

Een fase 1 studie naar MEDI4736 (anti-PD-L1 antilichaam) in combinatie met tremelimumab (anti-CTLA-4 antilichaam) bij proefpersonen met gevorderde solide tumoren

Gepubliceerd: 09-05-2016 Laatste bijgewerkt: 16-04-2024

Primaire doelstellingen: Beoordeling en bepaling van de veiligheid en verdraagbaarheid, de dosisbeperkende toxiciteiten (dose limiting toxicities, DLT) en de maximaal verdraagbare dosis (maximum tolerated dose, MTD) of de hoogste, door het protocol...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON47386

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

D4190C00010

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

Gevorderde solide tumoren

Aandoening

Gevorderde solide tumoren

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: MedImmune, LLC, a wholly owned subsidiary of AstraZeneca PLC

Overige ondersteuning: MedImmune LLC

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Fase 1, Gevorderde Solide Tumoren, MEDI4736, Tremelimumab

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire eindpunten:

Het primaire veiligheidseindpunt, bepaald door de aanwezigheid van bijwerkingen

(AE*s), ernstige bijwerkingen (SAE*s), DLT*s, en veranderingen t.o.v. de

baseline in laboratoriumparameters, lichamelijk onderzoek,

elektrocardiogrammen, en vitale parameters.

Het primaire werkzaamheidseindpunt bij proefpersonen met PD-L1-negatieve UBC is

objectieve respons (OR) op basis van RECIST v1.1, bepaald door de onderzoeker.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten:

Beoordeling van anti-tumoractiviteit bij proefpersonen met PD-L1-negatieve UC

omvat ziektecontrole (disease control, DC), duur van respons (duration of

response, DoR), en progressievrije overleving (progression-free survival, PFS)

op basis van RECIST v1.1, bepaald door de onderzoeker en algehele overleving

(overall survival, OS).

Beoordeling van anti-tumoractiviteit bij proefpersonen met PD-L1-positieve UBC,

UBC ongeacht PD-L1-status, en bepaalde vergevorderde solide tumoren anders dan

UBC, omvat OR, DC, DoR, en PFS op basis van RECIST v1.1, bepaald door de onderzoeker, en OS.

Expressie en lokalisering van belangrijke moleculen waaronder PD-L1 en geprogrammeerde celdood 1 (PD-1), binnen de micro-omgeving van de tumor, alsook frequentie, lokalisering, en fenotype van tumorinfiltrerende lymfocyten, kunnen onderzocht worden in biopsiestalen van voor en na de behandeling via immunohistochemie (IHC), immunofluorescentie (IF), en/of flowcytometrie en kunnen gecorreleerd worden met respons op behandeling en klinische resultaten. De eindpunten voor beoordeling van FK van MEDI4736 en tremelimumab zijn onder meer individuele concentraties van MEDI4736 en tremelimumab en FK-parameters. De eindpunten voor beoordeling van immunogeniciteit van MEDI4736 en tremelimumab zijn onder meer het aantal en percentage proefpersonen dat detecteerbare antilichamen tegen het geneesmiddel (ADA, antidrug antibodies) ontwikkelt.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Zie Protocol Amendment 4, "1.3 MEDI4736 and Tremelimumab Background" op pagina 21

Doel van het onderzoek

Primaire doelstellingen:

Beoordeling en bepaling van de veiligheid en verdraagbaarheid, de dosisbeperkende toxiciteiten (dose limiting toxicities, DLT) en de maximaal verdraagbare dosis (maximum tolerated dose, MTD) of de hoogste, door het protocol gedefinieerde dosis (als de MTD niet overschreden wordt) van de combinatie MEDI4736 en tremelimumab bij proefpersonen met bepaalde, vergevorderde, solide tumoren.

Evaluatie van de anti-tumoractiviteit van MEDI4736 in combinatie met tremelimumab bij proefpersonen met geprogrammeerde celdood ligand 1 (PD-L1) negatieve urotheliale blaaskanker (urothelial bladder cancer, UBC) op basis van de evaluatiecriteria voor respons bij solide tumoren (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST) v1.1.

Secundaire doelstellingen:

Beschrijving van de voorlopige anti-tumoractiviteit van MEDI4736 in combinatie met tremelimumab op basis van RECIST v1.1 bij proefpersonen met bepaalde vergevorderde solide tumoren, anders dan UBC.

Evaluatie van de anti-tumoractiviteit van MEDI4736 in combinatie met tremelimumab bij proefpersonen met UBC, ongeacht PD-L1-status op basis van RECIST v1.1.

Evaluatie van de anti-tumoractiviteit van MEDI4736 in combinatie met tremelimumab bij proefpersonen met PD-L1-positieve UBC op basis van RECIST v1.1.

Evaluatie van de farmacodynamische activiteit van MEDI4736 in combinatie met tremelimumab in de periferie en in de micro-omgeving van de tumor.

Beschrijving van de farmacokinetiek (FK) van MEDI4736 in combinatie met tremelimumab, en tremelimumab in combinatie met MEDI4736, bij proefpersonen met bepaalde, vergevorderde, solide tumoren.

Beschrijving van de immunogeniciteit van MEDI4736 in combinatie met tremelimumab, en tremelimumab in combinatie met MEDI4736, bij proefpersonen met bepaalde, vergevorderde, solide tumoren.

Verkennde doelstellingen:

Beschrijving van de voorlopige anti-tumoractiviteit van MEDI4736 in combinatie met tremelimumab op basis van immuungerelateerde RECIST (irRECIST) bij proefpersonen met bepaalde, vergevorderde, solide tumoren.

Evaluatie van de kandidaat-biomarkers van MEDI4736 in combinatie met tremelimumab in biopsiestalen van perifere bloed- en tumorspecimen die (1) correleren met biologische activiteit (farmacodynamiek), of (2) prospectieve bepaling van proefpersonen die het waarschijnlijkst zullen reageren op behandeling (voorspellend).

Onderzoeksopzet

Dit is een multicentrische, open-label, dosisverkenning-, en dosisuitbreidingsstudie ter evaluatie van de veiligheid, verdraagbaarheid, anti-tumoractiviteit, FK, en immunogeniciteit van MEDI4736 in combinatie met tremelimumab bij proefpersonen met bepaalde, vergevorderde, solide tumoren. De dosisverkenningfase, uitgevoerd over een reeks tumortypes, is afgerond. De dosisuitbreidingsfase van de studie loopt nog bij 7 immunotherapie (IMT)-naïeve tumorspecifieke groepen (UBC, kleincellige longkanker [small-cell lung cancer, SCLC], zachtweefselsaroom [soft tissue sarcoma, STS], drievoudig negatieve borstkanker [triple-negative breast cancer, TNBC], humaan papilloma virus [HPV]-positieve anogenitale kanker [inclusief anale kanker, baarmoederhalskanker en vaginale kanker], microsatelliet instabiliteit-hoge

colorectale kanker [microsatellite instability-high colorectal cancer, MSI-H CRC], en epitheliale eierstokkanker van hoge graad [inclusief eileidercarcinoom en peritoneaal carcinoom]) en 1 IMT-voorbehandelde groep. De studie zal in ongeveer 90 onderzoekscentra worden uitgevoerd.

Er zullen ongeveer 12 tot 24 IMT-naïeve proefpersonen worden ingeschreven voor de dosisverkenningfase (gedefinieerd als geen eerdere blootstelling aan IMT, waaronder andere anti-cytotoxisch T-lymfocytgeassocieerd antigeen 4 [CTLA 4], anti-PD-1, of anti-PD-L1 monoklonale antilichamen [mAbs], en 3 tot 6 IMT-voorbehandelde proefpersonen (gedefinieerd als eerdere blootstelling aan IMT, waaronder andere anti-CTLA-4, anti-PD-1, of anti-PD-L1 mAbs).

De IMT-naïeve dosisverkenningfase omvat maximaal 12 IMT-naïeve proefpersonen in 2 geplande groepen die het dosisschema van om de 4 weken (Q4W) volgen en maximaal 12 IMT-naïeve proefpersonen in 2 geplande groepen die het dosisschema van om de 2 weken volgen (Q2W). Er kunnen bijkomende proefpersonen nodig zijn in de IMT-naïeve dosisverkenningfase als groepen uitgebreid worden of als er tussenliggende dosisniveaus verkend worden.

IMT-naïeve dosisverkenning begint in de huidige studie met parallelle registratie in zowel Q2W groep 1 (10 mg/kg MEDI4736 en 3 mg/kg tremelimumab) als Q4W groep 1 (20 mg/kg MEDI4736 en 1 mg/kg tremelimumab); beide doses en schema's worden geëvalueerd bij proefpersonen met niet-kleincellige longkanker (non-small cell lung cancer, NSCLC) in de lopende studie D4190C00006.

Tussenliggende dosisniveaus kunnen verkend worden naar wens van de sponsor op basis van de opkomende gegevens. Als er onaanvaardbare toxiciteit gezien wordt bij de opstartdosisniveaus, is de-escalatie toegestaan.

Gezien de voorlopige veiligheidsgegevens in de huidige studie (D4190C00010) en studie D4190C00006, is de geselecteerde dosis voor evaluatie bij alle proefpersonen die geregistreerd worden in de IMT-voorbehandelde dosisverkenning- en dosisuitbreidingsgroepen van de huidige studie (D4190C00010): 20 mg/kg MEDI4736 via intraveneuze (IV) infusie Q4W gedurende 4 maanden (maximaal 4 doses) en 1 mg/kg tremelimumab via IV-infusie Q4W gedurende 4 maanden (hoogstens 4 doses). Na afronding van de initiële 4 doses met combinatietherapie, gaat men verder met alleen MEDI4736 aan 10 mg/kg Q2W om zo in totaal 12 maanden therapie af te ronden (hoogstens 18 extra doses). De eerste dosis MEDI4736 aan 10 mg/kg Q2W is 4 weken na de laatste dosis in het combinatieregime. Proefpersonen in de IMT-naïeve dosisverkenningsgroepen van de huidige studie (D4190C00010) schakelen niet over naar deze geselecteerde dosis en dit schema, en gaan door met de dosis en het schema dat gekozen is op het ogenblik van registratie.

3 tot 6 IMT-voorbehandelde proefpersonen worden geregistreerd aan de dosis en het schema geselecteerd voor de IMT-naïeve dosisuitbreidingsfase van de huidige studie, als onderdeel van de IMT-voorbehandelde dosisverkenningfase van de huidige studie (D4190C00010) volgens dezelfde dosisverkenningrichtlijnen als die zijn gebruikt voor IMT-naïeve dosisverkenning. Deze IMT-voorbehandelde dosisverkenningfase zal de veiligheid en verdraagbaarheid bevestigen van de/het geselecteerde dosis/schema voordat dergelijke proefpersonen geregistreerd worden in de IMT-voorbehandelde groep van de dosisuitbreidingsfase.

Onder protocolamendement 3 en verder zal de dosisuitbreidingsfase in totaal 8 groepen omvatten: 7 IMT-naïeve groepen en 1 IMT-voorbehandelde groep (tabel 1). De IMT-voorbehandelde groep omvat dezelfde tumortypes als de IMT-naïeve groepen van de dosisuitbreidingsfase. De geschiktheidscriteria voor de IMT-voorbehandelde groep zijn dezelfde als de geschiktheidscriteria voor de IMT-naïeve tumorspecifieke groepen, behalve dat eerdere blootstelling aan IMT toegelaten is.

Met uitzondering van de UBC-groep waarin ongeveer 167 proefpersonen kunnen geregistreerd worden, worden alle andere dosisuitbreidingsgroepen (zowel IMT-naïeve als IMT-voorbehandelde) beperkt tot ongeveer 30 proefpersonen elk. Volgens protocolamendement 3 en verder worden er extra PD-L1-positieve en PD-L1-negatieve UBC-proefpersonen geregistreerd om de correlatie te evalueren tussen PD-L1-expressie en respons op behandeling met de combinatie van MEDI4736 en tremelimumab. Daarnaast worden er ongeveer 7 proefpersonen met niet-evalueerbare PD-L1-status vóór de interimanalyse geregistreerd, uitgaande van een PD-L1-positieve prevalentie van 60% en ongeveer 10% van de proefpersonen met een niet-evalueerbare tumorstaal. Op basis van de huidige beschikbare gegevens over NSCLC wordt verondersteld dat de combinatie MEDI4736 en tremelimumab actief zal blijken bij zowel de PD-L1-positieve als de PD-L1-negatieve proefpersonen.

Volgens eerdere amendementen van dit protocol waren er ongeveer 30 UBC-proefpersonen gepland voor registratie, wat resulteerde in ongeveer 20 PD-L1-positieve en 10 PD-L1-negatieve proefpersonen, uitgaande van een PD-L1-positieve prevalentie van 60% (en PD-L1-negatieve prevalentie van 40%), op basis van voorlopige gegevens uit studie CD-ON-MEDI4736-1108. Volgens protocolamendement 4 kunnen er ongeveer 137 extra UBC-proefpersonen geregistreerd worden. Initieel worden er ongeveer 77 UBC-proefpersonen geregistreerd met als doel registratie van 40 nieuwe PD-L1-positieve proefpersonen, een minimum van 30 nieuwe PD-L1-negatieve proefpersonen, en ongeveer 7 proefpersonen met niet-evalueerbare PD-L1-status, weer uitgaande van een PD-L1-positieve prevalentie van 60% (en niet-evalueerbare PD-L1 prevalentie van 10%). Deze nieuw geregistreerde proefpersonen zullen een totaal geven van ongeveer 60 PD-L1-positieve, 40 PD L1-negatieve proefpersonen (inclusief diegene die vóór protocolamendement 3 werden geregistreerd) en ongeveer 7 PD-L1 niet-evalueerbare proefpersonen zodat de activiteit van de combinatie van MEDI4736 en tremelimumab in de hele populatie beoordeeld kan worden, ongeacht PD-L1-status. Bovendien maakt dit initiële analyses mogelijk om de responsratio's in de UBC-biomarkerssubgroepen in te schatten. Als er voldoende klinische activiteit waargenomen wordt in de PD-L1-negatieve subgroep, kan verdere registratie enkel doorgaan in de PD-L1-negatieve groep zodat er 60 extra proefpersonen geregistreerd kunnen worden voor in totaal 100 PD-L1-negatieve proefpersonen zodat de objectieve responsratio (ORR) in deze groep met voldoende precisie kan worden geschat.

Met de inclusie van PD-L1-positieve, PD-L1-negatieve, en PD-L1 niet-evalueerbare UBC-proefpersonen kan men niet alleen de klinische activiteit in elke respectieve subgroep analyseren, maar kan men ook (1) verkennende analyses maken om de PD-L1-positieve en PD-L1-negatieve definitie mogelijk te

verfijnen, (2) andere mogelijke biomarkers identificeren als hulpmiddel bij de selectie van UBC-patiënten met de meeste kans op voordeel van behandeling met de combinatie MEDI4736 en tremelimumab, en (3) het tumorweefsel verstrekken dat nodig is om kruisvergelijkingen te maken van PD-L1-status zoals gedefinieerd met de Ventana (SP263) IHC analyse versus andere analyses, die commercieel beschikbaar kunnen worden voor gebruik bij deze populatie (bv. de Ventana SP142 IHC-analyse of de Dako 22C3 IHC-analyse).

Om ervoor te zorgen dat alle extra UBC-proefpersonen bijdragen aan de biomarkervalidatie, moeten proefpersonen die volgens protocolamendement 3 en verder geregistreerd worden, meetbaar ziek zijn op baseline met BICR.

PD-L1-status wordt bepaald door een centraal onderzoekslaboratorium en wordt afgeleid uit een vers tumorbiopt dat tijdens de screening wordt afgenomen of een beschikbaar tumorstaal dat ≤ 6 maanden voor opname in de studie is verkregen. Het tumorstaal dat gebruikt wordt voor de PD-L1-analyse moet verstuurd worden naar, en voor ontvangst bevestigd worden door de sponsor of een aangewezen centrale leverancier, voorafgaand aan de eerste dosis MEDI4736 en tremelimumab. Maar proefpersonen kunnen gedoseerd worden voordat de PD-L1-resultaten gekend zijn. Het wordt sterk aanbevolen om de aanwezigheid van tumorcellen in het tumorstaal te bevestigen vooraleer dit op te sturen voor PD-L1-analyse. De PD-L1-status van de tumor wordt bepaald via IHC waarbij PD L1-positieve stalen gedefinieerd zijn als $\geq 25\%$ tumorcellen of IC-kleuring en PD-L1-negatieve stalen gedefinieerd zijn als $< 25\%$ tumorcellen en IC-kleuring. PD-L1-status bepaald met IHC-onderzoek van tumorstalen die geëvalueerd zijn voor screening in studie CD ON MEDI4736 1108 kan gebruikt worden indien afgeleid uit een staal dat ≤ 6 maanden vóór opname in de studie afgenomen is. Indien beschikbaar is gearchiveerd tumorweefsel, ongeacht hoe oud, ook vereist. Als er voldoende klinische activiteit wordt waargenomen in de PD-L1-negatieve subgroep (zie rubriek 4.8.2.2), en verdere registratie doorgaat in de PD-L1-negatieve groep met als doel registratie van 60 extra PD L1-negatieve proefpersonen, dan moet PD-L1-status prospectief door een centraal onderzoekslaboratorium bepaald worden, voorafgaand aan behandeling met MEDI4736 en tremelimumab.

Als in gelijk welke groep van de dosisuitbreidingsfase meer dan een derde van de proefpersonen bijwerkingen ervaart die voldoen aan de DLT-criteria, dan wordt de registratie onderbroken om op basis van de onderzoeksgegevens te bepalen of er extra toezicht dan wel andere dosisniveaus of behandelingsschema's geëvalueerd moeten worden vóór verdere registratie. Alle proefpersonen worden regelmatig geëvalueerd en hun klinische status geclassificeerd volgens RECIST v1.1. Alle proefpersonen worden gevolgd voor overleving tot aan het einde van de studie. Tijdens de studie wordt een mogelijke correlatie tussen klinische activiteit van MEDI4736 en tremelimumab en mogelijke biomarkers (bv. expressie van tumorale PD-L1) voortdurend geëvalueerd. Tumorale PD-L1-expressie kan gevolgd worden tijdens de hele studie om verdere registratie te plannen, en indien nodig kan een beslissing tot registratie gebaseerd worden op de PD-L1-expressiestatus. Registratie in deze dosisuitbreidingsgroepen kan worden stopgezet naar wens van de sponsor indien uit de verkregen klinische of preklinische gegevens blijkt dat het voortzetten

van de behandeling geen voordeel oplevert voor een bepaalde groep.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Dosis: Patiënten worden ofwel in de dosisverkenningfase ofwel in de dosisuitbreidingsfase van de studie behandeld. In de dosisverkenningfase worden de doseringsschema's van zowel MEDI4736 Q2W als Q4W (doseringsfrequentie van tremelimumab is enkel Q4W) onderzocht (tabel 2). Zodra de dosisverkenning afgerond is, wordt het doseringsschema van ofwel Q2W ofwel Q4W geselecteerd voor verdere evaluatie in de dosisuitbreidingsfase. Proefpersonen die voldoen aan specifieke criteria kunnen geschikt zijn voor maximaal 12 maanden herinductie. IMT-naïeve dosisverkenning: Doseringsschema Q4W: In de dosisverkenningfase voor IMT-naïeve proefpersonen wordt MEDI4736 toegediend via IV-infusie Q4W voor 12 maanden (maximaal 13 doses). Tremelimumab wordt Q4W toegediend voor 7 doses en daarna om de 12 weken (Q12W) voor 2 doses (voor maximaal 9 doses in totaal) gedurende 12 maanden. Doseringsschema Q2W: In de dosisverkenningfase voor IMT-naïeve proefpersonen wordt MEDI4736 toegediend via IV-infusie Q2W voor 12 maanden (maximaal 26 doses). Tremelimumab wordt Q4W toegediend voor 7 doses en daarna Q12W voor 2 doses (voor maximaal 9 doses in totaal) gedurende 12 maanden. IMT-voorbehandelde dosisverkenning en dosisuitbreiding: Doseringsschema Q4W: IMT-voorbehandelde proefpersonen die geregistreerd zijn in de dosisverkennings- en dosisuitbreidingsfase krijgen 20 mg/kg MEDI4736 via IV-infusie Q4W gedurende 4 maanden (max. 4 doses) en 1 mg/kg tremelimumab via IV-infusie Q4W gedurende 4 maanden (max. 4 doses). Na afronding van de initiële 4 doses combinatietherapie gaat men verder met alleen MEDI4736 aan 10 mg/kg Q2W om zo in totaal 12 maanden therapie af te ronden (hoogstens 18 extra doses). De eerste dosis MEDI4736 aan 10 mg/kg Q2W wordt 4 weken na de laatste dosis in het combinatieregime toegediend. Toedieningswijze: Eerst wordt tremelimumab toegediend; de infusieduur is ongeveer 1 uur. De infusie met MEDI4736 start ongeveer 1 uur na het einde van de infusie met tremelimumab; de infusie wordt toegediend gedurende ongeveer 1 uur.

Inschatting van belasting en risico

Bijwerkingen die kunnen optreden als gevolg van de reactie van het afweersysteem op medicijnen die het afweersysteem activeren, kunnen onder andere de volgende zijn:

- Koorts (temperatuur boven 38°C)
- Vermoeidheid
- Uitslag of netelroos met of zonder jeuk en zwelling
- Verandering in de bloeddruk, die soms belangrijk is
- Afname van het aantal bloedplaatjes (cellen die bloeding stoppen) met symptomen als onverwachte blauwe plekken, bloedneus of bloedend tandvlees, bloed in braaksel of ontlasting, of rode vlekken onder de huid
- Ontsteking van de longen (pneumonitis) met symptomen als moeite met ademen. Pneumonitis kan fataal zijn.
- Ontsteking van het zenuwstelsel met symptomen als een tintelend of brandend gevoel, scherpe pijn, zwakte, een verdoofd gevoel of minder goed pijn en temperatuurveranderingen kunnen voelen, met name in de vingers en tenen, en

pijn bij het lopen

- Ontsteking van de alvleesklier met symptomen als afwijkende resultaten van laboratoriumbloedtests (toename in bepaalde eiwitten is een aanwijzing van hoe uw alvleesklier werkt), maagpijn, misselijkheid, braken en gevoeligheid bij het aanraken van de maag
- Ontsteking van de lever (hepatitis) met symptomen als zwelling van de maag, een opgeblazen gevoel, diarree, kleurloze urine of ontlasting, verlies van eetlust, vermoeidheid, misselijkheid met of zonder braken, geelkleuring van de huid en het wit van de ogen. Hepatitis kan fataal zijn. De gehalten van stoffen die enzymen heten en in uw levercellen voorkomen, kunnen toenemen in het bloed.
- Ontsteking van de darmen met symptomen als maagpijn, dunne of frequentere ontlasting, bloed in de ontlasting, waardoor het nodig kan zijn dat u extra vocht tot zich neemt. Als dit niet behandeld wordt, kan het leiden tot een scheur in de darmwand
- Symptomen in verband met veranderingen (toename of afname) in de afgifte van schildklierhormonen door uw schildklier zijn onder andere versnelde hartslag, hoofdpijn, misselijkheid, braken, vermoeidheid, duizeligheid, zwakte, vermoeidheid, stemmingswisselingen, verlies van eetlust, gewichtsveranderingen en seksuele disfunctie
- Problemen met uw bijnieren (bijnierinsufficiëntie): kunnen maagpijn, braken, zwakte en vermoeidheid van spieren, depressie, lage bloeddruk, gewichtsverlies, nierproblemen, stemmingswisselingen en veranderingen in de persoonlijkheid veroorzaken.
- Problemen met de hypofyse (hypopituitarisme): hypopituitarisme heeft betrekking op een verlaagde hormoonproductie door de hypofyse in de hersenen en kan veroorzaakt worden door ontsteking van de hypofyse in de hersenen (hypofysitis). Symptomen kunnen hoofdpijn, dorst, moeite met zien of dubbelzien, lekken van moedermelk of onregelmatige menstruatieperioden bij vrouwen zijn.
- Ontsteking van de nieren met veranderingen in de hoeveelheid urine en buikpijn en afwijkende bloedtests
- Diabetes mellitus type 1, wat verhoogde bloedglucosewaarden (ofwel *hyperglycemie*) kan veroorzaken. Symptomen kunnen gewichtsverlies, meer urineren, meer dorst en meer eetlust zijn. Bij diabetes type 1 is vervanging van insuline via injectie nodig. Informeer uw onderzoeksarts onmiddellijk als u welk van deze symptomen dan ook krijgt.

Mogelijke risico's in verband gebracht met MEDI4736 en tremelimumab

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen ($\geq 10\%$) (treffen meer dan 1 op de 10 behandelde patiënten):

- Diarree
- Uitslag/droge jeukende huid
- Leverproblemen: Er kan verhoging optreden van het bloedniveau in stoffjes in uw levercellen die enzymen genoemd worden. Het is onwaarschijnlijk dat u zich ziek voelt door de veranderingen in de enzymen. Als de niveaus van deze bloedenzymen echter zeer hoog worden, kan het nodig zijn dat uw onderzoeksarts

het onderzoeksgeneesmiddel moet stopzetten. Een patiënt kan leverontsteking ontwikkelen die hepatitis heet, maar niet vaak voorkomt. Teken en symptomen hiervan zijn onder andere dat de huid of het oogwit geel wordt, donkere urine, ernstige misselijkheid en braken, pijn aan de rechterbovenkant van uw buik, jeukende huid, geen honger gevoel en gemakkelijker bloeden en blauwe plekken krijgen dan normaal.

- Naast de hierboven beschreven belangrijke mogelijke risico's hebben patiënten met verschillende soorten kanker die behandeld zijn met MEDI4736 alleen of in combinatie met tremelimumab in klinische onderzoeken zeer vaak (d.w.z. meer dan 10% van de patiënten) de volgende symptomen gerapporteerd: vermoeidheid, buikpijn, ophoping van vocht met zwelling als gevolg, longontsteking, infecties van de bovenste luchtwegen, misselijkheid, braken, verminderde eetlust, kortademigheid, hoesten, koorts en pijn in spieren en gewrichten.

Vaak voorkomende bijwerkingen ($\geq 1\%$ tot $<10\%$) (treffen tussen 1 op de 100 en 1 op de 10 behandelde patiënten):

- Ontsteking in de longen (pneumonitis): Symptomen zijn onder andere, maar niet beperkt tot, een nieuwe of verergerde hoest, kortademigheid mogelijk met koorts. Vertel het direct aan u arts als u een van deze symptomen ervaart omdat het mogelijk dringend behandeld moet worden.

- Lage productie van schildklierhormoon (hypothyreoïdie): Dit is wanneer de schildklier minder schildklierhormoon produceert dan het zou moeten waardoor het metabolisme langzaam werkt. Symptomen zijn onder andere, maar zijn niet beperkt tot, vermoeidheid, verhoogde gevoeligheid voor kou, constipatie, droge huid, onverklaarbare gewichtstoename, opgezwollen gezicht, spierzwakte, langzame hartslag, dunner wordend haar, slechter geheugen. De aandoening kan behandeld worden met een vervangend schildklierhormoon.

- Hoge productie van schildklierhormoon (hyperthyreoïdie): Dit is wanneer de schildklier te veel schildklierhormoon produceert. Symptomen zijn onder andere angst of nervositeit, gewichtsverlies, frequente en dunne ontlasting, ademloosheid, het heet hebben en mogelijk hartkloppingen. Afhankelijk van de ernst van de symptomen kan de behandeling bestaan uit alleen het monitoren van de symptomen, alleen het behandelen van de symptomen en/of het verstrekken van medicatie om het schildklierhormoon te blokkeren.

- Nierproblemen: U kunt een verhoogd creatinine niveau hebben in een bloedtest (creatinine is een eiwitmarker die de nierfunctie meet) maar geen symptomen hebben en u niet ziek voelen. Het komt minder vaak voor dat een patiënt nefritis ervaart, dat een ontsteking is van de nieren die ervoor zorgt dat de nieren niet meer goed functioneren.

- Problemen met het zenuwstelsel: Symptomen zijn onder andere ongebruikelijke zwakte in de benen, armen of gezicht, gevoelloze of tintelende handen of voeten. In zeldzame gevallen kan de ontsteking van het zenuwstelsel ernstig zijn en leiden tot schade aan de zenuwcellen of een storing in de communicatie tussen zenuwen en spieren. Vertel het uw onderzoeksarts meteen als u problemen hebt met slikken, als u zich heel snel zwak begint te voelen en als u problemen hebt met ademen.

- Infusiegerelateerde reacties: Reacties kunnen plaatsvinden tijdens of na de

infusie van onderzoeksgeneesmiddel. De reactie kan koorts of rillingen veroorzaken en een veranderde bloeddruk of problemen met ademen wat ernstig kan zijn. Vertel het uw onderzoeksarts meteen als u een van deze symptomen ervaart, ook al is het meerdere dagen na de infusie.

- Darmontsteking (colitis). Het kan buikpijn en diarree veroorzaken met of zonder bloed. U kunt koorts hebben. Het kan nodig zijn om u extra vocht toe te dienen. Als het onbehandeld blijft, kan dit in zeldzame gevallen leiden tot een scheur in de darmwand die ernstig en levensbedreigend kan zijn. Vertel het meteen aan uw onderzoeksarts als u een of meerdere van deze symptomen hebt.
- Naast de hierboven beschreven belangrijke mogelijke risico's hebben patiënten met verschillende soorten kanker die behandeld zijn met MEDI4736 alleen of in combinatie met tremelimumab in klinische onderzoeken, vaak (d.w.z. 1% tot minder dan 10% van de patiënten) de volgende symptomen gerapporteerd: een hese stem, pijn bij het plassen, nachtelijk zweten, spruw, pijn in spieren en gewrichten.

Vaak voorkomend ($\geq 1\%$ tot $<10\%$) (treffen tussen 1 op de 100 en 1 op de 10 behandelde patiënten) / soms voorkomend ($<1\%$) (treffen tussen 1 op de 1000 en 1 op de 100 behandelde patiënten)

- Problemen met uw bijniere(n) (bijnierinsufficiëntie): Kan buikpijn, braken, spierzwakte en vermoeidheid, depressie, lage bloeddruk, gewichtsverlies, nierproblemen en veranderingen in stemming en persoonlijkheid veroorzaken. Deze bijwerking kan vaak voorkomen bij patiënten die een combinatie van MEDI4736 en tremelimumab krijgen maar wordt soms gerapporteerd bij patiënten die alleen MEDI4736 krijgen. Deze complicaties kunnen permanent zijn en er kan hormoonvervanging nodig zijn.

- Infecties van het gebit en het zachte weefsel in de mond en griep zijn vaak gerapporteerd bij patiënten die MEDI4736 alleen gekregen hebben, en soms bij patiënten die een combinatie van MEDI4736 en tremelimumab gekregen hebben.

Soms voorkomende bijwerkingen ($<1\%$) (treffen tussen 1 op de 1000 en 1 op de 100 behandelde patiënten)

- Ontsteking van de alvleesklier (pancreatitis). Pancreatitis veroorzaakt meestal symptomen van aanhoudende pijn boven in de buik (soms wordt het erger door eten of drinken), misselijkheid, braken en algemene zwakte. Pancreatitis neemt meestal af met eenvoudige maatregelen, maar kan een ernstige aandoening zijn en kan dodelijk zijn. U moet meteen contact opnemen met uw onderzoeksarts als u ongebruikelijke symptomen krijgt. Uit bloedonderzoek kunnen verhoogde lipase en amylase gehaltes blijken (gerelateerd aan de alvleesklier), zonder dat u symptomen ervaart en u zich ziek voelt. Lipase en amylase zijn enzymen of eiwitmarkers die het functioneren van uw alvleesklier meten. Deze verhogingen kunnen soms in verband staan met pancreatitis.

- Allergische reacties: Deze kunnen leiden tot het opzwellen van gezicht, lippen en keel, ademhalingsproblemen samen met gordelroos of een brandnetelachtige uitslag. Vertel het meteen aan uw onderzoeksarts als u een van deze symptomen ontwikkelt.

Soms voorkomend (<1%) (treffen tussen 1 op de 1000 en 1 op de 100 behandelde patiënten) / zelden voorkomend (treffen tussen 1 op de 10.000 en 1 op de 1000 behandelde patiënten)

- Ontsteking van de spieren of bijbehorende weefsels, zoals bloedvaten die bloed naar de spieren aanvoeren (myositis/polymyositis). Symptomen zijn onder andere zwakke en pijnlijke spieren, vermoeidheid bij het staan of lopen, pijn in en gevoeligheid van de spieren die niet na een paar weken verdwijnen. Deze bijwerking is soms gerapporteerd bij patiënten die MEDI4736 alleen gekregen hebben, en zelden bij patiënten die een combinatie van MEDI4736 en tremelimumab gekregen hebben.

- Problemen met de hypofyse (hypopituitarisme): hypopituitarisme verwijst naar een verminderd aantal hormonen dat van de hypofyse naar de hersenen gaat en kan veroorzaakt worden door ontsteking van de hypofyse (hypofysitis). Symptomen zijn onder andere hoofdpijn, dorst en gezichtsproblemen of dubbelzien, bij vrouwen lekken van moedermelk of onregelmatige menstruatie. Deze complicaties kunnen blijvend zijn en mogelijk is vervangend hormoon nodig. Deze bijwerking is soms gerapporteerd bij patiënten die een combinatie van MEDI4736 en tremelimumab gekregen hebben en zelden bij patiënten die MEDI4736 alleen gekregen hebben.

Zeldzame bijwerkingen (<0,1%) (treffen tussen 1 op de 10.000 en 1 op de 1000 behandelde patiënten)

- Ontsteking van de hartspier (myocarditis). Symptomen zijn onder andere pijn op de borst, snelle of abnormale hartslag, kortademigheid en opzwellen van de benen. Vertel het meteen aan uw onderzoeksarts als u een of meerdere van deze symptomen ervaart.

- Diabetes mellitus type 1 die verhoogde bloedglucosespiegels (hyperglycemie genoemd) kan veroorzaken. Symptomen zijn onder andere gewichtsverlies, meer plassen, meer dorst en meer honger. Bij diabetes type 1 is injectie met vervangende insuline nodig. Vertel het meteen aan uw onderzoeksarts als u een van deze symptomen ervaart.

Raadpleeg het ICF paragraaf 4. Mogelijke bijwerkingen/ongemakken/risico's en bijlage 2 voor verdere details.

Contactpersonen

Publiek

MedImmune, LLC, a wholly owned subsidiary of AstraZeneca PLC

One MedImmune Way
Gaithersburg MD20878
US

Wetenschappelijk

MedImmune, LLC, a wholly owned subsidiary of AstraZeneca PLC

One MedImmune Way
Gaithersburg MD20878
US

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)

Proefpersonen moeten aan alle volgende criteria voldoen:

1. Mannelijke en vrouwelijke proefpersonen; leeftijd ≥ 18 jaar op het moment van het onderzoek.
2. Schriftelijke geïnformeerde toestemming en alle lokaal vereiste toestemmingen (zoals Health Insurance Portability and Accountability Act in de Verenigde Staten, European Union [EU] Data Privacy Directive in de EU) verkregen van de proefpersoon/wettelijke vertegenwoordiger voorafgaand aan het uitvoeren van elke protocolgerelateerde procedure, met inbegrip screeningsbeoordelingen.
3. Proefpersonen moeten histologische documentatie van urotheliale blaaskanker (UBC), kleincellig longcarcinoom (small cell lung cancer, SCLC), wekedelensarcoom (soft tissue sarcoma, STS), triple-negatieve borstkanker (triple negative breast cancer, TNBC), baarmoederhalskanker-(HPV)-positieve anogenitale kanker (anale, baarmoederhals-, en vaginale), MSI-hoog colorectaal carcinoom (MSI-H CRC) of hoogwaardige epitheliale eierstokkanker (inclusief eileidercarcinoom en peritoneaal carcinoom) hebben.
4. Onder protocol amendement 3 en later moeten proefpersonen met UBC aan de volgende criteria naast die voor de gehele onderzoekspopulatie voldoen:
 - a. Proefpersonen moeten histologisch of cytologisch bevestigde inoperabele of gemetastaseerde overgangsepitheelcarcinoom hebben (met inbegrip van overgangsepitheel- en gemengde overgangsepitheel-/ niet-overgangsepitheel-histologieën) van het urotheel

(met inbegrip van de urineblaas, urineleider, urinebuis en het nierbekken).

b. Proefpersonen moeten minstens 1 maar niet meer dan 2 voorafgaande lijnen van systemische therapie voor inoperabele of gemetastaseerde ziekte, met inbegrip van een standaard op platinum gebaseerd regime ontvangen hebben en gevorderd of refractair zijn. Intervalprogressie tussen 2 lijnen van de therapie bepaalt de afzonderlijke lijnen van de therapie. Voorafgaand aan definitieve chemoradiatie voor lokaal gevorderde ziekte, adjuvante behandeling of neo-adjuvante behandeling zal een eerdere lijn van therapie worden overwogen, op voorwaarde dat progressie is opgetreden <12 maanden na de behandeling [voor chemoradiatie en adjuvante behandeling] of <12 maanden na de operatie [voor neo-adjuvante behandeling].

c. Proefpersonen moeten gedocumenteerde radiografische progressie van de ziekte vertonen, zoals beoordeeld door de onderzoeker op het moment van het onderzoek.

d. Proefpersonen met UBC moeten ermee instemmen om voor de PD-L1 IHC-analyse een gearriveerd tumor-specimen te verstrekken van binnen 6 maanden voorafgaand aan deelname aan het onderzoek (dus van de proefpersoon die de toestemming voor deelname aan het onderzoek ondertekent). Indien niet beschikbaar, moeten proefpersonen minimaal 1 laesie hebben die voor biopsie geschikt is en toestemming geven voor een verse biopsie voorafgaand aan de behandeling. Tumorlaesies die voor biopsie worden gebruikt, mogen geen laesies zijn die als RECIST-doellaesies (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) worden gebruikt. Tumorweefsel voor PD-L1-analyse moet worden verzonden naar en als ontvangen door de Sponsor of aangewezen centrale leverancier worden bevestigd, voorafgaand aan de eerste dosis van het onderzoeksproduct. Proefpersonen kunnen echter al een dosis ontvangen hebben, voordat de PD-L1-resultaten bekend zijn. Het wordt sterk aanbevolen de aanwezigheid van tumorcellen binnen het tumormonster voorafgaand aan het transport voor de PD-L1-analyse te bevestigen. Aanvullend gearriveerd tumorweefsel, ongeacht de leeftijd, is indien beschikbaar ook nodig, om verkennende analyses te ondersteunen. Tijdens en aan het einde van de behandeling zijn biopten optioneel voor UBC-proefpersonen. De PD-L1-status die is bepaald door IHC-proeven van tumormonsters, die beoordeeld zijn voor het screenen in onderzoek CD-ON-MEDI4736-1108, mag worden gebruikt, indien deze afgeleid zijn uit een monster dat ≤ 6 maanden voorafgaand aan deelname aan het onderzoek genomen is.

e. Na inschrijving van ongeveer 77 UBC-proefpersonen (en minimaal 30 PD-L1 negatieve UBC-proefpersonen) onder protocol amendement 3 en later, kan verdere inschrijving worden beperkt tot PD-L1 negatieve proefpersonen, uitsluitend zoals beschreven in paragraaf 3.1.1. Indien de inschrijving tot uitsluitend PD-L1 negatieve proefpersonen beperkt is, moeten proefpersonen op de hoogte zijn van hun PD-L1-status vóór de behandeling met MEDI4736 en tremelimumab.

f. Proefpersonen in de UBC-cohort moeten een via RECIST v1.1 meetbare ziekte hebben, die door BICR voorafgaand aan de inschrijving wordt bevestigd.

5. Proefpersonen in alle andere cohorten moeten minstens 1 lijn systemische standaardtherapie in de steeds terugkerende of gemetastaseerde ziekte, die voor het specifieke type tumor geschikt is, hebben ontvangen en gevorderd, refractair of intolerant zijn. Proefpersonen die therapie-naïef zijn in de steeds terugkerende of gemetastaseerde ziekte, mogen zich wellicht inschrijven op individuele basis met voorafgaand overleg en overeenstemming tussen de onderzoeker en de opdrachtgever. Aan deze proefpersonen moet standaardtherapie aangeboden en geweigerd zijn of ze moeten in aanmerking komen om standaardtherapie te ontvangen.

6. Proefpersonen moeten aan de volgende criteria met betrekking tot voorafgaande lijnen van systemische therapie voor recidiverende of gemetastaseerde ziekte (met inbegrip van zowel standaardzorg als onderzoekstherapieën) voldoen. Intervalprogressie tussen de 2 lijnen van de therapie bepaalt de afzonderlijke lijnen van de therapie:

- a. Proefpersonen met hoogwaardige epitheliale eierstokkanker (inclusief eileidercarcinoom en peritoneaal carcinoom) mogen niet meer dan 3 voorafgaande lijnen van therapie voor recidiverende of gemetastaseerde ziekte hebben ontvangen.
- b. Proefpersonen met TNBC mogen niet meer dan 5 voorafgaande lijnen van therapie voor recidiverende of gemetastaseerde ziekte hebben ontvangen.
- c. Proefpersonen met MSI-H CRC mogen niet meer dan 4 voorafgaande lijnen van therapie voor recidiverende of gemetastaseerde ziekte hebben ontvangen.
- d. Voor alle andere tumortypen geldt, dat proefpersonen niet meer dan 3 voorafgaande lijnen van therapie voor recidiverende of gemetastaseerde ziekte mogen hebben ontvangen.

7. Voor proefpersonen met de volgende maligniteiten gelden de volgende criteria ook:

- a. Kleincellig longcarcinoom
 - i. Ziekte in uitgebreid stadium
 - ii. Histological diagnosis of SCLC by World Health Organization classification (Travis, 2004). Gecombineerde SCLC is uitgesloten.
- b. Wekedelensarcoom
 - i. Histologic diagnosis of STS by World Health Organization classification (Fletcher et al, 2013). De volgende soorten tumor zijn uitgesloten: embryonaal rhabdomyosarcoom, chondrosarcoom, osteosarcoom, GIST, dermatofibrosarcoma protuberans, Ewing-sarcoom/primitieve neuro-ectodermale tumoren, inflammatoire myofibroblastische tumor en maligne mesothelioom
 - c. Triple-negative breast cancer, according to American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists (ASCO/CAP) guidelines (Hammond et al, June 2010; Hammond et al, July 2010; Wolff et al, 2013)
 - i. Geen aanvullende criteria
- d. HPV-positieve anogenitale kanker
 - i. Histologische diagnose van baarmoederhalskanker (plaveiselcelcarcinoom of adenocarcinoom), vaginakanker (plaveiselcelcarcinoom of adenocarcinoom) of plaveiselcelcarcinoom van de anus
 - ii. Documentatie van HPV-positieve tumor door lokaal laboratorium
- e. MSI-H CRC
 - i. MSI-H CRC-kanker moet defect DNA 'mismatch-repair' bepaald door één van de volgende criteria hebben:
 - ii. Hoogfrequente microsatelliet-instabiliteit met waargenomen veranderingen in 2 of meer panelen microsatellietmarkers (BAT-25, BAT-26, NR-21, NR-24 en MONO-27)
 - iii. Immunohistochemische analyse die de afwezigheid van eiwitexpressie van iedere 1 of meer van de volgende eiwitten aantoonst: MLH1, MSH2, MSH6, PMS2.
 - iv. Proefpersonen moeten vooruitgang hebben geboekt na ontvangst van een systemische behandeling met fluoropyrimidine en irinotecan.
- f. Hoogwaardige epitheliale eierstokkanker (inclusief eileidercarcinoom en peritoneaal carcinoom)
 - i. In totaal worden tot ongeveer 10 patiënten ingeschreven met gedocumenteerde BRCA1 of BRCA2-mutatie in de kiembaan, waarvan wordt voorspeld dat deze schadelijk of vermoedelijk schadelijk is (waarvan bekend is of wordt voorspeld dat deze nadelig is/leidt tot

functieverlies).

ii. Geen aanwijzing voor gedeeltelijke dunne-darmobstructie of dunne-darmobstructie binnen 4 weken voorafgaand aan de eerste geplande dosis.

iii. Ze moeten gewicht en hydratatie met uitsluitend orale inname kunnen handhaven, zonder noodzaak voor infuus of aanvullende sondevoeding of hydratatie (geen noodzaak voor G-buizen, J-buizen, totale parenterale voeding of hydratatie).

iv. Proefpersonen met ascites die actieve, voortdurende paracentesis (binnen 4 weken voorafgaand aan de eerste geplande dosis) vereisen om hun ziekte te bestrijden, zijn uitgesloten.

8. Voorafgaande IMT-vereisten zijn als volgt:

a. Immunotherapie-naïeve proefpersonen (inclusief UBC-proefpersonen onder protocolamendement 3) mogen niet eerder aan IMT zijn blootgesteld, waaronder, maar niet beperkt tot, andere anti-CTLA-4, anti-PD-1 of anti-PD-L1 mAbs, tumornecrosisfactor-receptorsuperfamilie agonisten, checkpointremmers of NK-cel-remmers, waaronder middelen gericht op KIR, PD-1, PD-L1, CTLA-4, OX40, CD27, CD137 (4-1BB), CD357 (GITR) en CD40. Eerdere behandeling met Bacillus Calmette-Guerin-therapie is toegestaan voor de UBC-cohort.

b. Met immunotherapie voorbehandelde proefpersonen moeten al eerder aan IMT-monotherapie hebben blootgestaan (inclusief, maar niet beperkt tot, anti-CTLA-4, anti-PD-1 of anti-PD-L1 mAbs) en moeten aan alle van de onderstaande criteria voldoen.

i. De laatste dosis IMT moet ten minste 60 dagen voorafgaand aan de geplande eerste dosis onderzoeksproducten zijn toegediend.

ii. Ze mogen geen behandelingsgerelateerde toxiciteit hebben meegemaakt, die tot het permanent staken van de eerdere IMT leidde.

iii. Alle behandelingsgerelateerde bijwerkingen tijdens het ontvangen van eerdere IMT moeten voorafgaand aan de screening voor dit onderzoek zijn opgelost tot $\leq$ graad 1 of aanvangswaarden. Ze mogen geen $\geq$ graad 3 behandelingsgerelateerde bijwerking of neurologische of oculaire bijwerking van welke graad dan ook hebben ervaren tijdens het ontvangen van eerdere IMT.

OPMERKING: Proefpersonen met endocriene bijwerkingen van welke graad dan ook, mogen zich inschrijven als ze stabiel worden gehandhaafd op passende vervangende therapie en asymptomatisch zijn.

iv. Ze moeten geen aanvullende immunosuppressie, behalve corticosteroiden, voor het beheer van een bijwerking nodig hebben, ze mogen indien opnieuw behandeld geen herhaling van een bijwerking ervaren en op dit moment geen onderhoudsdoses van > 10 mg prednison of equivalent per dag nodig hebben.

9. Proefpersonen moeten minimaal 1 laesie hebben die voor biopsie geschikt is, en toestemming geven voor een verse biopsie voorafgaand aan de behandeling. Indien klinisch haalbaar moet de proefpersoon ook een tumorbiopsie gedurende de behandeling verstrekken. Indien het klinisch haalbaar is en de proefpersoon ermee instemt, zal aan het einde van de behandeling (bij progressie van de ziekte van de proefpersoon) ook een tumorbiopsie worden gevraagd. Tumorlaesies die voor biopsie worden gebruikt, moeten geen laesies zijn die als doellaesies worden gebruikt. Aan centra wordt gevraagd de toereikendheid van tumorbiopsiemateriaal te bevestigen op het moment van de procedure. Zie insluitingscriterium 4 voor de tumorweefselvereisten voor UBC-proefpersonen.

10. Proefpersonen moeten ten minste 1 laesie hebben die meetbaar is via RECIST v1.1 (Eisenhauer et al, 2009).

- a. Een eerder bestraalde laesie kan worden beschouwd als een doellaesie als het letsel goed gedefinieerd en meetbaar via RECIST is en progressie duidelijk is.
11. Proefpersonen die de volgende tumortypen hebben, moeten via beeldvorming worden onderzocht om hersenmetastase te beoordelen: SCLC, TNBC, UBC en MSI-H CRC.
Proefpersonen die de volgende tumortypen hebben, moeten alleen via beeldvorming worden onderzocht om hersenmetastase te beoordelen, als de proefpersoon neurologische symptomen heeft of als er vermoed wordt dat deze hersenmetastasen heeft: STS, HPV-positieve anogenitale kanker en hoogwaardige epitheliale eierstokkanker (inclusief eileidercarcinoom en peritoneaal carcinoom)
12. Proefpersonen moeten, indien beschikbaar, instemmen met het verstrekken van gearhiveerde tumorspecimens voor correlatieve biomarkeronderzoeken, ongeacht het feit of tijdens de screeningperiode een verse biopsie is verstrekt. Zie insluitingscriterium 4 voor de tumorweefselvereisten voor UBC-proefpersonen
13. ECOG-prestatiestatus van 0 of 1.
14. Adequate orgaanfunctie wordt bepaald door:
- a. Hematologisch (zonder groeifactor of transfusie-ondersteuning binnen 28 dagen voorafgaand aan de eerste dosis van het onderzoeksproduct):
- i. Absoluut aantal neutrofielen $\geq 1,5 \times 10^9/l$ ($1.500/mm^3$)
 - ii. Aantal bloedplaatjes $\geq 100 \times 10^9/l$ ($100.000/mm^3$)
 - iii. Hemoglobine $\geq 9,0$ g/dl
- b. Nieren:
- i. Berekende CrCl of CrCl 24-uurs urine ≥ 50 ml/min (of ≥ 30 ml/min voor proefpersonen met UBC) bepaald via de Cockcroft-Gault-formule (met behulp van het werkelijke lichaamsgewicht) zal worden gebruikt om CrCl te berekenen
- c. Lever:
- i. Totaal bilirubine $\leq 1,5 \times$ ULN. Voor proefpersonen met gedocumenteerde/vermoedelijke ziekte van Gilbert, bilirubine $\leq 3 \times$ ULN
 - ii. AST en ALT $\leq 2,5 \times$ ULN. Voor proefpersonen met levermetastasen, ALT en AST $\leq 5 \times$ ULN
15. Vruchtbare vrouwen die seksueel actief zijn met een niet-gesteriliseerde mannelijke partner, moeten ten minste één zeer effectieve anticonceptiemethode (tabel 4) vanaf het moment van de screening gebruiken en moeten akkoord gaan met het blijven gebruiken van dergelijke voorzorgsmaatregelen gedurende 180 dagen na de laatste dosis van het onderzoeksproduct. Mannelijke partners van een vrouwelijke proefpersoon moeten gedurende deze periode een mannelijk condoom plus zaaddodend middel gebruiken. Beëindiging van anticonceptie na dit tijdstip moet met een verantwoordelijke arts worden besproken. Geen seksuele activiteit gedurende de totale duur van het onderzoek en de klaringsperiode is een aanvaardbare praktijk, maar incidentele onthouding, periodieke onthouding en coïtus interruptus zijn geen aanvaardbare anticonceptiemethoden. Vrouwelijke proefpersonen moeten gedurende deze periode afzien van borstvoeding.
- a. Niet-gesteriliseerde mannen die seksueel actief zijn met een vrouwelijke partner in de vruchtbare leeftijd, moeten gebruik maken van een mannelijk condoom plus zaaddodend middel vanaf de screening tot 180 dagen na de laatste dosis van het onderzoeksproduct. Mannelijke patiënten moeten in deze periode afzien van spermadonatie. Vrouwelijke partners van een mannelijke proefpersoon moeten gedurende deze periode een zeer effectieve anticonceptiemethode (tabel 4) gebruiken.
- b. Vruchtbare vrouwen worden gedefinieerd als degenen die niet gesteriliseerd zijn

(bilateraal afbinden van de eileiders, bilaterale ovariëctomie of complete hysterectomie) of postmenopauzaal (gedefinieerd als 12 maanden geen menstruatie zonder een andere medische oorzaak) .

c. Zeer effectieve methoden van anticonceptie worden beschreven in tabel 4. Een zeer effectieve anticonceptiemethode wordt gedefinieerd als resulterend in een laag uitvalpercentage (minder dan 1% per jaar) indien consequent en correct gebruikt. Let op: sommige contraceptieve methoden worden niet als zeer effectief beschouwd (zoals mannelijke of vrouwelijke condooms met of zonder zaaddodend middel, pessarium, diafragma of spons met of zonder zaaddodend middel, niet-koperhoudend spiraaltje, uitsluitend progestagene orale hormonale anticonceptiepillen waarbij de remming van de eisprong niet het primaire werkingsmechanisme is [behalve Cerazette/desogestrel, omdat dat als zeer effectief wordt beschouwd] en trifasisch gecombineerde orale anticonceptiva).

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Elk van het volgende sluit de proefpersoon van deelname aan het onderzoek uit:

1. Voorafgaande deelname aan klinische onderzoeken die MEDI4736 alleen of in combinatie met andere middelen omvatten, waarbij het onderzoek een registrerende opzet heeft en waarbij de analyses voor het primaire eindpunt nog niet zijn afgerond.
2. Geschiedenis van ernstige allergische reacties (graad 4 allergie, anafylactische reactie waarvan de proefpersoon niet binnen 6 uur na het instellen van ondersteunende zorg hersteld is) voor onbekende allergenen of enige componenten van formuleringen van het onderzoeksgeneesmiddel.
3. Actieve of eerder gedocumenteerde auto-immuunziekte (zoals inflammatoire darmziekte, coeliakie, ziekte van Wegener) gedurende de laatste 2 jaar. Proefpersonen met atopie en astma tijdens de jeugd, vitiligo, alopecia, ziekte van Hashimoto, ziekte van Graves of psoriasis die geen systemische behandeling (gedurende de afgelopen 2 jaar) nodig hebben, worden niet uitgesloten.
4. Onbehandelde centrale-zenuwstelselmetastasen, leptomeningeale ziekte of koorddansersgang. Proefpersonen met eerder behandelde centrale-zenuwstelselmetastasen die gedurende ten minste 6 weken radiografisch en neurologisch stabiel zijn en die geen corticosteroïden (van welke dosis dan ook) voor ten minste 14 dagen voorafgaand aan de eerste dosis MEDI4736 en tremelimumab voor de symptomatische behandeling ervan nodig hebben, mogen zich inschrijven.
5. Gelijktijdige inschrijving in een ander klinisch onderzoek, tenzij het een observationeel (zonder interventie) klinisch onderzoek voor de navolgingsperiode van een interventioneel onderzoek is.
6. Ontvangst van een conventionele of onderzoekstherapie tegen kanker niet anders dan boven gespecificeerd binnen 28 dagen voorafgaand aan de eerste dosis van MEDI4736 en tremelimumab.
7. Iedere concurrerende chemotherapie, IMT of biologische of hormoontherapie voor de behandeling van kanker. Gelijktijdig gebruik van hormonen voor niet-kankergerelateerde aandoeningen (zoals insuline voor diabetes en hormoonvervangende therapie) is aanvaardbaar. Daarnaast is lokale behandeling (zoals door lokale chirurgie of radiotherapie)

- van geïsoleerde laesies met een palliatieve intentie aanvaardbaar, buiten de DLT-evaluatieperiode met voorafgaand overleg en instemming van de medische monitor.
8. Onopgeloste toxiciteit van eerdere antikankertherapie, gedefinieerd als zijnde niet opgelost volgens NCI CTCAE v4.03 graad 0 of 1, met uitzondering van alopecia en laboratoriumwaarden die per inclusie criterium zijn opgesomd. Proefpersonen met onomkeerbare toxiciteit (zoals gehoorverlies) waarvan redelijkerwijs niet wordt verwacht dat deze door een van de onderzoeksproducten wordt verergerd, kunnen na overleg met de medische monitor deelnemen.
9. Huidig of voorafgaand gebruik van immunosuppressieve geneesmiddelen binnen de 14 dagen voorafgaand aan de eerste dosis MEDI4736 en tremelimumab. De volgende zijn uitzonderingen op dit criterium:
- a. Intranasale, geïnhaleerde, topische steroïden of lokale steroïde-injecties (zoals intra-articulaire injectie).
 - b. Systemische corticosteroïden bij fysiologische doses die 10 mg/dag prednison of gelijkwaardig niet overschrijden.
 - c. Steroïden als premedicatie voor overgevoeligheidsreacties (zoals computertomografie [CT]-scan premedicatie).
10. Geschiedenis van primaire immuundeficiëntie, een orgaantransplantatie of eerdere klinische diagnose van tuberculose.
11. Positief voor menselijk immunodeficiëntievirus (HIV), chronische of actieve hepatitis B of C of actieve hepatitis A.
12. Ontvangst van levend, verzwakt vaccin binnen 28 dagen voorafgaand aan de eerste dosis van onderzoeksproducten (OPMERKING: proefpersonen, indien ingeschreven, mogen geen levend vaccin tijdens het onderzoek en 180 dagen na de laatste dosis van onderzoeksproducten ontvangen).
13. Zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven.
14. Grote chirurgische ingrepen (zoals gedefinieerd door de onderzoeker) binnen 4 weken voorafgaand aan de eerste dosis MEDI4736 en tremelimumab of herstellende van eerdere operatie. Lokale chirurgie van geïsoleerde laesies met een palliatieve intentie is aanvaardbaar.
15. Andere invasieve maligniteit binnen 2 jaar behalve noninvasieve maligniteiten zoals cervicaal carcinoom in situ, niet-melanome carcinoom van de huid of ductaal carcinoom in situ van de borst die chirurgisch is/zijn genezen. Proefpersonen met kanker met incidentele histologische bevindingen van prostaatkanker (tumor/knooppunt/metastase stadium van T1a of T1b of prostaat-specifiek antigeen <10) die geen hormonale behandeling hebben gekregen, kunnen afhankelijk van een gesprek met de onderzoeksarts worden opgenomen.
16. Ongecontroleerde bijkomende ziekte waaronder, maar niet beperkt tot, permanente of actieve infectie, symptomatisch congestief hartfalen, ongecontroleerde hypertensie, instabiele angina pectoris, hartritmestoornissen, actieve maagzweer of gastritis of psychiatrische ziekte/sociale situaties die nakoming van de onderzoeksvereisten beperken, verhogen aanzienlijk het risico op het oplopen van bijwerkingen van MEDI4736 en tremelimumab of brengen het vermogen van de proefpersoon om schriftelijk geïnformeerde toestemming te geven in gevaar.
17. Elke aandoening die, naar het oordeel van de onderzoeker of sponsor, zou interfereren met de evaluatie van het onderzoeksproduct of interpretatie van de veiligheid van de proefpersoon of het onderzoeksresultaten.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestart

(Verwachte) startdatum: 15-12-2016

Aantal proefpersonen: 5

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: MEDI4736

Generieke naam: MEDI4736

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: Tremelimumab

Generieke naam: Tremelimumab

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 09-05-2016

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 22-07-2016

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van

Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 22-09-2016

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 29-09-2016

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 01-02-2017

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 09-02-2017

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 16-06-2017

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 19-06-2017

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 12-07-2017

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 13-07-2017

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	11-01-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	25-01-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	08-03-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Afgewezen Datum:	30-03-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	04-06-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	29-06-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	25-09-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-10-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-01-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-02-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-03-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-03-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

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

EUCTR2015-005518-31-NL

NCT02261220

NL57363.031.16