

Fase II multicenter open-label onderzoek met NIR178 in combinatie met PDR001 bij patiënten met bepaalde gevorderde solide tumoren of een non-Hodgkin lymfoom (CNIR178X2201)

Gepubliceerd: 02-08-2017 Laatste bijgewerkt: 12-04-2024

Primair: • Deel 1: Beoordeling van de werkzaamheid van de combinatie van NIR178 en PDR001 bij patiënten met bepaalde gevorderde solide tumoren en het non-Hodgkin lymfoom. • Deel 2: Beoordeling van de werkzaamheid van diverse intermitterende...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON55643

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CNIR178X2201

Aandoening

- Overige aandoening
- Non-Hodgkin B-cel lymfomen
- Luchtwegneoplasmata

Synoniemen aandoening

alvleesklier kanker, borstkanker, hoofd-hals kanker, longkanker, melanoma, niercelkanker, prostaatkanker, Solide tumoren. lymfeklierkanker

Aandoening

Neoplasma's, maligne, solide tumoren

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Novartis

Overige ondersteuning: farmaceutische industrie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: A2a Receptor, Immunotherapie, NIR178, PDR001

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- Part 1: Totaal responspercentage (ORR)
- Part 2: ORR
- Part 3: ORR.

Secundaire uitkomstmaten

% ziektecontrole, responsduur, progressievrije overleving, % totale overleving

na 2 jaar. Bijwerkingen. Verandering van baseline van in de tumor

geïnfiltreerde lymfocyten. PK parameters, Antilichamen tegen PDR001.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Combinatietherapie met meerdere remmers van de immuunfunctie kan het responspercentage aanzienlijk doen stijgen. Zo wordt door de combinatie van nivolumab en ipilimumab, die de PD-1 en CTLA-4 immuuncheckpoints blokkeert, de respons bij patiënten met een gevorderde vorm van het melanoom aanzienlijk verbeterd. Een belangrijke focus van het oncologische onderzoek is dan ook gericht op verdieping, verbreding en vergroting van de duur van de respons op de behandeling.

NIR178 activeert het immuunsysteem door blokkering van de adenosine A2a

receptor (A2aR). Er zijn met NIR178 twee studies bij gezonde proefpersonen uitgevoerd. Verder loopt op dit moment een fase I/Ib studie met NIR178 enige middel en in combinatie met PDR001 bij patiënten met gevorderde niet-kleincellige longkanker. Zie protocol pagina 27-28 voor details. PDR001 is een anti-PD-1 antilichaam dat de binding van PD-L1 en PD-L2 aan PD-1 blokkeert. Er zijn 11 vroege fasestudies gestart met PDR001 als monotherapie of in combinatie. Net als bij andere PD-1 remmers, bleken aan het afweersysteem gerelateerde bijwerkingen in vele gevallen omkeerbaar. In sommige gevallen kan een behandeling met corticosteroïden nodig zijn. Bepaalde bijwerkingen kunnen levenslang aanwezig blijven. Daarbij kan substitutietherapie met hormonen nodig zijn. Op basis van voorlopige gegevens werd PDR001 goed verdragen met een veiligheidsprofiel, dat gelijk is aan dat van andere geregistreerde anti-PD-1 antilichamen.

Het doel van deze fase 2 studie is de beoordeling van de veiligheid en werkzaamheid van NIR178 in combinatie met PDR001 bij meerdere solide tumoren en het non-Hodgkin lymfoom en het verder uitdiepen van verschillende behandelingschema's van NIR178 om de activatie van het afweersysteem te optimaliseren via de remming van A2aR.

De studie kent 3 delen:

- Deel 1: Bayesian adaptive signal finding design in 7 soorten solide tumoren en het non-Hodgkin lymfoom.
- Deel 2: Uitdiepen van behandelingschema's met NIR178 bij niet-kleincellige longkanker.
- Deel 3: Verdere evaluatie van intermitterende doseerschema's van NIR178 in combinatie met PDR001 in TNBC en mogelijk nog aanvullende tumorsoorten, voor het geval uit deel 2 blijkt, dat een intermitterend schema het waard is om verder te onderzoeken.

Doel van het onderzoek

Primair:

- Deel 1: Beoordeling van de werkzaamheid van de combinatie van NIR178 en PDR001 bij patiënten met bepaalde gevorderde solide tumoren en het non-Hodgkin lymfoom.
- Deel 2: Beoordeling van de werkzaamheid van diverse intermitterende doseerschema's met NIR178 in combinatie met PDR001 bij niet-kleincellige longkanker.
- Deel 3: Beoordeling van de werkzaamheid van diverse intermitterende doseerschema's met NIR178 bij TNBC en een tweede tumorsoort. Deze extra tumorsoort wordt gekozen op basis van de gegevens die uit deel 1 gaan komen. Dit deel wordt alleen gestart als er een formeel protocolamendement geïmplementeerd is.

Secundair:

Werkzaamheid van NIR178 plus PDR001 bij bepaalde solide tumoren en het non-Hodgkin lymfoom, veiligheid en verdraagbaarheid van de combinatie, veranderingen in het immuuninfiltraat in tumoren, farmacokinetiek (PK),

immunogeniciteit van PDR001.

Onderzoeksopzet

Multicenter, open label, fase 2 studie ter beoordeling van de werkzaamheid van de combinatie van NIR178 en PDR001 bij solide tumoren en het non-Hodgkin lymfoom.

De studie kent 3 delen:

- Deel 1: Bayesian adaptive signal finding design in 7 soorten solide tumoren en het non-Hodgkin lymfoom.
- Deel 2: Uitdiepen van behandelingschema's met NIR178 bij niet-kleincellige longkanker.
- Deel 3: Verdere evaluatie van intermitterende doseerschema's van NIR178 in combinatie met PDR001 in TNBC en één aanvullende tumorsoorten, voor het geval uit deel 2 blijkt, dat een intermitterend schema het waard is om verder te onderzoeken.

Patiënten krijgen NIR178 160 mg hetzij continu 2 keer per dag of conform het toegewezen intermitterende doseringsschema binnen 60 minuten voor het infuus met PDR001.

PDR001 wordt via een i.v. infuus van 400 mg toegediend in 30 minuten elke 4 weken.

Kuren van 4 weken.

Behandeling tot ziekteprogressie of onaanvaardbare bijwerkingen.

Aantallen patiënten: Deel 1: n=80-240 (afhankelijk van de effecten van de behandeling bij de diverse groepen die zijn gevormd in lijn met de diverse vormen van kanker). Deel 2: n=60. Deel 3: n=40.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Behandeling met NIR178 in combinatie met PDR001.

Inschatting van belasting en risico

Risico: Bijwerkingen van de combinatie van NIR178 en PDR001 en mogelijke risico's van de onderzoekern

Belasting: Kuren van 4 weken. 6 bezoeken tijdens kuur 1, 2 tijdens kuren 2 en 4 en 1 tijdens elke volgende kuur. Duur van de bezoeken meestal 1-4 uur.

I.v. infusen met PDR001 op dag 1 van elke kuur. Infusen van 250 ml.

Standaardduur van een PDR-infuus 0,5 uur (kan tot 2 uur worden verlengd).

Lichamelijk onderzoek: dag 1 (en 15 tijdens kuur 1) van elke kuur, screening, einde behandeling.

Bloedonderzoek (10-30 ml/keer):

- Veiligheidstesten: 2 keer tijdens kuur 1-3, 1 keer tijdens elke kuur daarna, screening, einde behandeling.
- PK: 6 bezoeken tijdens kuur 1, 2 bezoeken tijdens kuur 3, 1 keer tijdens kuren 4, 5, 6. 2 bezoeken met opvolgende bloedafnames. Ca. 190 ml in totaal).

- Biomarkers: 4 keer. Ca. 80 ml in totaal.

ECG: 1 keer (2 keer tijdens kuur 1) tijdens elke kuur, screening, einde behandeling.

CT-/MRI-scan: elke 8-12 weken.

Beenmergpunctie/-biopt (alleen bij patiënten met een lymfoom): 1 keer.

3 tumorbiopten (1e kan eventueel vervangen worden door recent archiefmateriaal).

Optioneel: tumorbiopt bij ziekteprogressie.

Optioneel: gebruik van restmateriaal voor toekomstig onderzoek.

Contactpersonen

Publiek

Novartis

Haaksbergweg 16
Amsterdam 1101 BX
NL

Wetenschappelijk

Novartis

Haaksbergweg 16
Amsterdam 1101 BX
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)

- Mannen en vrouwen ≥ 18 jaar
- Histologisch gedocumenteerde gevorderd of uitgezaaide solide tumoren of lymfoom.
 - Deel 1: histologisch bevestigd gevorderd of uitgezaaide niercel carcinoom, pancreas carcinoom, carcinoom, urotheel cel carcinoom, hoofd/hals carcinoom, non-Hodgkin lymfoom, microsatelliet stabiel or mismatch repair colorectaal carcinoom, triple negatieve borstkanker, melanoom van de huid (bevestigde BRAF V660E status) of prostaatcarcinoom (mCRPC)
 - Deel 2: histologisch bevestigd gevorderd of uitgezaaide niet-kleincellig longcarcinoom (EGFR en ALK genotype).
 - Deel 3: histologisch bevestigd gevorderd of uitgezaaide TNBC
- Biopteerbare tumor. Zie protocol pagina 5 voor details
- Alleen deel 1-3: patiënten (met uitzondering van lymfomen) moeten eerder minimaal 1 en niet meer dan 3 eerdere lijnen behandeling hebben gehad (zie Protocol sectie 5.2 voor details per indicatie)
- Eerdere behandeling met immunotherapie is niet toegestaan uitgezonderd bij patiënten met melanoom van de huid, hoof/hals carcinoom en patiënten met TNBC die geïnccludeerd worden in deel 3. Een additioneel tumortype kan geïnccludeerd worden.
- Meetbare ziekte.
- ECOG performance status 0, 1, 2.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Bekend met een andere primaire maligniteit.
- Bekend met of een actieve (gedocumenteerde) auto-immuun ziekte in de afgelopen 2 jaar.
- Bekend met een interstitiële longziekte of niet-infectieuze pneumonitis.
- Een (eerdere) behandeling met een A2aR inhibitors. Patiënten die behandeld werden met een A2aR inhibitors voor een niet-oncologische indicatie zouden in aanmerking kunnen komen (op case by case basis).
- Meer dan 2 of 3 eerdere behandelingen (afhankelijk van het tumortype)
- Afwijkende Laboratorium uitslagen (binnen 21 dagen voor inname 1ste dosis):
Absolute neutrofielen $< 1.0 \times 10^9$ Kreatinine $> 1 \times$ boven normaal - Totaal bilirubine $> 1.5 \times$ ULN - ALT en AST $> 3 \times$ ULN
- Bekend met of lijdend aan een hartziekte welke een significant risico kan opleveren, zoals niet-goed gecontroleerde hartziekten, zie voor details criterium 29 protocol sectie 5.3
- Gemiddelde QTcF > 470 ms.
- (Eerder) gebruik van immunosuppressiva binnen 28 dagen voorde eerste dosis

PDR001.

- Met roken moet minimaal 7 dagen voor de start van de onderzoeksmedicatie gestopt worden; hulpmiddelen bij het stoppen mogen gebruikt worden.

For more details see protocol section 5.3

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	21-12-2017
Aantal proefpersonen:	18
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	nog niet van toepassing
Generieke naam:	nog niet van toepassing
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	nog niet van toepassing
Generieke naam:	spartalizumab

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum:	02-08-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-10-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-12-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-12-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-01-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-05-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-06-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-07-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek

(Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 13-08-2018

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 13-09-2018

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 20-09-2018

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 09-01-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 23-01-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 22-05-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 08-08-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 30-01-2020

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	11-06-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	15-07-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	28-07-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	15-09-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	20-03-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	09-04-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	06-05-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-06-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-09-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-01-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-07-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-08-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

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

EUCTR2017-000241-49-NL

NCT03207867

NL62490.056.17