

Een multicenter, open-label, eerst-in-mens, fase I, dosisverhogingsonderzoek met RO5503781, een klein molecuul MDM2-antagonist, oraal toegediend bij patiënten met gevorderde maligniteiten, behalve leukemie.

Gepubliceerd: 01-09-2011 Laatste bijgewerkt: 28-04-2024

Doel van het onderzoek is om de maximum tolereerbare dosis te bepalen van 2 verschillende behandelingschema's: Schema A: 3 maal wekelijks per cyclus (28 dagen) of schema B: 1 maal dagelijks op de eerste 5 dagen van de cyclus (28 dagen).

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

Samenvatting

ID

NL-OMON37762

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

NP27872

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

kanker, maligniteiten

Aandoening

alle gevorderde maligniteiten, behalve leukemie

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Roche Nederland B.V.

Overige ondersteuning: sponsor F.Hoffmann-La Roche

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: behalve leukemie, eerst-in-mens, gevorderde maligniteiten, klein-molecuul MDM2 antagonist

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het bepalen van de maximum tolereerbare dosis (MTD) van 2 verschillende behandel-schema's, elke 28 dagen toegediend bij nuchtere patiënten.

Het in kaart brengen van de *dose limiting toxicities* (DLT*s) en het algemene veiligheidsprofiel van escalerende doseringen van het onderzoeksmiddel.

Het onderzoeken van beide behandel-schema's op veiligheid en verdraagbaarheid.

Secundaire uitkomstmaten

Het bepalen van de farmacokinetische (PK) parameters van het onderzoeksmiddel in 2 verschillende toedieningsschema's.

Het onderzoeken van de PD effecten (in bloed, tumorbipten en moleculair imaging) van hetb onderzoeksmiddel.

Het beoordelen van alle klinische responsen.

Het uitbreiden van de PK evaluatie in het QWx3 schema naar voedingseffect onderzoek, PD en veiligheid.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Het betreft een eerst-in-mens onderzoek om de maximum tolereerbare dosis van middel RO5503781 te onderzoeken bij patiënten met gevorderde maligniteiten, behalve leukemie. Preklinische studies hebben aangetoond dat humane tumors met een over-expressie van MDM2 het meest profiteren van deze nieuwe strategie. MDM2 reguleert p53 via een negatieve feedback remming. RO5503781 antagoneert MDM2 waardoor p53 stabiliseert en de p53 pathway geactiveerd wordt wat leidt tot de activatie van p53 doelgenen, stop van de celcyclus en inductie van apoptose. Omdat er nog geen afdoende therapie is voor gevorderde kanker met dit moleculair type, wordt er verwacht dat RO5503781 een nieuwe soort therapie biedt voor deze patiënten.

Doel van het onderzoek

Doel van het onderzoek is om de maximum tolereerbare dosis te bepalen van 2 verschillende behandelprogramma's:

Schema A: 3 maal wekelijks per cyclus (28 dagen) of schema B: 1 maal dagelijks op de eerste 5 dagen van de cyclus (28 dagen).

Onderzoekopzet

Multicenter, open-label, eerst-in-mens, dosering verhogingsonderzoek met RO5503781, oraal toegediend in 2 programma's (zie vorig onderwerp).

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten die geschikt zijn bevonden voor deelname aan de studie worden behandeld met RO5503781 en zullen volgens het studie specifieke schema zoals in tabel 4 (QWx3, pagina 56 van het protocol) of tabel 5 (QDx5, pagina 58 van het protocol) worden gevolgd.

Inschatting van belasting en risico

Dit onderzoeksmiddel, RO5503781, is bij dierstudies veilig gebleken. Het is voorafgaand aan dit onderzoek echter nooit onderzocht bij mensen en de bijwerkingen ervan zijn niet volledig bekend. Aan dit onderzoek kunnen risico's en ongemakken zijn verbonden. Op basis van klinische ervaring met de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen en het onderzoek met het onderzoeksmiddel RO5503781 bij dieren (muizen, ratten en apen) zouden de volgende bijwerkingen kunnen krijgen: daling van het aantal bloedplaatjes; een laag aantal witte bloedcellen; leverfunctieafwijkingen; fotosensitiviteit; een versnelde hartslag; misselijkheid, overgeven en diarree. Daarnaast kan er een allergische reactie op het onderzoeksmiddel optreden. Deze

reacties kunnen als ze ernstig zijn echter soms levensbedreigend of zelfs fataal zijn.

Studieprocedures

Bloedafname: er bestaat een kans op lichte pijn of een blauwe plek wanneer er bloed bij u wordt afgenomen. Sommige mensen kunnen flauwvallen wanneer er bloed wordt afgenomen. U kan ook worden gevraagd om voor de noodzakelijke bloedafnames een centraal-veneuze katheter (CVK) in een ader te laten plaatsen. De plaatsing van een dergelijke katheter kan gepaard gaan met een verhoogde kans op infectie en/of plaatselijk ongemak.

Ecg: de lijm die wordt gebruikt om de elektrodes op hun plaats te houden tijdens de ecg, kunnen uw huid irriteren en roodheid veroorzaken.

MRI-scan: geïmplanteerde medische hulpmiddelen die metaal bevatten kunnen tijdens een MRI-onderzoek storingen vertonen of problemen veroorzaken. Er bestaat een zeer kleine kans op een allergische reactie als er contrastmateriaal wordt geïnjecteerd. Dergelijke reacties zijn meestal licht kunnen gemakkelijk via medicatie onder controle worden gebracht. Als u allergische symptomen vertoont, zal een radioloog of een andere arts beschikbaar zijn voor directe hulp.

CT-scan: iedereen krijgt elk jaar een kleine hoeveelheid onvermijdelijke straling binnen. Een gedeelte van deze straling is afkomstig uit de ruimte en een uit van nature voorkomend radioactieve vormen van water en mineralen. Bij elke CT-scan voor tumorbeoordelingen zult u worden blootgesteld aan het equivalent van ongeveer 5 jaar natuurlijke straling.

[18F] FLT-PET/CT-scan (alleen bij biomarkercohorten):

iedereen krijgt elk jaar een kleine hoeveelheid onvermijdelijke straling binnen. Een gedeelte van deze straling is afkomstig uit de ruimte en een uit van nature voorkomende radioactieve vormen van water en mineralen. Bij elke FLT-PET- of FLT-PET/CT-scan krijgt uw lichaam het equivalent van ongeveer 2 jaar extra natuurlijke straling binnen. Bij elke CT-scan voor tumorbeoordelingen zult u worden blootgesteld aan het equivalent van ongeveer 5 jaar natuurlijke straling. De hier beschreven stralingsdosis is alleen wat u door dit onderzoek binnenkrijgt en is exclusief eventuele blootstelling door andere tests.

Om de inwendige structuren van uw lichaam tijdens het beeldvormingsonderzoek beter te kunnen zien, zal er contrastmiddel (kleurstof) bij u worden geïnjecteerd. Soms schiet de naald (katheter) tijdens de injectie uit de ader. Het geïnjecteerde contrastmiddel komt in de weefsels terecht en kan plaatselijke pijn veroorzaken. Dit wordt meestal behandeld met geschikte kompressen.

Er kan een systemische reactie optreden, zoals een metalige smaak, misselijkheid, overgeven en netelroos. Een dergelijke reactie is meestal beperkt. Zeer soms is sprake van ademhalingsmoeilijkheden, een lage bloeddruk en duizeligheid waarvoor adequate behandeling nodig is. Ernstige reacties die tot de dood leiden zijn bijzonder zeldzaam. Als u allergieën hebt, is de kans op reacties groter dan bij patiënten zonder allergieën. Indien van toepassing en in overleg met uw arts kan premedicatie nodig zijn om de kans op deze

complicaties te verlagen.

Tumorbiopsie (alleen bij biomarker-cohorten): tot de risico*s behoren pijn, ongemak, gevoeligheid, roodheid, zwelling, bloeding, blauwe plekken en/of afscheiding op de biopsieplaats, afwijkende wondgenezing, koorts, infectie of een allergische reactie op de medicatie die is gebruikt om de huid boven de biopsieplaats te verdoven.

Contactpersonen

Publiek

Roche Nederland B.V.

Beneluxlaan 2a
3446 GR Woerden 3440 GR
NL

Wetenschappelijk

Roche Nederland B.V.

Beneluxlaan 2a
3446 GR Woerden 3440 GR
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)

Patienten moeten een histologisch of cytologisch bevestigde gevorderde maligniteit hebben, behalve elke vorm van leukemie, waarvoor geen standaard curatieve of palliatieve zorg bestaat, effectief is, of ongeschikt is voor de patient.;De ziekte dient meetbaar te zijn (by RECIST criteria version 1.1 for solid tumors or by Cheson Criteria for malignant lymphomas or evaluable disease prior to the administration of study drug.);Patient moet instemmen met het afgeven van gearriveerd tumorweefsel voor het biomarkeronderzoek. ;Levensverwachting ≥ 12 weeks.;Er is geen beperking aan additioneel, toegestaan type en hoeveelheid van eerdere anti-tumor therapie. Acute toxiciteiten van elke eerdere anti-tumor therapie, chirurgische ingreep of radiotherapie moet zijn verbteerd tot een NCI-CTCAE Graad ≤ 1 . Voorzichtigheid is geboden voor patienten die een cytopenie hebben ontwikkeld na eerdere radiotherapie om er zeker van te zijn dat het beenmerg voldoende is hersteld voor aanvang van de studie. De laatste dosering van de laatste therapie moet ≥ 21 dagen geleden zijn voor de eerste toediening van studiemedicatie RO5503781 (of $\geq 5 \times$ halfwaardetijd van de therapie voor elke therapie die minder dan 21 dagen geleden is toegediend). ;Adequate beenmerg-, lever- en nierfunctie (zie protocol pagina 9-11 voor specificatie)

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Patienten met elke vorm van leukemie behalve stage 0 en 1 chronische lymphatische leukemie (CLL) die geen behandeling nodig hebben, behalve voor de onderliggende solide tumor. ;Patienten die hormoontherapie hebben ontvangen in de 2 weken voor de eerste dosering van de studiemedicatie. Patienten met prostaatkanker die niet chirurgisch gecastreerd zijn dienen GnRH analogen te blijven nemen.;Patienten met onderliggende GI-afwijkingen welke een goede absorptie van het middel zouden kunnen beïnvloeden, op basis van inzicht van de arts.;Patienten bekend met aanvallen (seizures) of onstabiele CZS metastasen. ;Patienten met een ernstige of oncontroleerbare aandoening, of andere aandoeningen die hun deelname aan de studie zouden kunnen beïnvloeden (zie protocol pagina 11-13 voor specificatie);Patienten die CYP2C8 inhibitors, substraten of inducerende agentia , sterke CYP3A4 inducerende agentia of matig/sterke CYP3A4 inhibitors zoals vermeld in het protocol, moeten nemen tijdens de duur van de studie. Substraten en inhibitors vermeld in het protocol moeten 7 dagen voor de eerste toedieing van het studiemedicatie worden gestaakt. Inducerende agentia vermeld in het protocol moeten 14 dagen voor de eerste toediening van de studiemedicatie gestaakt worden.;Patienten met een aantoonbare electrolyt disbalans zoals hypokalemie, hyperkalemie, hypocalcemie, hypercalcemie, hypomagnesemie en hypermagnesemie met NCI-CTCAE graad ≥ 2 (version 4.03). Behandeling om het herstel van bovengenoemde te behandelen is toegestaan tijdens de screening om toegelaten te worden tot de studie. ;Patienten bekend met coagulopatie, afwijking van de bloedplaatjes of een geschiedenis van niet-medicatie geïnduceerde trombocytopenie.;Patienten die weigeren om mogelijk behandeld te worden met bloedproducten en/of bekend zijn met een overgevoeligheid voor bloedproducten.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 17-02-2012

Aantal proefpersonen: 25

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 01-09-2011

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 04-01-2012

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 18-05-2012

Soort: Amendement

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:	28-08-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-09-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-10-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-02-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-04-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-06-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-06-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-06-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-08-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	21-08-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-08-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-01-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-02-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-02-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-03-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-05-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-06-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-08-2014
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
----------	----

Ander register	De studie zal na goedkeuring opgenomen worden op www.rochtrials.com
----------------	---

EudraCT	EUCTR2011-002767-15-NL
---------	------------------------

CCMO	NL37870.042.11
------	----------------