

EEN FASE I, OPEN-LABELONDERZOEK NAAR DE VEILIGHEID EN FARMACOKINETIEK VAN OPLOPENDE DOSES VAN DMOT4039A BIJ PATIËNTEN MET NIET-RESECTABELE PANCREAS- OF PLATINARESISTENTE OVARIUMKANKER

Gepubliceerd: 05-09-2011 Laatste bijgewerkt: 30-04-2024

De primaire doelen van dit onderzoek zijn: • Evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid van DMOT4039A indien om de 3 weken of wekelijks toegediend aan patiënten met niet-resectabele pancreas- of platinaresistente ovariumkanker • Vaststellen van...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Voortplantingsorgaan- en urogenitale neoplasmata, geslacht niet-gespecificeerd NEG
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON35699

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Genentech DMO4993g

Aandoening

- Voortplantingsorgaan- en urogenitale neoplasmata, geslacht niet-gespecificeerd NEG

Synoniemen aandoening

kanker van de alvleesklier of eierstokken

Betreft onderzoek met

1 - EEN FASE I, OPEN-LABELONDERZOEK NAAR DE VEILIGHEID EN FARMACOKINETIEK VAN OPLOPE ...
9-05-2025

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: GENENTECH, Inc.

Overige ondersteuning: Pharmaceutical Industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: DMOT4039A, niet-resectabele pancreaskanker platinaresistente ovariumkanker

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire veiligheids-uitkomstmaat:

- Incidentie en aard van DLT*s

Farmacokinetische uitkomstmaten:

- Totale blootstelling (oppervlakte onder de concentratie-tijdcurve)
- Maximale concentratie
- Minimale concentratie
- Klaring
- Halveringstijd
- Verdelingsvolume

Uitkomstmaten voor de werkzaamheid:

- Objectieve respons, gedefinieerd als een complete of partiële respons

(conform RECIST, v1.1)

- Duur van de objectieve respons
- Progressievrije overleving (progression-free survival; PFS)

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire veiligheids-uitkomstmaten:

- Incidentie, aard en ernst van bijwerkingen
- Incidentie van antistoffen tegen DMOT4039A
- Verandering van de vitale functies en uitslagen van

klinisch-laboratoriumtests

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

MSLN is een membraangebonden oppervlakte-glycoproteïne met een niet-bekende functie, die bij de meeste humane pancreas- en ovariumkankers tot expressie komt (Chang en Pastan 1996; Argani et al. 2001; Ordonez et al. 2003; Frierson et al. 2003; Genentech data on file). Terwijl MSLN in normale mesothelcellen van de pleura, het pericardium en peritoneum tot expressie komt, is de normale functie van MSLN niet bekend en hebben MSLN-deficiënte muizen geen fenotype (Bera en Pastan 2000). Er wordt wel gedacht dat MSLN een stimulerende rol speelt bij de metastasering van ovariumkanker, omdat uit gegevens blijkt dat MSLN en MUC16 * een oppervlakte-proteïne die eveneens in sterke mate tot expressie komt bij ovariumkanker * aan elkaar kunnen binden; de prognostische waarde van MSLN-expressie bij kanker is echter onduidelijk (Yen et al. 2006; Cheng et al. 2009). Op basis van de beperkte expressie van MSLN in normale weefsels en de hoogfrequente expressie bij veel kankers, is een tegen MSLN gerichte therapie een logische aanpak voor de behandeling van patiënten met kanker waarbij MSLN tot expressie komt, zoals pancreas- en ovariumkanker (Hassan en Ho 2008).

DMOT4039A is een ADC dat een gehumaniseerd IgG1 anti-MSLN monoklonaal antilichaam (MMOT0530A) en een krachtig anti-mitotisch middel (MMAE) bevat, die door middel van een protease-labiele stof (MC VC PAB) aan elkaar zijn gekoppeld. De koppeling van een uiterst krachtig cytotoxisch geneesmiddel aan een MSLN-specifiek monoklonaal antilichaam vertegenwoordigt een innovatieve aanpak om het cytotoxische middel selectief te maken en daarmee de therapeutische breedte ervan te vergroten.

In dit fase I-onderzoek zullen patiënten met niet-resectabele pancreaskanker of platinaresistente ovariumkanker worden opgenomen. Gezien de relatief slechte prognose voor deze patiënten wordt deze populatie geschikt geacht voor vroege studies van innovatieve therapeutische kandidaten, terwijl de

baten-risicoverhouding van een klinische studie met DMOT4039A acceptabel wordt

geacht.

Doel van het onderzoek

De primaire doelen van dit onderzoek zijn:

- Evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid van DMOT4039A indien om de 3 weken of wekelijks toegediend aan patiënten met niet-resectabele pancreas- of platinaresistente ovariumkanker
- Vaststellen van de maximaal te verdragen dosis (MTD) en dosislimiterende toxiciteiten (DLT*s) van DMOT4039A indien om de 3 weken of wekelijks toegediend aan patiënten met niet-resectabele pancreas- of platinaresistente ovariumkanker
- Identificeren van de aanbevolen fase II-dosis van DMOT4039A (gelijk aan of lager dan de MTD) indien om de 3 weken of wekelijks toegediend aan patiënten met niet-resectabele pancreas- of platinaresistente ovariumkanker

De secundaire doelen van dit onderzoek zijn:

- Karakteriseren van de farmacokinetiek van DMOT4039A indien om de 3 weken of wekelijks toegediend via een intraveneuze (i.v.) infusie
- Beoordelen van de incidentie van de vorming van antistoffen tegen DMOT4039A
- Een voorlopige beoordeling maken van de anti-tumorwerking van DMOT4039A bij patiënten met niet-resectabele pancreas- of platinaresistente ovariumkanker

Verkennde doelen

De verkennende doelen van dit onderzoek zijn:

- Een voorlopige beoordeling maken van de associatie tussen mesotheline(MSLN)-expressie (zoals bepaald door middel van immunohistochemie [IHC] en kwantitatieve *reverse* transcriptasepolymerasekettingreactie [qRT PCR]) en andere potentieel relevante biomarkers in gearhiveerde tumormonsters en de anti-tumorwerking van DMOT4039A
- Een voorlopige beoordeling maken van de spiegels van oplosbaar serum-MSLN en de associatie hiervan met de middels IHC bepaalde tumorspiegels en de anti-tumorwerking van DMOT4039A

Onderzoeksopzet

Dit is een fase I, multicenter, open-label, dosis-escalatieonderzoek van het enkelvoudige middel DMOT4039A, via een i.v. infusie om de 3 weken of wekelijks toegediend aan patiënten met niet-resectabele pancreas- of platinaresistente ovariumkanker. Beide toedieningschema*s zullen een dosis-escalatiefase en een uitbreidingsfase omvatten.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Voor de dosis-escalatiefase van het onderzoek zal een traditionele >3 > 3>- opzet worden toegepast, om de MTD voor het >om de 3 weken>-schema en het wekelijkse schema vast te stellen. Ten behoeve van de uitbreidingsfase worden extra patiënten geïncludeerd en voor beide schema>s met een aanbevolen fase II-dosis (gelijk aan of lager dan de MTD)

behandeld. In het onderzoek worden de veiligheid, verdraagbaarheid en farmacokinetiek van DMOT4039A beoordeeld en zal worden bepaald welke dosis en welk schema in fase II zullen worden toegepast. Aan patiënten die aanhoudend klinisch profijt hebben en geen relevante toxiciteit ervaren, zullen herhaalde 21-daagse cycli van behandeling met DMOT4039A worden aangeboden. Tijdens de dosis-escalatiefase worden ongeveer 30-60 patiënten in het onderzoek opgenomen, terwijl tijdens de uitbreidingsfase maximaal 36 patiënten zullen worden geïnccludeerd, in ongeveer 3 tot 6 onderzoekscentra in Noord-Amerika en Europa. In het onderzoek zal in eerste instantie DMOT4039A toegediend in een >om de 3 weken>-schema worden geëvalueerd. Nadat de MTD voor het >om de 3 weken>-schema is vastgesteld, worden extra patiënten geïnccludeerd, die de aanbevolen fase II-dosis voor dit schema krijgen, teneinde de veiligheid en werking van DMOT4039A nader te karakteriseren. Er kunnen twee cohorten worden geëvalueerd, namelijk een uitbreidingscohort van maximaal 20 patiënten met pancreaskanker van wie gearcheeerd tumorweefsel beschikbaar is voor onderzoek op expressie van MSLN door middel van IHC, en een uitbreidingscohort van maximaal 8 patiënten met ovariumkanker met gearcheeerd tumorweefsel dat 3+ MSLN-expressie vertoont bij IHC. Nadat de MTD voor het >om de 3 weken>-schema is vastgesteld, zal in separate patiëntcohorten een wekelijks toedieningschema van DMOT4039A worden geëvalueerd. De startdosis voor de wekelijkse cohorten zal worden berekend door de MTD voor het >om de 3 weken>-schema door 3 te delen. Nadat de MTD voor het wekelijkse schema is vastgesteld, zullen extra patiënten worden geïnccludeerd, die de aanbevolen fase II-dosis voor dit schema krijgen, teneinde de veiligheid en werking van DMOT4039A nader te karakteriseren. In deze uitbreidingsfase worden de patiënten met de aanbevolen fase II-dosis behandeld, en zal een uitbreidingscohort worden opgenomen bestaande uit maximaal 8 patiënten met ovariumkanker van wie gearcheeerd tumorweefsel beschikbaar is dat 3+ MSLN-expressie vertoont. Indien wordt besloten om het >om de 3 weken>-schema bij pancreaskankerpatiënten niet uit te breiden of als de uitbreidingsfase vroegtijdig wordt beëindigd vanwege het ontbreken van anti-tumorwerking, kunnen de resterende patiënten van de pancreaskankercohort eventueel in het wekelijkse schema worden opgenomen.

Inschatting van belasting en risico

Het onderzoeksgeneesmiddel, DMOT4039A, is nog niet eerder bij mensen onderzocht. Het is nog niet bekend welke bijwerkingen het onderzoeksgeneesmiddel bij mensen kan veroorzaken. Bij dieronderzoeken die zijn uitgevoerd om de veiligheid van DMOT4039A vast te stellen, werd gezien dat de hoeveelheden van bepaalde bloedcellen afnamen. Hoe sterk de afname was, was afhankelijk van de toegediende hoeveelheid onderzoeksgeneesmiddel (een hogere dosis veroorzaakte een sterkere afname van het aantal bloedcellen), en dit effect was *reversibel*.

Bij verschillende onderzoeken met ratten kregen de proefdieren een ontsteking rondom hun hart en longen. Bij onderzoeken met apen werd dit probleem echter niet gezien. Het is mogelijk dat bij mensen vergelijkbare bijwerkingen kunnen optreden; deze bijwerkingen zouden licht tot ernstig van aard kunnen zijn.

Er zouden bijwerkingen kunnen optreden die te maken hebben met de vruchtbaarheid en voortplanting. Er bestaat een kans op een allergische reactie op het onderzoeksgeneesmiddel, variërend van licht (zoals huiduitslag of netelroos) tot ernstig (zoals ademhalingsproblemen of shock).

Na toediening van het onderzoeksgeneesmiddel, bestaat er een kleine kans dat het afweersysteem specifieke antistoffen gaat aanmaken. Als het lichaam deze specifieke antistoffen gaat aanmaken, zou dat invloed kunnen hebben op het vermogen van het lichaam om op soortgelijke geneesmiddelen (dus geneesmiddelen die antistoffen bevatten) te reageren.

Het onderzoeksgeneesmiddel zou ook *infusiegerelateerde reacties* kunnen veroorzaken, zoals koorts, koude rillingen, huiduitslag, misselijkheid, overgeven, hoofdpijn, verkoudheidachtige symptomen, ademhalingsmoeilijkheden of kortademigheid.

Er zijn ook andere bijwerkingen die in theorie zouden kunnen optreden, ondanks dat ze niet zijn waargenomen bij onderzoeken met apen:

- m.b.t. de lever: leverbeschadiging, variërend van licht en reversibel tot ernstig en mogelijk fataal;
- m.b.t. de nieren: nierbeschadiging, waardoor de nieren mogelijk niet meer goed zouden werken, bloed of eiwit in de urine terecht zou kunnen komen of zelfs nierfalen;
- m.b.t. tot het zenuwstelsel: verdoofd of tintelend gevoel in handen of voeten of andere klachten die het gevolg zijn van zenuwbeschadiging.

Tenslotte zijn er risico*s verbonden aan de procedures die worden gedaan in het kader van de studie; risico*s van bloedafname, van blootstelling aan straling en contrastmiddel en van MRI-scans.

Uitgaande van een patient met het wekelijkse doseringsschema, die de volledige studie doorloopt (17 cycli):

- lichamelijk onderzoek en lichaamsfuncties - wekelijks
- ECG - 4x
- echocardiogram - 4x
- CT of MRI - iedere 6 weken
- bloedafname - wekelijks, plus 4 extra in cyclus 1
- zwangerschapstest - 2x
- urine-analyse - 8x
- bewaard tumorweefsel - 1x

Contactpersonen

Publiek

GENENTECH, Inc.

1 DNA Way Mailstop #241A
CA 94080-4990 South San Francisco
US

6 - EEN FASE I, OPEN-LABELONDERZOEK NAAR DE VEILIGHEID EN FARMACOKINETIEK VAN OPLOPE ...
9-05-2025

Wetenschappelijk

GENENTECH, Inc.

1 DNA Way Mailstop #241A
CA 94080-4990 South San Francisco
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)

- Patients in the pancreatic cancer expansion cohort only: prior treatment with more than one chemotherapy regimen (approved or experimental) administered in the metastatic setting
- Patients in the ovarian cancer expansion cohorts only: prior treatment with more than two chemotherapy regimens (approved or experimental) administered following documentation of platinum-resistant disease
- Treatment with anti tumor therapy, including chemotherapy, biologic, experimental, or hormonal therapy, within 4 weeks prior to Day 1
- Major surgical procedure within 4 weeks prior to Day 1
- Known active bacterial, viral, fungal, mycobacterial, or other infection (including HIV and atypical mycobacterial disease, but excluding fungal infection of the nail beds)
- Current Grade ≥ 2 toxicity (except alopecia, anorexia, and fatigue) from prior therapy or Grade ≥ 2 neuropathy from any cause
- History of severe allergic or anaphylactic reactions to monoclonal antibody therapies (or recombinant antibody*related fusion proteins)
- Clinically significant history of liver disease, including viral or other hepatitis, current alcohol abuse, or cirrhosis
- Untreated or active central nervous system (CNS) metastases (progressing or requiring anticonvulsants or corticosteroids for symptomatic control); patients with a history of treated

CNS metastases are eligible, provided that all of the following criteria are met:

Presence of evaluable or measurable disease outside the CNS

Radiographic demonstration of improvement upon completion of CNS directed therapy and no evidence of interim progression between completion of CNS directed therapy and the screening radiographic study

Completion of radiotherapy ≥ 8 weeks prior to the screening radiographic study

Discontinuation of corticosteroids and anticonvulsants ≥ 4 weeks prior to the screening radiographic study

- Prior treatment with MSLN-targeted therapy (e.g., amatuximab [MORAb-009] or SS1P)

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Uitsluitend voor patiënten in de uitbreidingscohort met pancreaskankerpatiënten: eerdere behandeling met meer dan 1 chemotherapieregime (geregistreerd of experimenteel) dat werd toegediend in het kader van metastasering
- Uitsluitend voor patiënten in de uitbreidingscohort met ovariumkankerpatiënten: eerdere behandeling met meer dan 2 chemotherapieregimes (geregistreerd of experimenteel) die werden toegediend na documentatie van platinaresistent lijden
- Behandeling met anti-tumormedicatie, met inbegrip van chemotherapie, biologische, experimentele of hormonale middelen, binnen 4 weken voorafgaand aan dag 1
- Bekende grote chirurgische ingreep binnen 4 weken voorafgaand aan dag 1
- Bekende actieve bacteriële, virale, fungale, mycobacteriële of andere infectie (met inbegrip van hiv en atypische mycobacteriële ziekten, behoudens een schimmelinfectie van de nagelbedden)
- Actuele toxiciteit graad ≥ 2 (met uitzondering van alopecia, anorexia en vermoeidheid) als gevolg van een eerdere behandeling, of neuropathie graad ≥ 2 door welke oorzaak dan ook
- Geschiedenis van ernstige allergische of anafylactische reacties op behandeling met monoklonale antilichamen (of recombinante antilichaamgerelateerde fusie-eiwitten)
- Klinisch significante geschiedenis van leverlijden, met inbegrip van virale of andere hepatitis, actueel overmatig gebruik van alcohol of cirrose
- Onbehandelde of actieve metastasen in het centrale zenuwstelsel (CZS) (die progressief zijn of waarvoor anticonvulsiva of corticosteroiden moeten worden gegeven ter behandeling van de symptomen); patiënten met een geschiedenis van behandelde CZS-metastasen komen wel in aanmerking, op voorwaarde dat ze aan alle volgende criteria voldoen:
 - Aanwezigheid van evalueerbare of meetbare ziekte buiten het CZS
 - Radiografisch aangetoonde verbetering na voltooiing van een op het CZS gerichte behandeling en geen bewijs van tussentijdse progressie tussen de voltooiing van de op het CZS gerichte behandeling en het radiografische screeningsonderzoek
 - Voltooiing van radiotherapie ≥ 8 weken vóór het radiografische screeningsonderzoek
 - Staken van corticosteroiden en anticonvulsiva ≥ 4 weken vóór het radiografische screeningsonderzoek
- Eerdere behandeling met MSLN-gerichte therapie (bijv. amatuximab [MORAb-009] of SS1P)

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 19-04-2012

Aantal proefpersonen: 20

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: DMOT4039A

Generieke naam: -

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 05-09-2011

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 20-03-2012

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 06-07-2012

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-08-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-02-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-05-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-06-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

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	EUCTR2011-002713-10-NL
CCMO	NL37958.042.11