

Fase I/II, multicenter, open-label onderzoek met MAK683 bij volwassenen met gevorderde vormen van kanker

Gepubliceerd: 08-01-2018 Laatste bijgewerkt: 12-04-2024

Primair: Fase 1: Veiligheid en verdraagbaarheid. Bepaling van MTD en/of RP2D van MAK683. Fase 2: Antitumoractiviteit van MAK683. Secundair: Fase 1: Antitumoractiviteit. Farmacodynamiek (PD). Farmacokinetiek (PK). Fase 2: Antitumoractiviteit,...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Hematopoëtische neoplasmata (excl. leukemieën en lymfomen)
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON46802

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CMAK683X2101 fase I/II studie in gevorderde vormen van kanker

Aandoening

- Hematopoëtische neoplasmata (excl. leukemieën en lymfomen)
- Diverse en niet plaatsgespecif. neoplasmata, maligne en niet-gespecif.

Synoniemen aandoening

Lymfoom en solide tumoren

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Novartis

Overige ondersteuning: Farmaceutische industrie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Diffuus grootcellig B-cel lymfoom, EZH2 mutatie, Foleculair lymfoom, MAK683

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Fase 1

Veiligheid: DLTs, Ernst en frrequentie van bijwerkingen

Verdraagbaarheid: aanpassingen van de dosis (interruptie, verlaging) en dosisintensiteit

Fase 2 : Totaal responspercentage (ORR).

Secundaire uitkomstmaten

Fase I deel

Overall Response Rate (ORR), Duur van Overall Response (DOR), Progressie-vrije overleving PFS) and Beste Overall Response (BOR).

PK parameters, expressie van H3K27 tri methylation in PBMC voor en na behandeling

Fase II deel

DOR, PFS and BOR

Veiligheid: DLTs, ernst en frrequentie van bijwerkingen

Verdraagbaarheid: aanpassingen van de dosis (interruptie, verlaging) en dosisintensiteit

PK parameters

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

PRC2 is een belangrijk methyltransferase complex dat de epigenetische status van de target genen wijzigt, zoals tumor suppressor-genen, DNA reparatie-genen en genen die de celcyclus controleren. EZH2 en EED-subunits van PRC2 fungeren als een histone methyltransferase voor H3K27 en onderdrukken zo target genen. EZH2 overexpressie draagt bij tot neoplastische transformatie en agressiviteit van de tumor. Dit leidt tot een slechte prognose in diverse soorten tumoren, zoals lymfomen, carcinomen van het neus- en keelgebied, prostaatkanker, ovariumkanker, maagkanker en diverse andere solide tumoren.

MAK683 is een selectieve, potente en first-in-class EED remmer en heeft in vitro een remmende werking en in vivo antitumor activiteit in diverse preklinische tumormodellen, zoals het diffuse grootcellige B cel lymfoom (DLBCL), carcinomen van het neus- en keelgebied en andere solide tumoren.

Doel van het onderzoek

Primair:

Fase 1: Veiligheid en verdraagbaarheid. Bepaling van MTD en/of RP2D van MAK683.

Fase 2: Antitumoractiviteit van MAK683.

Secundair:

Fase 1: Antitumoractiviteit. Farmacodynamiek (PD). Farmacokinetiek (PK).

Fase 2: Antitumoractiviteit, veiligheid en verdraagbaarheid. PK, PD.

Onderzoeksopzet

Fase I/II, multicenter, open-label dosisescalatie en dosis expansie studie.

Prescreening (tumorweefsel) voor proefpersonen met een DLBCL en carcinomen van het neus- en keelgebied.

Food-effect studie in 12 patiënten.

Behandeling tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit.

Ca. 148 proefpersonen (100 in het fase 2 deel).

Onderzoeksproduct en/of interventie

Behandeling met MAK683: oraal toegediend 1x daags Het is mogelijk dat een ander inname schema onderzocht wordt 2 weken inname en 2 weken geen inname

Inschatting van belasting en risico

Risico's

1) Mogelijke bijwerkingen van MAK683 (zie ABR sectie E9) gebaseerd op onderzoeken met dieren:

- * Bijwerkingen waargenomen die te maken hebben met maag en darmen, het aantal bloedcellen en hun werking, lever en huid. De meeste afwijkingen verbeterden nadat de behandeling met MAK683 gestopt werd.
- * Na één toediening met een hoge dosering MAK683 werd bij honden een toename van de hartslag waargenomen.
- * Op basis van de uitslagen van onderzoek bij dieren wordt verwacht dat braken, diarree en gewichtsverlies het meeste voor zullen komen bij de mens en/of het meest ernstig zullen zijn.
- * Tijdens onderzoek bij honden en ratten zijn afwijkingen waargenomen aan de zaadballen (testes) van mannelijke dieren. Deze afwijkingen werden niet minder in de 4 weken na het stoppen van de behandeling met MAK683. De dieren zijn niet langer dan 4 weken gecontroleerd. Het is niet bekend of MAK683 enig effect heeft op de menselijke zaadballen.

Risico van de onderzoeken zoals stralenbelasting, nabloeden bij bloedafnames en tumorbiopsie

Belasting:

Kuren van 4 weken. Kuur 1: 6 bezoeken, kuur 2: 5 bezoeken, vanaf kuur 3: 2 bezoeken per kuur.

Lichamelijk onderzoek: elk bezoek.

Bloedonderzoek 4 keer (kuur 1,2), 2 keer (kuur 3,4), 1 keer (overige kuren).

Zwangerschapstest elke kuur (1x per 4 weken)

ECG: fase 1 deel: 6x kuur 1 dag 1 en 6x kuur 1 dag 8, 4x kuur 2, daarna 1x per kuur en einde studie.

Echocardiogram: 3 keer.

Echo van de bui (lever/galblaas): 3 keer.

Tumormetingen: baseline, kuur 3 en elke 8 weeks daarna t/m kuur 11 en elke 3e kuur daarna. Tijdens de follow up tot progressie elke 8-12 weken.

Tumorbiopsie: bij baseline (indien geen weefsel van eerdere ingreep beschikbaar) en kuur 1 dag 15 (niet-verplicht bij patiënten met DLCBL).

Twe optionele huidbiopten voor eerste inname MAK683 en tijdens behandeling (kuur 1)

Contactpersonen

Publiek

Novartis

Raapopseweg 1
Arnhem 6824 DP
NL

Wetenschappelijk

Novartis

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)

- ECOG performance status 0 tot 2
- Patiënten die progressief zijn na standaard behandeling of deze niet verdragen of voor wie geen standaard behandeling bestaat.
- Meetbare ziekte conform RECIST v1.1 (patiënten met solide tumoren) of conform Cheson criteria (patiënten met DLCBL)
- Patiënten moeten een biopteerbare laesie hebben. Bij patiënten met solide tumoren is een tumorbiopsie op C1D15 verplicht.
- Histologisch of cytologisch bevestigde diagnose (alle indicaties)
- Patiënten met DLBCL: gedocumenteerde EZH2 mutatie status (fase II)
- Patiënten met nasopharynx carcinoom (NPC): gedocumenteerde aanwezigheid van p16/CDKN2A gen

- Patiënten met ovarium carcinoom met een primaire tumor hebben met >50% clear cell, histomorphologisch vastgesteld
- Patiënten met bewezen castraatresistente prostaat carcinoom (stijgende PSA en serum testosteron * 50 mg/dL).
- Sarcomen: inclusie is beperkt tot epitheliale sarcoom. Inclusie van andere typen sarcomen met SWI/SNF alteraties kunnen na overleg en goedkeuring van Novartis ingesloten worden.;Overige inclusie criteria zie protocol sectie 5.2

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Andere maligniteiten die volgens het protocol in aanmerking komen voor inclusie in de studie
- Ernstige ziekten en/of klachten die niet goed onder controle zijn en volgens de onderzoeker de veiligheid van de proefpersoon in gevaar kunnen brengen of de onderzoeksresultaten kunnen beïnvloeden.
- Patiënten met een B-cel lymfoom die eerder een allogene stamcel transplantatie gehad hebben.
- Patiënten die eerder een anti-kanker behandeling gehad hebben binnen de toegestane tijd voor de eerste inname van MAK683 (protocol sectie 5.3 punt 10)
- CNS metastasen die neurologisch instabiel zijn of behandeld moeten worden met steeds hogere doses steroïden.
- Onvoldoende beenmergfunctie bij screening: Trombocyten* $50 \times 10^9/L$ - Hemoglobine (Hgb) * 9 g/dL (5.59 mmol/L) - Absoluut aantal neutrofielen * $1.0 \times 10^9/L$ (1000/mm³)
- Onvoldoende lever- en nierfunctie bij screening: Alkalische fosfatase, ALT en AST > 3 x hoogste waarde van normaal (ULN) of 5 x ULN bij levermetastasen - bilirubine totaal *2 x ULN
- kreatinine > 1.5 x ULN en/of kreatinine clearance * 50 mL/min
- Wanneer het niet mogelijk is om medicatie te stoppen die niet toegestaan is gedurende het onderzoek (protocol sectie 5.3 punt 14);Overige inclusie criteria zie protocol sectie 5.3

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blindering: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland
Status: Zal niet starten
Aantal proefpersonen: 4
Type: Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merksnaam: Nog niet van toepassing
Generieke naam: Nog niet van toepassing

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 08-01-2018
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

Goedgekeurd WMO
Datum: 18-05-2018
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

Goedgekeurd WMO
Datum: 19-11-2018
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

Goedgekeurd WMO
Datum: 19-12-2018
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

Goedgekeurd WMO
Datum: 15-10-2019
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

Goedgekeurd WMO
Datum: 01-05-2020

Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

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	EUCTR2016-001860-12-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02900651
CCMO	NL63879.041.17