkeur boven objectglaasjes. Pas afgenomen weefsel krijgt de voorkeur boven gearcheeerd weefsel.
- Patiënt is in staat en bereid schriftelijke geïnformeerde toestemming te geven voor het onderzoek in overeenstemming met de International Conference on Harmonisation, goede klinische praktijken en plaatselijke wetgeving alvorens in het onderzoek opgenomen te worden.
- Andere inclusiecriteria gedefinieerd in het protocol kunnen van toepassing zijn.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Uveaal/oculair, acraal of mucosaal melanoom
- Patiënten met vastgestelde of vermoede metastasen in het centraal zenuwstelsel (CZS) of met het CZS als enige plaats met actieve ziekte, worden uitgesloten, met de volgende uitzondering:
 - * Patiënten met hersenmetastasen die onder controle (stabiel) zijn, kunnen zich inschrijven (mits bevestiging a.d.h.v. MRI bij baseline) Hersenmetastasen die onder controle (stabiel) zijn, worden gedefinieerd als metastasen die op het moment van de geïnformeerde toestemming gedurende minstens 4 weken na de bestraling en/of operatieve behandeling geen radiografische progressie hebben gehad. De patiënten moeten op het moment van de geïnformeerde toestemming al minstens 2 weken met steroïden zijn gestopt en mogen geen nieuwe of progressieve neurologische tekenen en symptomen hebben.
- Patiënten die eerder radiotherapie hebben gekregen in de 2 weken vóór het starten van de onderzoeksbehandeling. De patiënten moeten van alle toxiciteiten door radiatie hersteld zijn, mogen geen corticosteroïden nodig hebben en mogen geen radiatiepneumonitis gehad hebben. Een wash-outperiode van 1 week is toegestaan voor palliatieve radiatie (≤ 2 weken radiotherapie) voor niet-CZS-ziekte.
- Patiënten met BRAFV600-positieve ziekte die snel verergerende ziekte hebben en/of standaard eerstelijnsbehandeling met een BRAF en/of MEK inhibitor voor

niet-reseceerbare of gemetastaseerde ziekte hebben gekregen.

- Een levend of levend verzwakt vaccin gekregen in de 30 dagen vóór de eerste dosis van de onderzoeksbehandeling. Het is voor patiënten ook verboden om een of meer levende of verzwakte vaccins te krijgen gedurende de protocolbehandeling en/of binnen 90 dagen na de laatste dosis van de protocolbehandeling. Toediening van dode vaccins, mRNA-vaccins (zoals voor COVID-19) en vectorvaccins is wel toegestaan.

- Andere exclusiecriteria gedefinieerd in het protocol kunnen van toepassing zijn.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	01-07-2022
Aantal proefpersonen:	20
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Registratie:	Geen registratie
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	IO102-IO103 + Montanide ISA 51 VG Sterile
Generieke naam:	IO102-IO103 + Montanide ISA 51 VG Sterile
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Keytruda

Generieke naam: Pembrolizumab
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-03-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-04-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-05-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-05-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-08-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-08-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-10-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-10-2022
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-12-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-01-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-03-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-03-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-06-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-06-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-12-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-02-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec

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	CTIS2024-511996-13-00
EudraCT	EUCTR2021-004594-32-NL
ClinicalTrials.gov	NCT05155254
CCMO	NL79874.041.22