

Fase I, open-label, multicenter, dosisescalatie studie met HDM201 capsules bij volwassen patiënten met gevorderde solide en hematologische tumoren met een normaal TP53-gen

Gepubliceerd: 07-07-2014 Laatste bijgewerkt: 21-04-2024

Primair doel Bepalen van de MTD en/of de RDE van HDM201 in één of meer van de gekozen doseringsschema's
Secundaire doelen* Karakteriseren van de veiligheid en verdraagbaarheid van HDM201* Karakteriseren van de farmacokinetische (PK) eigenschappen van...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON46915

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Fase I studie met HDM201 in solide en hematologische tumoren (WT-P53)

Aandoening

- Leukemieën
- Diverse en niet plaatsgespecif. neoplasmata, maligne en niet-gespecif.

Synoniemen aandoening

Solide tumoren en bloedkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Novartis

Overige ondersteuning: Farmaceutisch Industrie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Fase 1, HDM201, Wild-type TP53

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Bepalen van de MTD en/of de RDE van HDM201 in één of meer van de gekozen doseringsschema*s, gemeten door de incidentie van Dose Limiting Toxicities (DLTs) tijdens de eerste behandelingskuur.

Secundaire uitkomstmaten

* Karakteriseren van de veiligheid en verdraagbaarheid van HDM201, gemeten door de incidentie en ernst van AEs en SAEs, inclusief veranderingen in laboratoriumwaarden, vitale functies, ECG, dosisinterruptie, dosisvermindering en dosisintensiteit.

* Karakteriseren van de farmacokinetische (PK) eigenschappen van HDM201 en de mogelijke metabolieten, indien van toepassing, gemeten door Tijd vs. plasma concentratie profielen, PK parameters van HDM201 en de mogelijke metabolieten indien van toepassing.

* Bepalen van het farmacodynamische (PD) effect van HDM201 en een mogelijke relatie met de klinische uitkomst, gemeten door veranderingen van de baseline van PD markers:

- o In tumorweefsel (bv. p21, PUMA, HDM2)

- o In bloed (bv. GDF-15).

- * Bepalen van de voorlopige antitumor activiteit van HDM201 in solide tumoren, gemeten door de Tumorrespons, zoals door de onderzoeker b bepaald, per RECIST 1.1 (BOR, DOR, PFS).
- * Bepalen van de voorlopige antitumor activiteit van HDM201 in hematologische maligniteiten, gemeten door de Tumorrespons, zoals door de onderzoeker bepaald, per clinical benefit: BOR, DOR.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Een kenmerk van kanker is het vermogen om zich continu te vermenigvuldigen en apoptose te ontwijken. Het eiwit p53 (en het coderende gen TP53) heeft bewezen een tumor onderdrukkende functie te hebben. Onder fysiologische omstandigheden is de activering van het p53 signaaltransductiepad strak gecontroleerd. Eén van de belangrijkste negatieve regelaars van p53 is Human Double Minute-2 (HDM2). Dit eiwit herkent p53 als een doel en bindt er direct aan, waardoor de transactivatie wordt geremd. Nadat HDM2 aan p53 is gebonden, is het vermogen van p53 om zijn rol uit te oefenen onmiddellijk geblokkeerd.

De functie van p53 is in tumorcellen met enige regelmaat gecompromitteerd. Inactiverende mutaties in TP53 worden in ongeveer 50% van alle humane kankersoorten gevonden. De frequentie van TP53 mutaties varieert tussen de verschillende types kanker, van ongeveer 10% bij hematologische maligniteiten tot 50-70% bij colorectale en maligniteiten van hoofd en nek en bijna 100% bij hooggradig sereus bekken carcinoom, een klinisch belangrijke subtype van ovariumcarcinoom.

In kankertypen waar het TP53 gen niet is gemuteerd, is de functie van de p53 signaaltransductieroute vaak onderdrukt als gevolg van verstoring van geassocieerde signaaltransductieroutes door mechanismen die de stabiliteit en activiteit aantasten, met overexpressie van HDM2 of *silencing* van p14ARF als twee klinisch belangrijke mechanismen.

HDM201 is een HDM2-p53 interactie-remmer van de tweede generatie van Novartis, die 8 tot 10 keer potenter is dan de remmer van de eerste generatie, waarvan het veiligheidsprofiel er tot dusver (tijdens de dosisesescalatie) gunstig uit ziet.

De gekozen benadering in dit protocol is om p53 farmacologisch te activeren met HDM201 door de intracellulaire concentratie te verhogen en daardoor de downstream effector signaaltransductiepaden, die celproliferatie verminderen,

te activeren. Dit werkingsmechanisme is afhankelijk van een wild-type TP53.

Doel van het onderzoek

Primair doel

Bepalen van de MTD en/of de RDE van HDM201 in één of meer van de gekozen doseringsschema's

Secundaire doelen

- * Karakteriseren van de veiligheid en verdraagbaarheid van HDM201
- * Karakteriseren van de farmacokinetische (PK) eigenschappen van HDM201 en de mogelijke metabolieten, indien van toepassing
- * Bepalen van het farmacodynamische (PD) effect van HDM201 en een mogelijke relatie met de klinische uitkomst
- * Bepalen van de voorlopige antitumor activiteit van HDM201 in solide tumoren
- * Bepalen van de voorlopige antitumor activiteit van HDM201 in hematologische maligniteiten

Onderzoeksopzet

Dit is een multicenter, open-label fase I studie met oplopende dosering met orale HDM201 monotherapie, oraal toegediend aan patiënten met gevorderde tumoren die progressief zijn ondanks de standaard behandeling of voor wie geen standaard therapie bestaat.

2 doseringsschema's, gekenmerkt door een verschillende doseringsfrequentie en kuur lengte worden parallel onderzocht:

- * Schema 1A: eenmaal per 3 weken (kuur van 3 weken)
- * Schema 2A: dagelijks gedurende 2 weken, gevolgd door 2 weken zonder medicatie (kuur van 4 weken)

Onderzoeksproduct en/of interventie

HDM201 wordt oraal toegediend. Twee doseringsschema's (schema 1A en schema 2A) worden parallel onderzocht. De startdosering van het eerste cohort patiënten die behandeld worden met schema 1A is 12.5 mg, eenmaal per 3 weken. De startdosering van het eerste cohort patiënten die behandeld worden met schema 2A is 1 mg, dagelijks gedurende 2 weken, gevolgd door 2 weken zonder medicatie. De volgende doseringsniveaus worden tijdens de studie, afhankelijk van de data, bepaald.

Inschatting van belasting en risico

Er vinden meer en vaker onderzoeken en testen plaats dan bij een standaardbehandeling. Voor de veiligheid worden er tijdens het onderzoek vaker hartfilmpjes (ECG's) gemaakt, wordt er vaker en meer bloed afgenomen en zijn er vaker controlebezoeken in het ziekenhuis. Er worden extra onderzoeken naar de pompfunctie van het hart (een hartecho of MUGA-scan) uitgevoerd. Er wordt aan het begin van de studie en tijdens de studie, indien mogelijk, een biopt van de

tumor afgenomen. Om het effect op de tumor goed te kunnen meten worden er vaker dan gebruikelijk CT- of MRI-scans gemaakt. Over het algemeen duren de afspraken in het ziekenhuis door de extra onderzoeken 1 tot 4 uur. Op de dagen dat er meerdere bloedafnamen plaatvinden in het kader van de farmacokinetiek duurt een bezoek ongeveer 9 uur. De frequentie van de verschillende testen staat verder uitgewerkt in bijlage B1 en B2 van de patiënten informatie.

Risico's kunnen voorkomen uit bijwerkingen van de onderzoeksmedicatie en uit het ondergaan van de onderzoeksprocedures zoals bloedafname. De risico's staan verder uitgewerkt in bijlage C van de patiënten informatie.

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 0-2
- Lokaal gevorderd of gemetastaseerde solide tumoren die niet meer reageren op bestaande therapiën of waarvoor geen therapie bestaat. Lymfomen worden uitgesloten
- AML (refractair/recidief) met uitzondering van type M3
- Hoog risico en zeer hoog risico MDS - IPSS-R (International Prognostic Scoring System) score of > 4.5
- Acute Lymphoblastische Leukemie (B-ALL or T-ALL) inclusief Ph+ ALL, refractair of in relapse of niet eerder behandeld, maar niet in aanmerking komend voor de standaard inductie therapie.
- Wild-type TP53 tumor (minimaal geen mutaties in exon 5, 6, 7 en 8)

Solide tumoren: de TP53 status moet beoordeeld zijn op tumormateriaal welke niet ouder is dan 36 maanden voor de screeningsdatum met uitzondering van gedocumenteerde HDM-2 amplificatie en EBV maagcarcinoom. ;Hematologische tumoren: de TP53 status moet beoordeeld zijn op beenmerg aspiraat of medullair materiaal welke niet ouder is dan 3 maanden voor de screeningsdatum.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- * Eerder behandeld met een middel met hetzelfde werkings mechanisme als HDM201
 - * Symptomatische CNS metastasen (NB: Patiënten met CNS metastasen mogen in studie als a-symptomatisch zijn, niet behandeld worden met corticosteroiden en minimaal 2 maanden stabiele ziekte hebben (radiologisch aangetoond).
 - * Andere bijkomende maligniteit gezonderd adequaat behandelde basaalcel of plaveiselcel carcinoom van de huid en in situ cervix carcinoom
 - * Patiënten met significante of niet gecontroleerde cardiovasculaire ziekten zoals niet goed gecontroleerde hypertensie, perifere vaat aandoeningen, hartfalen, hartritme stoornissen of acute coronaire syndromen, binnen 6 maanden voor start studie medicatie of een myocardinfarct binnen 12 maanden voor start studiemedicatie.
 - * Bekend met een tromboemolie of cerebro vasculaire events < 6 maanden voor start studie, inclusief TIA's, CVA's diep veneuze trombose of een long embolie.
 - * Gediagnostiseerd met acute of chronische pancreatitis
 - * Verminderde functie van het maag-darmstelsel of een ziekte van het maag-darm stelsel dat de absorptie van HDM201 significant kan beïnvloeden
 - * Voor eerdere behandelingen die deelname uitsluiten (< 2 weken voor start studie) zie protocol sectie 5.3 exclusie criterium #8
- Patiënten met hematologische tumoren
- * Leucocyten > 30 x10⁹/L
 - * Thrombocyten < 25 000/*L = 25 x 10⁹ /L
 - * Hemoglobine < 8.0 g/dL = 4,96 mmol/L; Specifiek exclusie criterium voor patiënten die eltrombopag gebruiken

QTc <450msec of <480msec voor patiënten met een bundeltak blok.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 01-10-2014

Aantal proefpersonen: 24

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 07-07-2014

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 28-08-2014

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 29-08-2014

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 25-11-2014

Soort: Amendement

Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-12-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-01-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-01-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-01-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-04-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-05-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-05-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-06-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-12-2015
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-12-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-03-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-04-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-10-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-10-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-11-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-11-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-03-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-03-2017
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-08-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-08-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-09-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-09-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-10-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-10-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-11-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-10-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-10-2018
Soort:	Amendement

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	EUCTR2013-003521-28-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02143635
CCMO	NL49179.041.14