

Fase 1b open-label onderzoek met meerdere armen met PDR001 en/of MBG453 samen met decitabine bij proefpersonen met acute myeloïde leukemie of een myelodysplastisch syndroom met een hoog risico (CPDR001X2105)

Gepubliceerd: 24-07-2017 Laatste bijgewerkt: 15-04-2024

Primair: Vaststellen van de veiligheid en verdraagbaarheid van PDR001 en/of MBG453 met of zonder decitabine of azacitidine bij proefpersonen met gerecidiveerde/refractaire AML, proefpersonen met de novo AML, die niet in aanmerking komen voor de...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Leukemieën
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON55557

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CPDR001X2105

Aandoening

- Leukemieën

Synoniemen aandoening

beenmergkanker. AML: Acute myeloïde leukemie, bloedcelkanker, MDS: Myelodysplasie

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Novartis

Overige ondersteuning: Novartis

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: AML, decitabine, MBG453, PDR001

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Bijwerkingen. Dose Limiting Toxicities (DLTs).

Secundaire uitkomstmaten

ORR (Objectief responspercentage), BOR (Beste algehele respons), PFS

(Progressievrije overleving), TTP (Tijd tot progressie), DOR (Responsduur). PK

parameters. Anti-PDR001 en anti-MBG453 antilichamen.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De prognose voor patiënten met de novo acute myeloïde leukemie (AML) voor wie de standaard therapie niet geschikt is en patiënten met gerecidiveerde of refractaire (R/R) AML en patiënten met het myelodysplastisch syndroom MDS met hoog risico blijft heel erg slecht.. Ondanks de belangrijke niet vervulde medische behoefte bestaan er weinig effectieve behandelmogelijkheden. Er is sterk en veelbelovend bewijs voor checkpointremming; maar het is belangrijk om de beste checkpointstrategie te bepalen en om combinatiebehandelingen te bezien om de antitumorimmunitet te optimaliseren.

Verbetering van de respons op immunomodulatie is een belangrijk speerpunt van het huidige oncologisch onderzoek. Combinatiebehandeling met meerdere remmers van de afweerfunctie zou de responspercentages aanzienlijk kunnen verbeteren. Pogingen om verschillende stappen in de antitumor immuunrespons te treffen, houden de belofte in op het bereiken van een duurzame antitumorimmunitet. Het doel van deze studie is het combineren van de huidige standaardbehandeling,

het hypomethylerende geneesmiddel decitabine, met remmers van PD-1 of TIM-3 of beide, met als doel de identificatie van een verbeterde strategie van checkpointremming voor AML en MDS. De nagestreefde werking van decitabine is zowel de antitumoractiviteit als de potentie van het middel als immunomodulator, hetgeen de implementatie van doelgerichte checkpointremming zou betekenen.

Er wordt geen specifieke moleculaire selectie gedaan, omdat de gegevens tot nu toe doorgaans geen steun bieden voor het uitsluiten van patiënten op basis van geaccepteerde moleculaire diagnostische tests, zoals PDL1 expressie.

Doel van het onderzoek

Primair:

Vaststellen van de veiligheid en verdraagbaarheid van PDR001 en/of MBG453 met of zonder decitabine of azacitidine bij proefpersonen met gerecidiveerde/refractaire AML, proefpersonen met de novo AML, die niet in aanmerking komen voor de standaard inductiebehandeling of proefpersonen met MDS en een internedair of hoog risico. Vaststellen van de aanbevolen doseringen voor latere studies.

Secundair:

Eerste indicaties voor antitumoractiviteit. Farmacokinetiek (PK).

Immunogeniciteit.

Zie ook protocol pagina 28.

Onderzoeksofzet

Multicenter fase Ib open-label onderzoek met meerdere armen.

6 behandelarmen :

1. Vaste dosering decitabine in combinatie met een vaste dosering PDR001 (Arm 1)
2. Vaste dosering decitabine in combinatie met een opklimmende dosering MBG453 (Arm 2)
3. Vaste dosering decitabine in combinatie met een vaste dosering PDR001 en een opklimmende dosering MBG453 (Arm 3)
4. een vaste, in het onderzoek te bevestigen dosering MBG453 (Arm 4)
5. vaste dosering PDR001 en vaste, in het onderzoek te bevestigen dosering MBG453 (Arm 5)
6. Vaste dosering azacitidine in combinatie met een opklimmende dosering MBG453 (Arm 6)

De toewijzing van een proefpersoon aan een bepaalde arm wordt gecoördineerd door Novartis and wordt gebaseerd op de beschikbare doseringen op het moment dat de proefpersoon toestemming geeft voor deelname aan de studie.

Behandeling complete remissie tijdens de behandeling of tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit.

Indien van toepassing: follow-up tot progressie. 5 maanden follow-up voor

veiligheid. Follow-up voor overleving.
207 proefpersonen.
Zie ook protocol.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Behandeling met decitabine in combinatie met PDR001 en/of MBG453, MBG453 met of zonder PDR001, of azacitidine in combinatie met MBG453.

Inschatting van belasting en risico

Risico: Bijwerkingen van decitabine in combinatie met PDR001 en/of MBG453 of azacitidine in combinatie met MBG453.

Belasting: Bezoeken op dag 1, 8, 15 en 22 van de eerste en derde kuur en op dag 1 van alle andere kuren. Duur van de bezoeken meestal 1-4 uur.

I.v. infusen met PDR001 op dag 8, MBG453 op dagen 8 en 22, decitabine op de eerste 5 dagen van elke kuur, en azacitidine op de eerste 7 dagen van elke kuur. Infusen van 250 ml.

Lichamelijk onderzoek: dag 1 van elke kuur en dag 8 van kuren 1 en 3, screening en einde behandeling.

Bloedonderzoek (10-40 ml/keer): dag 1 van elke kuur en dag 8 van kuren 1 en 3, screening, einde behandeling en follow-up voor ziekteprogressie. Meerdere afnames voor PK (2-4 keer) dag 1 en 8 van kuren 1 en 3.

ECG: dag 1 en 8 van kuren 1 en 3, screening en einde behandeling.

CT-/MRI-scan: screening, herhaling zo nodig.

Beenmergpunctie of biopt: 4 keer en tijdens follow-up voor progressie (1e kan eventueel vervangen worden door recent archiefmateriaal).

Contactpersonen

Publiek

Novartis

Raapopseweg 1
Arnhem 6824 DP
NL

Wetenschappelijk

Novartis

Raapopseweg 1
Arnhem 6824 DP

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. Mannen en vrouwen van 18 jaar en ouder met

ARM 1-2-3

- * Refractaire/gerecidiveerde AML na minstens 1 eerdere behandeling
- * De novo AML patienten die in aanmerking komen voor behandeling met decitabine (patienten die in aanmerking komen voor standaard inductietherapie en bereid zijn de standaard inductietherapie te krijgen worden geëxcludeerd)
- * Hoog risico MDS of MDS/MPN, inclusief CMML

Arm 4a & 5a:

- * Refractaire/gerecidiveerde AML na minstens 1 eerdere behandeling waarbij de ziekte is teruggekeerd of progressief zijn

Arm 4b & 5b:

- * gemiddeld of hoog risico MDS patients of MDS/MPN, inclusief CMML die gefaald hebben op hypomethylating agent behandeling

Arm 6a

- * nieuw gediagnostiseerde AML patienten geschikt om met azacitidine te worden behandeld

Arm 6b :

- * gemiddeld of hoog risico MDS of MDS/MPN, inclusief CMML

2. ECOG performance status 0-1-2

3. Kandidaat voor meerdere beenmergpuncties en/of biopten volgens de regels van de instelling en bereid om de volgens protocol geplande beenmergpuncties en/of biopten te ondergaan.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- * Arm 1-2-3 of Arm 6: Eerdere behandeling met decitabine of een ander hypomethylerend middel tegen AML of MDS.
- * Gestoorde hartfunctie of klinisch relevante hartziekte. Zie protocol pagina 32 voor details.
- * HIV, actieve hepatitis B, C. Zie protocol pagina 32-33 voor details.
- * Actieve, bekende auto-immuunziekte of verdenking daarop. Zie protocol pagina 33 voor details.
- * Geneesmiddelgeïnduceerde interstitiële longziekte of pneumonitis graad * 2 nu of in het verleden.
- * Patiënten die gestopt zijn met een eerdere op PD-1 of PD-L1 gerichte behandeling vanwege behandelingsgerelateerde toxiciteit moeten niet in een van de armen met PDR001 worden ingesloten. Zie protocol pagina 33 voor meer details.
- * Patiënten die gestopt zijn met een eerdere op TIM-3 gerichte behandeling vanwege behandelingsgerelateerde toxiciteit moeten niet in een van de armen met TIM-3 worden ingesloten.
- * Behandeling met cytotoxische of doelgerichte antineoplastische therapie in de laatste 3 weken voor de start van de studiemedicatie. Zie protocol pagina 33 voor details.
- * Systemische chronische behandeling met corticosteroiden (* 10 mg/dag prednison of equivalent) en enige immunosuppressieve behandeling in de 7 dagen voor de eerste toediening van de studiebehandeling. Lokale, geïnhalerde, nasale en oculaire toediening van steroiden is toegestaan.
- * Vaccinatie met een levend vaccine tegen een infectieziekte in de laatste 4 weken.
- * Zwangerschap, borstvoeding, onvoldoende anticonceptie voor vrouwen die zwanger kunnen worden en mannen.

Onderzoekopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland
Status: Werving gestopt
(Verwachte) startdatum: 05-02-2019
Aantal proefpersonen: 5
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: dacogen
Generieke naam: decitabine
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: nog niet van toepassing
Generieke naam: nog niet van toepassing
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: nog niet van toepassing
Generieke naam: spartalizumab
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Vidaza
Generieke naam: azacitidine
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 24-07-2017
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO
Datum: 08-09-2017
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO

Datum:	02-11-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-11-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-12-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-01-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-02-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-03-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-06-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-07-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-07-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	

Datum:	02-08-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-08-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-03-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-04-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-10-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-11-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-12-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-02-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-03-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	

Datum:	31-03-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-04-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-05-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-06-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-06-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-07-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-08-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-08-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-09-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	

Datum:	15-02-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-02-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-04-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-06-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

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	EUCTR2016-005060-33-NL
ClinicalTrials.gov	NCT03066648
CCMO	NL61755.029.17