

Een fase Ib-onderzoek om de werkzaamheid en veiligheid te beoordelen van bintrafusp alfa als monotherapie bij uitgezaaide of lokaal gevorderde/niet-reseceerbare urotheliale kanker met ziekteprogressie of opnieuw optreden na behandeling met een platinumbevattend middel

Gepubliceerd: 03-07-2020 Laatste bijgewerkt: 09-04-2024

Primaire doelstelling:- Beoordelen van de antitumoractiviteit volgens RECIST v1.1 bij proefpersonen met uitgezaaide of lokaal gevorderde/niet-reseceerbare urotheliale kanker bij behandeling met bintrafusp alfa. Secundaire doelstellingen: -...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON50165

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

GSK213152

Aandoening

- Nier- en urinewegneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

Blaaskanker, urotheliale kanker

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: GlaxoSmithKline Research & Development Ltd.

Overige ondersteuning: Pharmaceutical Industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Anti-PD-L1, Bintrafusp alfa, TGF- α remmer, Urotheliale kanker

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Bevestigde algehele respons volgens RECIST v1.1, naar het oordeel van de onderzoeker.

Secundaire uitkomstmaten

- Duur van de respons (DOR), progressievrije overleving (PFS), volgens RECIST v1.1, naar het oordeel van de onderzoeker.
- Bevestigde algehele respons, DOR, PFS, volgens RECIST v1.1, naar het oordeel van de onafhankelijke beoordelingscommissie (independent review committee, IRC).
- Algehele overleving.
- Frequentie en ernst van ongewenste voorvallen aan de hand van NCI-CTCAE v5.
- Waargenomen serumconcentratie bintrafusp alfa aan het einde (C_{eo}) en vlak vóór infusies (C_{trough}).
- Aantal en percentage proefpersonen dat antigeenemiddelantilichamen ontwikkelt tegen bintrafusp alfa.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Wereldwijd worden er ieder jaar 549.393 nieuwe gevallen van blaaskanker gediagnosticeerd. Urotheliale kanker is het meest voorkomende histologische type blaaskanker en is verantwoordelijk voor 90% van de diagnoses in de VS en Europa. Behalve in de blaas kan urotheliale kanker ook voorkomen in de urethra, de ureters en het nierbekken. Bij ongeveer 25% van de patiënten met urotheliale kanker, heeft ten tijde van de diagnose invasie van de blaasspier (musculus detrusor) door de ziekte plaatsgevonden (spierinvasieve blaaskanker; muscle-invasive bladder cancer, MIBC) of is de ziekte uitgezaaid. Patiënten met MIBC en uitgezaaide ziekte worden doorgaans behandeld door middel van chirurgie, bestraling en/of (cisplatine-)chemotherapie afhankelijk van het ziektestadium. De prognose verslechtert naarmate de ziekte vordert. De ontwikkeling van immuun-checkpoint-remmers heeft het behandellandschap veranderd en zorgt voor betere vooruitzichten voor patiënten bij wie progressie is opgetreden na therapie met cisplatine, of die niet in aanmerking komen voor behandeling met cisplatine. De percentages voor algehele respons lopen tot dusver uiteen van 14% - 21% voor patiënten die eerder zijn behandeld met cisplatine, tot 23% - 29% voor onbehandelde patiënten die niet in aanmerking komen voor cisplatinebehandeling.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling:

- Beoordelen van de antitumoractiviteit volgens RECIST v1.1 bij proefpersonen met uitgezaaide of lokaal gevorderde/niet-reseceerbare urotheliale kanker bij behandeling met bintrafusp alfa.

Secundaire doelstellingen:

- Beoordelen van andere maatstaven voor antitumoractiviteit bij proefpersonen met uitgezaaide of lokaal gevorderde/niet-reseceerbare urotheliale kanker bij behandeling met bintrafusp alfa (RECIST v1.1).
- Beoordelen van de klinische werkzaamheid op basis van de algehele overleving.
- Beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van bintrafusp alfa bij proefpersonen met urotheliale kanker.
- Karakteriseren van de PK van bintrafusp alfa.
- Beoordelen van de immunogeniciteit van bintrafusp alfa.

Onderzoeksopzet

Een open-label, wereldwijd, multicenter fase Ib-onderzoek zonder controlegroep

Onderzoeksproduct en/of interventie

Bintrafusp alfa wordt eenmaal per 2 weken (Q2W) intraveneus (IV) toegediend in een dosis van 1200 mg tot bevestigde ziekteprogressie, overlijden, onaanvaardbare toxiciteit, stopzetting van het onderzoek of tot 24 maanden na een bevestigde algehele response.

Inschatting van belasting en risico

Bekende bijwerkingen van de behandeling met bintrafusp alfa zijn voornamelijk immuungerelateerde bijwerkingen, aangezien bintrafusp alfa het immuunsysteem activeert. Het is dan ook goed mogelijk dat er bij patiënten immuungerelateerde bijwerkingen optreden als hun immuunsysteem normale organen en weefsels waar dan ook in het lichaam aanvalt. Deze bijwerkingen kunnen tijdelijk, langdurig, permanent, levensbedreigend of zelfs dodelijk zijn. De meeste van deze bijwerkingen zijn echter omkeerbaar nadat de behandeling met bintrafusp alfa is gestaakt of kunnen worden behandeld met geneesmiddelen die de werking van het immuunsysteem onderdrukken (immunosuppressiva).

Bintrafusp alfa is in ontwikkelingsfase I toegediend aan ongeveer 700 deelnemers en bevindt zich momenteel in ontwikkelingsfase II en III voor verschillende indicaties. In fase I zijn bemoedigende werkzaamheidsuitkomsten gevonden voor bintrafusp alfa, met name voor proefpersonen met niet-kleincellige longkanker (NSCLC) en galwegkanker (BTC). Aan de fase I-onderzoeken naar bintrafusp alfa deden geen proefpersonen met urotheliale kanker mee.

Bintrafusp alfa heeft een gunstig veiligheidsprofiel met bekende risico's die passen bij het bifunctionele werkingsmechanisme. De bifunctionele werking van bintrafusp alfa is zeer geschikt voor beoordeling voor gebruik bij urotheliale kanker. Antilichamen tegen programmed cell death 1 receptor/programmed death-ligand 1 (PD-1/PD-L1) zijn goedgekeurd voor de behandeling van lokaal gevorderde en uitgezaaide urotheliale kankers. De activiteit van deze antilichamen wordt in deze setting echter afgevlakt, onder andere via TGF*-signaalroutes. Bintrafusp alfa verstoort zowel PD-1/L1 als TGF*-routes en heeft daardoor mogelijk een hogere activiteit dan de checkpoint-modulatoren die op dit moment zijn goedgekeurd.

Contactpersonen

Publiek

GlaxoSmithKline Research & Development Ltd.

Great West Road 980
Brentford TW8 9GS

GB

Wetenschappelijk

GlaxoSmithKline Research & Development Ltd.

Great West Road 980
Brentford TW8 9GS
GB

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. In staat zijn schriftelijke geïnformeerde toestemming/instemming te geven, waaronder tevens valt het voldoen aan de vereisten en beperkingen die zijn beschreven in het toestemmingsformulier en in dit protocol.
2. Achttien (18) jaar op het moment van ondertekening van de geïnformeerde toestemmingsverklaring.
3. Histologisch bevestigde lokaal gevorderde of uitgezaaide of lokaal gevorderde/niet-reseceerbaar urotheliaal carcinoom (met inbegrip van carcinoom van de nier, het bekken, de baarmoeder, de urineblaas, de urethra). Gemengde histologie is aanvaardbaar mits de voornaamste histologie overgangscelcarcinoom is. a) Meetbare ziekte volgens de criteria van de Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) v1.1. b) Heeft progressie of recidivering gehad (1) na platinabevattende chemotherapie voor uitgezaaide of lokaal gevorderde/niet-reseceerbare urotheliale kanker of (2) binnen 12 maanden na afloop van neoadjuvante of adjuvante platinabevattende chemotherapie voor gelokaliseerde spierinvasieve urotheliale kanker.
4. In staat een tumorweefselmonster te verstrekken dat is afgenomen tijdens de screening en voorafgaand aan de toediening van bintrafusp alfa (zie

referentiehandleiding (study reference manual, SRM) voor nadere bijzonderheden).

5. In staat een gearcheveerd tumormonster te verstrekken (bij voorkeur van de meest recente biopsie). Het gearcheveerde materiaal dient te bestaan uit een in formaline gefixeerd tumorweefselmonster van een biopsie van een tumorlaesie.

6. Alle eerdere behandelingsgerelateerde toxiciteiten (gedefinieerd aan de hand van de Common Toxicity Criteria for Adverse Events van het National Cancer Institute (NCI-CTCAE) v5.0) moeten * graad 1 zijn op het moment van insluiting, met uitzondering van alopecia, neuropathie van graad 2, of asymptomatische toxiciteiten die met medische behandeling klinisch stabiel zijn (bijv. elektrolytafwijkingen enz.). ECOG-prestatiescore van 0 of 1.

7. Adequate functie van orgaansystemen zoals gedefinieerd aan de hand van de laboratoriumbepalingen.

8. Levensverwachting van ten minste 12 weken.

9. Een vrouwelijke proefpersoon komt in aanmerking voor deelname als zij niet zwanger is, geen borstvoeding geeft en voldoet aan ten minste één van de volgende voorwaarden:

- * De proefpersoon is geen vrouw die kinderen kan krijgen; OF

- * indien zij wel een vrouw is die kinderen kan krijgen, gebruik van een zeer effectieve anticonceptiemethode (d.w.z. een methode met een faalpercentage < 1% per jaar), waarvan de betrouwbaarheid bij voorkeur niet sterk afhankelijk is van de gebruiker, zoals beschreven in de volgende perioden:

- o Vóór de eerste dosis onderzoeksmiddel(en), bij gebruik van hormonale anticonceptiva:

- * - De proefpersoon heeft ten minste één cyclus van 4 weken van een orale anticonceptiepil afgerond en haar menstruatie is begonnen of al voorbij;

OF

- Heeft gedurende ten minste 28 dagen een anticonceptivum met depotwerking of een oraal anticonceptivum met verlengde cyclus gebruikt en heeft een gedocumenteerde negatieve zwangerschapstest, uitgevoerd met een zeer gevoelige test.

- o Tijdens de behandelingsperiode

- o Gedurende ten minste 2 maanden na de behandelingsperiode van het onderzoek (d.w.z. nadat de laatste dosis onderzoeksmiddel is toegediend). De onderzoeker beoordeelt de effectiviteit van de anticonceptiemethode in samenhang met de eerste dosis onderzoeksmiddel.

Heeft een negatief resultaat van een zwangerschapstest op serum of van een zeer gevoelige zwangerschapstest op urine, zoals vereist volgens lokale regelgeving, in de 24 uur vóór de eerste dosis onderzoeksmiddel. Indien met een test op urine geen duidelijk negatief resultaat wordt verkregen (maar bijvoorbeeld een niet-eenduidig resultaat), moet een zwangerschapstest op serum worden gedaan.

Mannelijke proefpersonen:

- * Het gebruik van anticonceptie door mannen dient in overeenstemming te zijn met de lokale regelgeving omtrent anticonceptiemethoden voor deelnemers aan klinisch onderzoek.

- * Mannelijke proefpersonen komen in aanmerking voor deelname als zij instemmen met de volgende voorwaarden vanaf het moment van de eerste dosis van het

onderzoeksmiddel tot 125 dagen na de laatste dosis onderzoeksmiddel opdat alle eventuele zaadcellen met afwijkingen zijn verdwenen:

o Geen sperma doneren;

PLUS een van de volgende twee opties:

* Praktiseren van onthouding van heteroseksuele geslachtsgemeenschap als dit past bij hun verkozen en gebruikelijke leefstijl (langdurige en volledige onthouding) en ermee instemmen onthouding te blijven praktiseren;

OF

* Moet instemmen met het gebruik van een barrièremethode voor anticonceptie zoals hieronder gespecificeerd. Moet, bij geslachtsgemeenschap met een vrouw die kinderen kan krijgen en op dat moment niet zwanger is, instemmen met het gebruik van een mannencondoom en de vrouwelijke partner moet een aanvullende, zeer effectieve anticonceptiemethode gebruiken met een faalpercentage < 1% per jaar.

10. Gearchiveerd tumormonster met een hoge PD-L1-expressie, vastgesteld door middel van centrale beoordeling.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Actieve hersen- en/of leptomeningeale ziekte die symptomatisch is of waarvoor therapeutische behandeling vereist is. Proefpersonen met asymptomatische metastasen in het CZS die klinisch stabiel zijn, aangetoond aan de hand van seriële hersenscans, die gedurende ten minste 14 dagen vóór insluiting geen corticosteroïden nodig hebben, komen in aanmerking voor deelname. 2. Voorgeschiedenis van maligniteiten anders dan urotheliale kanker in de afgelopen 3 jaar, met uitzondering van gelokaliseerde tumoren die in opzet curatief behandeld zijn of waarvoor in de afgelopen 2 jaar geen behandeling nodig is geweest. (bijv. geresceerde niet-melanoom huidkanker enz.).

3. Niet meer dan 2 lijnen systemische therapie voor de behandeling van uitgezaaide ziekte. Indien de meest recente therapie geen behandeling op platinabasis was, moet er bij de proefpersoon progressie zijn opgetreden tijdens of na die therapie. 4. Cirrose of huidige instabiele lever- of galziekte ter beoordeling van de onderzoeker, bepaald aan de hand van de aanwezigheid van ascites, encefalopathie, coagulopathie, hypoalbuminemie, slokdarm- of maagvarices of aanhoudende geelzucht. NB: Stabiele niet-cirrotische chronische leverziekte (met inbegrip van het syndroom van Gilbert of asymptomatische galstenen) is aanvaardbaar indien de proefpersoon verder aan de inclusiecriteria voldoet.

5. Huidige pneumonitis of voorgeschiedenis van niet-infectieuze pneumonitis waarvoor systemische immunosuppressieve behandeling nodig was.

6. Actieve auto-immuunziekte waarvoor in de afgelopen 2 jaar systemische immunosuppressieve behandeling nodig is geweest.

7. Is eerder de ontvanger geweest van een allogeen/autoloog

beenmergtransplantaat of een solide orgaantransplantaat.

8. Krijgt in de 7 dagen voorafgaand aan de onderzoeksbehandeling systemische corticosteroïden (10 mg per dag orale prednison of equivalent) of een ander immunosuppressivum. Inhalatie- of topische steroïden zijn wel toegestaan. NB:

a) Inclusief het gebruik van fysiologische doses corticosteroïden ter behandeling van endocrinopathieën of steroïden met minimale systemische absorptie (bijvoorbeeld topisch, geïnhaleerd, intra-articulair, oftalmisch, intranasaal); corticosteroïden mogen worden voortgezet indien de deelnemer een stabiele dosis gebruikt; b) Steroïden als premedicatie voor overgevoelighedsreacties (bijvoorbeeld als premedicatie voor een CT-scan) zijn toegestaan.

9. Bekende ernstige overgevoelighedsreacties voor monoklonale antilichamen of enig bestanddeel in de formulering van het onderzoeksmiddel (graad 3 volgens de NCI-CTCAE v5).

10. Actieve infectie waarvoor systemische therapie vereist is.

11. Heeft een levend vaccin gekregen in de 30 dagen vóór de eerste dosis onderzoeksmiddel.

12. Bekende voorgeschiedenis van een positieve test op humaan immunodeficiëntievirus (hiv), met uitzondering van proefpersonen met aantallen CD4+ T-cellen (CD4+) van ten minste 350 cellen/*l en geen voorgeschiedenis van opportunistische infecties die beschouwd worden als een uiting van AIDS.

13. Actieve infectie met hepatitis B-virus (HBV) (positief voor HBV-oppervlakte-antigeen).

14. Actieve infectie met hepatitis C-virus (HCV), of positief voor antilichamen tegen HCV, met uitzondering van proefpersonen (1) met een virusbelasting voor HCV onder de kwantificatiegrens en (2) die curatieve antivirale therapie hebben afgerond of die antivirale therapie krijgen en therapietrouw zijn.

15. Voorgeschiedenis of aanwijzingen voor hartafwijkingen in de 6 maanden voorafgaand aan de eerste dosis onderzoeksmiddel, waaronder: a. ernstige, ongecontroleerde hartritmestoornissen of klinisch significante afwijkingen op het elektrocardiogram waaronder tweedegraads AV-blok (type II) of derdegraads AV-blok of QTc-interval > 450 ms (of QTc > 480 ms voor proefpersonen met een bundeltakblok); b. cardiomyopathie, myocardinfarct, acute coronaire syndromen (waaronder instabiele angina pectoris), coronaire angioplastiek, stentplaatsing of een bypassoperatie; c. congestief hartfalen (klasse II, III of IV) volgens de definitie van het functionele classificatiesysteem van de New York Heart Association; d. symptomatische pericarditis.

16. Proefpersonen met een voorgeschiedenis van hemorragische diathese of recente ernstige bloedingen van wie de onderzoeker van mening is dat ze een verhoogd risico hebben bij behandeling met een experimenteel geneesmiddel worden ook uitgesloten.

17. Iedere andere ernstige of ongecontroleerde medische aandoening die, naar het oordeel van de onderzoeker, mogelijk leidt tot een verhoogd risico bij deelname aan het onderzoek of toediening van het onderzoeksmiddel, een belemmering kan vormen voor het vermogen van de proefpersoon om de therapie volgens het protocol te ontvangen, of de interpretatie van de onderzoeksresultaten kan verstoren. Eerdere/gelijktijdige therapie

18. De proefpersoon heeft eerder systemische anti-kankerbehandeling gehad in de 2 weken voorafgaand aan de onderzoeksbehandeling.
19. De proefpersoon is eerder behandeld met een antilichaam tegen PD-1, PD-L1, PD-L2, CD137 of cytotoxische T-lymfocyt-geassocieerd antigeen 4 (CTLA-4) (met inbegrip van ipilimumab of ieder ander antilichaam of geneesmiddel dat specifiek gericht is op costimulatie van T-cellen of checkpoint-routes).
20. De proefpersoon heeft eerder therapie gehad gericht tegen TGF-* (bijvoorbeeld galunisertib, enz.).
21. De proefpersoon heeft radiotherapie (of een andere niet-systemische ziektebehandeling) gehad in de 2 weken voorafgaand aan de onderzoeksbehandeling.
22. De proefpersoon heeft in de 4 weken voorafgaand aan toediening van het onderzoeksmiddel een ingrijpende operatie ondergaan.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 14-07-2020

Aantal proefpersonen: 6

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Generieke naam: Bintrafusp alfa

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum:	03-07-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-07-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-07-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2020-000416-29-NL
CCMO	NL73512.056.20