

Een fase 1/1b dosisescalatie- en vervolgonderzoek (TCD14678), voor de eerste keer toegediend bij mensen, voor de evaluatie van veiligheid, farmacokinetiek, farmacodynamiek en antitumoractiviteit van intraveneus toegediend SAR439459 als monotherapie en in combinatie met cemiplimab bij volwassen patiënten met gevorderde solide tumoren

Gepubliceerd: 20-12-2018 Laatste bijgewerkt: 10-01-2025

Primaire doelen: Deel 1A (SAR439459 monotherapie): Het bepalen van de maximaal getolereerde dosis (MTD) en/of maximale toegediende dosis (MAD) van SAR439459 als monotherapie bij volwassen patiënten met gevorderde solide tumoren. Deel 1B (...)

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

Samenvatting

ID

NL-OMON55468

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

TCD14678

Aandoening

- Diverse en niet plaatsgespecif. neoplasma's, maligne en niet-gespecif.

Synoniemen aandoening

Gevorderde solide tumoren

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Genzyme Europe BV

Overige ondersteuning: Genzyme Europe B.V.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: anti-PD1 mAb, anti-TGF-beta, kanker, solide tumoren

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- Dosisbeperkende toxiciteiten (DLT's) in deel 1A en 1B.
- Objective Response Rate (ORR) gedefinieerd als respons volgens RECIST 1.1 criteria, in deel 2A en 2B.

Secundaire uitkomstmaten

- Het algemene veiligheidsprofiel van SAR439459 als monotherapie of in combinatie met cemiplimab.
- Incidentie van ontwikkeling van antilichamen tegen de monoclonale antilichamen die onderzocht worden.
- PFS gedefinieerd als de tijd vanaf de eerste behandeling met studiemedicatie

tot progressie of overlijden (deel 2A en 2B).

- TTP gedefinieerd als de tijd vanaf de eerste behandeling met studiemedicatie

tot progressie (deel 2A en 2B).

- ORR gedefinieerd als respons beoordeeld volgens RECIST 1.1 criteria, in deel 2A.

- Cmax, AUC last, en AUC 0-14d van SAR439459 en cemiplimab

- AUC, t1/2z, CL, Vss van SAR439459.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Hoewel immunotherapie zoals anti-PD-1 middelen, het landschap van de behandeling van melanoom heeft veranderd, zijn er momenteel geen effectieve behandelingsopties voor patiënten na een onsuccesvolle behandeling met anti-PD-1 middelen.

TGF- β reguleert verschillende biologische processen waaronder celproliferatie, angiogenese en immuunosuppressie. Belangrijk is dat elk van deze processen bijdraagt aan tumorprogressie, en de rol van TGF- β in de oncologie is waarschijnlijk een combinatie van deze functies.

Er wordt verondersteld dat blokkade van TGF- β , de suppressieve omgeving van tumoren zal verlichten zodat bijvoorbeeld PD-1-remmers de immuunrespons beter kunnen uitvoeren en dus het aandeel verhogen van patiënten die profiteren van anti-PD-1-behandeling.

Het TCD14678-onderzoek zal worden uitgevoerd in patiënten met gevorderde solide tumoren. Deze studie is een Fase 1 /1b first-in-human, dosisescalatie- en dosisuitbreidingsstudie voor de evaluatie van de veiligheid, PK, PD en

anti-tumoractiviteit van SAR439459 toegediend als monotherapie en in combinatie met cemiplimab bij volwassen patiënten met geavanceerde solide tumoren.

Doel van het onderzoek

Primaire doelen:

Deel 1A (SAR439459 monotherapie):

-Het bepalen van de maximaal getolereerde dosis (MTD) en/of maximale toegediende dosis (MAD) van SAR439459 als monotherapie bij volwassen patiënten met gevorderde solide tumoren.

Deel 1B (combinatietherapie met SAR439459 en cemiplimab):

-Om de MTD en/of MAD van SAR439459 in combinatie met cemiplimab aan volwassen patiënten met gevorderde solide tumoren te bepalen.

Deel 2A (SAR439459 monotherapie):

-Het bepalen van de optimale dosering van SAR439459 in volwassen patiënten met gevorderde melanomen die een eerdere onsuccesvolle behandeling hebben gehad met anti-PD-1 of anti-PD-L1.

Deel 2B (combinatietherapie SAR439459 en cemiplimab):

- Bepalen van de ORR van SAR439459 in combinatie met cemiplimab bij volwassen patiënten met gevorderde solide tumoren door evaluatie van de antitumorrespons volgens RECIST 1.1

Secundaire doelen:

-Het karakteriseren van het PK-profiel van SAR439459 als monotherapie (Deel 1A / 2A) en in combinatie met cemiplimab, en het PK-profiel van cemiplimab in combinatie met SAR439459 (Deel 1B / 2B).

- Evaluatie van de immunogeniciteit van SAR439459 als monotherapie (deel 1A / 2A) en SAR439459 in combinatie met cemiplimab (deel 1B / 2B).

Deel 1:

-Het algemene veiligheidsprofiel van SAR439459, als monotherapie en in combinatie met cemiplimab te karakteriseren.

-De voorlopige aanbevolen fase 2-dosis (RP2D) van SAR439459 identificeren als monotherapie of in combinatie met cemiplimab.

Deel 2:

- Bepaling van de progressievrije overleving (PFS), tijd tot progressie (TTP),

overall response rate (ORR) en veiligheid van SAR439459 als monotherapie en PFS, TTP en veiligheid in combinatie met cemiplimab bij volwassen patiënten met gevorderd melanoom en gevorderde solide tumoren.

- De optimale dosis SAR439459 in combinatie met cemiplimab te bevestigen.

Onderzoeksopzet

- Fase 1/1b, open-label

- Monotherapie dosisescalatie (deel 1A) gevolgd door een monotherapie dosis-uitbreidingsfase (deel 2A)

- Combinatietherapie dosisescalatie (deel 1B) gevolgd door een combinatie therapie dosis-uitbreidingsfase (deel 2B).

- Escalatiefasen zullen niet worden gerandomiseerd, terwijl uitbreidingsfasen wel worden gerandomiseerd.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Deel 1A: SAR439459 0.05 - 15 mg/kg intraveneus toegediend om de 2 weken in een 14-daagse cyclus Deel 1B: Combinatie van SAR439459 + cemiplimab die om de 2 weken intraveneus wordt toegediend in een 14-daagse cyclus of elke 3 weken in een cyclus van 21 dagen met stijgende SAR439459-doses en cemiplimab in een standaard dosering Deel 2A: monotherapie uitbreidings cohort SAR439459 intraveneus toegediend om de 3 weken in een 21-daagse cyclus met twee eerder vastgestelde aanbevolen doseringen uit deel 1A. Deel 2B: combinatie therapie expansie cohort Combinatie van SAR439459 + cemiplimab intraveneus toegediend om de 3 weken in een cyclus van 21 dagen met maximaal twee aanbevolen doseringen SAR439459 uit deel 1B in combinatie met cemiplimab in een standaard dosering

Inschatting van belasting en risico

De risico's zijn gerelateerd aan de bloedafnames en de mogelijke bijwerkingen van het/de onderzoeksmiddel(en).

De belasting voor de patient zal zijn de frequentie van de bezoeken aan het onderzoekscentrum.

Contactpersonen

Publiek

Genzyme Europe BV

Paasheuvelweg 25
Amsterdam 1105 BP
NL

Wetenschappelijk

Genzyme Europe BV

Paasheuvelweg 25
Amsterdam 1105 BP
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)

Deel 1A en 1B: -Patiënten moeten een diagnose hebben van hetzij gevorderde inoperabel of gemetastaseerde solide tumor die naar het oordeel van de onderzoeker geen geschikte alternatieve therapie heeft.,

Deel 2A: -Patiënten moeten een diagnose hebben van hetzij gevorderde inoperabel of gemetastaseerde melanoom die naar het oordeel van de onderzoeker geen geschikte alternatieve therapie heeft.

-Patiënten moeten behandeld zijn met en gefaald hebben op een anti-PD-1/anti-PD-L1 middel met documentatie van ziekte progressie binnen 26 weken na aanvang van deze behandeling.

-Patiënten moeten kandidaten zijn voor tumorbiopsie.

-Patiënten moeten verplichte tumorbiopten kunnen laten afnemen voorafgaand aan

en tijdens het onderzoek.,

Deel 2B:, -Patiënten met hetzij gevorderd inoperabel of gemetastaseerd melanoom na falen van anti-PD-1 of anti-PD-L1, of colorectaal adenocarcinoom met mesenchymaal moleculair subtype, of urotheelkanker na falen op een platinabevattende chemotherapie, of niet-kleincellig longkanker (non-small cell lung cancer, NSCLC) na falen van anti-PD-1 of anti-PD-L1, of hepatocellulair carcinoom (HCC) na falen van anti-PD-1 of anti-PD-L1, met of zonder bevacizumab.

-Voor alle indicaties geldt dat er voor deze patiënten in de opinie van de behandelend arts geen andere alternatieve goedgekeurde standaardtherapie mogelijkheden zijn of dat dit door patiënten geweigerd wordt., Deel 2A en 2B:,
-Minimaal een meetbare tumor volgens RECIST v1.1.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Leeftijd < 18
- Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status >1.
- Behandeling met een andere antikankermiddel (inclusief radiotherapie of onderzoeksmiddel) of deelname aan een andere klinisch onderzoek.
- Washout-periode van minder dan 3 weken voorafgaand aan start behandeling.
- Significante of ongecontroleerde ziekte (bij voorbeeld psychiatrische stoornissen).
- Actieve infecties, waaronder koorts (temperatuur > 38,1 °C) of behandeling met antibiotica, binnen 1 week voor de screeningsvisite
- Eerdere transplantatie van solide organen of beenmerg.
- Geschiedenis (binnen 5 jaar voor de screeningsvisite) van een invasieve maligniteit anders dan degene die in deze studie wordt behandeld.
- Geschiedenis van HIV of onbehandelde virale hepatitis.
- Een grote operatie in de afgelopen 28 dagen voor de screeningsvisite.
- Patiënten met primaire tumoren van het centrale zenuwstelsel (CZS) en/of CZS-metastasen van niet-CZS-primaire tumoren die niet zijn behandeld.
- Geschiedenis van ernstige, acute of chronische hartziekten.
- Geschiedenis van significante hartklep-aandoening (inclusief klepvervangings), vasculaire malformatie en aneurysma
- Geschiedenis van ernstige, acute of chronische nieraandoeningen of inadequate nierfunctie.
- longembolie, diepe veneuze trombose, actieve ongecontroleerde bloeding, infectieuze of inflammatoire darmaandoening, diverticulitis, darmobstructie of perforatie en gastro-intestinale bloeding binnen 6 maanden voorafgaand aan de screeningsvisite.
- Onvoldoende hematologische, nier- of leverfunctie.
- Geen oplossing van een eerdere behandelingsgerelateerde toxiciteit tot Grade <2.

- Eerdere blootstelling aan een anti-TGFβ-remmer.
- Bekende allergieën voor elk bestanddeel van onderzoeksmiddel(en).
- Patiënten met een oogmelanoom en patiënten met eerdere of aan de gang zijnde uveïtis
- Patiënten die eerder immunotherapie hebben gekregen en toxiciteit hebben ontwikkeld dat geleidt heeft tot een permanente stopzetting van immunotherapie.
- Geschiedenis van significante auto-immuunziekte waarvoor behandeling met systemische immunosuppressieve behandelingen nodig was.
- Behandeling met immunosuppressieve corticosteroïden (> 10 mg prednison per dag of equivalent) binnen 4 weken voorafgaand start behandeling met onderzoeksmiddel(en) SAR439459 en / of REGN2810 (incidenteel gebruik van geïnhaleerde, intraoculaire, nasale of lokale steroïden voor symptomatische verlichting zijn toegestaan).
- Geschiedenis van pneumonitis of darmperforatie.
- Patiënten met onderliggende predispositiesyndromen bij kanker.
- Therapeutische doses van anticoagulantia of plaatjesaggregatieremmers binnen 7 dagen voorafgaand aan de eerste dosis SAR439459
- Heeft binnen 30 dagen na geplande start van de behandeling een vaccinatie tegen levend virus ontvangen. Seizoensgriepvaccins die geen levend virus bevatten, zijn toegestaan.
- Prothrombinetijd (PT) of internationale genormaliseerde ratio (INR)> 1,5 × ULN

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	18-11-2019
Aantal proefpersonen:	12
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	cemiplimab
Generieke naam:	cemiplimab

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-12-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-08-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-10-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-02-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-03-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-04-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-05-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-08-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-08-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-04-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-04-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-06-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-07-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-07-2021
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-07-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-08-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-11-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-11-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

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

CCMO

Ander register

ID

EUCTR2018-001113-32-NL

NL66868.078.18

U1111-1187-5425

Resultaten

Einddatum onderzoek: 05-11-2021

Datum resultaten gemeld: 21-11-2022

Samenvatting resultaten

Trial ended prematurely

Datum eerste publicatie onderzoek

08-07-2022