

Een fase 1 studie met CC-486 monotherapie en in combinatie met Carboplatine of ABI-007 bij patienten met refractaire of gerecidiveerde solide tumoren

Gepubliceerd: 05-10-2012 Laatste bijgewerkt: 26-04-2024

Primaire doelstelling: Evalueren van de veiligheid en definiëren van de maximaal verdraagbare dosis of de maximaal toegediende dosis van CC-486 als monotherapie, in combinatie met CBDCA of ABI-007 in patienten met gerecidiveerde of refractaire solide...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON39682

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

AZA-ST-001

Aandoening

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

Synoniemen aandoening

gerecidiveerd of refractaire solide tumoren. leek: tumoren die zijn teruggekeerd na behandeling of niet hebben gereageerd op behandeling.

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Celgene Corporation

Overige ondersteuning: het onderzoek wordt gefinancierd door Celgene Corporation

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Abraxane, carboplatine, CC-486, phase 1

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De achtergrond, incidentie en ernst van AEs zal worden geevalueerd, gebruik makend van de Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) criteria, Versie 4.0.

Secundaire uitkomstmaten

Voor CC-486 (monotherapie of in combinatie, CBDCA, ABI-007 worden de volgende PK parameters beoordeeld:

- * maximum geobserveerde concentratie in plasma (C_{max});
- * gebied onder de concentratie-tijd curve (AUC);
- * tijd tot maximale concentratie (t_{max});
- * halfwaardetijd ($t_{1/2}$);
- * apparent total body clearance (CL/F); and,
- * apparent volume of distribution (V_z/F).

Om de PD effecten van CC-486 te evalueren in bloed, plasma, en tumor weefsel, worden de volgende moleculaire bepalingen gedaan:

- * verandering in DNA methylering ten opzichte van baseline (Cyclus 1 Dag 1 pre-dose) (algemene en gen specifieke assays) in bloed en tumor weefsel,

* Afname van DNMT1 eiwitlevels ten opzichte van baseline (Cyclus 1 Dag 1

predose) in tumor weefsel.

Anti-tumor activiteit eindpunten met tumor-specifieke respons criteria voor elk tumor type zijn:

* Mate van de respons en duur van de respons;

* Progressie-vrije overleving (PFS);

Exploratieve Eindpunten - CC-486 Respons

Moleculaire eigenschappen van bloed en tumor, bijvoorbeeld DNA/RNA methylering, genetische volgorde en mRNA/miRNA expressie kunnen geevalueerd worden bij baseline en post-therapie om de relatie met de tumor respons te onderzoeken.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De hypothese die ten grondslag ligt aan de combinatie van een DNA methylerend middel met een standaard chemotherapie, is dat silencing van specifieke genen gebaseerd op methylering de anti-tumor effecten van cytotoxische middelen beperkt. Om deze hypothese goed te testen is uiteindelijk een gerandomiseerd onderzoek nodig met een cytotoxisch middel versus dat middel gecombineerd met CC-486.

Het lange termijn doel van deze studie is om zo'n gerandomiseerd onderzoek mogelijk te maken door een dosis en toedieningsschema voor CC-486 te identificeren dat veilig kan worden gegeven samen met een cytotoxisch middel en dat farmacologische activiteit aantoont.

Pre-klinische data suggereren dat platines en taxanen 2 klassen cytotoxische middelen zijn die synergetisch kunnen werken met CC-486.

Door combinaties van beide middelen te onderzoeken (met elk hun eigen veiligheidsprofiel), maakt deze studie het waarschijnlijker om in ieder geval 1 veilige combinatie te vinden. Als beide combinaties veilig blijken te zijn, zal het verschillende werkingsmechanisme van CBDCA en ABI-007 en gemcitabine het spectrum van tumor types die onderzocht kunnen worden, verhogen.

Tenslotte zal een arm met CC-486 monotherapie het mogelijk maken om de

hypothese te testen dat dagelijkse toediening van CC-486 anti-tumor activiteit heeft in specifieke tumor typen. Een continue dosering is nog niet onderzocht en deze studie zal bepalen of een continu toedieningsschema verdraagbaar is voor patiënten met solide tumoren.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling:

Evalueren van de veiligheid en definiëren van de maximaal verdraagbare dosis of de maximaal toegediende dosis van CC-486 als monotherapie, in combinatie met CBDCA of ABI-007 in patiënten met gerecidiveerde of refractaire solide tumoren

Secundaire doelstellingen:

- * Onderzoeken wat de impact is (indien aanwezig) van CBDCA of ABI-007 op de farmacokinetiek (PK) van CC-486;
- * Onderzoeken wat de impact is (indien aanwezig) van CC-486 op de PK van CBDCA of ABI-007;
- * Evalueren van de pharmacodynamiek (PD) effecten van CC-486 als monotherapie en in combinatie met CBDCA en ABI-007 in bloed, plasma en tumor weefsel
- * Een voorlopige beoordeling maken van de anti-tumor activiteit van CC-486 als monotherapie of in combinatie met CBDCA en ABI-007 in specifieke tumor types.

Exploratieve doelstelling:

Onderzoeken of er een relatie is tussen baseline tumor moleculaire karakteristieken (genetisch of epigenetisch), PD effecten en anti-tumor activiteit.

Onderzoeksopzet

Dit is een fase 1, open-label, 3-arm, multi-center, dosis escalatie studie met CC-486 in combinatie met CBDCA (Arm A) of ABI-007 (Arm B), of als monotherapie (Arm C) in patiënten met gerecidiveerde of refractaire solide tumoren (deel 1).

, gevolgd door expansie cohorten met de aanbevolen deel 2 dosis van CC-486 in specifieke tumor types in deel 2. Deel 1 wordt uitgevoerd in de US en deel 2 wordt uitgevoerd in de US, Frankrijk, Spanje en Nederland,

Patiënten in deze studie worden behandeld volgens de hieronder vermelde gerecidiveerde of refractaire tumor types:

- * CC-486 plus carboplatin (CBDCA) (Arm A):
 - * Urotheelcel carcinoom van de blaas, nierbekken, urinebuis/leider (gemengde histologie is toegestaan mits er tenminste een component is van urotheelcelcarcinoom)
 - * Epitheliaal ovarium, eileider of primair peritoneaal carcinoom
- * CC-486 plus ABI-007 (arm B)
 - * Niet kleincellig longcarcinoom
 - * Pancreas carcinoom
- * CC-486 als monotherapie (Arm C):
 - * Virale tumoren (tumor types die veroorzaakt kunnen worden door het

Epstein-Barr virus, Human Papilloma virus (HPV) en Merkel cell carcinoom van de huid (MC polomavirus):

- Nasofaryngaal carcinoom (minimaal 5 patienten)
- Cervicaal carcinoom
- Anaal carcinoom
- Merkel cel carcinoom (MCC)

Note: hepatitis B virus (HBV) en hepatitis C virus (HCV) ge-associeerde tumoren (hepatocellulaire kankers) zijn niet toegestaan

Note: Hoofd en nek plaveiselcel carcinoom (HNSCC) moeten een gedocumenteerde positieve HPV-status hebben

Patienten in deel 2 zullen CC-486 alleen krijgen (Arm C) of in combinatie met CBDCA (Arm A) of ABI-007 (Arm B) volgens de aanbevolen dosis (uit deel 1) voor elke arm. Alle behandelingscycli in deel 2 zullen 21 dagen duren.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patienten in deze studie worden behandeld volgens de hieronder vermelde gerecidiveerde of refractaire tumor types: > CC-486 plus carboplatin (CBDCA) (Arm A): > Urotheelcel carcinoom van de blaas, nierbekken, urinebuis/leider (gemengde histologie is toegestaan mits er tenminste een component is van urotheelcelcarcinoom) > Epitheliaal ovarium, eileider of primair peritoneaal carcinoom > CC-486 plus ABI-007 (arm B) > Niet kleincellig longcarcinoom > Pancreas carcinoom > CC-486 als monotherapie (Arm C): > - Virale tumoren (tumor types die veroorzaakt kunnen worden door het Epstein-Barr virus, Human Papilloma virus (HPV) en Merkel cell carcinoom van de huid (MC polomavirus): - Nasofaryngaal carcinoom (minimaal 5 patienten) - Cervicaal carcinoom - Anaal carcinoom - Merkel cel carcinoom (MCC) Note: hepatitis B virus (HBV) en hepatitis C virus (HCV) ge-associeerde tumoren (hepatocellulaire kankers) zijn niet toegestaan Note: Hoofd en nek plaveiselcel carcinoom (HNSCC) moeten een gedocumenteerde positieve HPV-status hebben Alle cycli in arm A, B en C duren 21 dagen. In arm D duurt de eerste cyclus 22 dagen, de cycli daarna 21 dagen Arm A patienten nemen CC-486 oraal in op dag 1-14 en krijgen CBDCA via infuus toegediend gedurende 1 uur op dag 8 van elke cyclus Arm B patienten nemen CC-486 oraal in op dag 1-14 en krijgen ABI-007 via infuus toegediend gedurende 30 minuten op dag 8 en dag 15 van elke cyclus Arm C patienten nemen CC-486 oraal in op dag 1-14 van elke cyclus

Inschatting van belasting en risico

- Patienten houden dagelijks een dagboek bij waarin ze oa de tijd noteren dat ze de studiemedicatie innemen.
- Patienten komen 3 x per cyclus naar het ziekenhuis
- Tijdens ziekenhuisbezoek wordt lichamelijk onderzoek gedaan.
- Tijdens de studie wordt in totaal 3x een ECG gedaan
- De patient moet op PK dagen nuchter zijn vanaf middernacht de avond ervoor tot 2 uur na inname van de medicijnen

- Er worden regelmatig zwangerschapstesten gedaan bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd
- Patienten moeten door de arts goedgekeurde voorbehoedsmiddelen gebruiken
- reguliere boedafnames op dag 1, 8 en 15 van elke cyclus van ong 15 ml
- Op PK dagen (cyclus 1, dag 1 en 8, en op dag 1 van cyclus 2,3 en 6) worden 2 bloedsamples genomen van ong 5 ml elk
- Op PD dagen (cyclus 1 dag 1,8 en 15 en op dag 1 van cyclus 2,3 en 6) wordt ongeveer 60 tot 70 ml bloed afgenomen (2 x 8.5 ml paxgene en 4 keer 10 ml biomarkers).
- Als de dosis van CC-486 wordt verlaagd in arm A, B of C worden er op 2 dagen 2 extra PK samples en 1 extra PD sample afgenomen (in totaal ong 30 ml)
- De tumor wordt gemeten dmv CT scans bij screening, cyclus 2,4 6 en daarna elke 3e cyclus
- Er wordt 2 x een tumorbipt genomen in arm A, B en C. In arm D is dat optioneel.
- ABI-007, Carboplatine en gemcitabine wordt via infuus toegediend maar aangezien chemotherapie veelal via infuus wordt toegediend wijkt ook dit niet af van de standaardbehandeling

Contactpersonen

Publiek

Celgene Corporation

Winthontlaan 2
Utrecht 3526 KV
NL

Wetenschappelijk

Celgene Corporation

Winthontlaan 2
Utrecht 3526 KV
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. mannen en vrouwen van 18 jaar of ouder
2. De patienteninformatie begrijpen en vrijwillig tekenen voordat studie-onderzoeken of procedures worden uitgevoerd
3. In staat zijn om zich te houden aan het studie bezoek schema en andere protocol voorwaarden
4. Histologisch of cytologisch bewijs van refractaire en gerecidiveerde gemetastaseerde inoperabele solide tumoren (inclusief diegene die progressief zijn of standaard kanker therapie niet konden verdragen,
Arm A: CC-486 plus CBDCA
- urotheelcel carcinoom van de blaas, nierbekken, urinebuis/leider
- epteliaal ovarium, eileider of primair peritoneaal carcinoom
Arm B: CC-486 plus ABI-007
- Niet kleincellig longcarcinoom
- Pancreascarcinoom
Arm C: CC-486 alleen
- Virale tumoren (tumor types die veroorzaakt kunnen worden door het Epstein-Barr virus, Human Papilloma virus (HPV) en Merkel cell carcinoom van de huid (MC polomavirus):
- Nasofaryngaal carcinoom (minimaal 5 patienten)
- Cervicaal carcinoom
- Anaal carcinoom
- Merkel cel carcinoom (MCC)
Note: hepatitis B virus (HBV) en hepatitis C virus (HCV) ge-associeerde tumoren (hepatocellulaire kankers) zijn niet toegestaan
Note: Hoofd en nek plaveiselcel carcinoom (HNSCC) moeten een gedocumenteerde positieve HPV-status hebben
5. Toestemming geven voor tumor biopt (voor de eerste dosis van CC-486) en op cyclus 1 dag 15
6. ECOG performance status van 2 of minder
7. Absolute neutrophil count 1.5×10^9 of hoger
Hemoglobine 90g/L of hoger
Bloedplaatjes $100 \times 10^9/L$ of hoger

Kalium binnen normaalwaarden of te corrigeren met supplementen

AST en ALT 2.5 x upper limit normal of minder of in geval van levertumor 5 x ULN of minder

Serum totaal bilirubin 1.5 x ULN of minder

Serum creatinine 1.5 x ULN of minder of 24 hr clearance 60 ml/min of meer

Negatieve zwangerschapstest binnen 72 uur voor start studiemedicatie bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd

8. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd (vrouwen die een hysterectomie hebben ondergaan, of die hebben gemenstrueerd op enig moment in de afgelopen 24 maanden) moeten toestemmen met het volgende:

- een negatieve serum zwangerschapstest binnen 72 uur van start en binnen 72 uur van dag 1 van elke cyclus en bij stoppen van studiemedicatie. De patient mag geen studiemedicatie krijgen totdat bewezen is dat de zwangerschapstest negatief is.

- Een door de arts goedgekeurd voorbehoedsmiddel gebruiken tijdens de studie en tot 3 maanden na einde van de studie

9. Mannelijke patienten met een vrouw in de vruchtbare leeftijd moeten een door de arts goedgekeurd voorbehoedsmiddel gebruiken tijdens de studie en tot 6 maanden na einde van de studie.

10. Patienten met levermetastasen moeten serum albumine hebben van 3g/dl of meer

11. Tumorlokatie, die volgens de onderzoeker, toegankelijk is voor biopsie zonder overdreven risico voor de patient

12. Meetbare ziekte volgens recist v1.1

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Enige medische aandoening (abnormale labwaarden, psychische stoornis) die de patient weerhoudt van deelname aan de studie

2. Enige aandoening (bv abnormale labwaarden) die de patient mogelijk in risico brengen als deze deelneemt aan de studie

3. Enige conditie die interpretatie van de studiedata verstoort

4. Symptomatische CNS metastases. Patienten met hersen metastases die eerder zijn behandeld en tenminste 6 weken stabiel zijn, zijn toegestaan.

5. Acute of chronische pancreatitis

6. perifere neuropathie NCI CTCAE graad 2 of meer

7. Volhardende diarree of verstoorde spijsvertering CTC graad 2 of meer, ondanks medische behandeling

8. Niet in staat om orale medicijnen in te nemen

9. Onstabiele angina, significante hartritmestoornissen of NYHA klasse 3 of 4 hartfalen

10. Voorgaande kanker behandelingen die korter geleden zijn dan 5 x de halfwaardetijd of 4 weken (de kortste tijd geldt) voor start van de studiemedicatie of patienten die niet voldoende hersteld zijn van de bijwerkingen van de behandeling (behalve haaruitval)

11. Grote operatie binnen 2 weken of minder van de start van de studiemedicatie of patienten die niet voldoende hersteld zijn van een operatie.

12. Zwanger of borstvoeding gevend

13. Bekende HIV infectie

14. Bekende chronische hepatitis B of C virus infectie, behalve als dit een comorbiditeit is bij HCC
15. levermetastasen met een albumine van 3g/dl of minder
16. Eerdere kankers binnen 5 jaar (behalve in situ carcinoom cervix of basaal of squamous carcinoom van de huid)
17. Patienten met meer dan 4 voorgaande chemotherapie behandelingen moeten vooraf goedgekeurd worden door de Celgene medische monitor.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 30-05-2013

Aantal proefpersonen: 25

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: Abraxane

Generieke naam: paclitaxel eiwitgebonden deeltjes voor injecteerbare suspensie

Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: NA

Generieke naam: Carboplatine

Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: NA

Generieke naam: orale azacitidine

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 05-10-2012

Soort: Eerste indiening

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 24-12-2012

Soort: Eerste indiening

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 29-01-2013

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 05-02-2013

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)

Goedgekeurd WMO

Datum: 17-07-2013

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 24-10-2013

Soort: Amendement

Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-11-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-03-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-03-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-06-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-06-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-10-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-10-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	26-03-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-10-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-11-2015
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	ID
EudraCT	EUCTR2012-001295-11-NL
CCMO	NL42064.031.12