

INFORM2 verkennende multinationale fase I/II combinatie studie van Nivolumab en Entinostat in kinderen en adolescenten met refractaire hoog-risico maligniteiten

Gepubliceerd: 28-02-2019 Laatste bijgewerkt: 30-01-2025

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-514409-78-01 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Voornaamste doelen van het onderzoek Fase 1 gedeelte (jongere cohort gesloten in Mei 2023): Bepalen wat de aanbevolen fase II...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON55442

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

INFORM2 NivEnt

Aandoening

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

Synoniemen aandoening

terugkerende of progressieve hoog risico tumoren en hersentumoren

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Heidelberg University Hospital, Hopp Children's Cancer Center Heidelberg (KITZ)

Overige ondersteuning: bijdrage vanuit Heidelberg University Hospital;eigen fondsen

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: entinostat, fase I/II, hoog-risico maligniteiten, nivolumab

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Fase 1:Dosisbeperkende toxiciteiten van de combinatiebehandeling.

Fase 2: De beste respons (complete respons of gedeeltelijke respons). Deze is gebaseerd op RANO criteria voor alle primaire centraal zenuwstelsel tumoren en RECIST criteria voor alle niet centraal zenuwstelsel tumoren, gedefinieerd voor elke patiënt als de beste respons onder de onderzoekcombinatie-therapie in de eerste 6 kuren.

Een geclassificeerde of intra-ossaal (osteo) sarcoom target lesies welke progressief waren voorafgaand aan de behandeling en die stabiele ziekte laten zien (nogmaals bevestigd door middel van beeldvorming 4 weken later) worden beschouwd als een "gereageerde" (responder).

Secundaire uitkomstmaten

Duur van respons (DOR)

Ziekte onder controle (DCR)

Stabiele ziekte (SD)

Progressie vrije overleving (PFS)

Tijd tot respons (TTR)

Overall overleving (OS)

Immuun gerelateerde respons (RR) gemeten dmv iRECIST criteria en iRAN criteria

Entinostat plasma PK

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Kinderen en adolescenten met een recidiverende/ refractaire /progressieve kwaadaardige ziekte met een hoog risico entiteit hebben een zeer slechte prognose en er zijn maar weinig behandelingen die aanslaan. Overlevingspercentage van minder dan 20% na herhaling impliceert dat er een noodzaak is voor nieuwe behandelingsstrategieën voor deze groep patiënten. Het doel van het INFORM programma (geïndividualiseerde therapie voor recidieven van maligniteiten in kinderen) is om "moleculaire diagnostiek van de volgende generatie" te vertalen in een gepersonaliseerde, door biomarkers gestuurde behandelingsstrategie voor deze patiënten groep. Het programma bestaat uit twee onderdelen: de INFORM2-reeks van biomarker gestuurde fase I /II onderzoeken binnen een gemeenschappelijk kader en het INFORM-register (<http://www.dkfz.de/en/inform>) dat een moleculair screeningsplatform biedt (Worst et al., 2016).

De INFORM2 NivEnt studie is gebaseerd op de redenering dat tumoren met een hoge mutatielading of hoge PD-L1 expressie gevoelig zijn voor behandeling met immuuncontrolepuntremmers. Dit kan versterkt worden door HDACremming door middel van inductie van een immunogene tumor-micro-omgeving. Nivolumab is een "immuun controle punt remmer" en Entinostat is een HDAC remmer. Echter, in tegenstelling tot onze veronderstelling aan het begin van deze studie, is het inmiddels duidelijk geworden dat PD-L1-mRNA-expressie niet langer wordt beschouwd als een consistente voorspellende biomarker voor tumorrespons op de immuuncontrolepunten gebaseerde therapie.

Immuuncontrolepuntremming resulteert in de activatie van tumor-geassocieerde T-cellen. Het wordt nu steeds duidelijker dat patiënten met tumoren met een groot aantal tumor-infiltrerende T-cellen (TILs) bij baseline een verhoogd responspercentage vertonen. Bovendien hebben recente klinische gegevens over immuuncontrolepunt remming bij melanoompatiënten tertiaire lymfoïde structuren (TLS) gedetecteerd als indicatoren van een geactiveerde aangepaste immuunrespons. De aanwezigheid van TLS is in verband gebracht met objectieve behandelingsreacties bij patiënten met verschillende vormen van kanker die immuuncontrolepunt remming kregen.

Recente preklinische gegevens tonen in vitro en in vivo sterk aan dat HDAC-remmers activiteit vertonen in met MYC geamplificeerde medulloblastoom.

Dit is de reden om de combinatie van nivolumab en entinostat bij patiënten met MYC (N) gestuurde tumoren te onderzoeken. Ook worden de mogelijke immuunaanvangende werking van HDAC-remmers als ook de werkzaamheid van de combinatiebehandeling bij patiënten met lage mutatieafhankelijkheid en PD-L1-expressie en geen MYC(N) amplificatie onderzocht.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-514409-78-01 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Voornaamste doelen van het onderzoek

Fase 1 gedeelte (jongere cohort gesloten in Mei 2023): Bepalen wat de aanbevolen fase II dosis (RP2D) is van de combinatiebehandeling met nivolumab en entinostat in adolescenten (12-21) met progressive, gerecidiveerde, refractaire hoog-risico solide tumoren en centraal zenuwstelsel tumoren.

Bepalen wat de aanbevolen fase II dosis (RP2D) is van de combinatiebehandeling met nivolumab en entinostat in kinderen (6-11) met progressive, gerecidiveerde, refractaire hoog-risico solide tumoren en centraal zenuwstelsel tumoren.

Fase 2 gedeelte: Om de activiteit van de combinatiebehandeling met nivolumab en entinostat bij kinderen en adolescenten met refractaire / recidiverende / progressive hoogrisico tumoren en centraal zenuwstelsel tumoren te evalueren in de volgende vier groepen: groep A; een hoge mutatiebelasting (>100 somatische SNV*s / exome), Groep B (gesloten per 30 november 2023): hoog PD-L1 mRNA-expressie (RPKM door RNA seq >3), groep C Focal MYC (N)- amplificatie of in groep D (gesloten per 22-01-2024) - patiënten met biomarker lage tumoren volgens de definities van groep A,C,E.

Secundaire doelen:

- Vergelijking van patiëntresultaten in groep D met alle biomarker positieve groepen A, B en C (samengevoegd en afzonderlijk)
- Vergelijking van patiëntresultaten in groep A-D met overeenkomende groepen van het INFORM-register (samengevoegd en afzonderlijk)
- Evaluatie van somatisch SNV-aantallen als een voorspellende biomarker: relatie van patiënten resultaten tot het niveau van somatische SNV*s
- Evaluatie van PD-L1 mRNA expressie als een voorspellende biomarker: relatie tussen patiënt resultaten en niveau van PD L1 mRNA-expressie.
- Evaluatie van MYC(N) level amplificatie als een voorspellende biomarker: relatie tussen patient resultaten
- Evaluatie van de activiteit van afweersysteem gerelateerde reactie evaluatiemethoden
- Entinostat plasma PK (zo nodig uit het CSF)

Zie protocol 2.3 page 33 voor explorerende doelen

Onderzoeksopzet

INFORM2 NivEnt is een verkennende, niet-gerandomiseerde, open-label, multinationale en multicenter fase I/II studie van nivolumab en entinostat bij kinderen en adolescenten met recidiverende/refractaire of progressieve hoog-risico solide tumoren en centraal zenuwstelsel tumoren. In twee groepen wordt het fase 1 deel gesplitst om de veiligheid en de aanbevolen dosering voor het fase 2 deel te bepalen.

De twee leeftijdsgroepen zullen onafhankelijk van elkaar starten en er wordt een 3+3 design met twee doseringen toegepast.

RP2D wordt bepaald wanneer er bij 1 van de 6 patienten een DLT optreedt.

Patienten die behandeld zijn met de RP2D worden meegenomen in de evaluatie van de activiteit in het fase 2 gedeelte.

A Bayesian adaptive design wordt toegepast waarbij een cohort eerder gestopt wordt wanneer er geen activiteit waargenomen wordt. De recruitment zal niet vertraagd worden tijdens een interim analyse.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten krijgen nivolumab 3mg/kg lichaamsgewicht elke 2 weken dmv een 30 minuten durend infuus in fase 1 en 2 van de studie. Entinostat is verdeeld in twee doseringsniveaus in het fase 1 deel van de studie: 2mg/m² en 4mg/m². Patiënten krijgen de eerste week van de behandeling alleen op dag 1 entinostat. Na deze week volgen er kuren van 4 weken en zal entinostat op dag 1, 8, 15 en 22 van elke kuur gegeven worden en nivolumab op dag 1 en 15 intraveneus. Er is geen pauze tussen de kuren. Doseringniveau 2 is het maximale dat gegeven kan worden. Als er zich een onverwachte ernstige toxiciteit optreedt in niveau 2 zal in overleg met de sponsor geïnitieerd worden om een doseringniveau lager te gaan behandelen: 1a: 3mg/m². Volgens het zelfde regime en na overleg met DMC.

Inschatting van belasting en risico

Wanneer er nog geen biopsy/punctie/resectie is gedaan 12 weken voorafgaand aan registratie van de studie dient dit nog gedaan te worden.

Een zwangerschapstest kan als belastend ervaren worden.

Beeldvorming (MRI/CT scan) dient extra gedaan te worden tijdens de studie.

Patiënten komen voor controles in de eerste twee kuren wekelijks naar het ziekenhuis en vanaf kuur 3 om de week voor controles. Er wordt dan oa. bloed geprikt en de patiënten krijgen nivolumab gedurende een 30minuten infuus op dag 1 en 15 van elke kuur.

Contactpersonen

Publiek

Heidelberg University Hospital, Hopp Children's Cancer Center Heidelberg (KiTZ)

Im Neuenheimer Feld 672
Heidelberg 69120
DE

Wetenschappelijk

Heidelberg University Hospital, Hopp Children's Cancer Center Heidelberg (KiTZ)

Im Neuenheimer Feld 672
Heidelberg 69120
DE

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)
Adolescenten (16-17 jaar)
Kinderen (2-11 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- Kinderen en adolescenten met refractaire/recidiverende/ progressieve hoog risico centraal zenuwstelsel tumoren OF solide tumoren of nieuwe gediagnostiseerde hoog risico glioma. Allen gespecificeerd in het protocol
- Geen andere behandeling mogelijk
- Leeftijd van registreren ≥ 2 - ≤ 21 jaar
- Moleculaire analyse voor identificatie van biomarkers (SNV load, hoog tumor-infiltrerende T-cellen (TILs) of TLS positief, MYC/N amplificatie) in laboratoria die voldoen aan DIN EN ISO/IEC 17025 of vergelijkbaar via INFORM moleculaire diagnose platforms of een equivalente geldige moleculaire pijplijn
- Biomarker bepaald met behulp van whole exome sequencing (SNV load), IHC (hoog

aantal TILs of TLS positief), whole genome of whole exome sequencing (MYC/N-amplificatie)

- In het geval dat een moleculaire analyse niet werd uitgevoerd via moleculaire pijnpijn zoals INFORM registratie dan dient er overdracht plaats te kunnen vinden van de moleculaire gegevens (geheel exoom en RNA sequencing)

- Tijd tussen biopsie/punctie/resectie van de huidige refractaire/recidiverende/progressieve tumor en registratie ≤ 24 weken. Bij patiënten die therapie krijgen die geen invloed heeft op de biomarkerstratificatie, is een tijd tussen biopsie/punctie/resectie van de huidige refractaire/recidiverende/progressieve tumor en registratie van ≤ 36 weken toegestaan.

- Meetbare ziekte gedefinieerd door RANO-criteria of RECIST v.1.1

- Levensverwachting > 3 maanden, Lansky ≥ 70 of Karnofsky score ≥ 70

- Laboratoriumvereisten:

Hematologie: absolute granulocyten $\geq 1.0 \times 10^9/l$, bloedplaatjes $\geq 100 \times 10^9/l$ en stabiel, hemoglobine ≥ 8 g/dl or $\geq 4,96$ nmol/L

Biochemie: Totaal bilirubine $\leq 1,5$ x de bovenlimiet van normal (ULN)

AST(SGOT) ≤ 3.0 x ULN, ALT (SGPT) ≤ 3.0 x ULN, serum creatinine ≤ 1.5 x ULN voor leeftijd

- ECG: normale QTc interval volgens Bazett formule <440 ms

- Meisjes/vrouwen die zwanger zouden kunnen worden dienen een negatieve serum of urine zwangerschapstest binnen 7 dagen voorafgaand aan de start van de behandeling te hebben.

- De afwezigheid van enige psychologische, familiäre, sociologische of geografische aandoening die de naleving van het onderzoeksprotocol en het follow-up schema zou kunnen belemmeren; deze omstandigheden moeten vóór registratie in de studie met de patiënt worden besproken.

- Voorafgaand aan screening en registratie dient er een getekend informed consent, ook voor data en bloedverzameling te zijn gegeven.

-Geen voorafgaande therapie met de combinatie van immuun controle remmers en HDACi

-Fase I, moleculaire analyse uitgevoerd en biomarker status bekend (mutatiebepaling, hoog TILs of TLS positief en MYC (N) amplificatie status)

- Fase 2, moleculaire analyse uitgevoerd en biomarker status bekend (mutatiebepaling, hoog TILs of TLS positief en MYC (N) amplificatie status) en stratificatie volgens de volgende criteria:

o Groep A: hoge mutationale belasting (gedefinieerd als > 100 somatische SNV*s / exome) op basis van *whole exome-sequencing* of

o Groep B (inclusie gesloten): hoge PD-L1 mRNA expressie (gedefinieerd als *reads per million total read per kilobase of exon model (RPKM) >3 *) op basis van RNA sequencing of

o Groep C: *focal MYC (N) amplificatie gebaseerd op hele exome sequencing* of ATRT -MYC subgroep

of

o Groep D (inclusie gesloten): Patienten met biomarker lage tumoren volgens de definities van groep A, B,C.

o Groep E: hoog TILs of TSLs positief (gedefineerd als cellen per mm²>600 of de aanwezigheid van tertiaire lymfoïde structuren (TLS)) gebaseerd op IHC analyse.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Patiënten met centraal zenuwstelsel tumoren of metastasen die neurologisch onstabiel zijn ondanks adequate behandeling (bijvoorbeeld convulsies)
- Patiënten met laaggradig gliomen of tumoren met onbekend kwaadaardig potentieel komen niet in aanmerking
- Bewijs van > graad 1 recente centraal zenuwstelsel bloeding op de baseline MRI scan
- Patiënten met omvangrijke tumoren bij beeldvorming komen niet in aanmerking; omvangrijke tumoren zijn gedefinieerd in het protocol.
- Eerdere allogene beenmerg- stamcel- of orgaantransplantatie
- Diagnose van immundeficiëntie
- Diagnose van eerdere of actieve auto-immuunziekte
- Bewijs van interstitiële longziekte
- Elke contra-indicatie voor orale middelen of significante misselijkheid en braken, malopsorptie of significante resectie van de dunne darm die, naar de mening van de onderzoeker, adequate absorptie zou zijn.
- Eerdere geschiedenis van humaan immuundeficientievirus (HIV) (HIV * antilichamen). Actieve hepatitis B of hepatitis C. Patiënten die hepatitis B in het verleden hebben gehad of hiervan hersteld zijn komen in aanmerking. see details in protocol
- Klinisch significante ongecontroleerde hartziekte
- Grote operatie binnen 21 dagen voorafgaand aan de eerste dosering. Een gastrostomie, ventriculoperitoneale shunt, endoscopische ventriculostomie, tumorbiopsie en insertie van centrale veneuze toegangshulpmiddelen worden niet als een grote operatie beschouwd maar dienen wel minimaal 48 uur voorafgaand aan de eerste dosering gedaan te zijn.
- Elke antikankerbehandeling binnen 2 weken of ten minste 5 halfwaardetijden (welke langer is) van de toediening van het studiegeneesmiddel
- Bevestigde door radiotherapie veroorzaakte pseudoprogressie
- Traditionele kruidengeneesmiddelen; deze therapieën zijn niet volledig bestudeerd en het gebruik ervan kan leiden tot onverwachte interacties tussen geneesmiddelen die de beoordeling van toxiciteit kunnen veroorzaken of verstoren.
- Voorgeschiedenis van overgevoeligheid voor het onderzochte geneesmiddel of voor een geneesmiddel met een vergelijkbare chemische structuur of voor een hulpstof in de farmaceutische vorm (incl. benzamide) van het geneesmiddel
- Deelname in andere studies
- Zwanger of borstvoeding gevende vrouwen
- Aanwezigheid van een onderliggende medische aandoening die naar de mening van de onderzoeker of sponsor negatief van invloed kan zijn op de

onderzoeksprocedures en / of onderzoekstherapie, of op de analyse van de interpretatie van de verdraagbaarheid van de gecombineerde toediening van entinostat en nivolumab te bij de behandelde patienten.

- Patiënten die systemische corticosteroïden of elke andere vorm van immunosuppressieve therapie krijgen binnen 7 dagen voorafgaand aan de studiemedicatie. Het gebruik van fysiologische doseringen van corticosteroïden (maximaal prednison-equivalent van 5mg/ m2/ dag) kan worden goedgekeurd na overleg met de sponsor.

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:	10-07-2020
Aantal proefpersonen:	20
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Registratie:	Geen registratie
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Entinostat
Generieke naam:	NA
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Nivolumab
Generieke naam:	opdivo
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 28-02-2019

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 27-06-2019

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 28-08-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 10-09-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 13-10-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 09-08-2023

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 13-12-2023

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum:	01-02-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-02-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-03-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-09-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-11-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

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	CTIS2024-514409-78-01
EudraCT	EUCTR2018-000127-14-NL
CCMO	NL67122.000.19