

# Een fase 1b/2, open label, multicenter studie met AEB071 en MEK162 bij volwassen patiënten met uitgezaaid oogmelanoom

Gepubliceerd: 19-06-2013 Laatste bijgewerkt: 24-04-2024

De maximale getolereerde dosis en aanbevolen fase II dosis schatten van AEB071 en MEK162 (fase 1b, dosisverhoging) en het beoordelen van het voorlopige bewijs voor anti-tumor activiteit en klinisch voordeel (gemeten als progressieve vrije overleving...

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

## Samenvatting

### ID

NL-OMON40465

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

fase 1b/2 studie met AEB071+MEK162 bij patiënten met uitgezaaid oogmelanoom

### Aandoening

- Oogneoplasmata
- Oogneoplasmata

### Synoniemen aandoening

uveamelanoom; oogkanker

### Betreft onderzoek met

Mensen

### Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Novartis

**Overige ondersteuning:** bedrijf: Novartis

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** AEB071, Fase 1b/2, MEK162, oogmelanoom

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

fase Ib: Optreden van dosis-limiterende toxiciteit (dosisverhoging)

fase II: Progressieve vrije overleving

### Secundaire uitkomstmaten

fase Ib/II: Het optreden van bijwerkingen, SAE's, laboratoriumbepalingen en ECG's. Doseringaanpassingen (interrupties, verminderingen en wijzigingen in de doseringn)

fase Ib/II: De mate van ziekte genezing: (complete respons+gedeelte respons+stabiele ziekte); progressieve vrije overleving; totale overleving; totale mate van respons.

fase Ib: concentratie-tijd profielen van AEB071 en MEK162; PK parameters, inclusief maar niet gelimiteerd aan de AUC0-8uur, C<sub>trough</sub>, C<sub>max</sub>, T<sub>max</sub>, accumulatie ratio (R<sub>acc</sub>).

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

Patiënten met gemetastaseerd oogmelanoom hebben een zeer slechte prognose. Momenteel zijn er geen goedgekeurde behandelingen voor deze patiënten.

Van AEB071 is bekend dat het zich hecht aan het eiwit Proteïne Kinase C (PKC) waardoor de werking hiervan stopt. PKC is betrokken bij de regulatie van gezonde cellen. Bij patiënten met uitgezaaid oogmelanoom zijn sommige genen die

betrokken zijn bij het maken van PKC veranderd en zorgen voor overactivatie van PKC waardoor kanker bevorderd kan worden. Verwacht wordt dat AEB071 deze verhoogde PKC- activiteit zal verlagen.

MEK162 is een geneesmiddel dat het eiwit MEK laat stoppen met werken. Het MEK-eiwit is onderdeel van een signaalroute welke verantwoordelijk is voor veranderingen in een cel. Als deze signaalroute te actief is kan dit zorgen voor het ontstaan van verschillende soorten kankercellen. Ook al is de signaalroute waar MEK onderdeel van is niet direct betrokken bij het ontstaan van het oogmelanoom, ze kan wel geactiveerd worden door PKC. Wanneer MEK162 wordt toegevoegd aan deze signaalroute, kan dit de activiteit van deze signaalroute verminderen. Als deze geneesmiddelen (AEB071 en MEK162) samen gebruikt worden kan dit de tumorgroei waarschijnlijk verminderen of stoppen. Uit dierproeven blijkt dat gecombineerd gebruik van de twee geneesmiddelen samen kan leiden tot een sterkere vermindering van de tumorgroei dan wanneer elk middel alleen wordt gegeven. De twee middelen samen zijn niet eerder getest bij patiënten met uitgezaaid oogmelanoom en het is niet bekend of het effect zal hebben op de tumor en hoe groot dit effect zal zijn.

De startdosering van AEB071 is 400mg tweemaal daags en van MEK162 30mg tweemaal daags. Hogere doseringen van beide middelen kan nodig zijn voor anti-tumor activiteit. Meer details zijn te vinden in paragraaf 1 en 2 van het protocol.

## **Doel van het onderzoek**

De maximale getolereerde dosis en aanbevolen fase II dosis schatten van AEB071 en MEK162 (fase1b, dosisverhoging) en het beoordelen van het voorlopige bewijs voor anti-tumor activiteit en klinisch voordeel (gemeten als progressieve vrije overleving) op basis van de RP2D van AEB071 en MEK162 gecombineerd en van 45mg BID MEK162 alleen. Bovendien is het verder karakteriseren van de veiligheid en verdraagbaarheid van gecombineerd AEB071 en MEK162 gebruik bij patienten met gemetastaseerd oogmelanoom een doel van dit onderzoek.

## **Onderzoeksopzet**

fase Ib: Open label, multicenter, single arm, fase I dosisverhoging (Bayesian) en escalatie studie

fase II: Gerandomiseerd open label, multicenter, two arms, fase II studie

## **Onderzoeksproduct en/of interventie**

fase Ib: behandeling met AEB071 en MEK162 fase II: behandeling met AEB071 en MEK162 of MEK162 alleen

## **Inschatting van belasting en risico**

Toxiciteit van behandeling met AEB071 en MEK162.

Tumorbiopten.

Blootstelling aan straling, CT-scan /MRI. Freunte bezoeken en bloedafname.

Een overzicht van alle procedures tijdens de bezoeken worden gegeven in bijlage

C van de patientinformatie. De bijwerkingen zijn te vinden in bijlage D van de

patienteninformatie. Het is niet zeker dat de deename aan het onderzoek

rechtstreeks ten goede komt aan de patient, wel kunnen de verkregen inzichten

nuttig zijn voor de toekomst. De belasting voor de patient is zoals te

verwachten bij een fase Ib en II studie.

## Contactpersonen

### Publiek

Novartis

Raapopseweg 1

Arnhem 6824DP

NL

### Wetenschappelijk

Novartis

Raapopseweg 1

Arnhem 6824DP

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. Man of vrouw, 18 jaar of ouder
2. Gemetastaseerd (bevestigd met biopsie) uveamelanoom
3. Toestemming voor een nieuwe tumorbiopsie bij de start van de studie, tijdens kuur 1 dag 15 en op het moment van verergering van de ziekte
4. Meetbare ziekte volgens RECIST v1.1
5. WHO performance status 0 of 1

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

1. Patiënten met een metastase in het centrale zenuwstelsel
2. Patiënten die in het verleden een ander vorm van kanker hebben gehad of momenteel een tweede vorm van kanker hebben (met uitzondering van adequaat behandelde baarmoederhalskanker of plaatselijke basaalcelcarcinoom van de huid of een andere curatieve behandelde vorm van kanker welke in de afgelopen 3 jaar niet behandeld is geweest of teruggekeerd is).
3. Voorgeschiedenis of het hebben van retinale veneuze occlusie (RVO) in het contralaterale oog, geevalueerd tijdens de screening bij het uitvoeren van een ophthalmologisch onderzoek of huidige risicofactoren op het krijgen van RVO.
4. Verminderde hartfunctie of een klinische significante cardiale aandoening.
5. Serum kreatinine van  $>1,5 \times$  ULN
6. Behandeling met medicijnen of kruiden supplement die niet gestopt kunnen worden binnen 7 halfwaardetijden (of als de halfwaardetijd niet bekend is, 14 dagen) voorafgaand aan de start van de studie, waarvan bekend is dat ze sterke remmers of versterkers zijn van cytochrome P450 3A4/5 (CYP3A4/5) of substraten van CYP3A4/5 met een verlengde QT risico zijn.
7. Voorgeschiedenis met een MEK of PKC remmer. (patiënten die behandeld zijn in fase 1 van dit onderzoek zijn niet geschikt voor fase 2 van dit onderzoek).

## Onderzoeksopzet

### Opzet

**Type:** Interventie onderzoek

Blindering: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Diagnostiek

## Deelname

Nederland  
Status: Werving gestopt  
(Verwachte) startdatum: 17-09-2013  
Aantal proefpersonen: 12  
Type: Werkelijke startdatum

## In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel  
Merknaam: n.a.  
Generieke naam: sotrastaurine

## Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO  
Datum: 19-06-2013  
Soort: Eerste indiening  
Toetsingscommissie: METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)

Goedgekeurd WMO  
Datum: 29-08-2013  
Soort: Eerste indiening  
Toetsingscommissie: METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)

Goedgekeurd WMO  
Datum: 18-09-2013  
Soort: Amendement  
Toetsingscommissie: METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)

Goedgekeurd WMO  
Datum: 24-09-2013  
Soort: Amendement  
Toetsingscommissie: METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)

Goedgekeurd WMO  
Datum: 30-10-2013  
Soort: Amendement  
Toetsingscommissie: METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)

Goedgekeurd WMO

|                     |                                                  |
|---------------------|--------------------------------------------------|
| Datum:              | 13-03-2014                                       |
| Soort:              | Amendement                                       |
| Toetsingscommissie: | METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                  |
| Datum:              | 14-04-2014                                       |
| Soort:              | Amendement                                       |
| Toetsingscommissie: | METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                  |
| Datum:              | 22-04-2014                                       |
| Soort:              | Amendement                                       |
| Toetsingscommissie: | METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                  |
| Datum:              | 22-05-2014                                       |
| Soort:              | Amendement                                       |
| Toetsingscommissie: | METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                  |
| Datum:              | 12-06-2014                                       |
| Soort:              | Amendement                                       |
| Toetsingscommissie: | METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                  |
| Datum:              | 17-06-2014                                       |
| Soort:              | Amendement                                       |
| Toetsingscommissie: | METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                  |
| Datum:              | 18-06-2014                                       |
| Soort:              | Amendement                                       |
| Toetsingscommissie: | METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                  |
| Datum:              | 17-07-2014                                       |
| Soort:              | Amendement                                       |
| Toetsingscommissie: | METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                  |
| Datum:              | 14-11-2014                                       |
| Soort:              | Amendement                                       |
| Toetsingscommissie: | METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                  |

|                     |                                                  |
|---------------------|--------------------------------------------------|
| Datum:              | 16-01-2015                                       |
| Soort:              | Amendement                                       |
| Toetsingscommissie: | METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                  |
| Datum:              | 29-05-2015                                       |
| Soort:              | Amendement                                       |
| Toetsingscommissie: | METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                  |
| Datum:              | 04-06-2015                                       |
| Soort:              | Amendement                                       |
| Toetsingscommissie: | METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden) |

## 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        | EUCTR2013-000281-11-NL |
| CCMO           | NL43832.058.13         |
| Ander register | volgt                  |