

Estudio fase I/II de BLZ945 en monoterapia o de BLZ945 en combinación con PDR001 en tumores sólidos avanzados

Estado

Fin Reclutamiento

Tipo de Participantes

Población especialmente vulnerable , Pacientes

Rangos de Edad

Mayores de 64 , Adultos

Género

Ambos

Fases

Fase I , Fase II

Participantes esperados

151

Resultados

Sin resultados

Bajo nivel intervención

No

Enfermedad rara

No

Cobertura geográfica

Multicéntrico nacional, Multicéntrico internacional

Ámbitos del ensayo

seguridad, eficacia

Tipo de promotor

Comercial

Información

Identificador

2015-005806-12

Cod. Protocolo

CBLZ945X2101

Área terapéutica

Enfermedades [C] - Cáncer [C04]

Enfermedad investigada

Tumores sólidos avanzados

Título Científico

Estudio fase I/II, abierto, multicéntrico, que evalúa la seguridad y eficacia de BLZ945 en monoterapia y en combinación con PDR001, en pacientes adultos con tumores sólidos avanzados

Justificación

Este es un ensayo de investigación para estudiar la combinación de BLZ945 y PDR001 en pacientes con tumores malignos avanzados tratados previamente.

Este estudio incluirá pacientes con una variedad de tumores sólidos tratados previamente en los que el estado inmunológico se ve alterado por la presencia de células cancerosas (como el glioblastoma, el cáncer de páncreas y el subtipo de cáncer de mama "triple negativo". Este subtipo es propenso a alteraciones inmunogénicas).

BLZ945 es un tratamiento antitumoral inmunorregulador en investigación aún no aprobado por ninguna Autoridad de Salud. PDR001 es un producto de tratamiento antitumoral inmunorregulador en investigación aún no aprobado por ninguna Autoridad de Salud. La combinación de ambos aún no está aprobada para ninguna indicación clínica.

Los objetivos del estudio son:

¿ Determinar la dosis recomendada de la combinación de PDR001 y BLZ945 a través de una sucesión de escalado de la dosis llamada fase I. En esta fase, varios pacientes con tumores malignos serán incluidos en niveles de dosis crecientes. La dosis recomendada estará guiada por la tolerabilidad y las propiedades farmacológicas de la combinación.

¿ Una vez que se haya identificado la dosis recomendada, la segunda parte del estudio incluirá a los pacientes para investigar la actividad en glioblastoma, cáncer de páncreas, subtipo de cáncer de mama ¿triple negativo¿ y cualquier otro tumor en el que se hayan detectado signos de actividad antitumoral en la fase I. La seguridad, la tolerabilidad y la eficacia se recogerán en esta parte del estudio.

Para ser considerados elegibles, los pacientes deben haber sido tratados previamente con un tratamiento estándar aprobado para cada indicación y deben cumplir los criterios de inclusión y exclusión establecidos en este estudio específico.

Objetivo Principal

Fase I: Caracterizar la seguridad y la tolerabilidad de BLZ945 en monoterapia (en pacientes no japoneses y pacientes japoneses) y en combinación con PDR001 e identificar la dosis máxima tolerada (DMT)/dosis recomendada para la fase 2 (DRF2).

Fase II: Evaluar la actividad antitumoral de BLZ945 en combinación con PDR001 (y en monoterapia, si procede), en pacientes con tumores sólidos avanzados.

VARIABLES DE EVALUACIÓN PRIMARIA

Fase I: Incidencia y severidad de acontecimientos adversos (AAs) y de acontecimientos adversos graves (AAGs), incluyendo cambios en los valores de laboratorio, constantes vitales y electrocardiogramas (ECGs).

Tolerabilidad: Interrupciones de dosis, reducciones e intensidad de dosis. La incidencia de Dosis Limitante de Dosis (DLTs) durante el primer ciclo de tratamiento con el fármaco BLZ945 en monoterapia y con BLZ945 en combinación con PDR001.

Fase II: Supervivencia libre de progresión (SLP) según criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos (RECIST v.1.1) como el cáncer de páncreas y cáncer de mama triple negativo. Supervivencia libre de progresión (SLP) según criterios de evaluación de respuesta en Neuro-Oncología (RANO) para la indicación de Glioblastoma.

Momentos temporales de evaluación primaria

Final del estudio

Objetivo Secundario

Fase I: Caracterizar la PK de BLZ945 en monoterapia y en combinación con PDR001. Evaluar la actividad antitumoral preliminar de BLZ945 en monoterapia y en combinación con PDR001.

Fase I y II: Evaluar la aparición de anticuerpos anti-PDR001 cuando BLZ945 se administra en combinación con PDR001.

VARIABLES DE EVALUACIÓN SECUNDARIA

Fase I: Cambios en la farmacodinamia del tumor desde el estado basal de marcadores inmunológicos tales como (pero no restringidos a) CD163, CD8, Foxp3 (por inmunohistoquímica). Supervivencia libre de progresión (SLP), Mejor respuesta global (MRG), tasa de respuesta global (ORR), tasa de control de la enfermedad (DCR) según criterios RECIST v. 1.1, criterios inmunorecist (irRC) y RANO/iRANO criterios para la indicación de glioblastoma y las guías para la evaluación de la eficacia en estudios de linfoma para indicación(es) de linfoma.

Fase II: Supervivencia libre de progresión (SLP) por irRC para tumores sólidos (tales como indicaciones en cáncer de páncreas y cáncer de mama triple negativo). Supervivencia libre de progresión (SLP), Mejor Respuesta Global (MRG), Tasa de Respuesta Global (TRG) y Tasa de Control de la Enfermedad (TCE) para las guías de evaluación de la eficacia en estudios de linfoma para indicación(es) de linfoma. Supervivencia libre de progresión (SLP) por evaluación de respuesta inmune en neuro-oncología (iRANO) para la indicación de Glioblastoma.

Mejor respuesta global, Duración de la respuesta por RECIST v 1.1 e irRC en indicaciones de cáncer de páncreas y cáncer de mama triple negativo.

Mejor respuesta global, Duración de la respuesta según RANO y iRANO para la indicación de glioblastoma

Supervivencia Global (SG)

Parámetros farmacocinéticos de BLZ945 y PDR001 (ej, AUC, Cmax, Tmax).

Presencia y/o concentración de anticuerpos anti-PDR001)

Momentos temporales de evaluación secundaria

Final del estudio

Criterios de Inclusión

1. Fase I: Pacientes con tumores sólidos avanzados/metastásicos, con enfermedad medible o no medible, determinado con los criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos (RECIST) versión 1.1 o RANO (glioblastoma), que hayan progresado a pesar de la terapia estándar, que no toleren la terapia estándar o para los que no exista terapia estándar. 2. Fase I: Los pacientes deberán presentar una zona de enfermedad susceptible a biopsia y ser aptos para biopsia de tumor de acuerdo con las pautas del centro que lo trate. Los pacientes deberán acceder a que se les realice una biopsia de tumor nueva en la selección y durante el tratamiento. 3. Fase II: Pacientes con tumores metastásico/avanzados/glioblastoma recurrente sin mutación de isocitrato deshidrogenasa, con por lo menos una lesión medible, determinado con los criterios de evaluación de la respuesta en neurooncología (RANO)

Otros criterios de inclusión definidos en el protocolo se aplicarán.

Criterios de Exclusión

1. Antecedentes de reacciones de hipersensibilidad severa a anticuerpos monoclonales. 2. Deterioro de la función cardíaca o enfermedad cardíaca clínicamente significativa, incluyendo algo de lo siguiente: -Enfermedad cardíaca

incontrolada y/o clínicamente significativa como insuficiencia cardíaca congestiva que precise tratamiento (grado \geq 2 de la NYHA), hipertensión incontrolada o arritmia clínicamente significativa - QTcF $>$ 470 ms en el electrocardiograma (ECG) de selección o síndrome de QT prolongado congénito -Infarto de miocardio agudo o angina de pecho inestable $<$ 3 meses antes de entrar en el estudio 3. Enfermedad autoinmune activa o antecedentes documentados de enfermedad autoinmune incluyendo colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn o cualquier condición que precise esteroides sistémicos, excepto vitiligo o atopia/asma resuelta que sea tratada con broncodilatadores (por ejemplo, albuterol). Los pacientes expuestos previamente a tratamiento con anti-PD/PD-L1 que sean tratados adecuadamente para erupción cutánea o con terapia de sustitución para endocrinopatías, no deberían ser excluidos. 4. Terapia sistémica con esteroides o cualquier terapia inmunosupresora (\geq 10mg/día de prednisona o equivalente). Los esteroides tópicos, inhalados, nasales u oftalmológicos no están prohibidos. Sólo para los pacientes con glioblastoma :los pacientes no deben recibir mas de 1mg de dexametasona al día (o el equivalente en cantidad de un corticoesteroide alternativo). 5. Uso de cualquier vacuna contra enfermedades infecciosas (por ejemplo, varicela, pneumococo) dentro de las 4 semanas del inicio del tratamiento del estudio. 6. Pacientes que hayan recibido las siguientes terapias: - Terapia antineoplásica sistémica dentro de las 2 semanas de la primera dosis del tratamiento del estudio. Para agentes citotóxicos con toxicidad retardada importante, por ejemplo, mitomicina C y nitrosureas, se indica un periodo de lavado de 4 semanas. Previo al tratamiento con anticuerpos u otras inmunoterapias, se requieren 4 semanas de periodo de lavado. - Pretratamiento con anticuerpos anti-CTLA en combinación con cualquier otro anticuerpo o fármaco dirigido específicamente a coestimulación de las células-T o a la vía de señalización de puntos de control. Los pacientes pretratados con anti-CTLA-4 en monoterapia deberán tener un periodo mínimo de lavado de 8 semanas entre la última dosis del anti-CTLA-4 y la primera dosis de PDR001. - Participación en un estudio intervencionista, en investigación no inmunoterapéutico, dentro de las 2 semanas de la primera dosis del tratamiento del estudio. - Cirugía mayor dentro de las 2 semanas de la primera dosis del tratamiento del estudio (la mediastinoscopia, la inserción de catéter venoso central y la inserción de una sonda de alimentación no se consideran cirugía mayor) -Uso de factores de crecimiento hematopoyéticos estimulantes de colonias (por ejemplo, G-CSF, GM-CSF-M-CSF) y de análogos de trombopoyetina \leq 2 semanas antes del inicio de la medicación del estudio. Se permite un agente estimulante de eritrocitos siempre y cuando haya sido iniciado por lo menos 2 semanas antes de la primera dosis del tratamiento del estudio y el paciente mantenga una dosis estable. -Radioterapia dentro de las 2 semanas de la primera dosis de la medicación del estudio, excepto para radioterapia paliativa de campo limitado, como para el tratamiento de dolor óseo o de una masa tumoral focalmente dolorosa. Para permitir la evaluación de la respuesta al tratamiento, los pacientes incluidos en la parte de la fase II deberán presentar enfermedad medible restante que no haya sido irradiada 7. Pacientes que reciban tratamiento con fármacos que sean inductores o inhibidores potentes de CYP2C8 o de CYP3A4/5 o pacientes que reciban medicación que prohíba inhibidores de la bomba de protones y que no puedan ser suspendidas por lo menos 1 semana antes de iniciar el tratamiento del estudio y durante todo el estudio. 8. Infección conocida por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), virus de la hepatitis B (VHB) activa o virus de la hepatitis C (VHC) activa. Los pacientes cuya infección por VHB o VHC esté controlada con terapia antiviral no deberían ser excluidos.

Calendario

(Última actualización: 07/10/2022)

Autorización 20/10/2016	Inicio de Ensayo 11/01/2017	Inclusión Primer Paciente 23/01/2017	Interrumpido No aportado	Reiniciado No aportado
--	--	---	---	---

Fin de reclutamiento 12/05/2021	Fin prematuro (España) No aportado	Fin prematuro (Global) No aportado	Fin del ensayo en España No aportado	Fin del ensayo global No aportado
--	---	---	---	--

Promotor

Novartis Farmacéutica S.A. España

Gran Vía de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona

Contact Person

Novartis Farmacéutica S.A. - Departamento Médico Oncología

+34 93 3064464

+34 93 3064615

eecc.novartis@novartis.com

Monetary support: Novartis Pharma AG|

Ceim

CEIm Hospital Universitario 12 de Octubre

Glorieta de Málaga, S/N 28041 Madrid

ceic@h12o.es

917792613

Centros

CENTRE SOCIOSANITARI SANT JORDI DE LA VALL D'HEBRON

Barcelona

BARCELONA

Activo (11/08/2020)

HOSPITAL UNIVERSITARIO 12 DE OCTUBRE

Madrid

MADRID

Activo (19/06/2020)

INSTITUT CATALA D'ONCOLOGIA - HOSPITAL DURAN I REYNALS

Hospitalet de Llobregat, L'

BARCELONA

No iniciado (05/01/2017)

Medicamentos

BLZ945
Cápsula dura

-

Principios Activos: Not established|

Experimental

BLZ945
Cápsula dura

-

Principios Activos: Not established|

Experimental

PDR001
Liofilizado para solución para perfusión

-

Principios Activos: Not established|

Experimental

Sin resultados

A safety and efficacy study of BLZ945 as single agent and in combination with PDR001 in adults patients with advanced solid tumors

State End of recruitment	Type of participants Population especially vulnerable , Patient	Age Ranges Older than 64 , Adults
Gender Both	Phases Phase I , Phase II	Expected Participants 151
Results No results	Low level of intervention No	Rare disease No
Geographic coverage National multicenter, International multicenter	Areas of the study safety, effectiveness	Sponsor type Commercial

Information

Identifier

2015-005806-12

Protocol Code

CBLZ945X2101

Therapeutic area

Diseases [C] - Cancer [C04]

Investigated Disease

advanced solid tumors

Scientific Title

A phase I/II, open-label, multi-center study of the safety and efficacy of BLZ945 as single agent and in combination with PDR001 in adults patients with advanced solid tumors

Rationale

This is an investigational trial to study the combination of BLZ945 and PDR001 in patients with previously treated advanced malignant tumors.

This study aims to patients with a variety of previously treated solid tumors in which the immune status is altered by the presence of cancer cells (like glioblastoma, pancreatic cancer and breast cancer subtype ¿triple negative¿ This subtype is prone to immunogenic alterations). This alterations creates and favorable environment for the tumor to grow and increase aggressiveness.

BLZ945 is an immunoregulatory investigational antitumor treatment not yet approved by any Health Authority. PDR001 is an immunoregulatory investigational antitumor treatment product not yet approved by any Health Authority. The combination of both is not yet approved for any clinical indication. The rational to investigate the combination is to revert the immune environment reducing the growth and malignant features of the tumor.

The goals of the study are:

¿To determine the recommended dose of the combination PDR001 BLZ945 through a dose escalation phase called phase I stage. In this phase, several patients with advanced solid tumors are enrolled in increasing dose levels. The recommended dose is guided by the tolerability and pharmacological properties of the combination. ¿Once the recommended dose has been identify the second part of the study will enroll patients to test the activity in glioblastoma, pancreatic cancer, breast cancer subtype tripe negative and any other tumor in which signs of antitumor activity has been detected in the phase I . Safety, tolerability and efficacy will be collected in this part of the study.

In order to be considered eligible patients previously treated with approved standard treatment for each indication must qualify for the inclusion and exclusion criteria stablished in this specific study.

Main Objective

Phase I: To characterize the safety and tolerability of BLZ945 as a single agent (in non-Japanese and Japanese patients) and in combination with PDR001 and to identify the Maximum Tolerated Dose (MTD)/Recommended Phase 2 Dose (RP2D).

Phase II: To assess the anti-tumor activity of BLZ945 in combination with PDR001 (and as single agent if appropriate) in patients with advanced solid tumors.

Primary Endpoints

Phase I: Safety_ Incidence and severity of Adverse Events (AEs) and serious Adverse Events (SAEs), including changes in laboratory parameters, vital signs and electrocardiogram (ECGs)

Tolerability: Dose interruptions, reductions and dose intensity

The incidence of DLTs during the first cycle of treatment with single agent BLZ945 and with BLZ945 in combination with PDR001

Phase II: Progression free survival (PFS) per response evaluation criteria in solid tumors (RECIST v1.1) for solid tumors (such as pancreatic cancer and triple negative breast cancer indications). PFS per response assessment in Neuro-Oncology (RANO) Criteria for glioblastoma indication.

Temporary moments of secondary assessment

End of study

Secondary Objective

Phase I: To characterize PK of BLZ945 as a single agent and in combination with PDR001. To assess the preliminary anti-tumor activity of BLZ945 as single agent and in combination with PDR001.

Phase I and II: To assess emergence of anti-PDR001 antibodies when BLZ945 is administered in combination with PDR001.

Secondary Endpoints

Phase I: Pharmacodynamics Tumor changes from baseline of immunological markers such as, but not restricted to CD163, CD8, Foxp3 (by immunohistochemistry)

PFS, Best Overall Response (BOR), Overall Response Rate (ORR), Disease Control Rate (DCR) per RECIST v1.1 and immune-related response criteria (irRC) and RANO/iRANO Criteria for glioblastoma indication and the Guidelines for efficacy evaluation in lymphoma studies for lymphoma indication(s).

Phase II: PFS per irRC for solid tumors (such as pancreatic cancer and triple negative breast cancer indications)

PFS per immune response assessment in Neuro-Oncology (iRANO) for glioblastoma indication

BOR, DOR per RECIST v1.1 and irRC for pancreatic cancer and triple negative breast cancer indications

BOR, DOR per RANO and iRANO for glioblastoma indication.

PFS, BOR, ORR and DCR per the Guidelines for efficacy evaluation in lymphoma studies for lymphoma indication(s)

Overall survival (OS)

BLZ945 and PDR001 PK parameters [e.g. AUC, Cmax, Tmax] Presence and/or concentration of anti-PDR001 antibodies

Temporary moments of secondary assessment

End of study

Inclusion criteria

1. Phase I: Patients with advanced/metastatic solid tumors, with measurable or unmeasurable disease as determined by Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) version 1.1 or RANO (glioblastoma) who have progressed despite standard therapy or are intolerant of standard therapy, or for whom no standard therapy exists.

2. Phase I: Patients with a site of disease amenable to biopsy, and willing to undergo a new tumor biopsy at screening, and during treatment.

3. Phase II: Patients with advanced/metastatic/recurrent isocitrate dehydrogenase (IDH) wild-type glioblastoma, with at least one measurable lesion as determined by Response Assessment in Neuro-Oncology Criteria RANO Other protocol-defined inclusion criteria may apply

Exclusion criteria

1. History of severe hypersensitivity reactions to monoclonal antibodies. 2. Impaired cardiac function or clinically significant cardiac disease, including any of the following: Clinically significant and/or uncontrolled heart disease such as congestive heart failure requiring treatment (NYHA grade \geq 2), uncontrolled hypertension or clinically significant arrhythmia QTcF $>$ 470 msec on screening electrocardiogram (ECG) or congenital long QT syndrome Acute myocardial infarction or unstable angina pectoris $<$ 3 months prior to study entry 3. Active autoimmune disease or a documented history of autoimmune disease, including ulcerative colitis and Crohn's disease or any condition that

requires systemic steroids, except vitiligo or resolved asthma/atopy that is treated with broncho-dilators (e.g. albuterol). Patients previously exposed to anti-PD-1/PD-L1 treatment who are adequately treated for skin rash or with replacement therapy for endocrinopathies should not be excluded. 4. Systemic steroid therapy or any immunosuppressive therapy (≥ 10 mg/day prednisone or equivalent). Topical, inhaled, nasal and ophthalmic steroids are not prohibited. For glioblastoma patients only: patients must not be receiving more than 1 mg dexamethasone per day (or an equivalent amount of an alternative corticosteroid) 5. Use of any vaccines against infectious diseases (e.g. varicella, pneumococcus) within 4 weeks of initiation of study treatment. 6. Patient who received the following therapies: Systemic anti-cancer therapy within 2 weeks of the first dose of study treatment. For cytotoxic agents that have major delayed toxicity, e.g. mitomycin C and nitrosoureas, 4 weeks is indicated as washout period. Prior antibodies or other immunotherapies require 4 weeks washout period. Pre-treatment with anti-CTLA-4 antibodies in combination with any other antibody or drug specifically targeting T-cell co-stimulation or checkpoint pathway. Patients pre-treated with anti-CTLA-4 as single agent must have minimum 8 weeks washout period between the last dose of anti-CTLA-4 and the first dose of PDR001. Participation in an interventional, investigational non-immunotherapy study within 2 weeks of the first dose of study treatment Major surgery within 2 weeks of the first dose of study treatment (mediastinoscopy, insertion of a central venous access device, and insertion of a feeding tube are not considered major surgery). Use of hematopoietic colony-stimulating growth factors (e.g. G-CSF, GM-CSF, M-CSF) and thrombopoietin mimetics ≤ 2 weeks prior to start of study drug. An erythroid stimulating agent is allowed as long as it was initiated at least 2 weeks prior to the first dose of study treatment and the patient is on a stable dose. Radiotherapy within 2 weeks of the first dose of study drug, except for palliative radiotherapy to a limited field, such as for the treatment of bone pain or a focally painful tumor mass. To allow evaluation for response to treatment, patients enrolled in the phase II part must have remaining measurable disease that has not been irradiated. 7. Patient receiving treatment with medications that are either strong inducers or inhibitors of CYP2C8 or CYP3A4/5, or patients receiving medication that prohibits proton pump inhibitors, that cannot be discontinued at least 1 week prior to start of treatment and for the duration of the study 8. Known human immunodeficiency virus (HIV), active hepatitis B virus (HBV) or active hepatitis C virus (HCV) infection. Patients whose HBV or HCV infection is controlled by antiviral therapy should not be excluded. Other protocol-defined exclusion criteria may apply.

Calendar

(Last Update: 07/10/2022)

Authorization 20/10/2016	Start of Trial 11/01/2017	First patient inclusion 23/01/2017	Halted Not aported	Restarted Not aported
End of recruitment 12/05/2021	Premature end (Spain) Not aported	Premature End (Global) Not aported	Trial end (Spain) Not aported	Trial end (Global) Not aported

Sponsor

Novartis Farmaceútica S.A. España

Gran Vía de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona

Contact Person

Novartis Farmaceútica S.A. - Departamento Médico Oncología

+34 93 3064464

+34 93 3064615

eec.novartis@novartis.com

Monetary support: Novartis Pharma AG|

Ceim

CEIm Hospital Universitario 12 de Octubre

Glorieta de Málaga, S/N 28041 Madrid

ceic@h12o.es

917792613

Sites

Active (11/08/2020)

CENTRE SOCIO SANITARI SANT JORDI DE LA VALL D'HEBRON

Barcelona

BARCELONA

Active (19/06/2020)

HOSPITAL UNIVERSITARIO 12 DE OCTUBRE

Madrid

MADRID

not initialized (05/01/2017)

INSTITUT CATALA D'ONCOLOGIA - HOSPITAL DURAN I REYNALS

Hospitalet de Llobregat, L'

BARCELONA

Medication

BLZ945
Cápsula dura

-

Active Principles: Not established|

Experimental

BLZ945
Cápsula dura

-

Active Principles: Not established|

Experimental

PDR001
Liofilizado para solución para perfusión

-

Active Principles: Not established|

Experimental

No results