

Een multicenter, open-label, fase I-onderzoek van de MEK-remmer MSC1936369B bij orale toediening aan proefpersonen met solide tumoren

Gepubliceerd: 20-01-2011 Laatste bijgewerkt: 27-04-2024

Het doel is om de maximaal te tolereren dosis en de dose-limiting toxiciteit te bepalen van MSC1936369B in patiënten met kanker en om meer informatie over veiligheid, PK, PD en anti-tumor effect van het geneesmiddel te verzamelen. Het anti-tumor...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON36297

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

MSC1936369B in solide tumoren

Aandoening

- Huidneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

huidkanker, melanoom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Merck

Overige ondersteuning: farmaceutische industrie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: melanoma, solide tumoren

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Veiligheid

Het aantal en het percentage van de proefpersonen met ten minste een dosis-limiterende toxiciteit (DLT) over de eerste cyclus - dag 1 tot 21 voor beide schema's afzonderlijk.

DLT is gedefinieerd als een van de volgende toxische effecten bij een van de bepaalde dosissen en beoordeeld als gerelateerd of mogelijk gerelateerd aan de studiemedicatie door de onderzoeker en / of de sponsor:

- Elke graad 3 of meer niet-hematologische toxiciteit met uitzondering van:
 - Graad 3 asymptomatische verhoging van leverfunctiewaarden (AST, ALT, ALP) omkeerbaar binnen 7 dagen voor personen zonder lever betrokkenheid, of graad 4 voor personen met lever-betrokkenheid.
 - Graad 3 braken als het wordt aangetroffen, ondanks adequate en optimale behandeling (bv 5HT3 antagonisten en corticosteroïden).
 - graad 3 diarree als het wordt aangetroffen, ondanks adequate en optimale anti diarree therapie.
- Elke graad 4 neutropenie van > 5 dagen of febriele neutropenie die langer dan 1 dag aanhoudt.

- Graad 4 trombocytopenie > 1 dag of graad 3 met bloedingen.
- Elke uitstel van behandeling > 2 weken als gevolg van medicatie-gerelateerde bijwerkingen.

Secundaire uitkomstmaten

Veiligheid

- Het aantal en het percentage van de proefpersonen dat bijwerkingen ervaart als gevolg van de behandeling (TEAE: treatment-emergent adverse events).
- Het aantal en percentage van de proefpersonen met klinisch significante veranderingen in een laboratoriumparameter en / of vitale functies en beoordeeld als gerelateerd aan de studiemedicatie.

Farmacokinetiek:

Plasma en urine farmacokinetische parameters van MSC1936369B.

Farmacodynamiek:

Waarden en veranderingen in de tijd in Pd markers in circulerende PBMC, circulerende tumorcellen, apoptose markers, bloed circulerende markers en in sommige proefpersonen in weefselmonsters: apoptose, fosfo-ERK, marker van proliferatie.

Anti-Tumor Activity (werkzaamheid):

Het aantal en aandeel van proefpersonen met klinisch voordeel (gedefinieerd als Complete Response (CR), partiële respons (PR) of stabiele ziekte (SD)) en progressieve ziekte gebaseerd op de beste totale respons die afhankelijk is van de tumor evaluaties beoordeeld aan het einde van elke 2e cyclus.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Er is een behoefte aan nieuwe geneesmiddelen, nieuwe behandelmethoden in patienten met kanker. Met deze studie hopen wij meer informatie over nieuwe behandelmethoden met de Mek-inhibitor te verkrijgen.

Doel van het onderzoek

Het doel is om de maximaal te tolereren dosis en de dose-limiting toxiciteit te bepalen van MSC1936369B in patienten met kanker en om meer informatie over veiligheid, PK, PD en anti-tumor effect van het geneesmiddel te verzamelen. Het anti-tumor effect in enkel en meerdere cycli met verschillende toedieningsschema's zal worden onderzocht.

Een 3 + 3 dosis-verhogings studieopzet wordt gebruikt, gebaseerd op DLT onderzoek.

Onderzoeksopzet

Dit is een fase I open-label, dosis-escalatie studie. Cohorten van 3 personen met een solide tumoren zullen worden toegewezen aan schema 1 of 2 en zullen MSC1936369B ontvangen in oplopende dosissen. Voor ieder dosisniveau krijgt de persoon MSC1936369B oraal eenmaal daags op:

Schema 1 (R1): Dag 1 tot 5, 8 tot 12 en 15 tot 19 van een 21-daagse cyclus.

Of

Schema 2 (R2): Dag 1 tot 15 van een 21-daagse cyclus.

Zodra MTD (maximale tolereerbare dosis) is bereikt in R2, zullen ten minste 12 extra personen MSC1936369B ontvangen om het effect van voedingsmiddelen op de werking van het onderzoeksmiddel te onderzoeken.

Een derde schema (R3) zal onderzocht worden na voltooiing van de dosis-escalatie van R1 en R2. Personen zullen worden ingedeeld in cohorten van 3 en ontvangen MSC1936369B in oplopende dosissen. Voor ieder dosisniveau, zullen de personen MSC1936369B oraal eenmaal daags continu ontvangen. Er dient geen dag van de behandeling gemist te worden, tenzij nodig vanwege toxiciteit of progressieve ziekte.

Een BID (twee maal daagse) toediening zal worden onderzocht op basis van de resultaten van R2 en R3 en van de

lopende EMR200066-002 studie welke de BID toediening onderzoekt.

Onderzoekspopulatie:

In totaal zullen 54 personen in R1 en R2 worden behandeld. In R3 zullen in totaal 24 personen worden behandeld. Een totaal van 12 extra evalueerbare personen zullen worden behandeld om het effect van voedingsmiddelen op de werking van het onderzoeksmiddel te onderzoeken. Tevens worden in totaal 12

personen extra behandeld in de tweemaal daags (BID) dosering cohort indien van toepassing.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Het aantal maal dat bepaalde interventies worden gedaan is niet aangegeven, dit hangt namelijk af van hoe lang (hoeveel cycli) de proefpersoon in de studie blijft. Een cyclus duurt 21 dagen, waarin: MUGA scan of echocardiografie, ECGs, CT scans, tumor biopsie, bloed afnames worden gedaan en urine wordt verzameld. In cycles 1 wordt ook een röntgenfoto van de borstkas gemaakt. Zie ook de schedule of assessments op pagina 74-81 van het protocol. Daarnaast zullen proefpersonen die in de food-effect studie van R2 meedoen, ook een specifiek ontbijt moeten nemen op dag 1 van cyclus 1 en cyclus 2.

Inschatting van belasting en risico

Uit informatie over gestarte onderzoeken met MSC1936369B bij proefpersonen met solide tumoren en kwaadaardige bloedaandoeningen (hematologie), dierenexperimenten en onze huidige kennis van soortgelijke geneesmiddelen blijkt dat in enkele gevallen bijwerkingen kunnen optreden die het spijsverteringsstelsel treffen (misselijkheid, braken, diarree, ontsteking van de slijmvliezen van de mond en de darmen (mucositis/stomatitis) en van de huid (huiduitslag). Ook anemie en leukopenie kan optreden, evenals verstoring van de calcium- en fosforwaarden in bloed.

Verschillende patiënten die MSC1936369B kregen, meldden afwijking aan het gezichtsvermogen (waaronder wazig zicht of verslechtering van het gezichtsvermogen). Na stopzetting van de inname van MSC1936369B verdwenen deze afwijkingen aan het gezichtsvermogen. Ernstigere afwijkingen in het gezichtsvermogen of enig verlies van gezichtsvermogen kunnen mogelijk zijn. Bijwerkingen op het hart, zoals een onregelmatig hartritme of hartfalen werden ook geobserveerd.

Bijwerkingen en risico's gekoppeld aan medische procedures tijdens het onderzoek:

CT-scans, Röntgenonderzoeken en echocardiografie of MUGA-scans dus meer blootstelling aan straling dan normaal, en dit kan in de toekomst voor meer gezondheidsproblemen zorgen.

Bijwerkingen door bloedafname: Het prikken van de naald kan lokaal pijn, bloeditstorting, zwelling, lichthoofdigheid, duizeligheid en in zeldzame gevallen flauwte en/of een mogelijke infectie veroorzaken.

Bijwerkingen of risico's als gevolg van tumor biopsie:

Pijn, bloeding, bloeditstorting en/of infectie.

Contactpersonen

Publiek

Merck

Tupolevlaan 41-61
1119 NW Schiphol-Rijk
NL

Wetenschappelijk

Merck

Tupolevlaan 41-61
1119 NW Schiphol-Rijk
NL

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. Pathologisch bevestigde solide tumor die lokaal gevorderd of gemetastaseerd is, en ofwel refractair is na standaardbehandeling voor de ziekte of waarvoor geen effectieve standaardbehandeling beschikbaar is. Het type nummer in cohort 3, cohort 2 voedsel-effect, en in de BID cohorten, zal worden beperkt tot melanoom.
2. Leeftijd 18 jaar of ouder.
3. Proefpersoon heeft de patienteninformatie gelezen en begrepen en is bereid en in staat om toestemming te geven. Proefpersoon begrijpt volledig de vereisten van de studie en is bereid om te voldoen aan alle aan het onderzoek gerelateerde bezoeken en evaluaties.
4. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten een negatieve zwangerschapstest via bloed tijdens de screening hebben. Voor deze studie worden vrouwen in de vruchtbare leeftijd als volgt gedefinieerd: "Alle vrouwelijke proefpersonen na de puberteit, tenzij zij post-

menopauzaal zijn voor ten minste twee jaar, chirurgisch zijn gesteriliseerd of seksueel inactief zijn".

5. Vrouwelijke proefpersonen in de vruchtbare leeftijd en mannelijke proefpersonen met vrouwelijke partners in de vruchtbare leeftijd moeten bereid zijn om zwangerschap te voorkomen door het gebruik van adequate anticonceptie gedurende 2 weken voorafgaand aan, tijdens en vier weken na de laatste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel. Adequate anticonceptie wordt als volgt gedefinieerd: twee barrière methode, of 1 barrière methode met een zaaddodend middel of spiraaltje.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Beenmerg stoornissen zoals blijkt uit hemoglobine $<9,0$ g / dL, neutrofielen $<1,0 \times 10^9$ / l, bloedplaatjes $<100 \times 10^9$ / l.
2. Nierinsufficiëntie zoals blijkt uit serumcreatinine $> 1,5 \times$ ULN en / of berekende creatinineklaring <60 ml / min.
3. Leverfunctiestoornissen, zoals gedefinieerd door de totale bilirubine $> 1,5 \times$ ULN of AST / ALT $> 2,5 \times$ ULN. Voor patiënten waarbij de lever is aangedaan door kanker AST / ALT $> 5 \times$ ULN.
4. INR $> 1,5 \times$ ULN
5. Serumcalcium $> 1 \times$ ULN.
6. Voorgeschiedenis van CZS metastasen, tenzij de proefpersoon eerder is behandeld voor uitzaaiingen in het CZS, stabiel is zonder hersenoedeem zoals aangetoond door CT-scan en geencorticosteroïden of anti-epileptica nodig heeft.
7. Een voorgeschiedenis heeft van moeite met slikken, malabsorptie of andere chronische gastro-intestinale aandoeningen of omstandigheden die de naleving en / of absorptie van het geteste product kan belemmeren.
8. Eastern Cooperative Oncology Group performance status (ECOG PS) groter dan 1.
9. Gekende HIV positiviteit, actieve hepatitis C, of actieve hepatitis B.
10. Als de proefpersoon binnen 28 dagen of 5 halfwaardetijden voor non-cytotoxische (als dat langer is) van Dag 1 van de studiemedicatie behandeling (6 weken voor nitrosureas of mitomycine C), chemotherapie, immunotherapie, hormonale therapie, biologische therapie of enige andere anti-kanker therapie of chirurgische interventie heeft ontvangen.
11. Voorafgaand een extensieve radiotherapie op meer dan 30% van de beenmerg reserves heeft ontvangen, of eerder een beenmerg / stamcel transplantatie ondergaan.
12. Heeft binnen 28 dagen of 5 halfwaardetijden voor non-cytotoxische (als dat langer is) van Dag 1 een onderzoeksgeneesmiddelen ontvangen.
13. Een voorgeschiedenis van een andere relevante medische ziekte of interventie zoals een grote maag-of dunne darm operatie, recente afvoer van significante hoeveelheden van ascites of pleurale effusie of een psychiatrische aandoening hebben die het welzijn van de proefpersoon verminderen of een volwaardige deelname aan de studie in de weg staan.
14. Heeft relevante hartritme stoornissen en / of pacemaker
15. Heeft ongecontroleerde hypertensie
16. Is een zwangere vrouw of geeft borstvoeding.
17. Heeft retinale degeneratieve ziekte (erfelijk retinale degeneratie of leeftijdsgebonden

maculaire degeneratie), voorgeschiedenis van uveïtis of een voorgeschiedenis van retinale veneuze occlusie

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blindering: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 02-09-2011

Aantal proefpersonen: 50

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: nog geen naam bekend

Generieke naam: nog geen naam bekend

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 20-01-2011

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 23-05-2011

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van

Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 10-10-2011

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 25-10-2011

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 07-08-2012

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 16-05-2013

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

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

EudraCT

ID

EUCTR2007-004665-18-NL

Register

ClinicalTrials.gov

CCMO

ID

NCT00982865

NL35213.031.11