

Een gerandomiseerde, gecontroleerde fase III studie om het multipeptide kankervaccin IMA901 te onderzoeken bij patiënten die sunitinib als eerstelijnsbehandeling krijgen voor gevorderd/gemetastaseerd niercelcarcinoom.

Gepubliceerd: 14-04-2011 Laatste bijgewerkt: 27-04-2024

Het primaire doel van deze fase III studie is te onderzoeken of IMA901 de overleving van patiënten met gemetastaseerd en/of lokaal gevorderd niercel carcinoom kan verlengen wanneer deze vaccinaties toegevoegd worden aan de standaard...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Nier- en urinewegneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON36272

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

IMA901 bij ptn behandeld met Sunitinib wegens gevorderd/gemetastaseerd NCC.

Aandoening

- Nier- en urinewegneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

niercelcarcinoom, nierkanker

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: immatics biotechnologies, GmbH

Overige ondersteuning: immatics biotechnologies GmbH;tubingen;Duitsland

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: kankervaccin, multipeptide, niercelcarcinoom

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De overlevingsduur (Overall survival of OS) vergeleken tussen patiënten die wel of niet gevaccineerd worden met IMA901 naast hun eerstelijnsbehandeling met sunitinib.

Secundaire uitkomstmaten

- De overlevingsduur van patiënten die positief zijn voor een vooraf bepaalde primaire biomarkers handtekening (geïdentificeerd als zijnde voorspellend voor betere klinische uitkomst bij IMA901-gevaccinneerde patiënten in de eerdere fase II studie)
- Progressie- vrije overleving volgens RECIST 1.1, gebaseerd op centraal nagekeken tumorbeelden.
- Beste tumor respons volgens RECIST 1.1, gebaseerd op centraal-nagekeken tumorbeelden .
- Veiligheid en verdraagbaarheid van IMA901 (en de immunomodulatoren GM-CSF en cyclofosfamide) wanneer deze toegevoegd worden aan de eerstelijnsbehandeling met sunitinib.
- Cellulaire immunomonitoring (in een kleine groep patiënten gerecruteerd in

vooraf geselecteerde centra),

- o Beschrijving van de T-cel respons op peptiden die in IMA901 zitten

(percentage immuun responders),

- o Analyse van andere immuun-cel populaties die invloed kunnen hebben op de T-cel responses zoals regulatoire T cellen (Tregs), myeloïed-afgeleide suppressor cellen etc.

Secondaire eindpunten zijn een subgroepanalyse van de overlevingsduur van patiënten die positief zijn voor de vooraf bepaalde primaire biomarkers handtekening (geïdentificeerd als zijnde voorspellend voor betere klinische uitkomst bij IMA901-gevaccineerde patiënten in de eerdere fase II studie , zie sectie 8.2.3 van het studie protocol voor een gedetailleerde beschrijving van de primaire biomarkers handtekening), progressie-vrije overleving, beste overall respons, cellulaire immunomonitoring in een subgroep van patiënten, en veiligheid. De veiligheidsanalyse wordt gebaseerd op de ongewenste gebeurtenissen, lichamelijk onderzoek, vitale functies, hematologie, klinische chemie, urine analyse en wijzigingen in ECG.

Andere eindpunten zijn een subgroepanalyse van de overlevingsduur van patiënten die positief zijn voor de vooraf bepaalde primaire biomarkers (geïdentificeerd als in de eerdere fase II studie) en verkennende screening van nieuwe biomarkers (te onderzoeken in bloed en in paraffine secties van tumorweefsel van patiënten) om betere klinische uitkomst als respons op vaccinatie met IMA901 te voorspellen. Men gebruikt geen biomarker-sets voor de

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Niercelcarcinoom (NCC) is de oorzaak van ongeveer 3% van de maligniteiten bij volwassenen. Deze aandoening heeft weinig waarschuwingstekenen en een grote verscheidenheid aan symptomen. Ze heeft een grote resistentie tegen bestraling en chemotherapie.

De lange termijn overleving bij patiënten met gemetastazeerd NCC is met de huidige beschikbare behandelingen beperkt. De huidige behandelingen gaan ook vaak gepaard met toxiciteit. Het beleid van deze patiënten blijft een uitdaging en er is dus een hoge medische nood aan betere behandelingsopties.

IMA901 is een vaccin met een nieuw werkingsmechanisme dat de immuunrespons stimuleert. Het is rechtstreeks gericht op specifieke doelen die belangrijk zijn voor de werking van de tumor. Studies die tot nu toe met IMA901 werden uitgevoerd, tonen veelbelovende overlevingsgegevens en een gunstig veiligheidsprofiel. Om de immuunrespons te versterken en te behouden, wordt IMA901 toegediend met de immunomodulators GM-CSF en cyclofosfamide (lage dosis). In eerdere studies toont de gezamenlijke toediening bemoedigende resultaten en een goede verdraagbaarheid.

Wegens toxiciteit is het combineren van bestaande behandelingen moeilijk. Het goede veiligheidsprofiel van IMA901 toont aan dat het combineren van IMA901 met een bestaande therapie een nieuwe behandelingsoptie kan zijn. Pre-klinische studies die IMA901 in combinatie met sunitinib onderzoeken, tonen aan dat deze combinatietherapie mogelijk is en dat de effecten van IMA901 nog versterkt kunnen worden door de stimulatie van het immuunsysteem door de sunitinib-behandeling.

Deze studie onderzoekt de doeltreffendheid en de veiligheid van IMA901 toegediend in combinatie met sunitinib bij patiënten met NCC, in de hoop dat de overlevingsduur van deze patiënten toeneemt.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van deze fase III studie is te onderzoeken of IMA901 de overleving van patiënten met gemetastaseerd en/of lokaal gevorderd niercelcarcinoom kan verlengen wanneer deze vaccinaties toegevoegd worden aan de standaard eerstelijnsbehandeling met sunitinib.

De secundaire doelstellingen omvatten een analyse van een subgroep naar de algemene overleving van patiënten die positief zijn voor een vooraf bepaalde biomarker, onderzoek naar progression-free survival, beste tumorrespons, veiligheidsprofiel, en immunologische parameters (in een subgroep patiënten).

Andere doelstellingen zijn bijkomende biomerker analyses.

Onderzoeksopzet

Dit is een multicentrische, open-label, gerandomizeerde fase III studie die onderzoekt of IMA901 de overlevingsduur van patiënten met gemetastazeerd en/of lokaal geavanceerd NCC verlengt wanneer deze toegevoegd wordt aan de standaard eerstelijnsbehandeling met sunitinib (primair eindpunt).

* Screening (Visite A en B):

Op Visite A wordt er een toestemmingsverklaring gevraagd aan de patiënten. Na het verkrijgen van de toestemming vindt er eerst een HLA typering plaats (screening 1, Visite A). HLA-A*02-positieve patiënten worden dan verder gescreend (Screening 2, Visite B). Alle screeningsonderzoeken (screening 1 and 2) moeten plaats vinden voor de start van de sunitinib behandeling(d.w.z. de resultaten van de screeningsonderzoeken moeten beschikbaar zijn [behalve van de biomerker en immunomonitoring analyse])

* Start van de sunitinib behandeling:

De patiënten die aan alle selectiecriteria voldoen kunnen deelnemen aan de studie IMA901-301 en starten met de eerstelijnsbehandeling met sunitinib volgens het label (50 mg oraal één maal daags, 4 weken behandeling gevolgd door 2 weken rust). Een volledige sunitinib cyclus telt 42 dagen.

Patiënten die in aanmerking komen voor verdere behandeling met sunitinib (d.w.z. geen klinische ziekteprogressie, geen ongewenste gebeurtenissen die verdere behandeling met sunitinib na 4 weken verhinderen) worden gerandomiseerd op Visite C die plaats vindt tussen 3 tot 10 dagen voor visite D (zie hieronder).

* Randomizatie (Visite C):

Op Visite C worden de patiënten gerandomiseerd in een verhouding 3:2 tot de vaccinatiegroep (Groep 1) of tot de controle groep (Groep 2) en krijgen ze de volgende behandeling:

o Groep 1 (vaccinatiegroep): 10 vaccinaties met IMA901 met GM-CSF.

Cyclofosfamide wordt éénmalig toegediend vóór de eerste vaccinatie. Vervolg van de sunitinib-behandeling.

o Groep 2 (controlegroep): Vervolg van de sunitinib-behandeling.

De randomizatie wordt gestratificeerd volgens risicogroep (gunstig vs. intermediair), regio (US vs. Centraal Europa vs. West-Europa vs. Azië) en (al dan niet) eerdere nefrectomie.

* Toediening lage dosis cyclofosfamide (CY) (Visite D):

Op Visite D wordt een éénmalige infusie van 300 mg/m² cyclofosfamide (CY) toegediend aan de patiënten van Groep 1 (vaccinatiegroep). Visite D vindt plaats tussen dag 31 en 36 van de eerste sunitinib cyclus(d.w.z. tussen dag 3 en 8 van de rustpauze van de eerste sunitinib cyclus) en 3 ± 1 dag voor de eerste vaccinatie (Visite 1). Dit is gebaseerd op de volgende grond:

Vaccinaties 1 tot 3 (toe te dienen op 3 opeenvolgende dagen = Visites 1 tot 3) zijn erg belangrijk voor de immunologische priming en worden dus toegediend op dagen waarop men een lage concentratie van sunitinib in het systeem verwacht om het risico op interferentie met de initiële T-cel expansie te minimaliseren.

Dit is tussen dag 33 en 42 van de eerste sunitinib cyclus (d.w.z. tussen dag 5 en 14 van de rustpauze van sunitinib). De eerste vaccinatie mag niet gegeven worden vóór dag 33 van de eerste sunitinib cyclus (d.w.z. dag 5 van de sunitinib rustpauze) omdat op dat ogenblik de sunitinib waarden in het plasma gedaald zijn tot ongeveer 25% van de steady state concentratie ($t_{1/2}=40$ tot 60u).

* Vaccinatie schema (start op Visite 1):

Patiënten in Groep 1 (vaccinatiegroep) starten met de vaccinaties 3 ± 1 dagen na Visite D met een intradermale (i.d.) injectie GM-CSF gevolgd door een i.d. injectie IMA901. Patiënten krijgen 6 vaccinaties tijdens de eerste 3 weken (inductieperiode, Visites 1 tot 6) en nadien 4 vaccinaties met een tussenperiode van telkens 3 weken (onderhoudsperiode, Visites 7 tot 10).

* Einde van de studie:

Een individuele patiënt wordt beschouwd de studie "beëindigd" te hebben als:

- Hij/zij alle geplande visites gehad heeft.
- Hij/zij gedocumenteerde voortgang van de ziekte heeft (per RECIST 1.1. en/of klinische voortgang) of overlijdt.
- Hij/zij een ongewenste gebeurtenis heeft dat in het oordeel van de onderzoeker een permanente stop van de eerstelijnsbehandeling met sunitinib of een onderbreking van meer dan 6 weken ervan vereist.

Patiënten die voor een andere reden de studie verlaten worden beschouwd als "vroegtijdig gestopt".

In elk van de hoger vernoemde gevallen, dient de onderzoeker een Einde Studie Visite uit te voeren.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De patiënten worden gerandomiseerd met een ratio van 3:2 tot de vaccinatiegroep (Groep 1) of de controlegroep (Groep 2) en krijgen de volgende behandeling: o Groep 1 (vaccinatiegroep: 10 vaccinaties met IMA901 plus GM-CSF. Cyclofosfamide wordt éénmalig (i.v. infusie met 300 mg/m²)toegediend vóór de eerste vaccinatie. Verdere behandeling met sunitinib. o Groep 2 (controlegroep): Verdere behandeling met sunitinib.

Inschatting van belasting en risico

Men verwacht dat de studie voor elke patiënt maximaal 25 maanden duurt. De studie bestaat uit de volgende periodes:

- Screeningsperiode - maximum 4 weken - 2 visites
- Pre-vaccinatie periode - 5 weken - 1 visite

- Behandelingsperiode (vaccinatie) - 4 maanden - Vaccinatiegroep: 11 visites; Controlegroep: 6 visites
- Opvolging voor tumorbeoordeling - maximum 19 maanden

Tumor beoordeling:

Er is een CT of MRI van thorax, abdomen en bekken voorzien in beide behandelingsgroepen bij screening (Visite B), op Visite 7 (tijdens de rustperiode van de tweede sunitinib cyclus) en vervolgens op dag 28 van elke tweede sunitinib cyclus, d.w.z. om de 12 weken (Visites 11 tot 18/EOS) tot alle patiënten de mogelijkheid gehad hebben Visite 14 te hebben (d.w.z. Er zijn geen patiënten meer non-progressief en steeds in de studie voor Visite 14).

Een CT of MRI van de hersenen is verplicht bij screening (Visite B), daarna alleen indien klinisch aangewezen.

Patiënten gekend met of verdacht van botmetastasen, krijgen beeldvorming van de botlesies (bv. botscan of röntgen of CT of MRI) bij screening of later indien klinisch aangewezen.

Beoordeling van de veiligheid:

De veiligheid wordt beoordeeld op vooraf bepaalde tijdstippen in beide studiegroepen en omvat rapportering van ongewenste gebeurtenissen, lichamelijk onderzoek, vitale functies, hematologie, klinische chemie en urine analyse

.Deze vinden plaats tot aan het einde van de vaccinatie periode : bij screening (Visite B), op Visite D, vervolgens op 3-weken intervallen (Visites 6 en 7) gevolgd door een 6-weken interval (Visite 9) en een 5-weken interval (Visite 11). Tijdens de opvolging voor progressievrij overleven wordt de veiligheid om de 12 weken beoordeeld (Visites 12 tot 18/EOS).

Er wordt een thyroïdfunctie test (TFT) uitgevoerd bij screening (Visite B), op Visite D, op Visites 7 en 11 en vervolgens om de 12 weken (Visites 12 tot 18/EOS).

Tijdens de follow-up periode voor progressievrije overleving loopt de rapportage van ongewenste gebeurtenissen verder (Visites 12 tot 18/EOS).

In beide studiegroepen wordt er bij screening (Visite B) en op Visite 18/EOS een ECG (12-afleidingen) afgenomen .

Zwangerschapstesten worden gedaan volgens de wetgeving die van toepassing is maar minstens bij screening, na de vaccinatieperiode (Visite 11) en bij Visite 18/EOS.

De Karnofsky performantie status wordt gedocumenteerd voor beide studiegroepen bij screening (Visite B) en vervolgens bij Visites D, 7 en 11 tot 18/EOS.

Bij elke studieviste worden de concomitante medicatie (de documentatie start bij Visite B) en details van de sunitinibbehandeling gedocumenteerd.

Biomarker analyse:

Serum biomarkers worden geanalyseerd in alle patiënten van beide studiegroepen bij screening (Visite B) en tijdens de studie (Visites D, 7, 9, 11 en 18/EOS).

Bijkomend worden tumor biomarkers geanalyseerd in een louter verkennend opzet

in beide studiegroepen, indien er paraffine- secties of- blokken van tumorweefsel beschikbaar zijn. Aangezien deze analyse optioneel is wordt er hiervoor een bijkomende toestemmingsverklaring gevraagd.

Immunomonitoring (alleen in een subgroup van patiënten):

In een subgroup van patiënten in vooraf geselecteerde centra wordt er gespecialiseerde cellulaire immunomonitoring uitgevoerd (T-cel respons op peptiden bevat in IMA901 en analyse van andere immuun-cel populaties die invloed kunnen hebben op de T-cel respons zoals regulatoire T cellen (Tregs), myeloïed-afgeleide suppressor cellen etc .

Er worden bloedmonsters afgenomen vóór de start van sunitinib bij Visite B bij patiënten van beide studiegroepen om cellulaire biomarkers en de mogelijk invloed van sunitinib op immuun parameters te analyseren en om een immunologische vergelijking tussen beide studiegroepen te maken .

Alleen bij de patiënten van de vaccinatiegroep (Groep 1) worden er verdere bloedmonsters genomen voor immunogeniciteitsanalyse op Visites D, 5, 6, 7 en 9 (3 ± 1 dagen voor en 2, 3, 6 en 12 weken na de eerste vaccinatie). Er wordt een bijkomend bloedmonster voor hematologie analyse (nodig voor immunomonitoring) genomen in de patiënten van de vaccinatiegroep (Groep 1) op Visite 5.

Het doel is evalueerbare immuungegevens te hebben van ongeveer 80 patiënten gerandomiseerd tot de vaccinatiegroep (Groep 1).

Follow-up voor overlevingsduur

Na de interventionele studieperiode (inclusief bloednames, studiemedicatie, tumorbeoordeling) worden alle patiënten (inclusief de patiënten die vroegtijdig de studie stopten, behalve indien ze hun toestemming voor opvolging van overlevingsduur ingetrokken hebben) opgevolgd voor overleving (primair eindpunt), verdere anti-tumor behandeling (of vervolg van de sunitinib behandeling indien van toepassing) en tekenen van auto-immuniteit. Deze opvolging vindt plaats om de 3 maanden voor een maximum van 8 jaar.

Risico*s die verband houden met deze studie zijn mogelijke bijwerkingen van IMA901, GM-CSF of Cyclofosfamide, risico*s bij afname van bloed en blootstelling aan straling wegens CT beeldvorming.

Contactpersonen

Publiek

immatics biotechnologies, GmbH

Paul-Ehrlich Strasse 15
72076 Tübingen
DE

Wetenschappelijk

immatics biotechnologies, GmbH

Paul-Ehrlich Strasse 15
72076 Tübingen
DE

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. 18 jaar of ouder.
2. HLA type: HLA-A*02-positief
3. Gemetastazeerd en/of lokaal gevorderd NCC met heldercellige histologie
4. Meetbare en/of niet-meetbare tumor lesies per RECIST 1.1 gebaseerd op lokale beoordeling.
5. Patiënten die in aanmerking komen voor eerselijnsbehandeling met sunitinib.
6. Gunstig of intermediair risico volgens de 6-score risico criteria in patiënten behandeld met VEGF-gericht middelen volgens Heng [Heng et al. 2009].
7. In staat om de aard van het onderzoek te begrijpen en schriftelijk toestemming te geven.
8. Bereid en in mogelijkheid om het onderzoeksprotocol te volgen tijdens de duur van het onderzoek.
9. Vrouwen die post menopauzaal zijn (Geen menstruatie gedurende minimum 1 jaar), of Chirurgisch gesteriliseerd (bilaterale tubale ligatie, bilaterale oöphorectomie, of hysterectomie) of gebruik maken van een medische aanvaarde methode van geboortebeperking
10. Mannen bereid contraceptie te gebruiken (condoom met spermicide gel of pasta) vanaf aanvang tot het afsluiten van het onderzoek of die een vasectomie ondergaan hebben.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Eerdere systemische behandeling voor gemetastazeerde aandoening.
2. Voorgeschiedenis of huidige hersen metastases
3. Abnormale $\geq$ CTC Graad 3 laboratorium waarden bij Screening 2
4. Gemetastazeerd secundaire maligniteit.
5. Gelocaliseerd secundair maligniteit waarvvan men verwacht dat deze de levensduur van de patiënt beïnvloedt.
6. Patiënten met een voorgeschiedenis of bewijs van systemische auto-immuun aandoening.
7. Gekend met actieve hepatitis B of C infectie
8. Gekend met HIV infectie.
9. Actieve infecties die orale of intraveneuze antibiotica vereisen.
10. Enige andere gekende infectie met een biologische agens die een ernstige aandoening kan veroorzaken en een ernstig gevaar vormen voor lab personeel dat met bloed en weefsel van de patiënt werkt.
11. Behandeld met onderzoeksmedicatie in een klinisch onderzoek (inbegrepen erkende en experimentele medicatie) binnen de 4 weken voor de start van sunitinib.
12. Ennstige gelijktijdige ziekte, die volgens de onderzoeker, een overmatig risico voor de patiënt inhoudt wanneer hij/zij deelneemt aan dit onderzoek.
13. Minder dan 12 maanden sinds:
 - Myocard infarct,
 - Ernstige of onstabiele angor,
 - Coronaire of perifeer arteriële overbrugging,
 - Cerebrovasculaire gebeurtenis incl. transiente ischemische aanval,
 - Pulmonair embolisme / diepe veneuze thrombose (DVT).
14. Zwanger of geven van borstvoeding.
15. Elke aandoening die in het oordeel van de onderzoeker de patiënt in een overmatig risico plaatst of die de resultaten van het onderzoek kunnen beïnvloeden.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 26-04-2012

Aantal proefpersonen: 11

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: IMA901

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 14-04-2011

Soort: Eerste indiening

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 09-08-2011

Soort: Eerste indiening

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 24-08-2011

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 11-10-2011

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum:	19-11-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-08-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-12-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-11-2014
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
EudraCT	EUCTR2010-022459-45-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01265901
CCMO	NL35225.000.11