

Een multicenter, open-label fase I onderzoek met dosisescalatie van de DNA-PK-remmer MSC2490484A bij deelnemers met gevorderde solide tumoren of chronische lymfatische leukemie

Gepubliceerd: 01-12-2014 Laatste bijgewerkt: 22-04-2024

De primaire doelstelling van het onderzoek is: De maximaal getolereerde dosis (MTD) en/of de aanbevolen fase II dosis (RP2D) van MSC2490484A te bepalen.

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

Samenvatting

ID

NL-OMON41861

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

DNA-PK monotherapie studie

Aandoening

- Leukemieën

Synoniemen aandoening

solide tumoren en chronische lymfatische leukemie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Merck

Overige ondersteuning: Pharmaceutical industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: chronische lymfatische leukemie, DNA-PK inhibitor, Fase I, solide tumoren

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het aantal dosis-limiterende toxiciteiten (DLTs) tijdens Cyclus 1.

Secundaire uitkomstmaten

- 1) Farmacokinetiek profiel in plasma (C_{max} , t_{max} , C_{min} , C_{avg} , fluctuation indices (peak-to-trough fluctuation and swing), AUC_{0-24} , AUC_{0-12} , AUC_{0-t} , AUC_{0-*} , AUC^* , $t_{1/2}$, $*z$, CL/f , V_z/f , V_{ss}/f , $R_{acc}(AUC)$, en $R_{acc}(C_{max})$)
- 2) Beste totale respons percentage
- 3) Klinisch voordeel gedefinieerd als percentage van de deelnemers met volledige respons, gedeeltelijke respons of stabilisatie van de aandoening in Week 12.
- 4) Progressievrije overlevingsduur

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De meeste behandelingen tegen kanker werken door het DNA in de kanker cellen te beschadigen, maar soms kunnen deze cellen zichzelf repareren. Als dit gebeurt, dan is de behandeling tegen kanker niet zo effectief, de ziekte verbetert niet en kan zelfs verergeren.

Een hoog gehalte van DNA-afhankelijke proteïne kinase (DNA-PK) is gevonden in patiënten met chronische lymfatische leukemie (CLL). DNA-PK helpt bij het herstellen van deze beschadigde kankercellen. De studie medicatie is een DNA-PK

inhibitor, en is bedoeld om het herstel van de beschadigde kankercellen te inhibiteren. In sommige solide tumoren zijn er genen (zoals Ataxia telangiectasia mutated (ATM) en Breast cancer early onset (BCRA) genen) met veranderingen waardoor het moeilijker is om het DNA te herstellen. De studie medicatie kan mogelijk de tumoren beïnvloeden door het vermogen van deze kwaadaardige cellen om zichzelf te repareren te verminderen.

Doel van het onderzoek

De primaire doelstelling van het onderzoek is:

De maximaal getolereerde dosis (MTD) en/of de aanbevolen fase II dosis (RP2D) van MSC2490484A te bepalen.

Onderzoeksopzet

Dit is een fase I, first-in-human, open-label onderzoek met dosisesescalatie en dosisexpansie waarin de veiligheid, de tolerantie, de farmacokinetiek (PK) en farmacodynamiek (PD) profielen evenals de klinische activiteit van MSC2490484A worden verkend bij dagelijkse toediening in monotherapie aan deelnemers met gevorderde solide tumoren van wie de DNA-herstelmechanismen van de tumor waarschijnlijk zijn aangetast of chronische lymfatische leukemie (CLL).

Dosisescalatie: De deelnemers krijgen MSC2490484A continu in kuren van 21 dagen met een aanvangsdosis van 100 mg eenmaal daags. Het tweede cohort zal ook eenmaal daags onderzoeksmedicatie innemen (momenteel geplande dosis is 200 mg). Opeenvolgende behandelingscohorten krijgen stijgende doses MSC2490484A tweemaal daags toegediend (indien het Safety Monitoring Committee [SMC - commissie veiligheidscontrole] dit nodig acht) volgens een standaard *3+3* ontwerp. Het SMC treft de dosisesescalatiebeslissingen na onderzoek van de beschikbare gegevens aangaande veiligheid, tolerantie, PK en PD. Voor het eerste cohort is een stapsgewijze inclusie gepland en dit zal doorgaan voor volgende cohorten indien de SMC dat nodig vindt. Zodra de maximaal getolereerde dosis (MTD) is bepaald, stelt het SMC een aanbevolen fase II dosis (RP2D) vast; afhankelijk van de beschikbare gegevens over veiligheid, werkzaamheid, PK en PD die tijdens het onderzoek werden waargenomen, kan dit het MTD-niveau of een ander dosiseniveau zijn. Het SMC kan op ieder ogenblik tijdens het onderzoek beslissen om de dosisesescalatie stop te zetten of terug te gaan naar eenmaal daags doseren. Om de veiligheid en de tolerantie te bevestigen en om het PK en PD profiel van MSC2490484A te onderzoeken worden maximaal 12 deelnemers voor de aanbevolen fase II dosis/optimale biologische dosis geworven.

Expansiecohorten: Na evaluatie van de deelnemers bij aanbevolen fase II dosis (RP2D) in het eerste gedeelte van de studie, zullen de relevante resultaten, de beoordeling van voordeel/risico en de beredenering om het tweede gedeelte van de studie te openen, worden ingediend bij de autoriteiten ter goedkeuring.

Nadat goedkeuring is ontvangen, zullen extra deelnemers toegevoegd worden aan 2 of meer expansiecohorten (20 evalueerbare deelnemers per expansiecohort) om de

klinische werkzaamheid na te gaan bij tumoren waarvan de DNA-herstelmechanismen van de tumor naar alle waarschijnlijkheid zijn aangetast (bv. CLL en andere tumortypes). Deelnemers zijn evalueerbaar voor werkzaamheid als ze minstens 1 dosis van het onderzoeksmiddel kregen en over een radiografische baseline beschikken. Deelnemers die niet evalueerbaar zijn voor werkzaamheid worden vervangen

Onderzoeksproduct en/of interventie

MSC2490484A wordt oraal toegediend in een ononderbroken doseringsbehandeling over een cyclus van 21 dagen, in dosisescalatie- en dosisexpansiecohorten. Patiënten kunnen doorgaan met MSC2490484A totdat zij hun toestemming terugtrekken of zij onaanvaardbare toxiciteit of progressie van de aandoening ervaren.

Inschatting van belasting en risico

Tekst van de patienteninformatie:

We hebben geen klinische ervaring (onderzoek uitgevoerd bij mensen) met dit geneesmiddel. Dit onderzoek is het eerste waarbij MSC2490484A, het onderzoeksmiddel, wordt getest bij mensen; de bijwerkingen zijn dus onbekend. Op basis van onderzoeken op dieren met MSC2490484A, het onderzoeksmiddel, kunnen de volgende bijwerkingen ontstaan:

- * Verhoogd risico op een bloeding (omdat de bloedingstijd wordt verlengd en de bloedplaatjesaggregatie wordt geremd).
- * Ontsteking van het slijmvlies van het spijsverteringskanaal (mond, slokdarm of darmen).
- * Toename van de leverenzymen.
- * Toename van het aantal witte bloedcellen.
- * Verminderde lymfocyten (soorten bloedcellen die infecties bestrijden), wat het risico op infecties kan vergroten.
- * Bloeding in de eierstokken, verminderde hoeveelheden spermatiden en een tijdelijke aantasting van het testis-epitheel.

Bij dieronderzoeken verdwenen de meeste van deze bijwerkingen nadat het onderzoeksmiddel werd gestopt.

Contactpersonen

Publiek

Merck

Frankfurter Strasse 250
Darmstadt 64293

DE

Wetenschappelijk

Merck

Frankfurter Strasse 250
Darmstadt 64293
DE

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)

*Gevorderde solide tumoren waarvan de DNA-herstelmechanismen naar alle waarschijnlijkheid zijn aangetast, zoals de BRCA- en ATM-signaliseringsroute, of CLL, waarvoor geen andere standaard chirurgische therapie, stralingstherapie of systemische antikankertherapie beschikbaar is.

*De tumor van de deelnemer moet toegankelijk zijn voor biopsieën en de deelnemer moet vóór aanvang van de behandeling instemmen met een biopsie van de tumor. ; *Meetbare of evalueerbare aandoening overeenkomstig RECIST v 1.1 voor solide tumoren of Cheson-criteria voor CLL; *Mannelijke of vrouwelijke deelnemers, minimaal 18 jaar oud, die een schriftelijke geïnformeerde toestemming ondertekenden.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Eastern Cooperative Oncology Group performance status > 1; 2. Eerdere behandeling met

a. chemotherapie, immunotherapie, hormoontherapie, met uitzondering van luteïniserend hormoon afgevend hormoon-analoog (LHRH), biologische therapie, andere antikankertherapieën of ieder ander onderzoeksmiddel binnen 28 dagen voor de eerste dosis MSC2490484A

a. Extensieve radiotherapie op meer dan 30% van de beenmergreserves of eerdere beenmerg-

/stamceltransplantatie in de 5 jaar voorafgaand aan de aanvang van het onderzoek. De omvang van radiotherapie op het beenmerg wordt bepaald door de onderzoeker.

b. Deelnemers die medicatie of kruidensupplementen (of niet in staat zijn om te stoppen met het gebruik voor de ontvangst van de eerste dosis van de onderzoeksmedicatie) die bekend zijn met krachtige remmers van cytochroom P450 (CYP) 3A of CYP2C19 (moeten ten minste 1 week voorafgaand stoppen), potente inductoren van CYP3A of CYP2C19 (moeten ten minste 3 weken voorafgaand stoppen) of medicijnen voornamelijk gemetaboliseerd door CYP3A met een smalle therapeutische index (moeten ten minste één dag voorafgaand stoppen).

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 19-02-2015

Aantal proefpersonen: 10

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 01-12-2014

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-12-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-04-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-08-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-09-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-04-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-08-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-08-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-01-2017
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-08-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Afgewezen	
Datum:	28-09-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

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	EUCTR2014-003099-22-NL
CCMO	NL50204.056.14