

Een open-label fase Ib-dosisescalatieonderzoek ter beoordeling van de veiligheid, verdraagbaarheid, farmacokinetiek en farmacodynamiek van meervoudige intraveneuze doses GLPG0187 bij patiënten met solide tumoren.

Gepubliceerd: 24-12-2010 Laatste bijgewerkt: 04-05-2024

Primair doel: Beoordeling van de veiligheid en verdraagbaarheid van GLPG0187, intraveneus (iv) toegediend als continue infusie bij patiënten met solide tumoren ter bepaling van de aanbevolen fase II-dosis (RP2D). Secundaire doelen: • karakteriseren van...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Diverse en niet plaatsgespecif. neoplasmata, maligne en niet-gespecif.
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON36388

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Fase Ib studie met GLPL0187 in patienten met solide tumoren.

Aandoening

- Diverse en niet plaatsgespecif. neoplasmata, maligne en niet-gespecif.

Synoniemen aandoening

solide kankergezwellen, solide tumoren

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Galapagos SASU

Overige ondersteuning: Galapagos SASU

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Dosisescalatie, Fase Ib, GLPG0187, Solide tumoren

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De incidentie van DLT*s bij elk dosisniveau op grond van de volgende veiligheidsparameters: bijwerkingen en ernstige bijwerkingen, veranderingen in het bloedbeeld en klinisch-chemische waarden, met inbegrip van de waarden die verband houden met de lever- en nierfunctie, en beoordeling van lichamelijke onderzoeken, vitale functies en de hartfunctie (d.w.z. herhaalde elektrocardiogrammen). Er wordt gebruikgemaakt van de NCI-CTCAE versie 4.03.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten

- blootstelling aan GLPG0187 in plasma;
- effecten van GLPG0187 op de biomarker voor botresorptie;
- voorlopige werkzaamheid: antitumoreffecten van GLPG0187 volgens RECIST 1.1.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Integrinen vormen een familie van celoppervlakreceptoren die een belangrijke rol spelen bij de adhesie, migratie, invasie, proliferatie en overleving van

cellen. Een subgroep van acht leden van de integrinefamilie wordt gekenmerkt door hun vermogen een arginine-glycine-asparaginezuur- (RGD-) domein, dat zich bevindt op adhesie-eiwitten die in de extracellulaire matrix voorkomen, te herkennen en eraan te binden. Van zes RGD-integrinereceptoren is gemeld dat zij betrokken zijn bij processen die bij kanker en metastasen een rol spelen. Onlangs zijn verschillende remmers van specifieke integrinen onderzocht in klinische onderzoeken met betrekking tot een aantal verschillende tumortypen. Antagonisme van integrine lijkt een veelbelovend mechanisme te zijn voor de behandeling van kanker. Galapagos SASU (Galapagos) heeft een non-peptide antagonist van integrine (GLPG0187) ontwikkeld met een hoge affiniteit voor deze kankergerelateerde integrinen, waarvan gebleken is dat deze experimenteel geïnduceerde botmetastasen uit menselijke kankercellen behandelt bij profylactische of therapeutische toediening aan dieren. Histomorfometrische evaluatie wijst op een sterke botbesparende werking en een afname van de bottumormassa. Deze effecten zijn groter dan of gelijk aan die van klinisch relevante doses zoledronaat. Daarnaast is er ook een aanzienlijke afname van viscerale metastasen. Bovendien remt GLPG0187 de tumorgroei van menselijke borsttumor in een muismodel dat xenotransplantatie heeft ondergaan, onafhankelijk van het micromilieau in het bot. Doordat het zich richt op meerdere kankergerelateerde integrinen, biedt GLPG0187 dus een nieuwe benadering om de uitzaaiing van tumoren en de bottumormassa te remmen door aan te grijpen op meerdere processen in de pathologie van tumoren. Op grond van de veelbelovende preklinische veiligheids- en werkzaamheidsonderzoeken voor deze nieuwe pan-integrineremmer kunnen klinische onderzoeken worden gestart om het klinische potentieel bij de behandeling van bot- en viscerale metastasen te beoordelen.

Doel van het onderzoek

Primair doel:

Beoordeling van de veiligheid en verdraagbaarheid van GLPG0187, intraveneus (iv) toegediend als continue infusie bij patiënten met solide tumoren ter bepaling van de aanbevolen fase II-dosis (RP2D).

Secundaire doelen:

- karakteriseren van de farmacokinetiek (PK) van GLPG0187 na intraveneuze infusie;
- karakteriseren van de farmacodynamiek (PD) van GLPG0187;
- beoordelen van de voorlopige werkzaamheid van GLPG0187 voor wat betreft de klinische activiteit.

Onderzoekopzet

Er zal een *3+3*-dosisescalatieopzet worden gebruikt. De eerste twee dosiscohorten zullen echter slechts twee patiënten per cohort bevatten in plaats van drie. Via deze versnelde dosisescalatie wordt het aantal patiënten

dat wordt blootgesteld aan de twee laagste dosisniveaus tot het minimum beperkt, waardoor minder patiënten worden behandeld met mogelijk suboptimale dosisconcentraties. Vanaf de derde dosiscohort bevat elke cohort ten minste 1 en bij voorkeur 2 patiënten met botmetastasen.

Behandelcyclus 1 (dag 1 tot 28) zal de DLT-observatieperiode voor een dosisniveau zijn.

De cohorten van het eerste twee dosisniveau's starten met de deelname van 2 patiënten. De tweede patiënt wordt opgenomen minstens 3 dagen nadat de eerste patiënt de eerste dosis GLPG0187 heeft ontvangen. Vanaf dosiscohort 3 verloopt de deelname van de eerste 3 patiënten gelijktijdig. Voor details zie hoofdstuk 3 van het protocol.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Geschikte patienten voor het onderzoek worden toegewezen aan een dosisniveau cohort. Patienten in het eerste dosisniveau cohort ontvangen een startdosis van 20 mg/dag. De opeenvolgende dosisescalatie ophogingen zijn 100%, 100%, 100%, 100% en 25%. Als gevolg hiervan zijn de verwachte doses voor de opeenvolgende cohorten 20, 40, 80, 160, 320, 400 mg/dag. Behandelcyclus 1 bestaat uit 28 dagen. Op dag 1 van deze cyclus wordt in één uur een enkelvoudige dosis GLPG0187 iv toegediend met een constante snelheid. De patiënt wordt 24 uur gevolgd om het PK-profiel te bepalen. Op dag 8 van cyclus 1 (indien er geen meldingen zijn van veiligheidsproblemen in verband met de GLPG0187-infusie) start de patiënt met continue infusie van GLPG0187 (dezelfde dagelijkse dosis als die op dag 1 werd toegediend) gedurende 21 dagen, waarbij de infuuszak wekelijks wordt vernieuwd. Indien, naar het oordeel van de onderzoeker, een patiënt klinisch voordeel ondervindt van de behandeling met GLPG0187, mag de patiënt de behandeling na behandelcyclus 1 voortzetten totdat de ziekte erger wordt, de dosislimiterende toxiciteit (DLT) wordt waargenomen of de behandeling wordt gestaakt om enige andere reden. Deze volgende behandelcycli (cyclus 2 en verder) bestaan uit 21 dagen. Tijdens deze cycli ontvangt de patiënt continue infusie van GLPG0187, waarbij de infuuszak wekelijks wordt vernieuwd.

Inschatting van belasting en risico

De onderzoeksbeoordelingen zullen plaatsvinden bij de prescreening, baseline, C1D1, C1D2, C1D8, C1D15, C1D22, C1D28 en CXD1, CXD8, CXD15, CXD21 van elke volgende cyclus. De behandeling zal voortduren totdat de ziekte erger wordt (zoals gedefinieerd aan de hand van de RECIST-criteria), onaanvaardbare toxiciteit optreedt, de patiënt niet in staat of niet genegen is om aan de onderzoeksprocedures mee te werken, de patiënt zich terugtrekt of overlijdt, of de patiënt het onderzoek om enige andere reden staakt, waarna alle patiënten een afsluitend bezoek afleggen. Het laatste follow-upbezoek moet worden afgelegd 30 dagen na afloop van het onderzoek om informatie met betrekking tot veiligheid en overleving te verzamelen.

Zie tabel 6.2.1.

Potentiële risico's en voordelen van GLPG0187:

GLPG0187 is een klein molecuul en een reversibele antagonist van integrinereceptoren, en geen biological: het heeft geen zeer soortspecifieke werking en wordt niet beschouwd als agonistisch ten opzichte van de doelen van het immuunsysteem.

GLPG0187 is geen cytotoxisch of cytostatisch middel, want bij herhaalde dosistoxiciteitsonderzoeken traden geen bijwerkingen op bij snel delende weefsels van muizen en honden.

De systemische toxiciteit bij diersoorten werd alleen bij hoge doses waargenomen en werd meestal voorafgegaan door veranderingen in het bloedbeeld of de biochemische parameters, in het bijzonder een toename van eosinofielen. Deze parameters worden in dit klinische onderzoek nauwlettend gecontroleerd, zodat potentiële toxiciteit vroegtijdig wordt geconstateerd.

Aangezien er geen gegevens beschikbaar zijn over teratogeniteit en uitscheiding in melk, mag de verbinding niet worden toegediend aan zwangere vrouwen, vrouwen die borstvoeding geven of vrouwen die kinderen kunnen krijgen.

Aangezien de klinische ervaring met GLPG0187 beperkt is tot een fase I-onderzoek met enkelvoudige dosis met gezonde vrijwilligers, mag het onderzoeksgeneesmiddel niet worden toegediend aan patiënten met lever- of nierinsufficiëntie, pediatrische patiënten of ouderen.

Het onderzoeksgeneesmiddel mag niet worden toegediend aan patiënten met een bekende of vermoede overgevoeligheid voor een van de bestanddelen van de formulering.

Op dit moment zijn er geen speciale waarschuwingen of voorzorgen bekend. Zoals voor elke nieuwe verbinding in het begin van de klinische ontwikkeling geldt, moet controle plaatsvinden van de cardiovasculaire veiligheid, de biochemie, hematologie en stolling van het bloed, en andere laboratoriumparameters met betrekking tot veiligheid, waaronder de trombocytenaggregatie.

Er moeten algemene maatregelen worden genomen om de vitale basisfuncties te behouden of te ondersteunen in geval van doelbewuste of onbedoelde overdosering. Er zijn geen experimenten uitgevoerd om een specifiek antidotum voor GLPG0187 te bepalen.

Algemene risico's:

- reactie op het gebruik van contrastvloeistof (gebruikt voor CT-scans);
- bijwerkingen van bloedafname;
- reacties op de injectieplaats.

- bijwerkingen VIT implantatie

Contactpersonen

Publiek

Galapagos SASU

102 avenue Gaston Roussel
93230 Romainville
FR

Wetenschappelijk

Galapagos SASU

102 avenue Gaston Roussel
93230 Romainville
FR

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 diagnose van gevorderde, gerecidiveerde of gemetastaseerde kanker die refractair is voor standaardtherapie of waarvoor geen standaardtherapie bestaat.
2. Leeftijd $\geq$ 18 jaar.
3. Meetbare (volgens RECIST 1.1) en evalueerbare ziekte, zoals bepaald door de onderzoeker.

4. ECOG Performance Status ≤ 2 .
5. Geschatte levensverwachting van ten minste 12 weken.
6. Toxiciteiten als gevolg van eerdere behandeling van kanker (radiotherapie, chemotherapie of operatie) moeten zijn afgenomen tot $\leq$ graad 2.
7. Schriftelijk bewijs van geïnformeerde toestemming volgens de plaatselijke richtlijnen.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Eerdere behandelingen:

1. Minder dan 4 weken sinds de laatste behandeling met andere behandelingen voor kanker (d.w.z. endocriene behandeling, immuuntherapie, chemotherapie, enz.) en < 6 weken voor nitroso-ureumderivaten en mitomycine-C.
2. Eerdere behandeling met integrinereceptorantagonisten.; Lopende behandelingen:
3. Chronische, dagelijkse behandeling met corticosteroïden (bij een dosis van ≥ 10 mg/dag methylprednisolon of een equivalent daarvan), met uitzondering van inhalatiecorticosteroïden.
4. Lopende of recente behandeling (in de 30 dagen vóór de eerste onderzoeksbehandeling) met een ander onderzoeksgeneesmiddel of deelname aan een ander experimenteel onderzoek.; Hematologisch bloedonderzoek, stollingsonderzoek en biochemisch bloedonderzoek:
5. Beenmerginsufficiëntie: Absolute neutrofielentelling (ANC) $< 1,5 \times 10^9/l$ of bloedplaatjestelling $< 100 \times 10^9/l$ of hemoglobine < 6 mmol/l.
6. Leverinsufficiëntie, gedefinieerd als:
 - (totaal) serumbilirubine $> 2 \times$ bovengrens van normaal (ULN) die wordt aangehouden door de desbetreffende onderzoeksinstelling;
 - aspartaataminotransferase (ASAT) of alanineaminotransferase (ALAT) $> 2,5 \times$ ULN ($> 5 \times$ ULN bij patiënten met levermetastasen);
 - alkalinefosfataseconcentratie $> 2,5 \times$ ULN ($> 5 \times$ ULN bij patiënten met levermetastasen of $> 10 \times$ ULN bij patiënten met botmetastasen).
7. Nierinsufficiëntie, gedefinieerd als:
 - serumcreatinine $> 1,5 \times$ ULN;
 - proteïnurie $> 2+$, aangetoond met een urineteststrip.; Overige:
8. Klinisch symptomatische of progressieve hersenmetastasen.
9. Klinisch leptomeningeale metastasen.
10. Zwangerschap of borstvoeding. Zwangerschapstest in urine te beoordelen in de 7 dagen vóór de onderzoeksbehandeling wordt gestart.
11. Voor vrouwen in de vruchtbare leeftijd (gedefinieerd als < 2 jaar na de laatste menstruatie en niet door middel van een chirurgische ingreep gesteriliseerd): het ontbreken van een effectief, niet-hormonaal anticonceptiemiddel (spiraaltje, barrièremethode van anticonceptie in combinatie met een zaaddodende gel).
12. Zware chirurgische ingreep (waaronder open biopsie, met uitzondering van een centraal veneuze lijn en Port-a-Cath) in de 28 dagen vóór de eerste onderzoeksbehandeling of verwachte noodzaak van een zware operatie gedurende de loop van de onderzoeksbehandeling.

13. Congestief hartfalen NYHA-klasse III en IV. Hartritmestoornissen (met uitzondering van atrioventriculair bloktype I (Mobitztype) en II (Wenckebachtype)), tekenen en symptomen van een relevante cardiovasculaire ziekte.

14. Bekende overgevoeligheid voor een van de onderzoeksgeneesmiddelen of hulpstoffen.

15. Bewijs van een andere medische aandoening (zoals een psychische aandoening, infectieziekten of een aandoening die naar voren komt uit lichamelijk onderzoek of laboratoriumbevindingen) die de geplande behandeling in de weg kan staan, invloed heeft op de therapietrouw van de patiënt of die een verhoogd risico op complicaties van de behandeling met zich meebrengt voor de patiënt.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 22-03-2011

Aantal proefpersonen: 19

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 24-12-2010

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 08-03-2011

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

Goedgekeurd WMO

8 - Een open-label fase Ib-dosisescalatieonderzoek ter beoordeling van de veiligheid ... 16-05-2025

Datum:	12-05-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-05-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

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	EUCTR2010-021164-15-NL
CCMO	NL34529.041.10