

# Fase Ib open-label dose-finding onderzoek met de JAK-remmer INC424 in tabletvorm bij patiënten met primaire myelofibrose of myelofibrose na polycythemia vera of na essentiële trombopenie en een uitgangswaarde van de bloedplaatjes van 50 tot 100x10<sup>9</sup>/l (CINC424A2201)

Gepubliceerd: 13-04-2012 Laatste bijgewerkt: 01-05-2024

Primair: beoordeling van de hoogste veilige startdosering van INC424 bij MF patiënten met een uitgangswaarde van de trombocyten van

|                             |                       |
|-----------------------------|-----------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO       |
| <b>Status</b>               | Werving gestopt       |
| <b>Type aandoening</b>      | Overige aandoening    |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Interventie onderzoek |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON39946

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

CINC424A2201

### Aandoening

- Overige aandoening

### Synoniemen aandoening

myelofibrose

## Aandoening

myelofibrose

## Betreft onderzoek met

Mensen

## Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Novartis Pharma BV

**Overige ondersteuning:** Novartis Pharma BV

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** INC424, JAK remming, myelofibrose, trombocytopenie

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

DLT

### Secundaire uitkomstmaten

Veiligheidsparameters, PK, trombocyten, cytokines, miltlengte, % patiënten met een reductie van \*50% van de palpabele miltlengte in week 24, Verandering van palpabele miltlengte van start tot week 24.

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

Er zijn geen gegevens over de veiligheid en de juiste dosering van INC424 (een JAK remmer) bij patiënten met myelofibrose (MF) en trombopenie. Alle tot nu toe uitgevoerde studies zijn gedaan bij patiënten met een uitgangswaarde voor trombocyten  $\geq 100 \times 10^9/L$ . Trombopenie komt echter veel voor bij MF. In een eerdere fase I/II studie bij patiënten met MF bleek trombopenie een dose limiting toxicity van INC424 te zijn. De MTD was 25 mg tweemaal per dag en 100 mg eenmaal per dag. De incidentie van graad  $\geq 3$  trombopenie in deze studie was 20% bij 10 mg 2.9% bij 15 mg en 36% bij 25 mg (alle tweemaal daags). De hogere incidentie in de 10 mg groep, in vergelijking met de 15 mg groep, kan ten dele verklaard worden door een groter aantal patiënten met een lage trombocyten

uitgangswaarde. Trombopenie ontstond snel en verdween na het stoppen van de behandeling of een dosisreductie. Enkele patiënten gingen door met INC424 bij een aantal trombocyten tussen 50 en 100 x10<sup>9</sup>/L. Over patiënten met een uitgangswaarde van minder dan 100 x10<sup>9</sup>/L zijn geen gegevens aanwezig, zodat voor deze groep de MTD vastgesteld dient te worden.

Het doel van deze fase Ib studie is een directe beoordeling van de veiligheid en de bepaling van de hoogste veilige startdosering bij MF patiënten met een laag aantal trombocyten.

## **Doel van het onderzoek**

Primair: beoordeling van de hoogste veilige startdosering van INC424 bij MF patiënten met een uitgangswaarde van de trombocyten van <100 x 10<sup>9</sup>/L en \*75 x 10<sup>9</sup>/L (1e stratum) en van <75 x 10<sup>9</sup>/L en \*50 x 10<sup>9</sup>/L (2e stratum).

Secundair: veiligheid, PK, PK/PD, schatting van de werkzaamheid.

## **Onderzoeksopzet**

Open-label, dose finding fase Ib studie. De studie bestaat voor iedere patiënt uit 2 delen, nl. een Core fase en een Extensie fase.

1. Core periode (1e 168 dagen). De patiënt wordt ingesloten in a of b (het enige verschil tussen beide groepen is de dosis van de studiemedicatie):
  - a. Dosis-escalatie: Opvolgende cohorten (3-6 pats). Opklimmende doseringen INC424 tot hoogste veilige startdosering bereikt is. Ca. 62 patiënten.
  - b. Safety expansion phase. Toevoeging van 20 patiënten (10 uit elk stratum, zie doel van de studie) zodra hoogste veilige startdosering bekend is.
2. Extension periode (na dag 168): De patiënt komt nu eens per 12 weken naar het ziekenhuis, waarbij eens per 12weken ook de labwaarden worden gecontroleerd. Deze lab visites vinden altijd 6 weken na het eerstgenoemde ziekenhuisbezoek plaats.

De studie wordt afgesloten met een afsluitend studiebezoek.

Zie ook protocol pagina 33 e.v.

## **Onderzoeksproduct en/of interventie**

Behandeling met INC424.

## **Inschatting van belasting en risico**

Risico: Bijwerkingen van studiemedicatie.

Belasting:.

Studiebezoeken met 1, later 2, 4 en uiteindelijk 6 weken tussenruimte.

Bloedafname 15-30 ml/keer; elk bezoek.

Regelmatig zwangerschapstest (indien relevant).

Lichamelijk onderzoek om de 2-4, later 12 weken.

ECG elke 4-8 weken, vanaf dag 168 niet meer.

Vragenlijst (kwaliteit van leven) elke 4-8 weken, vanaf dag 168 niet meer.

Dagboekjes (dagelijks) over klachten (alleen 1e 6 maanden) en medicatiegebruik.

## Contactpersonen

### Publiek

Novartis Pharma BV

Raapopseweg 1  
Arnhem 6824 DP  
NL

### Wetenschappelijk

Novartis Pharma BV

Raapopseweg 1  
Arnhem 6824 DP  
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)

\* 18 jaar en ouder.

\* Diagnose primaire myelofibrose (MF) of myelofibrose na polycythemia vera of na essentiële

trombopenie onafhankelijk van de JAK2 mutatiestatus, volgens criteria van de 2008 WHO criteria voor PMF.

- \* MF waarvoor behandeling nodig is moet minimaal geklassificeerd zijn als gemiddelde risicograad 1, zoals gedefinieerd door de International Working Group (zie protocol pagina 42 voor details).
- \* Palpabele milt, minimaal 5 cm.
- \* Actieve symptomen van MF (zie protocol pagina 42 voor details).
- \* Uitgangswaarde van de trombocyten van  $<100 \times 10^9/L$  en  $*75 \times 10^9/L$  (1e stratum) en van  $<75 \times 10^9/L$  en  $*50 \times 10^9/L$  (2e stratum)..
- \* INR en PTT  $< 1.5 \times ULN$ .
- \* ECOG performance status 0, 1, 2.

## Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- \* Zwangerschap, borstvoeding.
- \* Patiënten die kinderen kunnen krijgen en geen veilige anticonceptieve maatregelen willen treffen.
- \* Behandeling met groeifactor receptor agonisten binnen 30 dagen voor de eerste dosering van het onderzoeksgeneesmiddel.
- \* Aantal trombocyten van  $<45 \times 10^9/L$  in de 30 dagen voor screening. Zie protocol pagina 43 voor uitzonderingen.
- \* Klinisch significante verhoogde bloedingneiging in het verleden of plaatjesdisfunctie of hemorrhagische diathese.
- \* Gelijktijdige behandeling met sterke systemische inhibitor of inducer van CYP3A4.
- \* Levensverwachting minder dan 6 maanden.

## Onderzoeksopzet

### Opzet

**Type:** Interventie onderzoek

Blindering: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

### Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 23-10-2012  
Aantal proefpersonen: 3  
Type: Werkelijke startdatum

## In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel  
Merknaam: INC424  
Generieke naam: INC424

## Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO  
Datum: 13-04-2012  
Soort: Eerste indiening  
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO  
Datum: 11-07-2012  
Soort: Eerste indiening  
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO  
Datum: 12-07-2012  
Soort: Amendement  
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO  
Datum: 23-05-2013  
Soort: Amendement  
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO  
Datum: 10-07-2013  
Soort: Amendement  
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

|                     |                                                                     |
|---------------------|---------------------------------------------------------------------|
| Datum:              | 12-07-2013                                                          |
| Soort:              | Amendement                                                          |
| Toetsingscommissie: | METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                     |
| Datum:              | 04-10-2013                                                          |
| Soort:              | Amendement                                                          |
| Toetsingscommissie: | METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                     |
| Datum:              | 10-01-2014                                                          |
| Soort:              | Amendement                                                          |
| Toetsingscommissie: | METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                     |
| Datum:              | 06-02-2014                                                          |
| Soort:              | Amendement                                                          |
| Toetsingscommissie: | METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                     |
| Datum:              | 10-02-2014                                                          |
| Soort:              | Amendement                                                          |
| Toetsingscommissie: | METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                     |
| Datum:              | 20-01-2015                                                          |
| Soort:              | Amendement                                                          |
| Toetsingscommissie: | METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                     |
| Datum:              | 06-02-2015                                                          |
| Soort:              | Amendement                                                          |
| Toetsingscommissie: | METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                     |
| Datum:              | 20-02-2015                                                          |
| Soort:              | Amendement                                                          |
| Toetsingscommissie: | METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam             |

(Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 17-03-2015

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 05-11-2015

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 06-04-2016

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 08-07-2016

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 15-08-2017

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

## 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

| <b>Register</b> | <b>ID</b>                                    |
|-----------------|----------------------------------------------|
| Ander register  | clinicaltrials.gov; registratienummer n.n.b. |
| EudraCT         | EUCTR2010-023055-29-NL                       |
| CCMO            | NL40146.078.12                               |