

Een fase III-studie van fianlimab (REGN3767, anti-LAG-3) + cemiplimab versus pembrolizumab bij patiënten met eerder onbehandeld, niet-reseceerbaar, inoperabel, lokaal gevorderd of gemetastaseerd melanoom

Gepubliceerd: 21-06-2022 Laatste bijgewerkt: 30-01-2025

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-505772-30-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Uit protocolamendement 3 27jun2022, samenvatting van protocol voor klinisch onderzoek, pagina 1Primaire doelstelling• Aantonen...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON53805

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Regeneron R3767-ONC-2011 (0456/0468)

Aandoening

- Huidneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

gevorderde huidkanker; gemetastaseerd melanoom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Regeneron Pharmaceuticals Inc.

Overige ondersteuning: Regeneron Pharmaceuticals Inc.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: gemetastaseerd melanoom, gevorderd melanoom, huidkanker, onbehandeld melanoom

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Uit protocolamendement 1 16feb2022, samenvatting van protocol voor klinisch onderzoek, pagina 25

Het primaire eindpunt is:

- PFS (progressievrije overleving) (volgens Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) 1.1 op basis van Blinded Independent Central Review [BICR]).

Secundaire uitkomstmaten

Uit protocolamendement 1 16feb2022, samenvatting van protocol voor klinische studie, pagina 25-26

Werkzaamheid:

De belangrijkste secundaire eindpunten zijn:

- OS (totale overleving).
- ORR (objectieve responsratio), gedefinieerd als het deel van de patiënten dat een beste totale respons van CR (complete respons) of PR (partiele respons) bereikt (volgens RECIST 1.1, op basis van BICR).

Werkzaamheid:

De aanvullende secundaire eindpunten voor werkzaamheid zijn:

- DCR (ziektecontrole ratio), gedefinieerd als het deel van de patiënten dat een beste totale respons van CR of PR of stabiele ziekte bereikt (volgens RECIST 1.1, op basis van BICR; SD beoordeeld ten minste 6 maanden na de eerste dosis).
- DoR (duur van de respons), gedefinieerd als de tijd van initiële respons (CR of PR volgens RECIST 1.1) tot eerste optreden van PD (progressieve ziekte) (volgens RECIST 1.1 via BICR), of overlijden door alle oorzaken, wat het eerste voorvalt.
- PFS, ORR, DCR en DoR op basis van beoordeling onderzoeker volgens RECIST 1.1 en iRECIST (immuun RECIST).

Veiligheid:

De secundaire eindpunten voor veiligheid zijn:

- Incidentie van bijwerkingen (AE's), tijdens de behandeling optredende bijwerkingen (TEAE's), ernstige bijwerkingen (SAE's), bijwerkingen van bijzonder belang (AESI's) en immuungerelateerde bijwerkingen (irAE's).
- Voorvallen van onderbrekingen en stopzetting van onderzoeksmiddel(en) vanwege AE's (TEAE's, AESI's en irAE).
- Incidentie van sterfgevallen.
- Incidentie van laboratoriumafwijkingen.

PK:

De secundaire eindpunten voor PK zijn:

- Concentraties van cemiplimab en fianlimab in serum.

Immunogeniciteit:

De secundaire eindpunten voor immunogeniciteit zijn:

- Incidentie en titer van anti-geneesmiddel antilichamen (ADA) en incidentie

van neutraliserende antilichamen (NAb) op fianlimab en cemiplimab in de loop van de tijd.

Door de patiënt gemelde uitkomsten:

De secundaire eindpunten voor de algehele gezondheidsstatus zijn:

- Door de patiënt gemelde uitkomsten, zoals gemeten door middel van EORTC QLQ-C30, EQ-5D-5L, FACT-melanoom (alleen melanoom subschaal), PGIS en PGIC.
- Verandering ten opzichte van baseline in Lichamelijk functioneren in Week 25 volgens EORTC QLQ-C30
- Verandering ten opzichte van baseline in Rolfunctioneren in Week 25 volgens EORTC QLQ-C30
- Verandering ten opzichte van baseline in GHS/QoL in Week 25 volgens EORTC QLQ-C30
- Verandering ten opzichte van baseline in Lichamelijk functioneren tijdens het onderzoek volgens EORTC QLQ-C30
- Verandering ten opzichte van baseline in Rolfunctioneren tijdens het onderzoek volgens EORTC QLQ-C30
- Verandering ten opzichte van baseline in GHS/QoL tijdens het onderzoek volgens EORTC QLQ-C30

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Uit protocolamendement 1 16feb2022, rubriek 1. Inleiding

1.2. Fase 3-onderzoek, R3767-ONC-2011

Ondanks de recente vooruitgang in de behandeling van niet-reseceerbare of metastatisch melanoom, reageert een belangrijk deel van de patiënten niet of

vertoont progressie binnen 12 maanden na de behandeling met de huidige immuun-checkpointremmers of combinatieblokkade. Daarnaast heeft de combinatieblokkade van CTLA-4 + PD-1 een significante potentie voor toxiciteit, wat de noodzaak voor aanvullende therapieën met vergelijkbare werkzaamheid maar met een gunstiger veiligheidsprofiel aantoont. In het licht van de resultaten van studie CheckMate-067 bestaat er grond voor het onderzoeken van nieuwe combinaties van immuun-checkpointremmers die op de activiteit van anti-PD-1 middelen voortbouwen maar met een gunstiger veiligheidsprofiel dan de combinatie ipilimumab-nivolumab.

Voorlopige onderzoeken met fianlimab + cemiplimab in anti-PD-(L)1 naïeve patiënten met gevorderd melanoom lijken aan te tonen dat deze combinatie in de eerstelijnsbehandeling meer werkzaam kan zijn dan anti-PD-1 behandeling alleen, en met een betere tolerantie dan CTLA-4 + PD-1-remmers.

Verdere achtergrondinformatie over het onderzoeksmiddel en ontwikkelingsprogramma is te vinden in de Investigator's Brochure voor fianlimab.

Om deze reden is dit fase 3-onderzoek van de combinatie van fianlimab en cemiplimab versus pembrolizumab bij patiënten met eerder onbehandelde niet-reseceerbaar lokaal gevorderd of gemetastaseerd melanoom gepland.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-505772-30-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Uit protocolamendement 3 27jun2022, samenvatting van protocol voor klinisch onderzoek, pagina 1

Primaire doelstelling

- Aantonen van de superioriteit van fianlimab 1600 mg + cemiplimab en/of fianlimab 400 mg + cemiplimab in vergelijking met pembrolizumab, zoals gemeten door progressievrije overleving (PFS).

Secundaire doelstellingen

- Aantonen van de superioriteit van fianlimab 1600 mg + cemiplimab en/of fianlimab 400 mg + cemiplimab in vergelijking met pembrolizumab, zoals gemeten door totale overleving (OS).
- Aantonen van de superioriteit in ORR van fianlimab 1600 mg + cemiplimab en/of fianlimab 400 mg + cemiplimab in vergelijking met pembrolizumab.
- Definiëren van de ORR, PFS en OS met fianlimab 1600 mg + cemiplimab en/of fianlimab 400 mg + cemiplimab vergeleken met cemiplimab om de bijdrage van elke component te bepalen.
- Bepalen van de immunogeniciteit van fianlimab 1600 mg + cemiplimab en/of fianlimab 400 mg en cemiplimab.
- Bepalen van de impact van fianlimab 1600 mg + cemiplimab en/of fianlimab 400 mg + cemiplimab op het lichamelijk functioneren en rolfunctioneren en globale gezondheidsstatus/kwaliteit van leven, vergeleken met pembrolizumab in volwassenen
- Definiëren van veiligheid en verdraagbaarheid van de behandeling bij

patiënten van 12 tot < 18 jaar oud.

- Definiëren van ORR, PFS en OS met behandeling van patiënten van 12 tot < 18 jaar oud.
- Onderzoek naar de veiligheid en verdraagbaarheid van fianlimab + cemiplimab in vergelijking met pembrolizumab en cemiplimab.
- Definiëring van de farmacokinetiek (PK) van behandeling met spaarzame PK-monsterafname in patiënten van \geq 12 jaar oud.

Onderzoeksopzet

Uit protocolamendement 3 27jun2022, samenvatting van protocol voor klinisch onderzoek, pagina 2

Dit is een fase 3-onderzoek van patiënten \geq 12 jaar oud met niet-reseceerbaar lokaal gevorderd of gemetastaseerd melanoom die eerder geen systemische behandeling voor gevorderde ziekte ontvingen.

Voor volwassen en adolescentie patiënten zijn er 4 belangrijke groepen in het onderzoek, dat op gerandomiseerde, dubbelblinde wijze wordt uitgevoerd:

- Groep A: fianlimab (1600 mg om de 3 weken [Q3W], intraveneus, [IV]) + cemiplimab (350 mg Q3W IV)
- Groep A1: fianlimab (400 mg om de 3 weken [Q3W], intraveneus, [IV]) + cemiplimab (350 mg Q3W IV)
- Groep B: pembrolizumab (200 mg Q3W IV) + zoutoplossing/dextrose placebo (placebo)
- Groep C: cemiplimab (350 mg Q3W IV) + zoutoplossing/dextrose placebo (placebo)

In het onderzoek worden in totaal ongeveer 1590 patiënten opgenomen.

- Ongeveer 1230 patiënten worden in het eerste deel van het onderzoek gerandomiseerd. De eerste 180 gerandomiseerde patiënten worden gebruikt voor een futiliteitsanalyse die wordt uitgevoerd door de opdrachtgever. Deze 180 patiënten bestaan uit ongeveer 40 patiënten die in een randomisatieverhouding van 2:1:1 worden ingeschreven (20 voor Groep A en 10 elk voor Groep B en C) krachtens protocolamendement nr. 1, en ongeveer 140 patiënten (40 elk voor Groep A, A1 en B en 20 voor Groep C) in een randomisatieverhouding van 2:2:2:1 krachtens protocolamendement 03. De volgende maximaal 1050 patiënten worden gerandomiseerd in een randomisatieverhouding van 2:2:2:1 (300 patiënten elk voor Groep A, A1 en B en 150 patiënten voor Groep C). Deze patiënten (de PFS-populatie) worden gebruikt voor de primaire analyse van het primaire eindpunt van PFS tussen Groep A en/of A1 versus Groep B. De PFS-populatie wordt ook gebruikt voor de eindanalyse van een secundair ORR-eindpunt en voor de bepaling van de bijdrage van componenten aan de combinatie van cemiplimab en fianlimab in Groep A en/of A1 versus Groep C. .

- De volgende ongeveer 360 extra patiënten worden gerandomiseerd in een randomisatieverhouding van 1:1:1 (120 patiënten) elk naar Groep A, A1 en B. Deze patiënten, samen met de PFS-populatie, leiden tot een totaal van 1410 patiënten, met elk 420 in Groep A, A1 en B en 150 in groep C voor OS voor analyse. De analyse van PFS zoals hierboven beschreven, wordt niet uitgevoerd totdat deze extra patiënten volledig in het onderzoek zijn opgenomen.

Alle patiënten die aan dit onderzoek meedoen, worden gestratificeerd op basis

van klinisch prognostische indicatoren: volgens hun baseline lactaat dehydrogenase (LDH) niveau (normaal vs. verhoogd), M stadium (stadium III vs. M1a-b vs. M1c vs. M1d, volgens de achtste editie van de melanoomclassificatie van het American Joint Committee on Cancer) en voorgaande blootstelling aan anti-Programmed Death 1 (PD 1)/Programmed Death Ligand 1 (PD-L1) therapie in de adjuvante of neoadjuvante setting (ja vs. nee).

Blinding

Het onderzoek wordt voor alle parameters geblindeerd, met uitzondering van een ongeblindeerde apotheker in elk centrum.

Opheffing van de blinding

Opheffing van de blinding vindt plaats op verzoek van de medische monitor van Regeneron door de Onderzoeker na bevestiging van ziekteprogressie door de Blinded Independent Central Review (BICR).

Opheffing van de blinding in noodgevallen door de Onderzoeker is toegestaan in het geval van een daadwerkelijk medische noodgeval

Patiënten die bevestigde ziekteprogressie hebben, zullen standaardbehandeling krijgen volgens hun plaatselijke richtlijn en beslissing van de Onderzoeker.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Uit protocolamendement 3 27jun2022, samenvatting van protocol voor klinisch onderzoek, pagina 6-7 Dosis/Toedieningsweg/Toedieningsschema: De combinatie van cemiplimab plus fianlimab, de combinatie van pembrolizumab plus placebo en de combinatie van cemiplimab plus placebo wordt bereid door een ongeblindeerde apotheker in het onderzoekscentrum en wordt aan alle patiënten geblindeerd toegediend. Alle infusies voor volwassenen en adolescenten worden toegediend als een 30 minuten (\pm 10 minuten) durend IV infuus in een poliklinische setting, om de 3 weken. Cemiplimab Cemiplimab 350 mg Q3W IV is het goedgekeurde regime (LIBTAYO®, cemiplimab) voor behandeling van huidplaveiselcelcarcinoom (CSCC), basaalcelcarcinoom (BCC) en niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC). Cemiplimab wordt geleverd als een vloeistof in steriele flacons voor eenmalig gebruik. Instructies over dosisbereiding worden verstrekt in de apotheekhandleiding. Fianlimab en Cemiplimab (voor combinatie/co-infusie toediening) Op basis van gegevens over de werkzaamheid en veiligheid uit R3767-ONC-1613, een lopende fase 1-studie, werd de fianlimab 1600 mg Q3W IV dosis met cemiplimab 350 mg Q3W IV aanbevolen als de optimale dosis voor fase 3. De werkzaamheid van fianlimab 400 mg Q3W IV met cemiplimab 350 mg Q3W IV is niet onderzocht, maar wordt toegevoegd omdat die in lijn is met de verwachting om lagere doses in een oncologische setting te overwegen en ook consistent is met de gebruikte doses voor andere anti-LAG-3-antilichamen die worden toegepast in klinische fase 2- en 3-studies bij melanoom en andere vaste tumoren Fianlimab 1600 mg en 400 mg Q3W IV wordt geleverd als een vloeistof in steriele flacons voor eenmalig gebruik. Instructies over dosisbereiding worden verstrekt in de apotheekhandleiding. Fianlimab en cemiplimab worden tegelijkertijd toegediend als een gemengde co-infusie. Pembrolizumab Pembrolizumab 200 mg Q3W IV is een goedgekeurde dosis voor de behandeling van gevorderd en gemetastaseerd melanoom. Voor adolescente patiënten die gerandomiseerd zijn naar Groep B wordt pembrolizumab gedoseerd op basis van hun lichaamsgewicht met 2,0 mg/kg Q3W IV (max. 200 mg). Pembrolizumab wordt bereid voor co-infusie (met zoutoplossing placebo) in de onderzoekscentra als steriele vloeistof.

Instructies over dosisbereiding worden verstrekt in de apotheekhandleiding. Veiligheid: De eerste 6 adolescente patiënten (12 tot < 18 jaar) worden toegewezen aan behandelingsgroep A en opgenomen in een veiligheidsrun-in ter bevestiging van de veiligheid en verdraagbaarheid van de 1600 mg dosis fianlimab (Q3W) in combinatie met cemiplimab (350mg Q3W) in adolescente patiënten met melanoom. Vervolgens worden adolescente patiënten gerandomiseerd naar alle studiegroepen. De evaluatieperiode van dosis-limiterende toxiciteit (DLT) voor kinderen is 28 dagen met de intentie de veiligheid en verdraagbaarheid van de eerste 2 doses onderzoeksmiddel(en) te monitoren. De dosis wordt als acceptabel voor randomisatie van aanvullende adolescente patiënten beschouwd als er niet meer dan 1 DLT in de eerste 6 evalueerbare patiënten is. In het geval van > 1 DLT in de eerste 6 evalueerbare patiënten, zie Rubriek 6.1.2.

Inschatting van belasting en risico

Uit protocolamendement 1 16feb2022, rubriek 3 Hypothese en Rationale:

3.3. Risico-Voordeel

Een patiënt die gescreend wordt voor R3767-ONC-2011 en die een gedocumenteerde of vermoedelijke actuele SARS CoV-2-infectie heeft, mag niet in het onderzoek worden opgenomen.

Een patiënt die gescreend wordt voor R3767-ONC-2011 en die een gedocumenteerde of vermoedelijke SARS CoV-2-infectie heeft, mag naar het medisch oordeel van de onderzoeker in het onderzoek worden opgenomen als:

- De patiënt hersteld is van COVID-19 (alle COVID-19-gerelateerde symptomen en belangrijke klinische bevindingen die mogelijk de veiligheid van de patiënt beïnvloeden zijn opgelost) en:

- * Het wordt aanbevolen om ten minste één COVID-19 PCR-test af te nemen om te bevestigen dat de patiënt negatief is voor SARS-CoV-2.

- * Indien een COVID-19 PCR-test niet haalbaar is, dan wordt aanbevolen dat er ten minste drie maanden na de aanvankelijke diagnose zijn verstreken.

3.3.1. Risico-Voordeel voor Fianlimab + Cemiplimab

De primaire doelstelling van het onderzoek 2011 is om de superioriteit van de voorgestelde combinatie van fianlimab+cemiplimab (Groep A) aan te tonen vergeleken met pembrolizumab, een goedgekeurde therapie (Groep B) in patiënten met eerder onbehandeld niet-reseceerbaar lokaal gevorderd of gemetastaseerd melanoom.

Cutaan melanoom is een van de meest agressieve vormen van huidkanker en de incidentie ervan bij zowel mannen als vrouwen is continu gestegen in de afgelopen 40 jaar (Rubriek 1.1).

Antilichamen tegen de remmende receptor lymfocytactivering gen 3 (LAG-3), zoals fianlimab, zijn een aantrekkelijke potentiële behandelingsstrategie ter versterking van de immuunrespons op kanker, speciaal in combinatie met antilichamen die PD-1 blokkeren, zoals cemiplimab. Zie Rubriek 3.2.1.5. voor rationale van selectie van cemiplimab.

Vroege klinische data wijzen erop dat melanoompatiënten die eerder anti-PD-1 therapie ontvingen maar progressie vertoonden, kunnen reageren op gelijktijdige blokkade van LAG-3 en PD 1 (Ascierto, 2017). Ex vivo analyses, in onderzoeken in patiënten met gemetastaseerd melanoom, bieden een impuls om de hypothese te

onderzoeken dat therapeutische blokkade van zowel LAG-3 als PD-1 kan leiden tot versterkte T-celfunctie en klinisch significante responsen in vergelijking met PD-1-monotherapie (Rubriek 1.1.4).

De lopende FIH-studie, R3767-ONC-1613, omvatte een cohort patiënten met gevorderd melanoom die naïef waren voor PD-(L)1-remmertherapie. Bij deze patiënten is de responsratio voor therapie met de combinatie cemiplimab en fianlimab ongeveer 66% (22/33 patiënten; (Hamid, 2021), wat zich gunstig vergelijkt ten opzichte van landmark PD-1-remmerresponsratio's van ongeveer 26-45% (met voorbehoud van kleine patiëntaantallen in studie 1613, follow-up time verschillen, door onderzoeker beoordeeld versus centrale review, enz.) (Topalian, 2014) (Robert, 2015a) (Robert, 2015b), (Carlino, 2018) (Larkin, 2019).

De veiligheid van de fianlimab (1600 mg) in combinatie met cemiplimab (350 mg) is aangetoond in FIH studie 1613 en de huidige versie van de Investigator's Brochure. Het totale veiligheidsprofiel van de combinatie fianlimab + cemiplimab is over het algemeen gelijk aan dat is waargenomen met cemiplimab-monotherapie en andere anti-PD-1-antilichamen. Bijnierinsufficiëntie werd gemeld in een hoger percentage bij patiënten die behandeld werden met de combinatie van fianlimab + cemiplimab dan patiënten die met cemiplimab-monotherapie werden behandeld, deze incidenten waren meestal laaggradig en alle beheersbaar met corticosteroiden. Het percentage bijnierinsufficiëntie dat werd waargenomen, is gelijk aan dat wat gemeld is voor behandeling met anti-CTLA-4 + anti-PD-1 (8,9% fianlimab + cemiplimab vs. 8% ipilimumab + nivolumab, vs. 0,5% cemiplimab monotherapie) (zie respectievelijk fianlimab IBv5, nivolumab USPI en cemiplimab IBv7), en binnen dezelfde marge als gemeld voor relatlimab + nivolumab 4,2%-13% [gemelde percentages variëren afhankelijk van de studie: 4,2% (een gerandomiseerd fase 3-onderzoek van de combinatie relatlimab + nivolumab vs. nivolumab, (Lipson, 2021)) en 13% (een uit één groep bestaande neoadjuvante/adjuvante studie van de combinatie, (Amaria, 2021))]. Andere endocrinotherapieën en immuungerelateerde bijwerkingen zijn waargenomen in dezelfde percentages vergeleken met anti-PD-1-monotherapie. Zoals samengevat in de huidige Investigator Brochure, zijn de belangrijke geïdentificeerde risico's van de fianlimab-combinatie met cemiplimab onder meer IRR en irAE's, en deze risico's werden goed gemanaged met de risicominimalisatiestrategie welke in de studie werd geïmplementeerd. Hoewel er geen adolescenten patiënten in de fase 1-studie R3767-ONC-1613 waren opgenomen, is het veiligheidsprofiel in de adolescenten patiëntenpopulatie naar verwachting vergelijkbaar met dat van volwassenen (Rubriek 6.1.1.). Daarnaast is een veiligheidslead-in met 6 patiënten in deze fase 3-studie opgenomen, om de mogelijkheid van onverwachte veiligheidsrisico's van fianlimab in combinatie met cemiplimab bij adolescenten patiënten verder te minimaliseren (Rubriek 6.1, Adolescenten). Daaropvolgende adolescenten patiënten worden gerandomiseerd naar Groep A, B of C. Ondanks de kleine aantallen adolescenten patiënten die melanoom hebben, worden deze patiënten vaak met melanoom gediagnosticeerd met een genomisch profiel dat gelijk is aan dat van volwassenen, wat erop wijst dat therapieën voor volwassen patiënten eveneens werkzaam kunnen zijn voor de adolescenten patiëntenpopulatie. Het opnemen van adolescenten patiënten in het

fase 3-onderzoek biedt klinisch bewijs over de veiligheid, PK en werkzaamheid ter beoordeling van de voordelen-risico's van de combinatie fianlimab + cemiplimab in adolescenten met melanoom.

Als men de maatregelen ter minimalisatie van de risico's in dit fase 3 protocol meerekent, om de belangrijkste risico's voor patiënten te minimaliseren, is de potentie voor therapeutisch voordeel en medische noodzaak voor nieuwe combinatietherapie, het risico-voordeelprofiel naar verwachting positief voor co-toediening van fianlimab, anti-LAG-3-antilichaam, met cemiplimab, anti-PD-1, in het fase 3-onderzoek, in de populatie van patiënten met eerder onbehandelde, niet-reseceerbaar lokaal gevorderd of gemetastaseerd melanoom.

3.3.2. Risico-Voordeel voor cemiplimab-monotherapie

Cemiplimab-monotherapie dient als comparator (Groep C) in dit onderzoek om de bijdrage van cemiplimab aan de voorgestelde combinatie te beoordelen. Zie Rubriek 3.2.1.5. voor rationale van selectie van cemiplimab.

LIBTAYO® is goedgekeurd door Zorgautoriteiten voor de behandeling van patiënten met lokaal gevorderde/gemetastaseerde CSCC, BCC en NSCLC in TPS PD-L1 $\geq 50\%$. Dezelfde gewicht-gebaseerde Q2W dosis (3 mg/kg) heeft voorlopig klinisch bewijs van monotherapie cemiplimab aangetoond wat betreft de werkzaamheid met hetzelfde veiligheidsprofiel in patiënten met melanoom, opgenomen in Studie R2810-ONC-1606.

In dit onderzoek wordt cemiplimab toegediend in de goedgekeurde dosis (350 mg Q3W) aan patiënten met eerder onbehandeld, niet-reseceerbaar lokaal gevorderd of gemetastaseerd melanoom, en wordt het risico-voordeel als gunstig beschouwd vanwege de risicominimalisatie beschreven in het studieprotocol voor het beheersen van de belangrijke risico's die bekend zijn van cemiplimab.

3.3.3. Risico-Voordeel voor de actieve comparator, pembrolizumab

Pembrolizumab is de actieve comparator (Groep B) voor dit onderzoek.

Pembrolizumab is goedgekeurd, met het dosisregime, in de VS en EU voor de behandeling van volwassen patiënten met niet-reseceerbaar of gemetastaseerd melanoom (Keytruda [Summary of Product Characteristics], 2021) (Pembrolizumab [Package Insert], 2021). Zie Rubriek 3.2.1.5 voor informatie over de rationale voor inclusie van pembrolizumab.

Contactpersonen

Publiek

Regeneron Pharmaceuticals Inc.

Old Saw Mill River Road 777
Tarrytown NY 10591
US

Wetenschappelijk

Regeneron Pharmaceuticals Inc.

Old Saw Mill River Road 777
Tarrytown NY 10591
US

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)

Adolescenten (16-17 jaar)

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Uit protocolamendement 3 27jun2022, samenvatting van protocol voor klinisch onderzoek, pagina 4

1. Leeftijd \geq 12 jaar op de datum van het verlenen van geïnformeerde toestemming. Opmerking: Patiënten $<$ 18 jaar oud worden in de territoriale gebieden geïnccludeerd, na acceptatie, volgens de lokale wet- en regelgeving. In Canada, Italië, Turkije, Polen en Zuid-Afrika worden patiënten $<$ 18 jaar niet ingeschreven.
2. Een patiënt moet een geldige LAG-3 immunohistochemie (IHC)-uitslag hebben, zoals vastgesteld door centraal onderzoek, om in het onderzoek te kunnen worden opgenomen. Elk LAG-3 niveau (0-100% expressie) wordt toegestaan.
3. Patiënten met histologisch bevestigd niet-reseceerbaar stadium III en stadium IV (gemetastaseerd) melanoom (AJCC, achtste herziene editie) die geen eerdere systemische therapie voor gevorderde niet-reseceerbare ziekte hebben ontvangen.
 - a. Patiënten die adjuvante en/of neoadjuvante systemische therapieën hebben ontvangen, zijn geschikt voor deelname als zij geen aanwijzingen tonen van progressie of herhaling van de ziekte en/of behandeling gestaakt hebben vanwege optreden van onbeheersbare irAEs \geq graad 3 tijdens die therapieën. Patiënten

moeten tevens een behandelingsvrij en ziektevrij interval van > 6 maanden hebben gehad.

b. Patiënten met acrale en mucosale melanomen komen in aanmerking. Het percentage is beperkt tot ongeveer 10% van de totale populatie.

4. Aanwezigheid van meetbare ziekte volgens RECIST 1.1

a. Eerder bestraalde laesies kunnen alleen als targetlaesies worden meegerekend in het geval van aantoonbare progressie en indien er geen andere targetlaesie voorhanden is

b. Cutane laesies dienen te worden geëvalueerd als non-targetlaesies.

5. Performance status:

a) Voor volwassen patiënten: Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status (PS) van 0 of 1

b) Voor pediatrische patiënten: Karnofsky performance status ≥ 70 (patiënten ≥ 16 jaar) of Lansky performance status ≥ 70 (patiënten < 16 jaar)

6. Levensverwachting van ten minste 3 maanden.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Uit protocolamendement 3 27jun2022, samenvatting van protocol voor klinisch onderzoek, pagina 5

Medische aandoeningen:

1. Oogmelanoom

2. Huidig of recent (binnen 2 jaar) bewijs van een auto-immuunziekte die systemische behandeling met immunosuppressiva vereiste. De volgende aandoeningen en behandelingen leiden niet tot uitsluiting: vitiligo, jeugdastma die is verdwenen, voortdurende hypothyreoïdie waarvoor alleen hormoonvervanging nodig is of psoriasis waarvoor geen systemische behandeling nodig is.

3. Ongecontroleerde infectie met humaan immunodeficiëntievirus (hiv), infectie met hepatitis B-virus (HBV) of hepatitis C-virus (HCV); of diagnose van immunodeficiëntie in verband met, of resulterend in chronische infectie.

4. Onbekende BRAF V600 mutatiestatus. Patiënten met BRAF-gemuteerd melanoom die symptomen vertonen van een snel progressieve ziekte en die naar oordeel van de onderzoeker waarschijnlijk baat hebben bij voorafgaande behandeling met BRAF-/MEK-remmers, dienen niet in het onderzoek te worden opgenomen.

Eerdere/gelijktijdige therapie:

5. Systemische immuunsuppressie:

a. Gebruik van immunosuppressieve doses van corticosteroiden (≤ 10 mg prednison per dag of gelijkwaardig) binnen 14 dagen na de eerste dosis van het onderzoeksmiddel. Fysiologisch vervangende doses zijn toegestaan tot en met 10 mg prednison per dag of gelijkwaardig. Inhalatie- of topische steroiden zijn toegestaan, vooropgesteld dat zij niet voor de behandeling van een immuunstoornis zijn.

b. Andere klinisch relevante vormen van systemische immuunsuppressie.

6. Behandeling met een andere antikankertherapie zoals immuuntherapie,

chemotherapie, grote operatie of biologische therapie binnen 21 dagen voorafgaand aan de eerste dosis van de onderzoeksbehandeling. Adjuvante hormoontherapie gebruikt voor borstkanker of andere hormoongevoelige kankers in langdurige remissie is toegestaan.

Andere comorbiditeiten:

7. Voorgeschiedenis of huidig bewijs van significante (CTCAE graad ≥ 2) lokale of systemische infectie (bijv. cellulitis, pneumonie, septikemie) waarvoor systemische behandeling met antibiotica noodzakelijk is binnen 14 dagen voorafgaand aan de eerste dosis van het onderzoeksmiddel.

8. Symptomatische of onbehandelde hersenmetastasen of ruggenmergcompressie. Patiënten met leptomeningeale ziekte zijn uitgesloten. Patiënten met bekende hersenmetastasen komen in aanmerking als zij:

a. radiotherapie of een andere passende standaardtherapie voor de hersenmetastasen hebben ontvangen,

b. neurologisch teruggekeerd zijn naar baseline (met uitzondering van restverschijnselen en symptomen in verband met de behandeling van het centraal zenuwstelsel) gedurende ten minste 14 dagen voorafgaande aan de inschrijving.

c. geen immuunsuppressieve doses corticosteroïdentherapie nodig hadden (> 10 mg prednison per dag of gelijkwaardig) in de 14 dagen voorafgaande aan de inschrijving.

Opmerking: Patiënten met asymptomatisch enkele onbehandelde hersenmetastase < 10 mm groot komen in aanmerking

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	08-10-2022

Aantal proefpersonen: 7
Type: Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merksnaam: Keytruda
Generieke naam: pembrolizumab
Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Soort: Geneesmiddel
Merksnaam: Libtayo
Generieke naam: cemiplimab

Soort: Geneesmiddel
Merksnaam: not available
Generieke naam: Fianlimab

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 21-06-2022
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO
Datum: 25-10-2022
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO
Datum: 25-11-2022
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO
Datum: 15-02-2023
Soort: Amendement

Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO Datum:	02-07-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO Datum:	29-09-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

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	CTIS2023-505772-30-00
EudraCT	EUCTR2021-004453-23-NL
ClinicalTrials.gov	NCT05352672
CCMO	NL81602.100.22