

Fase I onderzoek met IDH305 bij patiënten met gevorderde vormen van kanker met IDH1R132 mutaties (CIDH305X2101)

Gepubliceerd: 01-04-2015 Laatste bijgewerkt: 16-04-2024

Het primaire doel van het onderzoek is het bepalen van de MTDs (maximaal verdraagbare doseringen) en/of RDEs (aanbevolen doseringen voor expansie) van IDH305 bij patiënten met kanker met een IDH1R132 mutatie, gemeten middels de incidentie van dosis...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Diverse en niet plaatsgespecificeerde neoplasmata, benigne
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON43902

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Fase I studie met IDH305 bij gevorderde kankervormen met IDH1R132 mutaties

Aandoening

- Diverse en niet plaatsgespecificeerde neoplasmata, benigne

Synoniemen aandoening

Gevorderde kankervormen met IDH1R132 mutaties; IDH1R132 gemuteerde kankersoorten

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Novartis

Overige ondersteuning: Novartis Pharma B.V.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: IDH1R132 mutaties, IDH305, R-2-Hydroxyglutaraat

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Incidentie van dosis-limiterende bijwerkingen (DLTs) tijdens de eerste behandelkuur met IDH305.

Secundaire uitkomstmaten

Veiligheid: Incidentie en ernst van bijwerkingen en ernstige bijwerkingen, inclusief veranderingen in labwaarden, vitale functies en ECGs.

Verdraagbaarheid: dosisinterrupties en dosisverlagingen

Plasmaconcentratie versus tijd van IDH305 en PK parameters

Veranderingen in de concentratie 2-hydroxyglutaraat in tumor- en bloedmonsters voor en na de behandeling.

Totale respons beoordeeld door de onderzoekers volgens RANO bij patiënten met gliomen, volgens RECIST versie 1.1 bij patiënten met cholangiocarcinomen/andere solide tumoren, volgens IWG bij patiënten met AML/MDS tezamen met tijd-gerelateerde werkzaamheidseindpunten per indicatiegebied (PFS [progressie-vrije overleving] of EFS [bijwerkingsvrije overleving], TTR [tijd tot respons] en DOR [responsduur]).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Mutaties in IDH1 bij verschillende soorten kanker zijn ontdekt in 2008. Kankers waarbij een hoge frequentie IDH1 mutaties voorkomt zijn onder andere: gliomen (hersentumoren die ~28000 mensen wereldwijd jaarlijks krijgen en een hoge morbiditeit en mortaliteit hebben); cholangiocarcinomen (kanker van de galwegen met een slechte prognose); en acute myeloïde leukemie (AML, een vorm van bloedkanker waaraan jaarlijks 10000 mensen overlijden in de wereld). IDH1 mutaties komen ook voor in andere veelvoorkomende kankers zoals MDS, melanoom, borstkanker, darmkanker en prostaatkanker.

Isocitraat dehydrogenase (IDH) is een enzym isocitraat omzet in α -ketoglutaraat. Echter, gemuteerd IDH1 (IDH1R132) zet vervolgens α -ketoglutaraat om in 2-hydroxyglutaraat (2-HG). Dit leidt tot opeenhoping van 2-HG in de cel, wat tumorgenese bevordert.

Onlangs zijn de voorlopige klinische studieresultaten van recent fase I onderzoek met een remmer van gemuteerd IDH2 (een paraloog van IDH1, welke eveneens kankerverwekkend is door de productie van 2-HG) gepresenteerd. Van de 24 uitbehandelde patiënten met een IDH2-gemuteerde AML werd na behandeling met de IDH2-remmer bij 14 patiënten een klinische respons waargenomen, waaronder een complete respons bij 9 patiënten. Deze onderzoeksdata benadrukken het klinisch potentieel voor het targetten van IDH1-mutatie-afhankelijke productie van 2-HG bij gevorderde vormen van kanker.

IDH305 is een remmer van gemuteerd IDH1 en blokkeert de productie van 2-HG. De resultaten van deze studie (veiligheid, verdraagbaarheid, PK en PD profiel, beoordeling van voorlopige anti-tumor activiteit) zullen bijdragen aan mogelijk succesvol vervolgonderzoek met IDH305.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van het onderzoek is het bepalen van de MTDs (maximaal verdraagbare doseringen) en/of RDEs (aanbevolen doseringen voor expansie) van IDH305 bij patiënten met kanker met een IDH1R132 mutatie, gemeten middels de incidentie van dosis- limiterende toxiciteiten.

De secundaire doelen zijn het karakteriseren van de veiligheid en verdraagbaarheid van IDH305, het farmakinetisch en farmacodynamisch profiel van IDH305 en de voorlopige werking van IDH305 bij patiënten met gliomen, solide tumoren en AML/MDS.

Onderzoeksopzet

Een open-label, multicenter fase I dosis-escalatie onderzoek gevolgd door een dosis-expansie in ziekte-specifieke cohorten.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Behandeling met IDH305.

Inschatting van belasting en risico

Pre-screening:

Bloedprikken en/of tumor biopsie/beenmerg aspiraat (als er geen gearriveerd materiaal beschikbaar is).

Hoofdonderzoek:

-Mogelijke bijwerkingen van de onderzoeksbehandeling (beschreven in de informatiebrieven).

-De uit te voeren tests zijn algemeen aanvaarde medische onderzoeken: bloedprikken, scans (CT/MRI), ECG, beenmerg aspiraat, tumor biopsie. Een overzicht van alle procedures tijdens de studie wordt weergegeven in de informatiebrief.

-Afdoende contraceptie

-Veelvuldige (en mogelijk langere) studiebezoeken.

Contactpersonen

Publiek

VU medisch centrum

Raapopseweg 1
Arnhem 6824 DP
NL

Wetenschappelijk

VU medisch centrum

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)

Patiënten moeten voldoen aan alle inclusiecriteria:

- * 18 jaar
- * Patiënten met gevorderde vormen van kanker met de IDH1R132 mutatie, voor wie er geen genezende behandelopties meer zijn en de ziekte verergerd is ondanks de standaardbehandeling.
- * Beschikbaarheid van een representatief tumormonster (primair of gemetastaseerd, archief of nieuwverkreten monster) ten behoeve van voorspellende en verkennende biomarkertesten (geschiktheid van de patient wordt niet beinvloed door afwezigheid van dit sample).
- * ECOG performance status ≤ 2
- * Meetbare ziekte volgens RECIST v1.1 (cholangiocarcinomen/andere solide tumoren), RANO criteria (gliomen), IWG criteria (AML/MDS) tijdens de dosisexpansie.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Exclusiecriteria voor patiënten met cholangiocarcinomen of andere solide tumoren en gliomen:

Patiënten mogen aan geen van de volgende criteria voldoen voorafgaand aan de eerste behandeling:

- * Voorafgaande behandeling met een mutant-specifieke IDH1 remmer (met uitzondering van glioompatienten)
- * Grote operatie in de 2 weken voorafgaand aan de eerste dosis van IDH305
- * Patiënten voor wie behandeling noodzakelijk is met medicijnen met een nauwe therapeutische index die substraten zijn van CYP3A, CYP2C9, CYP2C19, en CYP2C8 of sterke remmers en sterke stimulators van CYP3A.

- * Snelle verergerende neurologische symptomen gerelateerd aan de onderliggende ziekte waarvoor dosisverhogingen van corticosteroïden noodzakelijk zijn. Gebruik van steroïden voor het behandelen van gliomen of hersenmetastasen is toegestaan, mits de dosis minstens 1 week voorafgaand aan de baseline MRI/CT stabiel is. Wanneer de corticosteroïde dosis verhoogd is in de periode tussen de MRI/CT en start van de studiebehandeling, is een nieuwe baseline MRI/CT noodzakelijk.
- * Andere kankers dan die behandeld worden tijdens deze studie. Met uitzondering van: kanker die door behandeling genezen is en niet is teruggekeerd in de afgelopen 2 jaar; compleet verwijderde basaalcelcarcinoom en plaveiselcelcarcinoom; iedere niet-actieve kanker waarvoor nooit een behandeling nodig is geweest; en compleet verwijderde ingekapselde carcinomen ongeacht het type.
- * Patiënten met een QTcF > 470 msec of andere klinisch-significante ongecontroleerde hartziekte, inclusief acuut myocardiinfarct of instabiele angina in de 3 maanden voorafgaand aan de eerste dosis IDH305.
- * Ieder andere medische conditie welke, naar de mening van de onderzoeker, de studiedeelname van de patiënt zou kunnen verhinderen door bezorgdheid over de veiligheid of nakomen van de studieprocedures zoals bijvoorbeeld de aanwezigheid van andere klinisch-significante ziekten van hart, longen, darmen, nieren, lever of een neurologische aandoening.
- * Patiënten met het syndroom van Gilbert of een andere erfelijke afwijking van de galverwerking.
- * Patiënten met acute promyelocytische leukemie.
- * Vruchtbare vrouwen, gedefinieerd als alle vrouwen die fysiologisch gezien zwanger kunnen worden, tenzij zij een uitermate betrouwbare anticonceptiemethode gebruiken tijdens de studiebehandeling.
- * Sexueel-actieve mannen dienen een condoom te gebruiken tijdens de gemeenschap tijdens de studiebehandeling en tevens tijdens de 70 dagen na het stoppen met de behandeling en dienen geen kind te verwekken gedurende deze periode. Een condoom is ook noodzakelijk bij gesteriliseerde mannen om te voorkomen dat het onderzoeksmiddel via het zaadvocht wordt overgedragen.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	30-07-2015
Aantal proefpersonen:	17
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-04-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-05-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-10-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-12-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-06-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-06-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-10-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	

Datum:	21-10-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-12-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-01-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-12-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

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	EUCTR2014-004069-26-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02381886
CCMO	NL52665.029.15