

Een fase 1, open-labelonderzoek met oplopende dosis van PF-04518600 als enkele stof en in combinatie met PF-05082566 bij patiënten met geselecteerde lokaal uitgebreide of gemetastaseerde kanker.

Gepubliceerd: 12-03-2015 Laatste bijgewerkt: 15-04-2024

Doelstellingen voor deel A1 Monotherapie met oplopende dosis
Primaire doelstelling:* Het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid bij toenemende doseringsniveaus van PF 04518600 bij patiënten met geselecteerde gevorderde of gemetastaseerde...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON47576

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Fase 1 onderzoek met PF-04518600 en in combinatie met Utomilumab

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

GESELECTEERDE LOKAAL GEVORDERDE OF GEMETASTASEERDE KANKER

Aandoening

GESELECTEERDE LOKAAL GEVORDERDE OF GEMETASTASEERDE CARCINOMEN

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Pfizer

Overige ondersteuning: Pfizer Inc.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: fase 1, kanker, PF-04518600, Utomilumab

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Eindpunten voor deel A1 Monotherapie met oplopende dosis

Primaire eindpunten:

* Dosisbeperkende toxiciteiten (DLT's) bij elke patiënt waargenomen gedurende de eerste 98 dagen om de MTD vast te stellen.

* Bijwerkingen (AE's) gekenmerkt door type, frequentie, ernst (zoals beoordeeld aan de hand van de algemene terminologiecriteriën voor bijwerkingen van het National Cancer Institute (NCI CTCAE) v. 4.03), timing, ernst en relatie met de onderzoeksbehandeling PF 04518600.

* Abnormale laboratoriumwaarden zoals gekenmerkt door type, frequentie, ernst (zoals beoordeeld door middel van de NCI CTCAE v. 4.03) en timing.

Eindpunten voor deel A2 Monotherapie met dosisuitbreiding

Primaire eindpunten:

* AE's zoals gekenmerkt door type, frequentie, ernst (zoals beoordeeld door middel van de NCI CTCAE v. 4.03), timing, ernst en verband met de onderzoeksbehandeling PF 04518600.

* Abnormale laboratoriumwaarden zoals gekenmerkt door type, frequentie, ernst (zoals beoordeeld door middel van de NCI CTCAE v. 4.03) en timing.

Eindpunten voor deel B1 Combinatietherapie met oplopende dosis

Primaire eindpunten:

* DLT's bij elke patiënt waargenomen gedurende de eerste 98 dagen om de MTD vast te stellen.

* AE's zoals gekenmerkt door type, frequentie, ernst (zoals beoordeeld door middel van de NCI CTCAE v. 4.03), timing, ernst en verband met de combinatie PF 04518600/utomilumab.

* Abnormale laboratoriumwaarden zoals gekenmerkt door type, frequentie, ernst (zoals beoordeeld door middel van de NCI CTCAE v. 4.03) en timing.

Eindpunten deel 2B Combinatietherapie met dosisuitbreiding

Primaire eindpunten:

* AE's zoals gekenmerkt door type, frequentie, ernst (zoals beoordeeld door middel van de NCI CTCAE v. 4.03), timing, ernst en verband met de combinatie PF 04518600/utomilumab.

* Abnormale laboratoriumwaarden zoals gekenmerkt door type, frequentie, ernst (zoals beoordeeld door middel van de NCI CTCAE v. 4.03) en timing.

Secundaire uitkomstmaten

Eindpunten voor deel A1 Monotherapie met oplopende dosis

Secundaire eindpunten:

* Objectieve tumorrespons, zoals beoordeeld aan de hand van RECIST versie 1.1

en irRECIST.

* Beoordelingen van antitumoractiviteit van: progressievrije overleving (PFS), tijd tot tumorrespons (TTR), duur van stabiele ziekte (SD), duur van respons (DR) volgens RECIST versie 1.1 en irRECIST en algemene overleving (OS).

* Percentage totale overleving na 6 maanden, 1 jaar en 2 jaar.

* Farmacokinetische parameters van PF 04518600:

Enkelvoudige dosis (SDo) C_{max}, AUC_{SDo,*}, AUC_{inf}, t_{1/2}, voor zover de gegevens dit toelaten. Meerdere doses (MD) (aannemende dat de steady state is bereikt) C_{ss,max}, AUC_{ss,*}, t_{1/2}, C_{ss,min}, C_{ss,av}, CL, en V_{ss}, en R_{ac} (AUC_{ss,*} / AUC_{SDo,*}) voor zover de gegevens dit toelaten.

* Incidentie van antilichamen tegen het geneesmiddel (ADA) en neutraliserend antilichaam (NAb) tegen PF 04518600.

* Niveaus van vrije OX40-receptor die op T-cellen in perifeer bloed tot expressie komen.

Eindpunten voor deel A2 Monotherapie met dosisuitbreiding

Secundaire eindpunten:

* Objectieve tumorrespons, zoals beoordeeld aan de hand van RECIST versie 1.1 en irRECIST.

* Beoordelingen antitumoractiviteit van: PFS, TTP, SD, DR volgens RECIST versie 1.1 en irRECIST en OS.

* Percentage totale overleving na 6 maanden, 1 jaar en 2 jaar.

* Farmacokinetische parameters van PF 04518600:

SDo C_{max}, AUC_{SDo,*}, AUC_{inf}, t_{1/2}, voor zover de gegevens dit toelaten. MD

(aannemende dat de steady state is bereikt) $C_{ss,max}$, $AUC_{ss,*}$, $t_{1/2}$, $C_{ss,min}$, $C_{ss,av}$, CL, en V_{ss} , en Rac ($AUC_{ss,*} / AUC_{sdo,*}$) voor zover de gegevens dit toelaten.

* Incidentie van ADA en NAb tegen PF 04518600.

Eindpunten voor deel B1 Combinatietherapie met oplopende dosis:

Secundaire eindpunten:

* Objectieve tumorrespons, zoals beoordeeld aan de hand van RECIST versie 1.1 en irRECIST.

* Beoordelingen antitumoractiviteit van: PFS, TTP, SD, DR volgens RECIST versie 1.1 en irRECIST en OS.

* Percentage totale overleving na 6 maanden, 1 jaar en 2 jaar.

* Farmacokinetische parameters van PF 04518600 en utomilumab:

C_{max} , $AUC_{sdo,*}$, AUC_{inf} , $t_{1/2}$, voor zover de gegevens dit toelaten. MD

(aannemende dat de steady state is bereikt) $C_{ss,max}$, $AUC_{ss,*}$, $t_{1/2}$, $C_{ss,min}$, $C_{ss,av}$, CL, en V_{ss} , en Rac ($AUC_{ss,*} / AUC_{sdo,*}$) voor zover de gegevens dit toelaten.

* Incidentie van ADA en NAb tegen PF 04518600 en PF-05082566.

Eindpunten deel 2B Combinatietherapie met dosisuitbreiding:

Secundaire eindpunten:

* Objectieve tumorrespons, zoals beoordeeld aan de hand van RECIST versie 1.1 en irRECIST.

* Beoordelingen antitumoractiviteit van: PFS, TTP, SD, DR volgens RECIST versie

1.1 en irRECIST en OS.

* Percentage totale overleving na 6 maanden, 1 jaar en 2 jaar.

* Farmacokinetische parameters van PF 04518600 en utomilumab:

SDo C_{max}, AUC_{SDo}*, AUC_{inf}, t_{1/2}, voor zover de gegevens dit toelaten. MD

(aannemende dat de steady state is bereikt) C_{ss,max}, AUC_{ss}*, t_{1/2}, C_{ss,min},

C_{ss,av}, CL, en V_{ss}, en Rac (AUC_{ss}*/AUC_{SDo}*) voor zover de gegevens dit

toelaten.

* Incidentie van ADA en NAb tegen PF 04518600 en PF-05082566.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Immunotherapie biedt de mogelijkheid om niet alleen de tumorgroei te stoppen, maar ook om het percentage tumorrecidief te verminderen. Door het activeren en uitbreiden van tumor-geassocieerde antigeen T-cellen kan het mogelijk zijn om de tumorimmunitet te versterken. T-celactivatie wordt echter niet alleen door antigeenstimulatie veroorzaakt. In plaats daarvan zijn co-stimulerende receptoren vereist. OX40 (CD134) en 4-1BB (CD137) zijn co-stimulerende receptoren die werken op antigeen gestimuleerde T-cellen maar niet op native T-cellen. OX40 speelt een belangrijke rol bij overleving, proliferatie en activatie van T-cellen. Door te binden aan de OX40-ligand (ook wel genoemd OX40L, CD252 of TNFSF4 [tumornecrosefactor (ligand) superfamilie, lid 4]), zorgt OX40-signalering voor het opreguleren van anti-apoptotische moleculen, zoals B-cellymfoom-2 (Bcl-2), Bcl-xL en overleving en vergroot de afscheiding van interleukine-2 (IL-2), IL-4, IL-5 en interferon-gamma (IFN-*) cytokine. Op dezelfde wijze leidt activering van 4-1BB-signalering tot een upregulatie van pro-survival-factoren Bfl-1 en Bcl-xL, downregulatie van pro-apoptotisch eiwit Bim, verhoogde T-celproliferatie en differentiatie naar T-geheugencellen. PF 04518600 is een volledig menselijk immunoglobuline G2 (IgG2) agonistisch monoklonaal antilichaam (mAb) dat specifiek is voor menselijk OX40 (CD134). Door OX40 op geactiveerde tumorinfiltrerende T-cellen te binden, kan PF 04518600 de anerge toestand van T-cellen omkeren en de tumorimmunitet versterken.

Utomilumab (PF-05082566) is een volledig menselijk IgG2-agonist monoklonaal antilichaam dat specifiek is voor menselijke 4-1BB. De veiligheid en verdraagbaarheid van Utomilumab wordt momenteel voor het eerst bij patiënten

onderzocht in een fase 1-onderzoek als een enkelvoudig middel en in combinatie met rituximab (onderzoek B1641001, IND 109,154). Utomilumab werd goed verdragen (tot dusver tot 10 mg/kg) bij toediening elke 4 weken (Q4W) als een enkelvoudig middel. Het veiligheidsprofiel van Utomilumab als een enkelvoudig middel of in combinatie met rituximab was beheersbaar zonder optreden van behandelingsgerelateerde levensbedreigende (< graad 4) bijwerkingen (EA's). In dit klinisch onderzoek wordt PF 04518600 beoordeeld als een monotherapie (deel A) en PF 04518600 in combinatie met Utomilumab (deel B) voor de behandeling van volwassen patiënten met geselecteerde lokaal gevorderde of gemetastaseerde kankers die niet reageren op momenteel beschikbare behandelingen, of waarvoor geen standaard behandeling beschikbaar is.

Doel van het onderzoek

Doelstellingen voor deel A1 Monotherapie met oplopende dosis

Primaire doelstelling:

- * Het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid bij toenemende doseringsniveaus van PF 04518600 bij patiënten met geselecteerde gevorderde of gemetastaseerde vaste tumoren teneinde de MTD vast te stellen.

Secundaire doelstellingen:

- * Het beoordelen van de voorlopige antitumoractiviteit die door PF 04518600 wordt geïnduceerd bij patiënten met geselecteerde gevorderde of gemetastaseerde vaste tumoren.
- * Het karakteriseren van de farmacokinetiek (FK) van enkelvoudige en meerdere doses van PF 04518600 na intraveneuze (IV) toediening.
- * Het evalueren van de immunogeniciteit van PF-04518600 na IV toediening.
- * Het karakteriseren van de mate van binding aan het doelwit (target engagement, TE) door PF-04518600 bij meerdere doses door het meten van ongebonden (vrij) celoppervlak OX40 in perifeer bloed.

Verkennde doelstellingen

- * Het beoordelen van de farmacodynamische activiteit (immuunmodulerende effecten) van PF-04518600 in tumorweefsel door het meten van het aantal, de verdeling en het fenotype van tumorinfiltrerende lymfocyten (TIL's).
- * Het verkennen van het effect van PF-04518600 op het expressieprofiel van ribonucleïnezuur (RNA) in een weefselbiopt van de tumor.
- * Het verkennen van het effect van PF 04518600 op de overvloed van T-celklonen en verscheidenheid van het T-celrepertoire in een weefselbiopt van de tumor en in perifeer bloed.
- * Het verkennen van de effecten van PF-04518600 op de prevalentie en verscheidenheid van tumor antigene epitopen in een weefselbiopt van de tumor.
- * Het beoordelen van het effect van PF-04518600 op de niveaus van cytokinen, chemokinen en oplosbaar OX40.

Doelstellingen voor deel A2 Monotherapie met dosisuitbreiding

Primaire doelstellingen:

- * Het vaststellen van de aanbevolen dosis in fase 2 (RP2D) van PF 04518600 bij patiënten met geselecteerde gevorderde of gemetastaseerde HCC.
 - * Het verder karakteriseren van de veiligheid en verdraagbaarheid van PF 04518600 bij patiënten met geselecteerde gevorderde of gemetastaseerde HCC.
- Secundaire doelstellingen:
- * Het beoordelen van de voorlopige antitumoractiviteit die door PF 04518600 bij patiënten met geselecteerde gevorderde of gemetastaseerde HCC.
 - * Het karakteriseren van de FK van enkelvoudige en meerdere doses van PF 04518600 na IV-toediening.
 - * Het evalueren van de immunogeniciteit van PF-04518600 na IV toediening.

Verkennde doelstellingen

- * Het beoordelen van de farmacodynamische activiteit (immuunmodulerende effecten) van PF-04518600 in tumorweefsel door het meten van het aantal, de verdeling en het fenotype van TIL's.
- * Het verkennen van het effect van PF-04518600 op het expressieprofiel van RNA in een weefselbiopt van de tumor.
- * Het verkennen van het effect van PF 04518600 op de overvloed van T-celklonen en verscheidenheid van het T-celrepertoire in een weefselbiopt van de tumor en in perifeer bloed.
- * Het verkennen van de effecten van PF-04518600 op de prevalentie en verscheidenheid van tumor antigene epitopen in een weefselbiopt van de tumor.
- * Het beoordelen van het effect van PF-04518600 op de niveaus van cytokinen, chemokinen en oplosbaar OX40.

Doelstellingen voor deel B1 Combinatietherapie met oplopende dosis

- * Het karakteriseren van de mate van TE door PF-04518600 bij meerdere doses door het meten van ongebonden (vrij) celoppervlak OX40 in perifeer bloed.

Doelstellingen voor deel B1 Combinatietherapie met oplopende dosis

Primaire doelstelling:

- * Het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid bij toenemende doseringsniveaus van PF 04518600 in combinatie met utomilumab bij patiënten met geselecteerde gevorderde of gemetastaseerde vaste tumoren en om de MTD van de combinatie vast te stellen.

Secundaire doelstellingen

- * Het beoordelen van de voorlopige antitumor klinische activiteit van PF-04518600 in combinatie met utomilumab.
- * Het karakteriseren van de farmacokinetiek van enkelvoudige en meerdere doses van PF 04518600 en utomilumab wanneer het in combinatie wordt toegediend.
- * Het beoordelen van de immunogeniciteit van PF-04518600 en utomilumab wanneer het in combinatie wordt toegediend.

Verkennde doelstellingen:

- * Het beoordelen van de farmacodynamische activiteit (immuunmodulerende effecten) van PF-04518600 in combinatie met utomilumab (PF 04518600/ utomilumab) in perifeer bloed zoals gemeten aan de hand van expressie van

activatiemarkers zoals Ki67 en menselijk leukocyten antigeen-D-gerelateerd (HLA-DR) in T-cellen.

- * Het beoordelen van de farmacodynamische activiteit van PF-04518600/utomilumab in tumorweefsel door het meten van het aantal, de verdeling en het fenotype van TIL's.
- * Het verkennen van het effect van PF-04518600/utomilumab op het expressieprofiel van RNA in een weefselbiopt van de tumor.
- * Het verkennen van het effect van PF 04518600/utomilumab op de overvloed van T-celklonen en verscheidenheid van het T-cel repertoire in een weefselbiopt van de tumor en in perifeer bloed.
- * Het verkennen van de effecten van PF-04518600/utomilumab op de prevalentie en verscheidenheid van tumor antigene epitopen in een weefselbiopt van de tumor.
- * Het beoordelen van het effect van PF-04518600/utomilumab op de niveaus van cytokinen, chemokinen, oplosbaar OX40 en oplosbaar 4-1 BB in het serum.
- * Het karakteriseren van de mate van TE door PF-04518600 bij met utomilumab gecombineerde doses door het meten van ongebonden (vrij) celoppervlak OX40 in perifeer bloed.
- * Het verkennen van de kans op geneesmiddelinteracties tussen PF-04518600 en utomilumab.

Doelstellingen voor deel B2 Combinatietherapie met dosisuitbreiding

Primaire doelstelling:

- * Het verder beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van PF-04518600 in combinatie met utomilumab bij patiënten met melanoom of NSCLC om de RP2D van de combinatie vast te stellen.

Secundaire doelstellingen:

- * Het beoordelen van de voorlopige antitumor klinische activiteit van PF-04518600 in combinatie met utomilumab.
- * Het karakteriseren van de farmacokinetiek van enkelvoudige en meerdere doses van PF 04518600 en utomilumab wanneer het in combinatie wordt toegediend.
- * Het beoordelen van de immunogeniciteit van PF-04518600 en utomilumab wanneer het in combinatie wordt toegediend.

Verkennde doelstellingen:

- * Het beoordelen van de farmacodynamische activiteit (immuunmodulerende effecten) van PF-04518600 in combinatie met utomilumab (PF 04518600/utomilumab) in perifeer bloed zoals gemeten aan de hand van expressie van activatiemarkers zoals Ki67 en HLA-DR in T-cellen.
- * Het beoordelen van de farmacodynamische activiteit van PF-04518600/utomilumab in tumorweefsel door het meten van het aantal, de verdeling en het fenotype van TIL's.
- * Het verkennen van het effect van PF-04518600/utomilumab op het expressieprofiel van RNA in een weefselbiopt van de tumor.
- * Het verkennen van het effect van PF 04518600/utomilumab op de overvloed van T-celklonen en verscheidenheid van het T-cel repertoire in een weefselbiopt van de tumor en in perifeer bloed.

- * Het verkennen van de effecten van PF-04518600/utomilumab op de prevalentie en verscheidenheid van tumor antigene epitopen in een weefselbiopt van de tumor.
- * Het beoordelen van het effect van PF-04518600/utomilumab op de niveaus van cytokinen, chemokinen, oplosbaar OX40 en oplosbaar 4-1 BB in het serum.
- * Het karakteriseren van de mate van TE door PF-04518600 wanneer het in combinatie wordt toegediend met utomilumab door het meten van ongebonden (vrij) celoppervlak OX40 in perifere bloed.
- * Het verkennen van de kans op geneesmiddelinteracties tussen PF-04518600 en utomilumab.

Onderzoeksopzet

Dit is een fase 1, open-label onderzoek in meerdere centra met meerdere doses en oplopende doses, voor veiligheid, farmacokinetiek en farmacodynamiek van PF 04518600 monotherapie in deel A en PF 04518600 in combinatie met Utomilumab in deel B. Elk deel omvat een fase met oplopende dosis en een fase met dosisuitbreiding. Naar verwachting zullen er maximaal ongeveer 210 patiënten bij het onderzoek worden ingeschreven.

Alle patiënten zullen een screening van maximaal 4 weken voltooien. Na de eerste dosis/doses gaat de behandeling met het onderzoeksproduct door tot ziekteprogressie, zoals bepaald door immuungerelateerde responseevaluatiecriteriën bij vaste tumoren (irRECIST), weigering door de patiënt of tot onaanvaardbare toxiciteit of het einde van het onderzoek zich voordoet, ongeacht welke daarvan zich het eerst voordoet. Patiënten mogen in geval van radiologische progressie en bij afwezigheid van duidelijke klinische progressie aan het onderzoek blijven deelnemen als dit naar het oordeel van de behandelend arts in het belang van de patiënt is. Er vindt ongeveer 4 weken na de laatste dosis een follow-upbezoek plaats voor het vastleggen van bijwerkingen (AE) en ernstige bijwerkingen (SAE). Late immuungerelateerde responsen worden beoordeeld tot 98 dagen na de eerste dosis/doses van cyclus 1. Omdat na de groei van reeds bestaande laesies of het optreden van nieuwe laesies atypische tumorresponsen zijn waargenomen bij immune-checkpoint-remmers, zal onderzoek B0601002 de tumorresponsen beoordelen op basis van zowel responseevaluatiecriteriën voor solide tumoren (RECIST) als immuungerelateerde responscriteria afgeleid van RECIST v1.1 (irRECIST). Er worden ook overlevingsgegevens verzameld. De tijd in het onderzoek kan verschillen afhankelijk van de waargenomen toxiciteit en het mogelijk voordeel dat een individuele proefpersoon behaalt. Patiënten worden naar schatting ongeveer 12-18 weken behandeld, zodat de totale duur van het onderzoek ongeveer 20-26 weken is (exclusief de 2 jaar follow-up voor overleving). De feitelijke duur kan langer zijn als een patiënt baat heeft bij de onderzoeksbehandeling.

Deel A Monotherapie:

Deel A1 Monotherapie met oplopende dosis

Deel A1 monotherapiefase met oplopende dosis zal ongeveer 58 volwassen patiënten inschrijven met lokaal gevorderde of gemetastaseerde kankers, hepatocellulair carcinoom (HCC), melanoom, heldercellig niercelcarcinoom (RCC) of hoofd en nek plaveiselcelcarcinoom (HNSCC). Het feitelijke aantal patiënten

dat wordt ingeschreven hangt af van het waargenomen veiligheids- en verdraagbaarheidsprofiel van PF 04518600, het aantal doseringsniveaus dat wordt getest en uitgebreid om de farmacodynamische of immunomodulerende (IM) effecten te kenmerken, en het aantal dosisniveaus dat nodig is om de maximaal getolereerde dosis (MTD) of de optimale biologische dosis (OBD) te bepalen. Er worden zes dosisniveaus voorgesteld: 0,01, 0,1, 0,3, 1,5, 3,0 en 10,0 mg/kg. Elk cohort omvat een eerste cohort van 2-4 patiënten, dat tot ongeveer 10 patiënten kan worden uitgebreid. Ongeveer 3 patiënten die in Japan zijn ingeschreven zullen worden opgenomen voor minstens 2 doseringsniveaus. Bij alle doseringsniveaus wordt met tussenpozen gestart. Een enkele patiënt wordt gedoseerd en gedurende 48 uur geobserveerd. Als er gedurende deze periode van 48 uur geen bezorgdheid over de veiligheid ontstaat, wordt een tweede patiënt in het cohort met hetzelfde doseringsniveau ingeschreven. Er wordt een methode met gemodificeerd waarschijnlijkheidsinterval voor toxiciteit (mTPI) gebruikt voor het verhogen van de dosis dat naar een dosisbeperkende toxiciteit (DLT) streeft van 25% en een aanvaardbaar DLT-interval (20%-30%) 7. Als bij de eerste 2-4 patiënten uit perifere bloedmonsters voorlopige tekenen blijken van immunomodulatie (IM), dan wordt het doseringsniveau uitgebreid voor farmacodynamische beoordeling; deze extra patiënten ondergaan verplichte biopsieën vóór de behandeling en tijdens de behandeling. Als de onderzoeker het risico bij bepaalde biopsieën tijdens de behandeling onaanvaardbaar acht voor de patiënt (bijv. op basis van de locatie van de tumor, de kans op complicaties tijdens/na de procedure, enz.) moet de medische monitor geraadpleegd worden. Afhankelijk van de waargenomen veiligheidsgegevens en farmacodynamische gegevens, kunnen extra cohorten (lagere, intermediaire of hogere doseringsniveaus, tot een maximum van 20 mg/kg) ook worden onderzocht.

Deel A2 Monotherapie met dosisuitbreiding

In de deel A2 monotherapie dosisuitbreidingsfase worden HCC-patiënten in een verhouding van 1:1 gerandomiseerd aan vlakke dosisniveaus van 30 mg (groep 1) of 250 mg (groep 2) PF-04518600, om de 2 weken toegediend. Beide dosissen werden gekozen op basis van gegevens uit deel A1. Elke groep in deel A2 zal ongeveer 20 HCC-patiënten bevatten.

Op basis van naar voor komende gegevens uit het cohort aan 10 g/kg van deel A1 kan een bijkomend vlak dosisniveau van 800 mg PF-04518600 (ongeveer gelijkwaardig aan 10 mg/kg) toegevoegd worden na begin van de registratie in groepen 1 en 2.

De patiënten zullen voor en tijdens de behandeling verplichte biopsieën ondergaan, zoals gespecificeerd in het Activiteitschema. Als de onderzoeker het risico bij bepaalde biopsieën tijdens de behandeling onaanvaardbaar acht voor de patiënt (bijv. op basis van de locatie van de tumor, de kans op complicaties tijdens/na de procedure, enz.) moet de medische monitor geraadpleegd worden.

Deel B Combinatietherapie

Deel B1 Combinatietherapie oplopende dosis

Deel B1, de combinatietherapiefase met oplopende dosis, zal ongeveer 53 patiënten inschrijven. Ten minste 6 patiënten moeten beoordeeld zijn gedurende

de 28 dagen durende DLT-observatieperiode op het 0,3 mg/kg doseringsniveau in deel A1 PF*0451860 (OX40-agonist) monotherapie voordat deel B1 kan worden gestart. Deel B1 onderzoekt sequentiële doseringsniveaus van PF 04518600 (0,1, 0,3, 1,0 en 3 mg/kg met een optie voor 10 mg/kg) afhankelijk van gegevens uit deel A1) in combinatie met ofwel 20 mg of 100 mg utomilumab (4-1BB-agonist) bij volwassen patiënten met niet-kleincellige longkanker (NSCLC), HNSCC, melanoom, blaas-, maag- of baarmoederhalskanker die niet reageren op momenteel beschikbare behandelingen of voor wie geen standaardbehandeling beschikbaar is. Het aanvangsdoseringsniveau zal 0,1 mg/kg PF-04518600 en 20 mg utomilumab zijn, niet eerder dan 30 minuten na elkaar toegediend. Op basis van naar voren komende gegevens uit het cohort aan 10 mg/kg van deel A1, kan een optioneel cohort aan 10 mg/kg PF-04518600 in combinatie met 100 mg utomilumab geëvalueerd worden.

Voor de dosisesescalatie zal een mTPI-methode gebruikt worden, gericht op een DLT-percentage van 25% en een aanvaardbaar DLT-interval (20%-30%) 7. Indien perifere bloedmonsters wijzen op voorlopige tekenen van immuunmodulatie bij de eerste 2-4 patiënten, zal het dosisniveau uitgebreid worden voor farmacodynamische evaluatie. Deze bijkomende patiënten zullen voor en tijdens de behandeling verplichte biopsieën ondergaan.

In het geval van onverdraagbare toxiciteit bij het aanvangsdoseringsniveau, wordt de dosiscombinatie verlaagd tot 0,1 mg/kg PF-04518600 en 10 mg utomilumab. Na het aanvangsdoseringsniveau, indien na beoordeling een dosisvermindering wordt aanbevolen, kunnen intermediaire doseringsniveaus tussen de voorafgaande dosiscombinatie en de huidige dosiscombinatie worden onderzocht. Intra-individuele dosisverminderingen zijn niet toegestaan tijdens de combinatietherapie met PF-04518600 en utomilumab, tenzij in overleg met de sponsor een dosiscombinatieniveau wordt geacht boven de vastgestelde MTD te liggen voor de combinatie. Elke dosiscombinatie omvat een eerste cohort van 2-4 patiënten dat uitgebreid kan worden tot ongeveer 10 patiënten op basis van perifere farmacodynamische beoordelingen. Om voor een betere karakterisering van de farmacodynamische effecten te zorgen, ondergaan deze extra patiënten verplichte biopsieën vóór en tijdens de behandeling. Als de onderzoeker het risico bij bepaalde biopsieën tijdens de behandeling onaanvaardbaar acht voor de patiënt (bijv. op basis van de locatie van de tumor, de kans op complicaties tijdens/na de procedure, enz.) moet de medische monitor geraadpleegd worden. De veiligheid van de eerste patiënt op elk dosiscombinatieniveau wordt gedurende 48 uur geobserveerd vóór het inschrijven van daaropvolgende patiënten.

Deel B2 Combinatietherapie dosisuitbreiding

Deel B2 Combinatietherapiefase met dosisuitbreiding beoordeelt de veiligheid en antitumoractiviteit van de PF-04518600/utomilumab-combinatie verder met een dosisregime geselecteerd op basis van de resultaten van deel B1 met vlakke dosisequivalenten van PF-04518600. Deel B2 zal in twee groepen worden verdeeld:

Groep 1 zal HNSCC-patiënten registreren die ofwel:

- a) nooit behandeld werden met anti-PD-L1 of anti-PD-1 mAb of
- b) 1) eerder reeds anti-PD-L1 of anti-PD-1 mAb kregen als meest recente behandeling, en 2) geen progressieve ziekte hebben als beste algemene respons

op recente behandeling met PD-L1/PD-1 (dit wil zeggen stabiele ziekte gedurende * 3 maanden, PR of CR) en 3) daarna progressie vertoonden, of die intolerant zijn voor behandeling met PD-L1/PD-1;

Groep 2 zal NSCLC-patiënten registreren die ofwel:

- a) eerder reeds anti-PD-L1 of anti-PD-1 mAb kregen als meest recente behandeling, en 2) geen progressieve ziekte hebben als beste algemene response op recente behandeling met PD-L1/PD-1 (dit wil zeggen stabiele ziekte gedurende * 3 maanden, PR of CR) en 3) daarna progressie vertoonden, of
- b) die intolerant zijn voor deze behandeling.

Deel B2 zal tot 20 patiënten registreren in elke groep, en alle patiënten zullen voor en tijdens de behandeling verplichte tumorbiopsieën ondergaan. Als de onderzoeker het risico bij bepaalde biopsieën tijdens de behandeling onaanvaardbaar acht voor de patiënt (bijv. op basis van de locatie van de tumor, de kans op complicaties tijdens/na de procedure, enz.) moet de medische monitor geraadpleegd worden.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Deel A Monotherapie: De dosis PF-04518600 wordt eenmaal per 2 weken intraveneus (via een ader) in een periode van 60 minuten toegediend. Als het geneesmiddel veilig wordt verdragen (geen onveilige of onaanvaardbare uitwerkingen op uw lichaam), kan de dosis in groep A2 verhoogd worden. De dosis PF-04518600 kan variëren tussen 0.01 mg/kg tot 20 mg/kg. Verder zal de patiënt bloedmonsters moeten afstaan (op alle bezoeken behalve dag 2 van cyclus 1): - voor voor controle op enkele virussen (hiv, hepatitis B en C), - ter evaluatie van de aanwezigheid van chemische stoffen die door uw immuuncellen geproduceerd worden, - voor veiligheidstests; - om de hoeveelheid PF-04518600 in het bloed te meten, om antilichamen tegen PF-04518600 te meten ; - om te meten hoe het lichaam op PF-04518600 reageert; - om te zien hoe het immuunstelsel op PF-04518600 reageert, - om de hartenzymen Troponin I en N-terminal van het hersenprohormoon natriuretic peptide (NT-proBNP) te evalueren bij patiënten met een voorgeschiedenis van adriamycine behandeling, - en voor opslag voor eventueel later onderzoek. Ook radiologische scans en tumorbiopsies zullen genomen worden om de tumor te beoordelen (op screening, eind van behandeling en follow-up bezoek). Deel B Combinatietherapie: De dosis utomilumab wordt toegediend om de 4 weken intraveneus toegediend in een periode van 60 minuten. utomilumab wordt eerst toegediend en PF-04518600 zal toegediend worden nadat de toediening van utomilumab reeds 30 minuten voltooid was. Als de combinatietherapie veilig wordt verdragen (geen onveilige of onaanvaardbare uitwerkingen op uw lichaam), kan de dosis in groep B2 verhoogd worden. De dosis PF-04518600 kan variëren tussen 0.01 mg/kg tot 20 mg/kg en de dosis utomilumab doses varieert tussen 10 tot 100 mg. Verder zal de patiënt bloedmonsters moeten afstaan (op alle bezoeken behalve dag 2 van cyclus 1): - voor voor controle op enkele virussen (hiv, hepatitis B en C), - ter evaluatie van de aanwezigheid van chemische stoffen die door uw immuuncellen geproduceerd worden, - voor veiligheidstests; - om de hoeveelheid PF-04518600 in het bloed te meten, om antilichamen tegen PF-04518600 te meten ; - om te meten hoe het lichaam op PF-04518600 reageert; - om te zien hoe het immuunstelsel op PF-04518600 reageert, - om de hartenzymen Troponin I en N-terminal van het hersenprohormoon natriuretic peptide (NT-proBNP) te evalueren bij patiënten met een

vorgeschiedenis van adriamycine behandeling, - en voor opslag voor eventueel later onderzoek. Ook radiologische scans en tumorbipten zullen genomen worden om de tumor te beoordelen (op screening, eind van behandeling en follow-up bezoek).

Inschatting van belasting en risico

Er is geen direct voordeel voor de patient maar voor de toekomst kan het onderzoek wel nuttige gegevens opleveren.

Nadelen waar rekening mee moet worden gehouden bij deelname zijn:

- de extra tijd, die het de patient kost
- mogelijks een extra ziekenhuisopname of langere ziekenhuisopnames
- extra bloedafnames en andere extra onderzoeken, die anders niet gedaan zouden worden
- het nakomen van afspraken
- mogelijke bijwerkingen zoals hieronder besproken:

Mogelijke bijwerkingen:

Dit is het eerste onderzoek van PF-04518600 bij mensen, er is dus slechts zeer beperkte klinische ervaring om naar te verwijzen.

Sinds de meest recente veiligheidsupdate werden in totaal 58 patiënten behandeld met PF-04518600. Uit deze werden 48 patiënten met gevorderde kanker behandeld met alleen PF-04518600.

Onder de 48 patiënten met gevorderde kanker en die met PF-04518600 behandeld werden, werd de volgende bijwerking gemeld bij minstens 10% van de patiënten en werd door de onderzoeksarts in verband gebracht met PF-04518600:

* Vermoeidheid (27,1%)

De volgende bijwerkingen werden door de onderzoeksarts in verband gebracht met PF-04518600 en gemeld bij minstens 1 patiënt maar bij niet meer dan 10% van de patiënten:

Buikpijn, Verhoogd aantal eosinofielen (cellen die het lichaam beschermen tegen infectie en ziektekiemen), Misselijkheid, Pijn in bovenbuik, Endocriene stoornissen, opvliegers Verminderd aantal neutrofielen (cellen die het lichaam beschermen tegen infectie en ziektekiemen), eactiveerde gedeeltelijke tromboplastinetijd (tijd die nodig is om uw bloed te laten stollen kan getroffen zijn), Koud aanvoelen, Oedeem (afwijkende hoeveelheid vloeistof onder de huid en in het lichaam), Hoger niveau amylase (kan teken zijn van een probleem), Hoofdpijn, Perifeer oedeem (afwijkende hoeveelheid vloeistof onder de huid en in de onderste delen van het lichaam), Artralgie (pijn in de gewrichten), Hyperuricemie (de urinezuurspiegel in het bloed is hoger dan normaal), Pijn, Verhoogd aantal basofielen (cellen die het lichaam beschermen tegen infectie en ziektekiemen), Hypofosfatemie (abnormaal lage fosfaatspiegel in het bloed). Pruritus (jeukende huid), Stijging in bloedwaarden van alkalinefosfatase (kan een teken zijn van problemen met uw botten), Stijging in alanine aminotransferase (geeft een bijwerking in de lever aan), Proteïnurie (extra eiwit in de urine, wat een teken kan zijn van nierschade), Stijging in bilirubine in het bloed (geeft een bijwerking in de lever aan), Influenza (griep), Algemene pruritus (jeuk over het hele lichaam), Congestief hartfalen

(hart niet in staat genoeg te pompen om te voldoen aan de noden van het lichaam), Griepachtige ziekte, Algemene uitslag (uitslag die het grootste deel van het lichaam dekt), Rillingen, Infusiegerelateerde reactie, Maculo-papulaire uitslag (huiduitslag met verkleurde en gezwollen gebieden), Obstipatie Insomnia (problemen om in slaap te vallen of in slaap te blijven), Verminderde zichtscherpte (vermogen om duidelijk te zien), Verminderde eetlust, Stijging in internationale genormaliseerde ratio (hoger risico op bloeding), Vitiligo (de huid verliest pigment/kleur), Droge mond, Hoger niveau lipase (kan teken zijn van een probleem), Braken

Dyspneu (kortademigheid), Lymfopenie (laag aantal cellen die het lichaam beschermen tegen infectie en ziektekiemen), Verhoogd aantal witte bloedcellen (cellen die het lichaam beschermen tegen infectie en ziektekiemen), Verlengde QT op een electrocardiogram (kan ertoe leiden dat uw hart niet in ritme klopt), Geheugenstoornis, Afwijking in de U-golf op een electrocardiogram (kan ertoe leiden dat uw hart niet in ritme klopt), Myalgie (spierpijn)

Tijdens dierstudies werden de volgende bijwerkingen vastgesteld: lichte trillingen en pupilverwijding. Aangezien PF-04518600 een antilichaam (een soort eiwit) is, kunnen er bijwerkingen door toediening van een antilichaam optreden. Er kan een allergische reactie optreden met de volgende klachten: koorts, hoofdpijn, misselijkheid, braken, verlaging van de bloeddruk. Ook kan een laag aantal witte bloedcellen (lymfocyten) voorkomen, vermoeidheid, griepachtige symptomen, huiduitslag, gewrichtspijn, bloedarmoede (laag aantal rode bloedcellen), misselijkheid/braken, een vergrote milt en jeuk van de huid. Andere soortgelijke geneesmiddelen als PF-04518600 zijn in verband gebracht met een aandoening die *Cytokine-release-syndroom* heet. Bij deze aandoening kunnen diverse symptomen optreden, zoals plotseling opkomen van koorts, koude rillingen, hoofdpijn, misselijkheid en/of kortademigheid. Het is niet bekend of dit kan voorkomen met PF-04518600.

Mogelijke bijwerkingen van utomilumab:

Sinds de meest recente veiligheidsupdate werden in totaal 167 patiënten behandeld met PF-05082566. Uit deze werden 86 patiënten met gevorderde kanker behandeld met alleen PF-05082566.

Onder de 86 patiënten met gevorderde kanker en die met alleen PF-05082566 behandeld werden, werd de volgende bijwerking gemeld bij minstens 10% van de patiënten en werd in verband gebracht met PF-05082566:

* Vermoeidheid (11,6%)

De gevallen van vermoeidheid waren doorgaans licht tot matig met slechts 1 ernstig geval gemeld.

De volgende bijwerkingen gerelateerd aan PF-05082566 en gemeld bij tenminste 1 patiënt maar bij niet meer dan 10% van de patiënten:

Buikpijn, Hypertensie (hoge bloeddruk), Paresthesie (gevoelloze of tintelende handen of voeten), Anemie (laag aantal rode bloedcellen), Hyponatriëmie (afwijkend laag niveau van natrium in het bloed), Orale paresthesie (gevoelloos

of tintelend gevoel in en rond de mond), Rugpijn, Stijging in alanine aminotransferase (geeft een bijwerking in de lever aan), Pneumonitis (schade aan de longen die moeite met ademhaling kan veroorzaken), Rillingen Stijging in aspartaat aminotransferase (geeft een bijwerking in de lever aan), Pruritus (jeukende huid), Verminderde eetlust, Griepachtige ziekte, Pyrexie (koorts), Diarree, Insomnia (problemen om in slaap te vallen of in slaap te blijven), Uitslag, Duizeligheid, Gewrichtspijn, Huiduitslag met verkleurde en gezwollen gebieden, Dyspneu (kortademigheid), Spierpijn, Thrombocytopenie (laag aantal van een type bloedcellen die helpen om het bloed te doen stollen), Ongemak in de oren, Spierspasmen, Vaginale infectie, Enterocolitis (schade aan de dunne en dikke darm), Misselijkheid Braken, Oogirritatie, Orofaryngeale pijn (keelpijn), Gewichtsverlies, Jicht (zwellen van en pijn in de gewrichten), Pijn, Hoofdpijn, Papels (klein gezwollen bultje)

Tijdens dieronderzoeken werden de volgende bijwerkingen opgemerkt: daling van het aantal bloedplaatjes (wat uw risico op bloeding of bloeduitstorting kan verhogen), daling van het aantal rode bloedcellen (waardoor u zich moe kunt voelen), daling van het aantal witte bloedcellen (wat uw risico op het krijgen van een infectie kan verhogen, zoals een infectie van de bovenste luchtwegen en pneumonie), braken, ademhalingsproblemen), afwijkingen in het weefsel van de lever. Omdat utomilumab een antilichaam is (een type eiwit), kunnen bijwerkingen optreden door toediening van een antilichaam en een allergische reactie veroorzaken. Andere geneesmiddelen, die soortgelijk zijn aan utomilumab zijn gekoppeld aan leverletsel en een aandoening met de naam cytokineafgiftesyndroom, wat allerlei symptomen veroorzaakt, zoals plotseling optreden van koorts, rillingen, hoofdpijn, misselijkheid en of kortademigheid. Of al dan niet kans bestaat op het optreden van deze bijwerkingen met utomilumab is niet bekend.

Mogelijke bijwerkingen van PF-04518600 plus PF-05082566:

Sinds de meest recente veiligheidsupdate werden in totaal 10 patiënten behandeld met PF-04518600 in combinatie met PF-05082566.

Onder de 10 patiënten met gevorderde kanker en die met alleen PF-04518600 in combinatie met PF-05082566 behandeld werden, werd de volgende bijwerking gemeld bij minstens 10% van de patiënten en werd door de onderzoeksarts in verband gebracht met het/de onderzoeksmiddel(en):

* Misselijkheid (20%)

Daarnaast werden de volgende bijwerkingen door de onderzoeker in verband gebracht met onderzoeksgeneesmiddel(en) en gemeld bij minstens 1 patiënt maar bij niet meer dan 10% van de patiënten:

Diarree, Verhoogd aantal eosinofielen (cellen die het lichaam beschermen tegen infectie en ziektekiemen), Opvliegers, Dysfonie (heesheid), Vermoeidheid (zich moe voelen), Braken

Contactpersonen

Publiek

Pfizer

East 42nd Street 235
New York 10017
US

Wetenschappelijk

Pfizer

East 42nd Street 235
New York 10017
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)

Deel A Monotherapie:

1. Alleen deel A1: Patiënten met een histologische of cytologische diagnose van HNSCC, HCC, melanoom of RCC die progressie vertoonden met of intolerant zijn voor standaardbehandeling, voor wie geen standaardbehandeling beschikbaar is of die standaardbehandeling afwijzen.
2. Alleen deel A2: patiënten met een histologische of cytologische diagnose van gevorderde / gemetastaseerde HCC die naïef zijn voor de behandeling en de zorgstandaard afgewezen

hebben, of minstens 1 eerdere lijn van systemische therapie hebben gehad. Eerdere anti-PD-L1 / PD-1-therapie is toegestaan.

3. Patiënten moeten ten minste één meetbare laesie hebben zoals gedefinieerd door RECIST versie 1.1 en bereid zijn om de verplichte biopsieën te ondergaan en er treden naar het oordeel van de onderzoeker geen buitensporige risico's op als gevolg van de biopsie.

4. Volwassenen (mannen en vrouwen) van * 18 jaar oud (alleen in Japan: * 20 jaar oud).

5. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performancestatus (PS) 0 of 1.

6. Voldoende beenmergfunctie, waaronder:

* ANC $\geq 1.500/\text{mm}^3$ of $\geq 1,5 \times 10^9/\text{l}$.

* Bloedplaatjes $\geq 100.000/\text{mm}^3$ of $\geq 100 \times 10^9/\text{l}$.

* Bloedplaatjes alleen voor HCC: $\geq 60.000/\text{mm}^3$.

* Hemoglobine $\geq 9 \text{ g/dl}$. Beperkte transfusies om dit niveau te bereiken zijn toegestaan na overleg met de medische monitor van de sponsor. Er mag in het verleden (ongeveer 3 maanden) geen chronische behoefte aan transfusies zijn geweest.

7. Voldoende nierfunctie, waaronder:

* Serumcreatinine $\leq 1,5 \times$ bovenlimiet van de normaalwaarde (ULN) of geschatte creatinineklaring $\geq 60 \text{ ml/min}$ zoals berekend met behulp van de methode die gebruikelijk is voor de instelling. Als wordt aangenomen dat een geschatte creatinineklaring voor een patiënt onnauwkeurig is, is een verzameling van 24-uurs urine met feitelijke beoordeling van de creatinineklaring toegestaan.

8. Voldoende leverfunctie (alle patiënten, met uitzondering van HCC, zie inclusiecriterium 9), waaronder:

* Totaal serumbilirubine $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ tenzij de patiënt gedocumenteerde syndroom van Gilbert heeft.

* Aspartaat- en alanine-aminotransaminase (AST en ALT) $\leq 2,5 \times \text{ULN}$; $\leq 5,0 \times \text{ULN}$ indien er betrokkenheid van de lever is die secundair is aan de tumor.

9. Alleen voor inclusie van HCC-patiënten:

* Child Pugh klasse A of B met een score van 7 (zie bijlage 3) en geen voorafgaande voorgeschiedenis van hepatische encefalopathie.

* Serumbilirubine $\leq 3 \text{ mg/dl}$.

* Serumalbumine $\geq 2,8 \text{ g/dl}$.

* AST en ALT $\leq 5,0 \times \text{ULN}$.

* Internationale genormaliseerde verhouding (INR) $\leq 2,3$ of prothrombinetijd (PT) ≤ 6 seconden boven de controle.

10. Acute effecten van een eerdere behandeling teruggekeerd naar de uitgangswaarde of graad ≤ 1 CTCAE, behalve voor AE's die volgens de onderzoeker geen veiligheidsrisico inhouden.

11. Zwangerschapstest op urine of serum (voor vrouwen in de vruchtbare leeftijd) die bij de screening en bij het bezoek voor de uitgangswaarde negatief is voordat de patiënt het onderzoeksproduct kan krijgen.

12. Vruchtbare mannelijke en vrouwelijke patiënten die een kind kunnen verwekken/krijgen moeten ermee akkoord gaan om gedurende het hele onderzoek en tot minstens 90 dagen na de laatste dosis van de toegewezen behandeling twee zeer doeltreffende anticonceptiemethoden te gebruiken.

Vrouwelijke patiënten die niet zwanger kunnen worden zoals hieronder gedefinieerd, komen voor deelname in aanmerking (d.w.z., voldoen aan ten minste één van de volgende criteria):

* Hebben een gedocumenteerde hysterectomie en/of bilaterale ovariëctomie ondergaan.

- * Hebben medisch bevestigd falen van de eierstokken; of
 - * Hebben postmenopauzale status bereikt, gedefinieerd als volgt: stopzetting van een regelmatige menstruatie gedurende ten minste 12 opeenvolgende maanden zonder alternatieve pathologische of fysiologische oorzaak; het niveau van follikelstimulerend hormoon (FSH) in het serum moet binnen het referentiebereik voor postmenopauzale vrouwen van het laboratorium liggen.
13. Bewijs van een persoonlijk ondertekend en gedateerd toestemmingsdocument, waarin is aangegeven dat de patiënt geïnformeerd is over alle relevante aspecten van het onderzoek.
14. Patiënten die bereid en in staat zijn zich te houden aan de geplande bezoeken, het behandelingsplan, de laboratoriumtests en andere procedures.;Deel B Combinatietherapie:
1. Alleen deel B1: Patiënten met een histologische of cytologische diagnose van NSCLC, HNSCC, HCC, melanoom, urotheel blaascarcinoom (waaronder nierbekken, ureters, urineblaas en urethra), maagcarcinoom of plaveiselcelcarcinoom van de baarmoederhals die progressie vertoonden met of intolerant zijn voor standaardbehandeling, voor wie geen standaardbehandeling beschikbaar is of die standaardbehandeling afwijzen.
 2. Alleen deel B2 groep 1: Oculaire melanoompatiënten met gevorderde / gemetastaseerde ziekte; of, b. Cutaan / acral melanoompatiënten met gevorderde / gemetastaseerde ziekte die controleremmer (anti-PD-L1, anti-PD-1, of op anti-CTLA4) gebaseerde behandeling hebben ondergaan waarop de ziekte progressie vorderde. [Note: Controleremmer kan onderdeel zijn geweest van een combinatietherapie, zolang de combinatie geen OX40- of 4-1BB-agonist bevatte.] Alle vragen over eerdere behandelingen kunnen met de sponsor worden besproken.
 3. Alleen deel B2 Arm 2: Histologische of cytologische diagnose van NSCLC met gevorderde / gemetastaseerde ziekte. Patiënten moeten eerder hebben ontvangen voorafgaand anti-PD-L1 of anti-PD-1 mAb waarop de ziekte voortschreed. [Note: Het vorige anti-PD-L1 of anti-PD-1 mAb kan onderdeel zijn geweest van een combinatietherapie, bijvoorbeeld in combinatie met chemotherapie, zolang de combinatie geen OX40- of 4-1BB-agonis bevatte.]
 4. Patiënten moeten ten minste één meetbare laesie hebben zoals gedefinieerd door RECIST versie 1.1 en bereid zijn om de verplichte biopsieën te ondergaan en er treden naar het oordeel van de onderzoeker geen buitensporige risico's op door de biopsie.
 5. Volwassenen (mannen en vrouwen) van *18 jaar oud (alleen in Japan: * 20 jaar oud).
 6. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performancestatus (PS) 0 of 1.
 7. Voldoende beenmergfunctie, waaronder:
 - * ANC * 1.500/mm³ of * 1,5 x 10⁹/l.
 - * Bloedplaatjes * 100.000/mm³ of * 100 x 10⁹/l.
 - * Hemoglobine * 9 g/dl. Beperkte transfusies om dit niveau te bereiken zijn toegestaan na overleg met de medische monitor van de sponsor. Er mag in het verleden (ongeveer 3 maanden) geen chronische behoefte aan transfusies zijn geweest.
 8. Voldoende nierfunctie, waaronder:
 - * Serumcreatinine * 1,5 x bovenlimiet van de normaalwaarde (ULN) of geschatte creatinineklaring * 60 ml/min zoals berekend met behulp van de methode die gebruikelijk is voor de instelling. Als wordt aangenomen dat een geschatte creatinineklaring voor een patiënt onnauwkeurig is, is een verzameling van 24-uurs urine met feitelijke beoordeling van de creatinineklaring toegestaan.
 9. Voldoende leverfunctie waaronder:
 - * Totaal serumbilirubine *1,5 x ULN tenzij de patiënt gedocumenteerde syndroom van Gilbert

heeft.

* aspartaat- en alanineaminotransaminase (AST & ALT) *2,5 x ULN.

10. Acute effecten van een eerdere behandeling teruggekeerd naar de uitgangswaarde of graad * 1 CTC AE, behalve voor AE's die volgens de onderzoeker geen veiligheidsrisico inhouden.

11. Zwangerschapstest op urine of serum (voor vrouwen in de vruchtbare leeftijd) die bij de screening en bij het bezoek voor de uitgangswaarde negatief is voordat de patiënt het onderzoeksproduct kan krijgen.

12. Vruchtbare mannelijke en vrouwelijke patiënten die een kind kunnen verwekken/krijgen moeten ermee akkoord gaan om gedurende het hele onderzoek en tot minstens 90 dagen na de laatste dosis van de toegewezen behandeling twee zeer doeltreffende anticonceptiemethoden te gebruiken.

Vrouwelijke patiënten die niet zwanger kunnen worden zoals hieronder gedefinieerd, komen voor deelname in aanmerking (d.w.z., voldoen aan ten minste één van de volgende criteria):

* Hebben een gedocumenteerde hysterectomie en/of bilaterale ovariëctomie ondergaan.

* Hebben medisch bevestigd falen van de eierstokken; of

* Hebben postmenopauzale status bereikt, gedefinieerd als volgt: stopzetting van een regelmatige menstruatie gedurende ten minste 12 opeenvolgende maanden zonder alternatieve pathologische of fysiologische oorzaak; het niveau van follikelstimulerend hormoon (FSH) in het serum moet binnen het referentiebereik voor postmenopauzale vrouwen van het laboratorium liggen.

13. Bewijs van een persoonlijk ondertekend en gedateerd toestemmingsdocument, waarin is aangegeven dat de patiënt geïnformeerd is over alle relevante aspecten van het onderzoek.

14. Patiënten die bereid en in staat zijn zich te houden aan de geplande bezoeken, het behandelingsplan, de laboratoriumtests en andere procedures.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Deel A Monotherapie:

1. Patiënten met bekende hersenmetastasen waarvoor systemische corticosteroïden nodig zijn. Patiënten met eerder gediagnosticeerde hersenmetastasen zijn geschikt indien ze voorafgaand aan de start van het onderzoeksgeneesmiddel hun behandeling hebben voltooid en van de acute effecten van bestralingstherapie of chirurgie zijn hersteld, ten minste 4 weken zijn gestopt met de corticosteroïdenbehandeling en neurologisch stabiel zijn. Lichte neurologische stoornissen zijn toegestaan als ze de mogelijkheid om het veiligheidsprofiel van PF 04518600 te beoordelen niet verstoren.

2. Voorgeschiedenis van of actieve autoimmuunstoornis (waaronder maar niet beperkt tot: Ziekte van Crohn, reumatoïde artritis, sclerodermie, systemische lupus erythematosus, ziekte van Grave) en andere aandoeningen die het immuunsysteem compromitteren of aantasten.

3. Actieve bacteriële, schimmel- of virale infectie waaronder hepatitis B (HBV, zie uitzondering hieronder voor patiënten met HCC), hepatitis C (HCV), bekend humaan immunodeficiëntievirus (HIV) of verworven immunodeficiëntiesyndroom (AIDS)-gerelateerde ziekte.

Enkel voor patiënten met HCC: nadat het veiligheidsprofiel is vastgesteld bij 2-4 patiënten en

verhoging tot het volgende doseringsniveau heeft plaatsgevonden, kunnen HCC-patiënten die in het lagere dosisuitbreidingscohort zijn ingeschreven en aan de volgende criteria voldoen, worden ingeschreven: patiënten die geïnfecteerd zijn met het HBV of HCV maar met een minimale virale belasting (<20 IE/ml) op het moment van de screening en die gedurende de hele onderzoeksperiode worden behandeld met entecavir of tenofovir.

4. Bloeding in de slokdarm of maagvarices < 2 maanden vóór de datum van het toestemmingsdocument (ICD).
 5. Ascites die niet behandeld kan worden (beperkte medische behandeling om ascites te behandelen is toegestaan, maar alle patiënten met ascites moeten door de medische monitor van de sponsor worden gecontroleerd.
 6. Zware operatie binnen 4 weken van de start van de onderzoeksbehandeling.
 7. Patiënten die een transplantatie van een vast orgaan of hematopoïetische transplantatie hebben ondergaan.
 8. Systemische antikankerbehandeling binnen 4 weken van de start van de onderzoeksbehandeling (6 weken voor mitomycine C of nitrosoureas). Als er binnen 4 weken een systemische antikankerbehandeling is gegeven, kan de patiënt worden opgenomen indien er 4-5 eliminatiehalfwaardetijden van het geneesmiddel zijn verstreken.
 9. Bestralingstherapie binnen 4 weken van de start van de onderzoeksbehandeling, met uitzondering van: palliatieve bestralingstherapie voor een beperkt veld is wanneer dan ook tijdens het hele onderzoek toegestaan na overleg met de medische monitor van de sponsor, inclusief tijdens de screening.
 10. Eerdere chemotherapie met hoge dosis waarbij stamcellen gered moesten worden.
 11. Eerdere behandeling met een OX40-agonist.
 12. Hebben momenteel doses van een immuunsysteem onderdrukkend systemisch geneesmiddel nodig [zoals *10 mg prednison of equivalent (*1,5 mg dexamethason)].
 13. Voorgeschiedenis van graad 3 of hogere immuungemedieerde bijwerking (waaronder AST/ALT-verhogingen die geacht werden verband te houden met het geneesmiddel en cytokine release syndroom) die geacht werden verband te houden met eerdere immunomodulerende behandeling (zoals checkpointremmers, co-stimulerende middelen, enz.) of andere immuungerelateerde AE's van elke graad waarvoor een immunosuppressieve behandeling nodig is.
 14. Patiënten met intolerantie voor of die een ernstige (* graad 3) allergische of anafylactische reactie hebben gehad tegen antilichamen of geïnfundeerde therapeutische eiwitten, of patiënten die een ernstige allergische of anafylactische reactie hebben gehad tegen een van de stoffen in het onderzoeksproduct (waaronder hulpstoffen).
 15. Patiënten met een eerdere voorgeschiedenis van behandeling met anthracyclines en die risico lopen op hartfalen (New York Heart Association [NYHA] klasse II of hoger).
 16. Een van de volgende aandoeningen, op dit moment of in de afgelopen 6 maanden: myocardinfarct, congenitaal lang QT-syndroom, torsade de pointes, aritmie (waaronder ventriculaire tachycardie en ventriculaire fibrillatie), rechter bundel branch blok en linker anterior hemiblok (bifasciculair blok), instabiele angina, coronaire/perifere bypassoperatie, symptomatisch congestief hartfalen (CHF) New York Heart Association klasse III of IV), cerebrovasculair voorval, transiënte ischemische aanval (TIA) of symptomatische longembolie of andere klinisch significante episode van trombo-embolische ziekte*.
- Bestaande hartritmestoornissen van NCI CTCAE graad * 2, atriumfibrilleren van elke graad, of QTcF-interval >470 msec bij de screening (behalve in gevallen van rechter bundeltakblok, deze gevallen moeten met de medische monitor van de sponsor worden besproken).

*Gevallen moeten in detail met de medische monitor van de sponsor worden besproken om geschiktheid te beoordelen. Anticoagulatie (enkel heparine, geen vitamine K-antagonisten of factor Xa-remmers) is toegestaan indien geïndiceerd.

17. Deelname aan andere interventionele onderzoeken binnen 28 dagen voorafgaand aan de start van het huidige onderzoek en/of tijdens deelname aan het onderzoek. Vóór het meedoen aan onderzoek B0601002, moeten er ten minste 28 dagen zijn verstreken sinds de laatste toediening van een systemische onderzoeksbehandeling. Deelnemen aan langetermijnfollow-up is toegestaan indien er geen procedures worden uitgevoerd die de interpretatie van de onderzoeksresultaten kunnen verstoren.

18. Patiënten in het 0,01 mg/kg cohort mogen niet * 50 kg zwaar zijn.

19. Zwangere vrouwelijke patiënten; vrouwelijke patiënten die borstvoeding geven (waaronder patiënten die hun zuigelingen spenen).

20. Een andere ernstig acute of chronisch medische of psychiatrische aandoening (binnen het afgelopen jaar) of actieve suïcidale ideatie of gedrag, of afwijkende laboratoriumwaarde die een verhoogd risico inhoudt met betrekking tot deelname aan het onderzoek of toediening van het onderzoeksgeneesmiddel of die de interpretatie van de onderzoeksresultaten kan bemoeilijken en die de patiënt, volgens de onderzoeker of medische monitor van de sponsor, ongeschikt zouden maken voor deelname aan dit onderzoek.

21. Patiënten die deel uitmaken van het personeel van het onderzoekscentrum dat rechtstreeks bij de uitvoering van het onderzoek is betrokken of hun familieleden, personeelsleden van het onderzoekscentrum die anderszins onder supervisie staan van de onderzoeker, of patiënten die medewerkers zijn van Pfizer en rechtstreeks bij de uitvoering van het onderzoek zijn betrokken.; Deel B Combinatietherapie:

1. Patiënten met bekende hersenmetastasen waarvoor systemische corticosteroïden nodig zijn. Patiënten met eerder gediagnosticeerde hersenmetastasen zijn geschikt indien ze voorafgaand aan de start van het onderzoeksgeneesmiddel hun behandeling hebben voltooid en van de acute effecten van bestralingstherapie of chirurgie zijn hersteld, ten minste 4 weken zijn gestopt met de corticosteroïdenbehandeling en neurologisch stabiel zijn. Lichte neurologische stoornissen zijn toegestaan als ze de mogelijkheid om het veiligheidsprofiel van PF 04518600/ utomilumab te beoordelen niet verstoren.

2. Voorgeschiedenis van of actieve autoimmuunstoornis (waaronder maar niet beperkt tot: Ziekte van Crohn, reumatoïde artritis, sclerodermie, systemische lupus erythematosus, ziekte van Grave) en andere aandoeningen die het immuunsysteem compromitteren of aantasten.

3. Actieve bacteriële, schimmel- of virale infectie waaronder HBV, HCV, bekend humaan HIV of AIDS-gerelateerde ziekte.

4. Bloeding in de slokdarm- of maagvarices < 2 maanden vóór de datum van het ICD.

5. Ascites die niet behandeld kan worden (beperkte medische behandeling om ascites te behandelen is toegestaan, maar alle patiënten met ascites moeten door de medische monitor van de sponsor worden gecontroleerd.

6. Zware operatie binnen 4 weken van de start van de onderzoeksbehandeling.

7. Patiënten die transplantatie van een vast orgaan of hematopoïetische transplantatie hebben ondergaan.

8. Systemische antikankerbehandeling binnen 4 weken van de start van de onderzoeksbehandeling (6 weken voor mitomycine C of nitrosoureas). Als er binnen 4 weken een systemische antikankerbehandeling is gegeven, kan de patiënt worden opgenomen indien er 4-5 eliminatiehalfwaardetijden van het geneesmiddel zijn verstreken.

9. Bestralingstherapie binnen 4 weken van de start van de onderzoeksbehandeling, met

uitzondering van: palliatieve bestralingstherapie voor een beperkt veld is wanneer dan ook tijdens het hele onderzoek toegestaan na overleg met de medische monitor van de sponsor, inclusief tijdens de screening, tenzij het duidelijk een teken van ziekteprogressie is.

10. Eerdere chemotherapie met hoge dosis waarbij stamcellen gered moesten worden.

11. Voorafgaande behandeling met een OX40-agonist of een 4-1BB-agonist.

12. Hebben momenteel doses van een immuunsysteem onderdrukkend systemisch geneesmiddel nodig [zoals * 10 mg prednison of equivalent (*1,5 mg dexamethason)].

13. Voorgeschiedenis van graad 3 of hogere immuungemedieerde bijwerking (waaronder AST/ALT-verhogingen die geacht werden verband te houden met het geneesmiddel en cytokine release syndroom) die geacht werden verband te houden met eerdere immunomodulerende behandeling (zoals checkpointremmers, co-stimulerende middelen, enz.) of andere immuungerelateerde AE's van elke graad waarvoor een immunosuppressieve behandeling nodig is.

14. Patiënten met intolerantie voor of die een ernstige (* graad 3) allergische of anafylactische reactie hebben gehad tegen antilichamen of geïnfundeerde therapeutische eiwitten, of patiënten die een ernstige allergische of anafylactische reactie hebben gehad tegen een van de stoffen in de onderzoeksproducten (waaronder hulpstoffen).

15. Patiënten met een eerdere voorgeschiedenis van behandeling met anthracyclines en die risico lopen op hartfalen (New York Heart Association [NYHA] klasse II of hoger).

16. Een van de volgende aandoeningen, op dit moment of in de afgelopen 6 maanden: myocardinfarct, congenitaal lang QT-syndroom, torsade de pointes, aritmie (waaronder ventriculaire tachycardie en ventriculaire fibrillatie) en linker anterior hemiblok (bifasciculair blok), instabiele angina, coronaire/perifere bypassoperatie, symptomatisch congestief hartfalen (CHF) New York Heart Association klasse III of IV), cerebrovasculair voorval, transiënte ischemische aanval (TIA) of symptomatische longembolie of andere klinisch significante episode van trombo-embolische ziekte*. Bestaande hartritmestoornissen van NCI CTCAE graad * 2, atriumfibrilleren van elke graad, of QTcF-interval >470 msec bij de screening (behalve in gevallen van rechter bundeltakblok, deze gevallen moeten met de medische monitor van de sponsor worden besproken). *Gevalen moeten in detail met de medische monitor van de sponsor worden besproken om geschiktheid te beoordelen. Anticoagulatie (enkel heparine, geen vitamine K-antagonisten of factor Xa-remmers) is toegestaan indien geïndiceerd.

17. Deelname aan andere interventionele onderzoeken binnen 28 dagen voorafgaand aan de start van het huidige onderzoek en/of tijdens deelname aan het onderzoek. Vóór het meedoen aan onderzoek B0601002, moeten er ten minste 28 dagen zijn verstreken sinds de laatste toediening van een systemische onderzoeksbehandeling. Deelnemen aan langetermijnfollow-up is toegestaan indien er geen procedures worden uitgevoerd die de interpretatie van de onderzoeksresultaten kunnen verstoren.

18. Zwangere vrouwelijke patiënten; vrouwelijke patiënten die borstvoeding geven (waaronder patiënten die hun zuigelingen spenen).

19. Patiënten die 0,01 mg/kg PF 04518600 zullen ontvangen mogen niet < 50 kg zwaar zijn.

20. Een andere ernstig acute of chronisch medische of psychiatrische aandoening (binnen het afgelopen jaar) of actieve suïcidale ideatie of gedrag, of afwijkende laboratoriumwaarde die een verhoogd risico inhoudt met betrekking tot deelname aan het onderzoek of toediening van het onderzoeksgeneesmiddel of die de interpretatie van de onderzoeksresultaten kan bemoeilijken en die de patiënt, volgens de onderzoeker of medische monitor van de sponsor, ongeschikt zouden maken voor deelname aan dit onderzoek.

21. Patiënten die deel uitmaken van het personeel van het onderzoekscentrum dat rechtstreeks bij de uitvoering van het onderzoek is betrokken of hun familieleden, personeelsleden van het onderzoekscentrum die anderszins onder supervisie staan van de onderzoeker, of patiënten die medewerkers zijn van Pfizer en rechtstreeks bij de uitvoering van het onderzoek zijn betrokken.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blindering: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Zal niet starten

Aantal proefpersonen: 50

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: utomilumab

Generieke naam: NA

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 12-03-2015

Soort: Eerste indiening

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 28-07-2015

Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	26-04-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	12-05-2016
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:	12-04-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	13-04-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	11-10-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-10-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-01-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-02-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-09-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-09-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-10-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-10-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-11-2018
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-03-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-04-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-10-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-10-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-03-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-04-2020
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	ID
EudraCT	EUCTR2014-004107-75-NL
CCMO	NL51911.031.15
Ander register	www.clinicaltrials.gov: NCT02315066