

Cemiplimab in de behandeling van lokaal vergevorderde en gemetastaseerde secundaire angiosarcomen

Gepubliceerd: 05-10-2021 Laatste bijgewerkt: 04-04-2024

Primaire onderzoeksvariabelen/uitkomstmaten: 1. Het primaire doel is de overall response rate (ORR), een samengestelde maat van complete en partiële responses, evalueren na 24 weken behandeling met cemiplimab bij patiënten met een lokaal...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON55079

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Cemiplimab bij secundaire angiosarcomen

Aandoening

- Wekedellenneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

kwaadaardige bloedvattumor, Secundaire angiosarcomen; wekedelen kanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Radboud Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W, Genzyme Europe B.V., Sanofi-aventis

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Cemiplimab, Immunotherapie, PD-L1, Secundaire Angiosarcomen

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire onderzoeksvariabelen/uitkomstmaten:

1. Het primaire doel is de overall response rate (ORR), een samengestelde maat van complete en partiële responses, evalueren na 24 weken behandeling met cemiplimab bij patiënten met een lokaal vergevorderd of gemetastaseerd secundair angiosaroom. Daarbij zal de evaluatie plaatsvinden via de Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST) of daglicht fotografie (volgens WHO Offset Publicatie No 48). Wij verwachten dat we door middel van deze behandeling een afname van de tumorgrootte kunnen bewerkstelligen.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire onderzoeksvariabelen/uitkomstmaten:

1. De beste ORR vaststellen bij patiënten met secundaire angiosarcomen die worden behandeld met cemiplimab.
2. De tijd tot mediane respons de duur van de respons vaststellen bij patiënten met secundaire angiosarcomen die worden behandeld met cemiplimab.
3. De mediane progressievrije overleving vaststellen bij patiënten met secundaire angiosarcomen die worden behandeld met cemiplimab.
4. De algehele overleving vaststellen bij patiënten met secundaire angiosarcomen die worden behandeld met cemiplimab.
5. De relatie onderzoeken tussen de respons op cemiplimab behandeling en tumor karakteristieken (bijvoorbeeld PD-L1 expressie, tumor infiltrerende

lymfoccyten, MYC status, tumour mutational burden). Wij hopen door te kijken naar verschillende biomarkers (in bloed en tumor weefsel), in de toekomst patiëntengroepen te kunnen selecteren die het meest baat hebben van deze behandeling.

6. Te kijken naar de verschillen in respons tussen enerzijds UV geassocieerde, en anderzijds radiotherapie geassocieerde secundaire angiosarcomen.

7. Het effect van cemiplimab op tumor weefsel onderzoeken, waarbij pre- en post behandeling bipten worden onderzocht.

8. Tijdens dit onderzoek zullen wij tevens de toxiciteit kwantificeren bij patiënten met secundaire angiosarcomen die worden behandeld met cemiplimab.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Angiosarcomen zijn agressieve mesenchymale tumoren, en behoren tot de groep wekedelen sarcomata. Angiosarcomen hebben een slechte prognose, met een 5 jaar overleving van 30-40 procent voor alle stadia. Bij patiënten met gemetastaseerde ziekte is de mediane overleving erg beperkt. Waarbij uit onze data van 203 angiosarcom patiënten, gediagnosticeerd tussen 1989-2004, de mediane overleving slechts 5 maanden was. In de lokaal vergevorderde en gemetastaseerde ziekte zijn behandelopties beperkt tot chemotherapie (doxorubicine of paclitaxel) en één doelgericht middel (pazopanib). Na de eerste lijn behandeling is er geen eenduidige vervolglijn beschikbaar. Er is grote behoefte aan meer en effectievere behandelopties.

Angiosarcomen omvatten de novo (primaire) en secundaire angiosarcomen. Secundaire angiosarcomen zijn frequent gelegen in de huid, en ontstaan door DNA beschadigingen door UV schade en radiotherapie. Klinisch, genetisch, moleculair en als men kijkt naar klinische uitkomsten van secundaire angiosarcomen verschillen deze van primaire angiosarcomen, en hebben veel gelijkenissen met plaveiselcelcarcinomen van de huid (cPCC).

Cemiplimab heeft indrukwekkende resultaten laten zien bij vergevorderde cPCC. Bij het ASCO congres in 2019 zijn resultaten gepresenteerd van een fase II studie. Met een mediane follow up van 9.3 maanden werden 10 complete en 24 partiele responses waargenomen in 78 patiënten met een lokaal vergevorderde

ziekte (44% overall response rate (ORR)). Mediane tijd tot respons was 1.9 maanden, en de mediane duur van respons was niet bereikt. Bij patiënten met een gemetastaseerde ziekte werden 10 complete en 19 partiële responses waargenomen in 59 patiënten (ORR 49%). Bij 22 patiënten duurde deze respons langer dan 12 maanden, en was de tijd tot respons 1.9 maanden. Overall survival (OS) was na 16.5 maanden follow up niet bereikt en progression free survival (PFS) werd berekend op 18.4 maanden.

Nieuwe aanvullende data gepresenteerd bij de ASCO 2020 van de fase II studie toonden met een mediane follow up van 15.7 maanden een ORR van 46.1% bij 193 patiënten behandeld met cemiplimab voor lokaal vergevorderd of gemetastaseerd cPCC. De mediane duur van respons was nog niet bereikt. Bij responderende patiënten werd geschat dat na 24 maanden, 69.4% nog een respons had. 16.1% van de patiënten toonde een complete respons (31 patiënten). De mediane tijd tot complete respons was 11.2 maanden. Partiele response werd gerapporteerd in 58 patiënten (30=0.1%). Mediane OS was niet bereikt, mediane PFS werd geschat op 18.4 maanden (ASCO abstract 367). Cutane PCC*s zijn UV geassocieerde maligniteiten, met hoge tumor mutational burden, wat de goede effectiviteit van de behandeling verklaard.

Er zijn case reports waarbij respons op checkpoint inhibitoren in UV geassocieerde secundaire angiosarcomen wordt beschreven. Buiten dat zijn er meerdere redenen om verhoogde gevoeligheid van secundaire angiosarcomen voor checkpoint inhibitoren te verwachten. Secundaire angiosarcomen hebben een verhoogde tumor mutational burden, hetgeen alleen ze al potentieel meer gevoelig maakt voor immuuntherapie. Zoals ook bij plaveiselcelcarcinomen van de huid, hebben secundaire angiosarcomen een hoge MYC expressie, hetgeen interessant is gezien de afhankelijkheid van PD-L1 expressie op MYC.

In ons eigen voorlopige onderzoek (29 UV en 27 radiotherapie geassocieerde angiosarcomen), waren er 28 (50%) PD-L1+ (>10%) van wie 11 sterk positief (>50%). In 19 monsters was PD-1 ook positief. Daarnaast vonden we 12/56 (21%) MLH1-, 14/56 (25%) MSH2-, 9/56 (16%) MSH6-, 11/56 (20%) PMS2- en slechts 4/56 (7%) van de gevallen was negatief voor alle 4 de markers.

Gezien de overeenkomsten tussen plaveiselcelcarcinomen van de huid en secundaire angiosarcomen en de behoefte aan betere en effectievere behandelingen stellen wij een studie voor met cemiplimab voor patiënten met secundaire angiosarcomen.

Doel van het onderzoek

Primaire onderzoeksvariabelen/uitkomstmaten:

1. Het primaire doel is de overall response rate (ORR), een samengestelde maat van complete en partiële responses, evalueren na 24 weken behandeling met cemiplimab bij patiënten met een lokaal vergevorderd of gemetastaseerd secundair angiosarcoom. Daarbij zal de evaluatie plaatsvinden via de Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST) of daglicht fotografie (volgens WHO Offset Publicatie No 48). Wij verwachten dat we door middel van deze behandeling een afname van de tumorgrootte kunnen bewerkstelligen.

Secundaire onderzoeksvariabelen/uitkomstmaten:

1. Vaststellen welk deel van de patiënten klinisch baat heeft bij de behandeling met cemiplimab. Dit wordt gedefinieerd als het totaal van complete en partiële responses en stabiele ziekte.
2. De tijd tot mediane respons en de duur van de respons vaststellen bij patiënten met secundaire angiosarcomen die worden behandeld met cemiplimab.
3. De mediane progressievrije overleving vaststellen bij patiënten met secundaire angiosarcomen die worden behandeld met cemiplimab.
4. De algehele overleving vaststellen bij patiënten met secundaire angiosarcomen die worden behandeld met cemiplimab.
5. De mogelijke relatie onderzoeken tussen de respons op cemiplimab behandeling en tumor karakteristieken (bijvoorbeeld PD-L1 expressie, tumor infiltrerende lymfocyten, MYC status, tumor mutational burden). Wij hopen door te kijken naar verschillende biomarkers (in bloed, ontlasting en tumor weefsel), in de toekomst patiëntengroepen te kunnen selecteren die het meest baat hebben bij deze behandeling.
6. Te kijken naar de verschillen in respons tussen enerzijds UV geassocieerde, en anderzijds radiotherapie geassocieerde secundaire angiosarcomen.
7. Het effect van cemiplimab op tumor weefsel onderzoeken, waarbij pre- en post behandeling biopten worden onderzocht.
8. Tijdens dit onderzoek zullen wij tevens de toxiciteit kwantificeren bij patiënten met secundaire angiosarcomen die worden behandeld met cemiplimab.

Onderzoeksopzet

Dit fase II onderzoek wordt uitgevoerd in het Radboudumc, en maximaal 3 andere tertiaire sarcoom centra. Patiënten met een lokaal vergevorderd of gemetastaseerd angiosarcoom in de eerste behandellijn waarbij behandeling met chemotherapie niet geschikt is, of na eerdere behandellijnen komen in aanmerking voor deelname aan de studie. Er zal geen loting plaatsvinden, alle deelnemende patiënten worden behandeld met driewekelijks intraveneus cemiplimab. In totaal zijn er voor het onderzoek 18 patiënten nodig. Nadat de eerste 13 patiënten aan de studie hebben deelgenomen zal er een tussentijdse analyse van de studiedata worden verricht (interim analyse). Indien er bij 1 patiënt of minder een respons wordt gezien, zal de studie worden gestaakt. Indien er bij 2 of meer patiënten een respons wordt gezien, zullen nog 5 patiënten worden geïnccludeerd voor een totaal van 18 patiënten. De verwachte inclusietijd bedraagt 2 jaar voor 18 patiënten. Gedurende de behandeling zullen patiënten nauwkeurig worden onderzocht, en bevraagd naar eventuele bijwerkingen. De behandeling gaat door zolang deze werkzaam is, en goed verdragen wordt, of totdat patiënten zelf besluiten te stoppen. Bij groei van de ziekte zal de behandeling worden gestaakt. De maximale behandelduur is 2 jaar, hetgeen vergelijkbaar is met de standaard zorg bij patiënten die worden behandeld met immunotherapie voor een gemetastaseerde maligniteit. Dit is dan ook geen limiterende factor in deze studie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Met dit onderzoek willen wij de werking van, een geregistreerd medicijn voor een andere vorm van kanker, genaamd cemiplimab, onderzoeken bij patiënten met lokaal vergevorderd of gemetastaseerde secundaire angiosarcomen. Daarbij kunnen patiënten worden behandeld in de eerste behandellijn als behandeling met chemotherapie niet mogelijk en/of geschikt is, en patiënten na eerdere behandeling met systemische therapie. De behandeling wordt gecontinueerd gedurende maximaal 2 jaar of tot ziekte progressie, onacceptabele toxiciteit of totdat een patiënt zelf aangeeft de behandeling te willen staken.

Inschatting van belasting en risico

Laag risico. Patiënten zullen worden behandeld met cemiplimab, een reeds geregistreerd medicament voor de behandeling van plaveiselcelcarcinomen van de huid. In deze studie wordt gebruik gemaakt van de reeds geregistreerde dosering van cemiplimab, voor een ander soort tumor, namelijk secundaire angiosarcomen. Tijdens fase I en II onderzoek (in plaveiselcelcarcinomen van de huid) is reeds veel ervaring opgedaan naar de effecten en toxiciteit van de behandeling met cemiplimab. De beeldvorming zal in de meeste gevallen worden verricht middels een CT-scan bij baseline, na 6 en 12 weken, en nadien elke 12 weken. Als een CT-scan onvoldoende evaluatie mogelijkheden biedt kan worden uitgeweken naar een MRI-scan of daglicht fotografie (volgens WHO criteria). Dit is reeds standaard zorg in de behandeling van patiënten met een lokaal vergevorderd of gemetastaseerd secundair angiosarcom. Tevens zullen er enkele extra buizen bloed worden afgenomen, enkel tijdens reguliere bloedafnames. Het risico hiervan is klein. Bij baseline en na 12 weken behandeling wordt standaard een tumorbiopsie afgenomen. Doordat secundaire angiosarcomen veelal op de huid gelegen tumoren zijn, zullen dit doorgaans minimaal invasieve biopsies zijn, onder lokale verdoving afgenomen. Het risico hiervan is klein, en de belasting voor patiënt is laag, gezien het een doorgaans een dermatologisch stansbiopsie betreft. Het is gebruikelijk in oncologische studies om biopsies af te nemen, in het kader van het grote belang van translationeel onderzoek onder meer naar toxiciteit en respons op behandelingen. Voor de veiligheid van de proefpersonen en om het risico op complicaties zoveel mogelijk te beperken wordt een biopsie enkel verricht als er een laesie is waaruit veilig een biopsie kan worden afgenomen, zoals dit ook gebruikelijk is in zowel de reguliere zorg als ook bij research procedures. Als het technisch niet veilig kan, dan zullen patiënten niet worden geëxcludeerd. Indien patiënt hier specifiek toestemming voor geeft, zal tevens aan het einde van de behandeling/bij progressie van ziekte een biopsie worden afgenomen. Follow-up na het einde van de behandeling zal elke 12 weken plaatsvinden, ter evaluatie van bijwerkingen/toxiciteit en overleving. Bloedonderzoek voor translationeel onderzoek zal worden afgenomen tijdens reguliere controles. Tevens leveren patiënten maximaal 4 maal feces in voor onderzoek naar resistentie bij immunotherapie. Daarbij gepaard zal een vragenlijst worden ingevuld. In deze vragenlijst wordt gevraagd naar recent medicatiegebruik en de consistentie van de ontlasting. Ook wordt gevraagd naar

het voedingspatroon. Het betreft geen onderzoek naar leefstijlinterventies of verdere persoonlijke vragen. Verder wordt aan patiënten op vastgezette tijdpunten gevraagd een korte vragenlijst in te vullen over de kwaliteit van leven. Het betreft de gevalideerde QLQ-C30 vragenlijst van de EORTC.

Contactpersonen

Publiek

Radboud Universitair Medisch Centrum

Geert Grooteplein Zuid 10
Nijmegen 6525GA
NL

Wetenschappelijk

Radboud Universitair Medisch Centrum

Geert Grooteplein Zuid 10
Nijmegen 6525GA
NL

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)

1. Patiënten $\geq$ 18 jaar

2. Getekend informed consent
3. Histologische bewezen diagnose progressief irresectabel lokaal vergevorderd of gemetastaseerd secundair angiosaroom
4. Patiënten in de eerste behandelijn waarbij behandeling met chemotherapie niet geschikt wordt geacht en patiënten in verdere behandelijnen
5. Meetbare ziekte volgens RECIST 1.1 of door middel van lichamelijk onderzoek/daglicht fotografie (WHO Offset publicatie No 48), als bepaald door de onderzoeker
6. Tumor materiaal beschikbaar (gearchiveerd of recente tumor biopsie)
7. WHO-ECOG 0-2
8. Leverenzymen:
 - a. Totaal bilirubine $\leq 1.5 \times \text{ULN}$ (bij lever metastasen: $\leq 3 \times \text{ULN}$).
 - b. Transaminases $\leq 3 \times \text{ULN}$ (bij lever metastasen: $\leq 5 \times \text{ULN}$).
 - c. Patiënten met de ziekte van Gilbert en een totaal bilirubine tot $3 \times \text{ULN}$ zijn mogelijk toelaatbaar binnen de studie na overleg met en toestemming van de medische monitor.
 - d. Alkalisch fosfatase $\leq 2.5 \times \text{ULN}$ (bij lever of bot metastasen $\leq 5 \times \text{ULN}$).
9. Nierfunctie: serum kreatinine $\leq 1.5 \times \text{ULN}$ of geschatte CrCl $> 30 \text{ mL/min}$
10. Creatinine phosphokinae (CPK), ookwel CK (creatinine kinase) verhoging ≤ 2 graad 2
11. Beenmerg functie:
 - a. Hemoglobuline $\geq 9.0 \text{ g/dL}$.
 - b. Absolute neutrofielen getal (ANC) $\geq 1.5 \times 10^9/\text{L}$.
 - c. Trombocyten $\geq 75 \times 10^9/\text{L}$.
12. Levensverwachting langer dan 3 maanden, zoals beoordeeld door de onderzoeker.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Significante auto-immuunziekte (nu of in de afgelopen 5 jaar) die behandeling vereist met systemische immunosuppressieve behandeling, welke het risico op irAE's met zich meebrengt. De volgende aandoeningen zijn niet excluderend: Vitiligo, astma op kinderleeftijd, diabetes mellitus type 1, hypothyreoïdie waarvoor enkel hormonale therapie, psoriasis zonder systemische behandeling.
2. Eerdere behandeling met immuun checkpoint inhibitoren
3. Voortdurende behandeling met immunosuppressieve corticosteroïden (dosis $> 10\text{mg}$ prednison of equivalent per dag) in de 4 weken voorafgaand aan de eerste dosis cemiplimab. Patiënten die kortdurend zijn behandeld met corticosteroïden (bijv. profylaxe bij beeldvormend onderzoek) worden niet geëxcludeerd.
4. Actieve/ongecontroleerde infectie waarvoor behandeling is vereist, inclusief een infectie met HIV, actieve infecties met HBV of HCV
5. Pneumonitis in de afgelopen 5 jaar doorgemaakt
6. Onbehandelde hersenmetastase(n) die als actief mogen worden beschouwd;

Ter verduidelijking: Patiënten met eerder behandelde hersenmetastasen mogen deelnemen, mits de laesie(s) stabiel is/zijn (zonder tekenen van progressie voor minstens 6 weken op beeldvorming, verkregen in screening periode), en er geen bewijs is van nieuwe of groeiende hersenmetastasen, en patiënten geen immunosuppressieve dosis van systemische corticosteroïden nodig hebben in de behandeling van de hersenmetastasen in de 28 dagen voorafgaand aan de eerste dosis cemiplimab.

7. Patiënten met een allergie of hypersensibiliteit voor cemiplimab of van een van de componenten van cemiplimab. Patiënten met een allergie of hypersensitiviteit voor doxycycline of tetracyclines zijn tevens uitgesloten.

8. Voorgeschiedenis met een gedocumenteerde allergische reactie of acute hypersensitiviteit reactie veroorzaakt door antilichaam behandelingen.

9. Patiënten met een voorgeschiedenis van solide orgaantransplantatie (patiënten met eerdere cornea transplantatie kunnen worden toegelaten tot de studie, na overleg en toestemming van de medische monitor)

10. Anti-kanker behandeling behoudens radiotherapie (chemotherapie, targeted therapie, imiquimod, photodynamische therapie), in studieverband of standaard behandeling, in de 30 dagen voorafgaand aan de eerste dosis cemiplimab, of gepland gedurende de studie periode.

11. Toediening van levende vaccins (inclusief verzwakte vaccins), in de 30 dagen voorafgaand aan de eerste studiebehandeling.

12. Eerder gebruik van PI3K-D inhibitoren

13. Vrouwen in de vruchtbare levensfase (WOCBP), of seksueel actieve mannen, die niet bereid zijn tot het gebruik van hoog effectieve anticonceptie, voorafgaand aan de eerste dosis/start van de eerste behandeling, gedurende de studie, en tot minimaal 6 maanden na de laatste dosis studiemedicatie.

14. Borstvoeding gevende patiënten

15. Positieve serum zwangerschapstest (een vals positieve zwangerschapstest, indien dit is aangetoond door herhaalde metingen, en een negatieve echo, is niet excluderend, na overleg met, en indien akkoord door de medische monitor).

16. Enige conditie die interfereert met experimentele behandeling en de studie, als beoordeeld door de onderzoeker.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	02-03-2022
Aantal proefpersonen:	18
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Libtayo
Generieke naam:	cemiplimab
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-10-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-11-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

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

EudraCT

ClinicalTrials.gov

CCMO

ID

EUCTR2020-005465-13-NL

NCT04873375

NL74804.091.21