

Een open-label fase 1b/2-onderzoek in meerdere centra van een nieuwe FGFR3-remmer (B-701) in combinatie met pembrolizumab bij proefpersonen met lokaal gevorderd of gemetastaseerd urotheelcarcinoom die progressie tonen na chemotherapie op basis van platina of die niet in aanmerking komen voor cisplatin-bevattende chemotherapie.

Gepubliceerd: 26-09-2017 Laatste bijgewerkt: 12-04-2024

7. Fase 1bHoofddoel:1. Vaststellen van de initiële veiligheid en vaststellen van een aanbevolen fase 2-dosis (RP2D) van vofatamab in combinatie met pembrolizumabFase 2Primaire doelen:1. De veiligheid en verdraagbaarheid van vofatamab plus...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON48991

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

FIERCE-22

Aandoening

- Nier- en urinewegneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

Blaas kanker, overgangscelcarcinoom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Rainier Therapeutics, Inc.

Overige ondersteuning: BioClin Therapeutics;Inc.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: B-107, FGFR3 blokker, Pembrolizumab, urotheelcarcinoom

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

Eindpunt Fase 1b:

* DLT's binnen de observatieperiode van 35 dagen.

Eindpunten Fase 2:

Primaire eindpunten:

* Bepaal de relatie tussen het niveau van FGFR3-receptor-expressie en de expressie van markers

van FGFR3-route-inhibitie zoals gemeten door genexpressieprofilering (met behulp van een techniek zoals het geheel transcriptoom RNAseq) of immunohistochemie op biopsieën die vóór en na vofatamab zijn genomen.

* Veiligheid en tolerantie beoordeeld aan de hand van samenvattingenmetingen van AE's, lichamelijk onderzoekbevindingen,

laboratoriumtestresultaten en vitale tekenen in de tijd.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten:

* Eindpunten voor werkzaamheid:

o * ORR gedefinieerd als het percentage proefpersonen met een meetbare ziekte

bij aanvang van de studie en wie de beste bereikte

reactie van een volledige respons (CR) of een gedeeltelijke respons (PR) (zoals

beoordeeld door de onderzoeker met behulp van de criteria van RECIST v1.1)

o PFS gedefinieerd als de tijd vanaf een eerste onderzoeks behandelingsdosis

tot het eerste voorkomen van ziekteprogressie (per RECIST v1.1) of overlijden

ongeacht de oorzaak, afhankelijk van wat zich het eerst voordoet.

o OS gedefinieerd als de tijd vanaf de eerste toediening van het

studiegeneesmiddel tot de dood ongeacht de oorzaak.

Patiënt Gerapporteerde resultaten

* Evalueer de verandering in de tijd in de door de betrokkene gemeten kwaliteit

van leven, gemeten door de Europeaan

Organisatie voor onderzoek en behandeling Quality of Life Questionnaire (EORTC

QLQ-C30)

Verkennde eindpunten

* De PK van vofatamab zoals geëvalueerd met behulp van een enzymgekoppelde

immunosorbenttest (ELISA).

* De immunogeniciteit van vofatamab zoals gemeten door

anti-vofatmab-antilichaamtiter op verschillende tijdstippen gedurende de gehele periode de studie.

Eindpunten van Biomarker:

o Verandering in expressie van markers geassocieerd met tumorsubtype, immuuncelinfiltreet, en ontstekingsreactie, zoals geïdentificeerd door genexpressieprofieling (met behulp van een techniek zoals geheel transcriptoom RNAseq), immunohistochemie, ELISA, flowcytometrie en / of sequencing van T-cellen receptoren (TCR's).

o Karakterisering van cytokineniveaus en circulerende immuuncellen met behulp van een ELISA, flowcytometrie, of andere geschikte technieken.

* Genetische karakterisering van FGFR3, andere kanker-gerelateerde genen, TCR's en mutationele last door een techniek zoals next generation sequencing (NGS); en immunohistochemie en / of RNA analyses voor FGFR3, kanker-gerelateerde genen, PD-L1 en markers van immuuncelleninfiltratie uitgevoerd op archiefmonsters, met onderzoek geassocieerde biopsieën en bloedmonsters.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Tot nu toe zijn er verschillende door de FDA goedgekeurde tweedelijns therapieën voor de behandeling van blaaskanker beschikbaar, waaronder immuuncontrolepersonen zoals atezolizumab, avelumab, durvalumab, nivolumab en pembrolizumab. Hoewel immuuncontrolepersonen (CPI's) zeer effectief zijn in een kleine subgroep van patiënten, heeft de meerderheid van de patiënten een ziekte die vordert tijdens het ontvangen van CPI-therapie. Een aanzienlijke onvervulde

medische behoefte bestaat voor patiënten met recidiverend of ongevoelig urotheelcelcarcinoom (UCC) die de eerste of tweede lijns therapie hebben gefaald.

De remming van de geprogrammeerde celdoodproteïne (PD-1) -route door CPI's berust op een immuunreactie van de gastheer tegen tumorcellen op werkzaamheid. Als gevolg suggereren opkomende klinische en niet-klinische gegevens dat tumoren met een niet-ontstoken fenotype minder waarschijnlijk reageren op immuun-CPI-therapie. Onderzoek heeft aangetoond dat mutaties in fibroblastgroeifactorreceptor 3 (FGFR3) en FGFR3-expressie geassocieerd zijn met het fenotype van niet-ontstoken blaaskanker (Sweis 2015). Verder is gemeld dat luminale type I blaaskankers, die de hoogste expressie van FGFR3 hebben vergeleken met subtypen van blaaskanker, de slechtste respons hebben op CPI-behandeling (Rosenberg 2016).

Vofatamab is een nieuw, volledig humaan monoklonaal antilichaam dat specifiek is voor FGFR3 en dat wordt ontwikkeld om op FGFR3-positieve tumoren te richten. Niet-klinische studies hebben ook aangetoond dat Vofatamab FGFR3-gemedieerde celproliferatie onderdrukt en sterke antitumoractiviteit uitoefent in muisxenotransplantatiemodellen van blaaskanker. Klinische gegevens tonen aan dat de meerderheid van de patiënten met UCC FGFR3 tot expressie brengt op het oppervlak van de tumorcel (Cancer Genome Atlas Research Network 2014; Carneiro 2015).

Deze studie evalueert de veiligheid, verdraagbaarheid en werkzaamheid van het combineren van Vofatamab met pembrolizumab. Het is ontworpen om te beoordelen of blokkade van de FGFR3-route met een zeer selectief monoklonaal antilichaam, Vofatamab, de werkzaamheid van pembrolizumab verbetert en of de respons op de combinatie wordt versterkt in een bepaalde subklasse van de ziekte. Daarnaast zal het de impact van de combinatie op de micro-omgeving van de tumorcel onderzoeken.

Doel van het onderzoek

7. Fase 1b

Hoofddoel:

1. Vaststellen van de initiële veiligheid en vaststellen van een aanbevolen fase 2-dosis (RP2D) van vofatamab in combinatie met pembrolizumab

Fase 2

Primaire doelen:

1. De veiligheid en verdraagbaarheid van vofatamab plus pembrolizumab evalueren bij patiënten met UCC
2. Om de werkzaamheid van vofatamab in combinatie met pembrolizumab te evalueren bij de behandeling van personen met UCC zoals gemeten met objectieve responsratio (ORR) volgens Respons Evaluatie Criteria in Solid Tumors versie 1.1 (RECIST 1.1)

Secundaire doelstellingen:

3. Om de verandering in expressie van markers geassocieerd met tumorsubtype,

immuuncelinfiltreet en immuunrespons te evalueren wanneer vofatamab alleen wordt toegediend tijdens de 14-daagse inlooperperiode

4. Om de werkzaamheid van vofatamab in combinatie met pembrolizumab te evalueren bij de behandeling van patiënten met UCC zoals gemeten op basis van de duur van de objectieve respons (DOR), progressievrije overleving (PFS) en ziektebestrijdingssnelheid (DCR) en totale overleving (OS) door RECIST 1.1

5. Om de impact van FGFR3 status bij inschrijving [wildtype (WT), mutatie en / of fusie (MF)] op de veiligheid en werkzaamheid na één cyclus van vofatamab alleen, gevolgd door vofatamab in combinatie met pembrolizumab in vakken met geavanceerde UCC

6. Evaluatie van de verandering in de door de patiënt gerapporteerde uitkomst (PRO) -kwaliteit van levensmetingen in de loop van de tijd door de Europese organisatie voor onderzoek en de behandeling van de kwaliteit van de levensvragenlijst (EORTC QLQ-C30)

Verkennde doelstellingen

7. De farmacokinetiek (PK) van vofatamab evalueren bij personen met UCC

8. Om de immunogeniciteit van vofatamab te bepalen bij personen met UCC

9. Bepalen of andere moleculaire markers de respons op de behandeling voorspellen

Onderzoeksopzet

Studieontwerp en methodologie:

Dit is een fase 1b / 2 multi-center, open-label onderzoek om de veiligheid, verdraagbaarheid en werkzaamheid van vofatamab plus pembrolizumab te bepalen bij de behandeling van patiënten met lokaal gevorderd of gemetastaseerd UCC, die progressie hebben geboekt na platina-gebaseerde chemotherapie of die niet in aanmerking komen voor cisplatin-bevattende chemotherapie en die geen eerdere immuuncontroleperser of FGFR-remmer-gerichte therapie hebben ontvangen. De studie bestaat uit 2 delen: een fase 1b inlooperfase waarin 6 tot 18 proefpersonen worden opgenomen en een fase 2-expansiefase waarin maximaal 74 proefpersonen worden opgenomen.

Voorafgaand aan de studie-inschrijving moet de beschikbaarheid van een archieftumor voor alle deelnemers worden aangevraagd en bevestigd. Een bloedmonster wordt mogelijk gebruikt ter bepaling van de FGFR3 genetische status. Als er geen archiefbioptie beschikbaar is, kan tijdens de screening een diagnostische biopsie vóór de behandeling binnen 56 dagen na de eerste onderzoeksbehandeling worden uitgevoerd om aan deze vereiste te voldoen; deze toelating is alleen van toepassing op proefpersonen in fase 1b en fase 2 wanneer het WT-cohort open staat voor inschrijving. Deze biopsie kan ook worden gebruikt in plaats van het eerste biomarkerbiopsiemonster (als er voldoende materiaal aanwezig is) voor patiënten in fase 1b en de eerste 26 proefpersonen in elk van de fase 2 WT- en MF-cohorten. Biopsieën kunnen niet worden verkregen uit de longen, botten of hersenen om te voldoen aan andere door onderzoek vereiste biopsieën.

Fase 1b

Bij ingeschreven patiënten in fase 1b wordt een biomarkertumorbiopsie genomen voorafgaand aan cyclus 0 (lead-in cyclus)

- Binnen 7 dagen vóór indien een archiefvoorbeeld beschikbaar is voor screening
- Als er geen archiefmonster beschikbaar is, moet binnen de screeningstermijn van 28 dagen een biopsie worden verkregen. Als het monster voldoende is, kan het worden vervangen door de initiële (voorbehandeling) biomerker-biopsie Cycle 0. Na deze eerste biomarker-tumorbiopsie worden de proefpersonen behandeld in cyclus 0 met een intraveneuze (IV) infusie van alleen vofatamab. De tweede biomarker tumorbiopsie moet binnen 3 dagen na de infusie met cyclus 1 dag 1 van vofatamab plus pembrolizumab worden verkregen. Als de biopsie plaatsvindt op cyclus 1 dag 1, moet deze vóór het begin van de infusie van vofatamab en pembrolizumab worden verkregen.

Het eerste cohort van 6 personen zal worden behandeld met vofatamab 25 mg / kg IV monotherapie als een cyclus van 2 weken (cyclus 0) en vofatamab 25 mg / kg IV in combinatie met pembrolizumab als een cyclus van 3 weken (cyclus 1).

Patiënten zullen worden gevolgd gedurende ten minste een 35-dagen dosis-limiterende toxiciteit (DLT) -venster van de eerste dosis vofatmab (14 dagen monotherapie met vofatamab en 21 dagen combinatietherapie). Als * 1 proef een DLT (een graad 3 of hoger AE toegeschreven aan vofatamab en / of pembrolizumab) ervaart, wordt 25 mg / kg tot RP2D verklaard. Als twee of meer proefpersonen een DLT ervaren, wordt de dosis vofatamab gedescaleerd zoals aangegeven in de onderstaande tabel (voor de tabel verwijs ik u graag naar de protocol synopsis).

Op cyclus 1 dag 1, zullen patiënten een behandeling krijgen van vofatmab (25 mg / kg [of de RP2D indien verschillend van 25 mg / kg]) plus pembrolizumab (200 mg) eenmaal per 3 weken (Q3W) tot progressie van de ziekte, overlijden, beslissing om de behandeling te staken, discretie van de onderzoeker of stopzetting van het onderzoek. Onderwerpen die geen door DLT bepaald onderzoek ervaren, maar het 35-dagen observatievenster niet voltooien, kunnen worden vervangen.

Fase 2

Fase 2 geopend 4 april 2018 na beoordeling van de totale ongewenste gebeurtenis (AE) en ernstige bijwerking (SAE) door het vofatamab-programma Safety Steering Committee (SSC) na de 35-daagse DLT-observatieperiode bij de Fase 1b-proefpersonen. De dosis van vofatamab geselecteerd was dosisniveau 0 (25 mg / kg elke 3 weken gegeven) voor de RP2D aangezien geen proefpersonen voldoen aan de DLT-definitie van een Graad 3 of hogere AE toegekend aan vofatmab en / of pembrolizumab.

Onderwerpen worden toegewezen aan een van de twee cohorten volgens de baseline FGFR3-status van 1) WT of 2) MF. Als het monster om de MF-status te beoordelen niet-informatief is, worden alle proefpersonen die de behandeling hebben gestart, toegewezen aan het WT-cohort voor analysedoeleinden. Nadat het WT-cohort volledig is geregistreerd, moet de MF-status worden bevestigd voordat

de behandeling wordt gestart.

Bij de eerste 26 proefpersonen in elk fase-2-cohort wordt een biomarkertumorbiopsie genomen binnen 14 dagen vóór cyclus 0 (lead-in-cyclus). Als de patiënt binnen 56 dagen na inschrijving in het onderzoek een diagnostische tumorbiopsieprocedure heeft ondergaan en het biopsie voldoende materiaal heeft, kan dit monster worden gebruikt in plaats van het eerste biomarkerbiopsiemonster. Na deze eerste biopsie worden de proefpersonen behandeld in cyclus 0 met een IV-infusie van alleen vofatamab (zonder pembrolizumab). Een tweede tumorbiopsie wordt 14 dagen na cyclus 0 dag 1 van vofatamab verkregen. De tweede tumorbiopsie moet altijd binnen 3 dagen na infusie met Cycle 1 Day 1 van vofatamab plus pembrolizumab plaatsvinden. Ziektestagering zal plaatsvinden na cyclus 1 voor biomarkercorrelatie maar zal niet worden gebruikt voor de evaluatie van RECIST.

Op cyclus 1 dag 1 zullen patiënten een gecombineerde behandeling krijgen van vofatamab (25 mg / kg) plus pembrolizumab (200 mg) Q3W. Proefpersonen zullen vofatamab plus pembrolizumab blijven ontvangen tot progressie van de ziekte, overlijden, beslissing om de behandeling te staken, discretie van de onderzoeker of stopzetting van het onderzoek.

Als het fase 2 onderzoek verder gaat dan de eerste 26 proefpersonen per cohort, worden de Cycle 0 en basislijnbiopsie optioneel. Patiënten die niet kiezen om deel te nemen aan de biomarker-tumorbiopsie-studie, zullen de behandeling met cyclus 1 dag 1 starten. Alle evaluaties na de behandeling die nodig zijn voor monotherapie met vofatamab zijn voor deze patiënten niet vereist, inclusief tumorscans.

Fase 1b en fase 2:

Patiënten kunnen de vofatamab- en / of pembrolizumab-behandeling voortzetten na voortschrijden van de radiologische ziekte na bespreking met de medische monitor en op basis van klinisch oordeel van de onderzoeker dat de proefpersoon klinisch voordeel ervaart.

Personen die de vofatamab stopzetten, kunnen doorgaan met onderzoek en pembrolizumab krijgen alleen tot de progressie van de ziekte, de dood, het intrekken van de toestemming van de patiënt, de discretie van de onderzoeker of de stopzetting van de studie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Vofatamab wordt geleverd als een steriel gelyofiliseerd poeder in 20 ml flacons voor eenmalig gebruik. Vofatamab wordt gereconstitueerd met steriel water voor injectie, en het geneesmiddelenproduct wordt toegediend met een eindconcentratie van > 3 mg/ml. Het doseringsschema voor het onderzoeksgeneesmiddel is als volgt: > Proefpersonen krijgen één IV-infusie van vofatamab (25 mg/kg) monotherapie gedurende 90 (± 15) minuten. > Als fase 2 van het onderzoek verder gaat dan de eerste 26 proefpersonen per cohort, worden cyclus 0 en basislijnbiopsie optioneel en moeten patiënten kiezen voor cyclus 0 en verwante biopsieën. Alle proefpersonen die zich niet aanmelden, starten de behandeling met cyclus 1 dag 1. > De proefpersonen beginnen de combinatietherapie met vofatamab plus pembrolizumab op ongeveer dag 15 (d.w.z. cyclus 1 dag 1). Patiënten krijgen pembrolizumab

(200 mg) door middel van een IV-infusie gedurende 30 (-5 / + 10) minuten gevolgd door vofatamab (25 mg / kg) door een IV-infusie gedurende 90 ($\pm$ 15) minuten. Als Cycle 0 (indien van toepassing) en Cycle 1 vofatamab-infusies goed worden verdragen, kunnen volgende doses vofatamab worden toegediend gedurende 30 ($\pm$ 10) minuten, gevolgd door een observatieperiode van 30 minuten. De vofatamab-infusie begint ongeveer 30 minuten na voltooiing van de infusie met pembrolizumab. Daarna zal combinatie vofatamab plus behandeling met pembrolizumab Q3W worden toegediend (dag 1 van elke cyclus $\pm$ 7 dagen) tot ziekteprogressie, overlijden, beslissing om de behandeling te staken, onderzoekervrijheid of beëindiging van het onderzoek.

Inschatting van belasting en risico

Vofatamab

Vofatamab is alleen getest en in combinatie met docetaxel (een chemotherapie), en ook in combinatie met pembrolizumab. Vofatamab werd over het algemeen goed verdragen in klinische onderzoeken.

De meest voorkomende bijwerkingen gezien bij meer dan 30% van de deelnemers die werden behandeld met vofatamab zijn:

- * Vermoeidheid
- * Diarree

De meest voorkomende bijwerkingen gezien bij 10 * 30% van de deelnemers aan het onderzoek die behandeld werden met vofatamab zijn:

- * Misselijkheid
- * Koorts
- * Anemie (afname van het aantal rode bloedcellen in uw lichaam)
- * Verminderde eetlust
- * Braken
- * Verstopping
- * Rugpijn
- * Dyspneu (kortademigheid)

Zeldzame (2%) ernstige bijwerkingen van de behandeling met vofatamab:

een bloedstollingsstoornis die uitgezaaide intravasculaire stolling (disseminated intravascular coagulation, DIC) heet. Dit is een aandoening waarbij er zich bloedstolsels vormen in kleine bloedvaten in het hele lichaam, met een ernstig bloedingsprobleem, orgaanschade en zelfs overlijden als mogelijk gevolg.

Minder bloedplaatjes, met bloedingsproblemen als mogelijk gevolg is waargenomen in combinatie met docetaxel.

Interne bloeding, die leidt tot belangrijk bloedverlies (ernstige hemorragie), met overlijden als mogelijk gevolg. Voorbeelden van bijwerkingen van interne bloeding zijn intracraniele hemorragie (bloeding in de hersenen); hemoptyse (bloed ophoesten); bloeding in de maag of darmen die eruit kan zien als koffiedik of zwarte, kleverige ontlasting; rectale bloeding en bloedende aambeien.

Er zijn infuusreacties gemeld bij gebruik van vofatamab alleen of in combinatie met chemotherapie. De meeste van deze infuusreacties waren mild, maar ernstige allergische reacties werden waargenomen. Allergische reacties kunnen licht (zoals huiduitslag of netelroos) tot ernstig (zoals ademhalingsmoeilijkheden of shock) zijn. Een ernstige allergische reactie dient onmiddellijk medisch behandeld te worden en zou kunnen leiden tot permanente invaliditeit of overlijden.

Er bestaat een kleine kans dat uw immuunsysteem speciale antilichamen tegen vofatamab ontwikkelt. Als u deze speciale antilichamen ontwikkelt, kan dit van invloed zijn op het vermogen van uw lichaam om te reageren op soortgelijke gemaakte geneesmiddelen met antilichamen.

Vofatamib kan bijwerkingen veroorzaken tijdens de toediening of meteen daarna. Deze bijwerkingen heten infuusgerelateerde reacties. Deze reacties kunnen symptomen als koorts, koude rillingen, huiduitslag, misselijkheid, braken, hoofdpijn, verkoudheidachtige symptomen, moeite met ademen of kortademigheid inhouden. Als u deze symptomen krijgt, kan uw onderzoeksarts het infuus vertragen, onderbreken of zelfs stopzetten. Uw onderzoeksarts kan u ook enkele geneesmiddelen geven om deze symptomen te behandelen.

Pembrolizumab

Als u een van de volgende aandoeningen opmerkt, dient u uw arts meteen te bellen of te bezoeken:

- * ontsteking van de longen, die zich kan uiten als kortademigheid, pijn op de borst of hoesten
- * ontsteking van de darmen, die zich kan uiten als diarree of vaker ontlasting hebben dan gewoonlijk, zwarte, teerachtige, kleverige ontlasting of ontlasting met bloed of slijm, hevige pijn of pijnlijke punten in de maag, misselijkheid, braken
- * ontsteking van de lever, die zich kan uiten als misselijkheid of braken, minder honger hebben, pijn aan de rechterkant van de maag, geel worden van de huid of het oogwit, donkere urine of sneller een bloeding of blauwe plek krijgen
- * ontsteking van de nieren, die zich kan uiten als veranderingen in de hoeveelheid of kleur van uw urine
- * ontsteking van hormoonklieren (met name de schildklier, hypofyse en bijniere(n)), die zich kan uiten als snelle hartslag, gewichtsverlies, meer zweten, gewichtstoename, haaruitval, het koud hebben, constipatie (verstopping), diepere stem, spierpijn, duizeligheid of flauwvallen, hoofdpijn die niet verdwijnt of ongewone hoofdpijn
- * diabetes type 1, die zich kan uiten als meer honger of dorst hebben dan gewoonlijk, vaker moeten plassen of gewichtsverlies
- * ontsteking van de ogen, die zich kan uiten als veranderingen in het gezichtsvermogen
- * ontsteking van de spieren, die zich kan uiten als spierpijn of -zwakte
- * ontsteking van de alveesklier, die zich kan uiten als buikpijn, misselijkheid en braken

- * ontsteking van de huid, die zich kan uiten als uitslag
- * reacties op het infuus, die zich kunnen uiten als kortademigheid, jeuk of uitslag, duizeligheid of koorts

Uw arts kan de volgende dosis pembrolizumab uitstellen of uw behandeling met pembrolizumab stopzetten.

De meest voorkomende bijwerkingen van pembrolizumab zijn:

- * Vermoeidheid
- * Verminderde eetlust
- * Misselijkheid
- * Urineweginfectie
- * Pyrexie (koorts)
- * Constipatie

Minder frequente bijwerkingen van Pembrolizumab zijn (2 tot 5% van de patiënten):

- * Ontsteking van de darmen
- * Veranderingen in leverfunctiewaarden in het bloed
- * Pigmentatieverlies in de huid
- * Droge mond
- * Gewichtsverlies
- * Schildklierafwijking
- * Veranderingen in bloedwaarden
- * Lage concentratie fosfaten, magnesium en kalium in het bloed
- * Hoge concentratie urinezuur in het bloed
- * Longontsteking
- * Hoesten
- * Duizeligheid
- * Hoofdpijn
- * Lage concentratie witte bloedcellen in het bloed, wat kan leiden tot hoger risico op koorts en infecties
- * Rillingen
- * Spierpijn, spierzwakte, stijfheid, krampen of verlamming
- * Pijn in armen en benen
- * Tintelen, brandend gevoel of gevoelloosheid in handen en voeten
- * Kortademigheid
- * Verandering in smaak
- * Blozen
- * Hoge of lage bloeddruk
- * Allergische reactie op het infuus
- * Gevoeligheid van de huid voor zonlicht. Bedek uw huid tegen zonlicht.
- * Obstipatie
- * Moeite met slikken
- * Maagzuur
- * Lage concentratie bloedplaatjes in het bloed (wat kan leiden tot een verhoogd risico op bloedingen)

Zeer zeldzame maar mogelijk ernstige bijwerkingen van Pembrolizumab zijn (minder dan 2% van de patiënten):

- * Laag zuurstofgehalte in het bloed
- * Acuut longfalen
- * Vochtophoping rondom de longen
- * Appendicitis
- * Verhoging van ontstekingseiwitten in het bloed (zoals lipase)
- * Veranderingen in de bijnier
- * Ontsteking van de hypofyse
- * Verminderd zicht of beperkt zicht, ontsteking van het oog of bloeding in het oog
- * Leverontsteking
- * Nierfalen
- * Verandering in productie van bloedcellen
- * Ontsteking van de mond en ontsteking van de wand van het spijsverteringsstelsel
- * Zwelling van het gezicht, de armen en benen
- * Ontsteking van de alvleesklier
- * Auto-immuunziekte, waaronder het syndroom van Guillain-Barré (samen met verslechterende spierzwakte of spierverlamming)
- * Druk op de borst
- * Hartkloppingen
- * Ontsteking van het hart of het hartzakje (pericard)
- * Vochtophoping rondom het hart
- * Hoog bloedsuiker
- * Uitdroging
- * Infecties, zoals sepsis, long- of huidinfecties
- * Darm- en maagklachten
- * Verwarring
- * Ontsteking van de oogzenuw of zwelling van de blinde vlek
- * Ontsteking of verlamming van het hersenvlies
- * Reactie op de behandeling met huiduitslag, veranderingen in bloedwaarden, vergrote lymfeknopen, nier-, lever en longbeperking, ook bekend als DRESS-syndroom (reactie op geneesmiddel met eosinofilie en systemische symptomen).
- * Myasthenia Gravis; dit is een ziekte van het zenuwstelsel die kan leiden tot spierzwakte van het oog en gezicht en tot de spieren die worden gebruikt voor ademhaling en slikken. Er is een geval van Myasthenia Gravis bekend bij een patiënt die een combinatie van pembrolizumab en ipilimumab gebruikte. Deze patiënt is overleden. Dit wordt toegeschreven aan myasthenia gravis en een ernstige ontsteking (sepsis).
- * Ontsteking van de hersenen dat verandering in de hersenfunctie (encefalitis) veroorzaakt. Dit is mogelijk levensbedreigend en kan fataal zijn.
- * Toxische epidermale necrolysis; een potentiële levensbedreigende ziekte die wordt gekenmerkt door het vormen van blaasjes op, of het loslaten van de bovenste huidlaag, dit lijkt op ernstige verbranding. Het is opgetreden bij patiënten die werden behandeld met pembrolizumab.

Longontsteking: Het is mogelijk dat Pembrolizumab een ontsteking veroorzaakt aan het longweefsel. Deze bijwerking is met een lage frequentie gemeld bij patiënten die werden behandeld met pembrolizumab. Hoewel sommige patiënten die veranderingen toonden op de röntgenfoto's of CT-scans, de symptomen niet hadden, ontwikkelden andere patiënten milde tot ernstige symptomen. In zeldzame gevallen was hun longontsteking fataal. Tekenen en symptomen voor longontsteking zijn onder andere: moeite met ademen, pijn of ongemak bij ademen, pijn op de borst, hoesten, kortademigheid, versnelde ademhaling, koorts, laag zuurstofgehalte in het bloed of vermoeidheid.

Risico's van bloedafname

Bloedafname kan pijn veroorzaken op de plaats van de naaldenprik en er bestaat een klein risico op kneuzing en/of infectie op de plaats van de naaldenprik. Sommige mensen worden duizelig, krijgen last van hun maag of vallen flauw wanneer er bloed bij hen wordt afgenomen.

Computertomografie (CT) en magnetische resonantiebeeldvorming (MRI)

Tijdens een CT-scan wordt u blootgesteld aan een lage dosis ioniserende straling; tijdens een MRI-scan wordt u blootgesteld aan een magnetisch veld. In dit onderzoek wordt om de 9 weken beeldvorming uitgevoerd en er kunnen extra scans plaatsvinden als uw onderzoeksarts denkt dat ze noodzakelijk/nodig zijn. Gezien uw kanker zou u waarschijnlijk ook CT-scans en MRI-scans krijgen om uw kanker te monitoren als u niet aan dit onderzoek zou deelnemen, want uw arts zou uw kanker in de gaten moeten houden. Daarom zou uw deelname aan dit onderzoek uw blootstelling aan straling van deze CT- of MRI-scans waarschijnlijk niet verhogen.

U kunt een opgesloten gevoel hebben wanneer u in de MRI-scanner ligt. Patiënten met metalen implantaten op welke plaats dan ook krijgen geen MRI. Tatoeages kunnen complicaties als zwelling of verbranding op de gebieden met tatoeages veroorzaken tijdens de MRI. De contrastvloeistof die in uw lichaam wordt gespoten kan een metaalachtige smaak in uw mond veroorzaken, warm aanvoelen en kan in zeldzame gevallen misselijkheid en braken en/of een ernstige allergische reactie veroorzaken die kan leiden tot de dood. Ook kan de contrastvloeistof voor de MRI nierletsel of nierfalen veroorzaken. Dit risico is het grootst bij patiënten met chronische nierziekte, diabetes mellitus en hoge bloeddruk of bij sommige oudere mensen. U moet veel drinken om te zorgen dat de kleurstof uit uw lichaam spoelt.

De orale contraststof voor CT-scans kan bijwerkingen zoals misselijkheid, constipatie, diarree en een opgeblazen gevoel in de buik veroorzaken. Er kunnen pijn, kneuzing, roodheid, zwelling en/of infectie optreden op de plaats waar de naald wordt ingebracht om de contraststof via uw ader toe te dienen. U kunt een allergische reactie op de contraststof krijgen die kan leiden tot uitslag, netelroos, kortademigheid, piepende ademhaling en jeuk, en die er in zeldzame gevallen toe kan leiden dat uw hart ophoudt met kloppen (*hartstilstand*). Als u ooit zo'n reactie op contraststof heeft gehad, zeg het dan tegen uw

onderzoeksarts. U kunt zich ongemakkelijk voelen tijdens de testen omdat u tijdens het maken van de beelden niet mag bewegen, en u kunt claustrofobie (angst in kleine ruimtes) ervaren.

Elektrocardiogram (ecg)

Er kan licht ongemak optreden, zoals bij het verwijderen van een pleister, wanneer de elektroden verwijderd worden. In zeldzame gevallen kan een reactie op de plakkers van de elektroden roodheid of zwelling veroorzaken op de plaats waar de plakkers zaten.

Risico*s van een biopsie

Uw onderzoeksarts zal u informeren over de risico*s van de biopsie, omdat de mate van risico afhankelijk is van de plaats(en) van uw tumor(en) in uw lichaam en het soort procedure dat wordt uitgevoerd. Een biopsie ondergaan kan in het algemeen leiden tot pijn, zwelling, bloedingen en/of een infectie op de plek waar de biopsienaald de huid binnendringt.

Voortplantingsrisico*s

De effecten van vofatamab en pembrolizumab op een zich ontwikkelende baby zijn onbekend.

Contactpersonen

Publiek

Rainier Therapeutics, Inc.

1040 Davis Street Ste. 202
San Leandro CA 94577
US

Wetenschappelijk

Rainier Therapeutics, Inc.

1040 Davis Street Ste. 202
San Leandro CA 94577
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)

1. Lokaal gevorderd (op TNM-stadiëring: T4b of gelijk welke N, of gelijk welke T en N2-3) of gemetastaseerd overgangsepitheelcelcarcinoom, waaronder de urineblaas, urinebuis, urineleider, en/of het nierbekken. De diagnose moet histologisch of cytologisch zijn bevestigd.

Voor personen in het fase 2 MF-cohort moeten tumoren ten minste één van de volgende FGFR3-mutaties hebben: R248C, S249C, G370 / 2C, S371 / 3C, Y373 / 5C, G380 / 82R, F384 / 6L, K650 / 2X (X = E, T of M) of FGFR3- TACC3-fusie, zoals blijkt uit tests die zijn uitgevoerd door een CAP of een door CLIA gecertificeerd laboratorium (of een equivalent buiten de VS) op monsters die zijn verkregen op of na het tijdstip waarop te hebben gevonden dat de proefpersoon spierinvasieve / metastatische ziekte of hoge papillaire niet-spierinvasieve ziekte heeft.

Bij afwezigheid van reeds bestaande genetische testresultaten, kunnen proefpersonen archievormweefsel (verkregen op of na het tijdstip waarop de proefpersoon spierversminderende / metastatische ziekte bleek te hebben) voor genetische testen indienen. Als er geen geschikt weefsel beschikbaar is, kan een bloedmonster worden gebruikt om de genetische status van FGFR3 te bepalen. Volgend op de registratie van het onderwerp, zullen bloedmonsters die worden gebruikt om de FGFR3-status te bepalen, of eerdere testresultaten die niet door Stichting Medicine werden geleverd, worden geverifieerd met behulp van archiefweefsel of het eerste biomarker-tumorbiopsiemonster.

2. Hebben progressie tijdens of na platina-bevattende chemotherapie in metastatische setting of binnen 12 maanden na neoadjuvante of adjuvante behandeling met platina-bevattende chemotherapie.

OF

Hebben een PD-L1 positieve tumor (per label) ten tijde van metastatische ziekte, en komen niet in aanmerking voor cisplatin-bevattende chemotherapie gedefinieerd als een van de volgende criteria:

- Kreatinineklaring <60 mL/min (GFR bij directe meting, gebruikmakend van de Cockcroft-Gault vergelijking)
- Groter dan of gelijk aan graad 2 gehoorverlies

- Groter dan of gelijk aan graad 2 perifere neuropathie
- New York Heart Association Klasse III hartfalen
- 3. Beschikken over een archieftumor of zijn bereid om tijdens de screening een diagnostische biopsie te ondergaan.
- 4. Meetbare ziekte hebben volgens de Criteria voor responseevaluatie bij solide tumoren versie 1.1 (RECIST v1.1).
- 5. Mannelijke en vrouwelijke proefpersonen van * 18 jaar.
- 6. Eastern Cooperative Oncology Group prestatiestatus (ECOG PS) van * 1 (zie bijlage 1).
- 7. Bereid zijn om zwangerschap of het verwekken van kinderen te vermijden op basis van onderstaande criteria:
 - a. Vrouwen die niet zwanger kunnen worden (d.w.z. chirurgisch steriel met een hysterectomie en/of bilaterale ovariëctomie OF chemisch steriel OF * 12 maanden zonder menstruatie in afwezigheid van chemotherapie, anti-oestrogenen, of ovariale onderdrukking). Vrouwen die niet zwanger kunnen worden hoeven geen zwangerschapstest te ondergaan.
 - b. Vruchtbare vrouwen die een negatieve zwangerschapstest op serum of urine hebben bij de screening en vóór de eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel en die akkoord gaan met het nemen van de nodige voorzorgsmaatregelen om zwangerschap te vermijden (met ongeveer 99% zekerheid) vanaf de screening tot en met 120 dagen na de laatste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel. Toegestane anticonceptiemethoden die ongeveer 99% effectief zijn in het voorkomen van zwangerschap staan beschreven in bijlage 4, deze moeten aan de proefpersoon worden medegedeeld, en het begrip van de proefpersoon moet worden bevestigd.
 - c. Mannen die akkoord gaan met het nemen van de nodige voorzorgsmaatregelen om het verwekken van kinderen te voorkomen (met ten minste 99% zekerheid) vanaf de screening tot en met 120 dagen na de laatste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel. Toegestane anticonceptiemethoden die ongeveer 99% effectief zijn in het voorkomen van zwangerschap staan beschreven in bijlage 4, deze moeten aan de proefpersoon worden medegedeeld, en het begrip van de proefpersoon moet worden bevestigd.
- 8. De mogelijkheid om een informed consent-formulier (ICF) te begrijpen en ondertekenen en om te voldoen aan alle onderzoeksprocedures
- 9. Heeft adequate hematologische en eindorgaanfunctie, gedefinieerd op basis van de volgende laboratoriumresultaten verkregen binnen 14 dagen vóór de eerste dosis van de onderzoeksbehandeling:
 - d. Absoluut aantal neutrofielen * 1,500/ μ l.
 - e. Aantal bloedplaatjes * 100.000/ μ l.
 - f. Hemoglobine * 9,0 g/dl zonder transfusie.
 - g. Albumine > 2,5 g/dl.
 - h. Aspartaataminotransferase (ASAT), alanine-aminotransferase (ALAT) en alkaline fosfatase (ALP) * 2,5 $\times$ bovengrens van normaal (ULN), met de volgende uitzondering: ALP * 5 $\times$ ULN voor proefpersonen met gedocumenteerde botmetastasen
 - i. Kreatinineklaring * 30 ml/min op basis van de schatting voor glomerulaire filtratiesnelheid volgens Cockcroft-Gault:

$((140 - \text{leeftijd}) \times (\text{gewicht in kg}) \times (0,85 \text{ voor vrouwen})) / (72 \times (\text{serumcreatinine in mg/dl}))$). Opmerking: Creatineklaring $<30 \text{ ml / min}$ kan bevestigende hertesten hebben uitgevoerd met een 24-uurs creatineklaring door Cockcroft-Gault schatting of directe meting
f. Protrombinetijd of internationaal genormaliseerde verhouding (PT/INR) en gedeeltelijke tromboplastinetijd (PTT) moet $\times 1,5 \times \text{ULN}$ zijn.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Deelnemers met een voorgeschiedenis van idiopathische longfibrose, organiserende pneumonie, geneesmiddelgeïnduceerde pneumonitis, idiopathische pneumonitis, of bewijs van actieve pneumonitis op de CT-scan van de borst bij de screening.
2. Voorafgaande therapie met een anti-geprogrammeerde celdood 1 (PD-1) of anti-PD-Ligand 1-agent, of met een middel gericht tegen een andere co-remmende T-celreceptor of FGFR-remmer.
3. Patiënten met auto-immuunziekte of medische aandoeningen waarbij systemische corticosteroïden ($> 10 \text{ mg / dag}$ prednison of het equivalent daarvan) of andere immunosuppressieve medicatie of enige andere vorm van systemische immunosuppressieve therapie nodig waren binnen 7 dagen voorafgaand aan de eerste dosis van de onderzoeksbehandeling. Opmerking: vervangende therapie (bijvoorbeeld fysiologische corticosteroïdenvervangingstherapie voor bijnier- of hypofyse-insufficiëntie, etc.) wordt niet beschouwd als een vorm van systemische behandeling.
4. Eerdere antikankerbehandeling (bijv. biologische of andere gerichte behandeling, chemotherapie of hormonale behandeling) binnen 14 dagen vóór de eerste dosis studie medicatie.
- l. Een uitwassing van minder dan 14 dagen kan toegestaan zijn na overleg met de medische monitor, op voorwaarde dat de proefpersoon is hersteld van alle klinisch relevante toxiciteit (Uitzondering: deelnemers met neuropathie van graad 1 mogen met het onderzoek beginnen).
5. Acute klinische AE*s, met uitzondering van alopecie, van alle eerdere behandelingen moeten zijn verdwenen tot * graad 1 of chronisch gedefinieerd als aanwezig voor meer dan 6 maanden zonder verslechtering en niet groter dan klasse 2
6. Laboratorium AE*s van alle eerdere behandelingen moeten zijn verdwenen tot * graad 1 of tot binnen 10% van baseline vóór de eerste dosis studiemedicatie.
7. Deelnemers die binnen 14 dagen voorafgaand aan de eerste dosis studiemedicatie andere geneesmiddelen of hulpmiddelen voor onderzoek ontvangen of hebben ontvangen.
8. Deelnemers met een diagnose van immunodeficiëntie
9. Primaire maligniteit van het centraal zenuwstelsel (CZS) of metastasen van het CZS.
10. Deelnemers met een voorgeschiedenis van allergische reacties als gevolg van

behandeling met monoklonale antilichamen (of recombinante antilichaam-gerelateerde fusie-eiwitten).

11. Voorgeschiedenis van zware bloeding (vereist een bloedtransfusie van * 2 eenheden) die niet gerelateerd is aan een tumor binnen de afgelopen 12 maanden.

12. Voorgeschiedenis van klinisch significante coagulatie- of bloedplaatjesstoornis in de afgelopen 12 maanden.

13. Deelnemers die onvoldoende hersteld zijn van de toxiciteit en / of complicaties van de interventies voorafgaand aan het starten van de therapie.

14. Onvolledige genezing van wonden van eerdere chirurgie (wonden groter dan 2 cm lang) binnen 28 dagen voorafgaand aan de eerste dosis studiemedicatie.

15. Deelnemers met een actieve, ongecontroleerde infectie waarvoor systemische behandeling nodig is. (bijvoorbeeld IV antibiotica or antifungale therapie)

Opmerking: het gebruik van orale anti-infectieuze middelen voor profylaxe of behandeling van het oplossen van infecties wordt niet als uitsluitingsgrond beschouwd onder deze regel.

16. Deelnemers die een levend vaccin hebben ontvangen binnen 30 dagen van de geplande start van de onderzoeksbehandeling.

Opmerking: seizoensgebonden influenzavaccins met geïnactiveerde griepvaccins zijn toegestaan; Levende verzwakte vaccins, zoals intranasale influenzavaccins (bijv. Flu-Mist®) zijn echter niet toegestaan.

17. Deelnemers met ongecontroleerde bijkomende ziekte waaronder, maar niet beperkt tot, lopende of symptomatisch congestief hartfalen, onstabiele angina pectoris, of een psychiatrische aandoening/sociale omstandigheden die de naleving van de eisen van het onderzoek zou beperken.

18. Deelnemers met een voorgeschiedenis van andere maligniteiten die de naleving van het protocol of interpretatie van de resultaten zouden kunnen beïnvloeden. Personen met een voorgeschiedenis van curatief behandelde basaal- of plaveiselcelcarcinoom van de huid, in situ carcinoom van de cervix en definitief behandelde prostaatkanker die incidenteel tijdens operatie is ontdekt, worden toegelaten. Deelnemers met andere maligniteiten die zijn behandeld met curatieve bedoeling worden ook toegelaten als de maligniteit zonder behandeling * 2 jaar vóór dag 1 van cyclus 0 Dag 1 (voorafgaand aan de eerste dosis van de onderzoeksbehandeling).

19. Zwangere en borstvoeding gevende vrouwen worden van dit onderzoek uitgesloten omdat de risico's van vofatamab en pembrolizumab onbekend zijn.

Omdat er een onbekend maar mogelijk risico op AE*s bestaat bij zuigeling(en) die borstvoeding krijgen, secundair aan de behandeling van de moeder met vofatamab en pembrolizumab, moet de borstvoeding worden stopgezet.

20. Aanwezigheid van positieve testresultaten voor hepatitis B (hepatitis B-oppervlakte-antigeen [HBsAg] en / of totaal hepatitis-B-kernantistof [anti-HBc]), hepatitis C antilichaam (hepatitis-C-virus [HBcAb] -antistotype-serologieonderzoek), humaan immunodeficiëntie virus (HIV1 / 2 antilichaam +), en / of bewijs van actieve tuberculose (geschiedenis en / of radiologische bevindingen).

Opmerking: Proefpersonen die positief zijn voor Hepatitis B-kernantilichaam (HBC Ab) komen alleen in aanmerking als bevestigde polymerasekettingreactie (PCR) negatief is voor het bewijs van hepatitis B-virus (binnen de grenswaarde

van de instelling) en voor onderzoeksdoeleinden zullen de gerapporteerde positieve antilichaamtests worden beschouwd als een fout positief testresultaat.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Zal niet starten

Aantal proefpersonen: 2

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: B-701

Generieke naam: B-701

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: Pembrolizumab

Generieke naam: KEYTRUDA®

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 26-09-2017

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 08-02-2018

Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-02-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-03-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-05-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-06-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-06-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-07-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-08-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-08-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-09-2018

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-12-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-01-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-08-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-08-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

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
Ander register	2017-001292-23
EudraCT	EUCTR2017-001292-23-NL
CCMO	NL63144.041.17