

Een open-label, fase Ia/Ib-onderzoek naar de DNA-PK-remmer MSC2490484A in combinatie met radiotherapie bij patiënten met gevorderde solide tumoren

Gepubliceerd: 20-04-2015 Laatste bijgewerkt: 16-04-2024

Fase Ia: (dosis escalatie):- Het bepalen van de maximale getolereerde dosis (MTD) en een aanbevolen fase II-dosis (RP2D) van MSC2490484A in combinatie met gefractioneerde palliatieve radiotherapie (RT) voor tumoren of uitzaaiingen gelokaliseerd in...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON47619

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

EMR100036-002

Aandoening

- Metastasen

Synoniemen aandoening

kanker, NSCLC, solide tumoren

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Merck KGaA

Overige ondersteuning: Pharmaceutical industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: chemotherapie, DNA-PK inhibitor, Fase I, solide tumoren

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

1) Fase 1a Arm A

Het optreden van Dosis Limiterende Toxiciteit (Dose Limiting Toxicities, DLTs)

tot en met 5 weken na de eerste dosis studiemedicatie in combinatie met palliatieve gefractioneerde radiotherapie (RT).

2)Fase 1b: Arm A de eerste drie deelnemers

Het optreden van Dosis Limiterende Toxiciteit (Dose Limiting Toxicities, DLTs) tot en met 12 weken na de eerste dosis studiemedicatie M3814 in combinatie met palliatieve gefractioneerde radiotherapie (RT).

3) Resultaten van laboratoriumtesten, vitale funcies, ECGs.

Secundaire uitkomstmaten

Fase 1a (Arm A en Arm B): Veiligheid metingen:

1) Het optreden van ernstige bijwerkingen door behandeling (treatment-emergent adverse events, TEAEs) (graad volgens Nationaal Kanker Instituut (NCI) CTCAE v4.03)

2) Resultaten van laboratoriumtesten, vitale funcies, ECGs.

Effectiviteit metingen:

- 3) Beste algehele reactie op basis van beoordeling door onderzoeker volgens RECIST (Response evaluation criteria in solid tumors) v1.1.
- 4) Meting van tumorgrootte op basis van beoordeling door onderzoeker volgens RECIST v1.1.
- 5) (Verergering-vrije overleving; Progression-free Survival) PFS-tijd vanaf de eerste dosis van de studie behandeling tot ziekte progressie (volgens RECIST v1.1) op basis van beoordeling door onderzoeker of overlijden door alle oorzaken en lokaal/lokaal regionale tumor controle (fase 1b Arm B uitbreidingscohort)
- 6) (Algemene overleving; Overall Survival) OS-tijd volgens gedefinieerd als tijd vanaf de eerste dosis van studie behandeling tot datum van overlijden door alle oorzaken

Pharmacokinetische metingen: Plasma PK parameters van MSC2490484A voor fase 1a deel:

- 7) Pharmacokinetiek Profiel van MSC2490484A in Plasma van Dag 1 (C_{max} , t_{max} , AUC (0-t) en AUC (0-oneindig), $t_{1/2}$, CL/f and Vz/f)
- 8) Pharmacokinetiek Profiel van MSC2490484A in Plasma van Dag 10 (C_{max} , t_{max} , AUC (0-tau), AUC (0-oneindig), $t_{1/2}$, CLss/f, Vss/f, Racc [AUC] en Racc [Cmax])
- Pharmacokinetiek eind punt tabletten: Plasma PK: parameters van M3814 voor fase 1a deel
- 9) Pharmacokinetiek Profiel van MSC2490484A in Plasma van Dag 1 (C_{max} , t_{max} , AUC (0-t) en AUC (0-oneindig), $t_{1/2}$, CL/f and Vz/f)
- 10) Pharmacokinetiek Profiel van MSC2490484A in Plasma van Dag 6 (C_{max} ,

tmax, AUC0-t, AUC0-oneindig, t1/2, CL/f and Vz/f)

11) Pharmacokinetiek Profiel van MSC2490484A in Plasma van Dag 10 (Cmax, tmax, AUC (0-tau), AUC (0-oneindig), t1/2, CLss/f, Vss/f, Racc [AUC] en Racc [Cmax])

Pharmacokinetiek eind punt tabletten: Plasma PK: parameters van M3814 voor fase 1a deel

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Lichamelijke of chemische stoffen die breuken in deoxyribonucleïnezuur (DNA) veroorzaken zijn tegenwoordig de meest gebruikte categorieën van kankertherapieën. Induceren van meerdere breuken in DNA-cellen, waaronder dubbelstrengbreuken (DSB's) die het moeilijkst te herstellen zijn, kunnen leiden tot het stoppen van de celcyclus en/of apoptose en uiteindelijk tot celdood indien ze niet worden hersteld.

Deoxyribonucleïnezuur-afhankelijke proteïne kinase (DNA-PK), een lid van de fosfoinositol-3 kinase (PI3K)-familie, manifesteert zich in alle weefsels en is vaak oververtegenwoordigd bij veel kankers. Mate van stijging van DNA-PK na radiotherapie (RT) als reactie op de toename van DSB's in DNA.

DNA-PK-activiteit is essentieel voor non-homologous end joining (NHEJ), een belangrijk herstelsysteem van DNA-dubbelstrengbreuken. Bovendien is aangetoond dat DNA-PK-remming DSB's doet toenemen na therapeutische bestralingsdoses en het zou het therapeutische effect ervan kunnen versterken.

Het experimentele onderzoeksmiddel in dit onderzoek, MSC2490484A, is een krachtige en selectieve DNA-PK-remmeren richt zich ook op PI3K.

Doel van het onderzoek

Fase Ia: (dosis escalatie):

- Het bepalen van de maximale getolereerde dosis (MTD) en een aanbevolen fase II-dosis (RP2D) van MSC2490484A in combinatie met gefractioneerde palliatieve radiotherapie (RT) voor tumoren of uitzaaiingen gelokaliseerd in het hoofd-halsgebied en borstkas (3 Gray [Gy] x 10; 5 fracties per week [F/W]) (Arm A).

Fase Ib: (ziektespecifieke cohort uitbreiding):

- Het evalueren van de veiligheid en tolerantie van MSC2490484A in combinatie met gefractioneerde RT (2 Gy x 33; 5 F/W) bij nog niet behandelde deelnemers met niet-kleincellige long kanker (NSCLC) die niet in aanmerking komen voor

gelijktijdige chemoradiatie.

Onderzoeksopzet

Dit is een gecombineerd fase Ia/Ib, open-label onderzoek met dosisescalatie en dosisexpansie, opgezet om de veiligheid, verdraagzaamheid, PK- en PD-profiel en klinische activiteit te onderzoeken van MSC2490484A in combinatie met RT. Een nevenonderzoek naar cPoP wordt gelijktijdig uitgevoerd met het fase Ia-/Ib-hoofdonderzoek om het PD-effect van MSC2490484A te onderzoeken in combinatie met RT op gerichte behandeling van tumorweefsel.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Het onderzoek duurt naar verwachting 15 30 maanden voor voltooiing van fase Ia (bepaling van MTD/RP2D) en 12 maanden voor voltooiing van fase Ib (evaluatie van werkzaamheid tot maximaal 12 maanden na RT). De duur van het onderzoek is inclusief het cPoP-onderzoek dat parallel dient te worden uitgevoerd en dat in 24 maanden moet zijn voltooid. In fase Ia: deelnemer krijgt een behandeling MSC2490484A eenmaal daags tot 10 keer voor twee aansluitende weken gelijktijdig met gefractioneerde RT (5 fracties / week). In fase Ib: de deelnemer krijgt de RP2D van MSC2490484A eenmaal daags tot 30 keer. cPoP studie: deelnemers krijgen een enkele dosis MSC2490484A (deze dosis wordt toegediend 1 dag na de eerste dosis van RT op Dag 1 en binnen 1,5 uur voor de tweede enkele hoge dosis RT op Dag 2).

Inschatting van belasting en risico

De baten-risicoverhouding is zorgvuldig overwogen bij de planning van het onderzoek. Op basis van de preklinische gegevens over MSC2490484A en gepubliceerde preklinische en klinische gegevens waaruit celdood en tumorverkleining blijkt na gebruik van één werkzame stof bij tumoren met eerder bestaande gewijzigde herstelmechanismen, wat het concept van kunstmatige celdood illustreert, wordt de uitvoering van dit onderzoek gerechtvaardigd geacht waarbij de dosis/doses en doseringsschema('s) van het IMP worden gebruikt zoals gespecificeerd in dit klinisch onderzoeksprotocol. Op basis van de beschikbare niet-klinische en klinische gegevens tot nu toe, wordt het uitvoeren van het onderzoek gespecificeerd in dit protocol gerechtvaardigd geacht bij patiënten met lokaal gevorderde ziekte.

Contactpersonen

Publiek

Merck KGaA

Frankfurter Strasse 250
Darmstadt 64293
DE

Wetenschappelijk

Merck KGaA

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)

- Fase 1a deel: gevorderde solide tumoren of uitzaaiingen waaronder lymfomen gelokaliseerd in het hoofd-halsgebied en borstkas met een indicatie voor gefractioneerde palliatieve RT
- Fase 1b deel: behandeling vrije stadium III A/B NSCLC niet in aanmerking komend voor gelijktijdige chemoradiatie
- cPoP study: elke tumor met ten minste 2 (sub)cutane tumoren/metastase ten minste 2 cm uit elkaar welke nog geen behandeling met RT heeft gehad met een indicatie voor een hoge dosis palliatieve RT
- De beschikbaarheid van bewaard tumor materiaal, hetzij als een blok of dia's (Fase 1a en 1b). Als er geen opgeslagen tumor materiaal beschikbaar is, dan moet een nieuwe biopt worden genomen.
- Bereid om tumor biopt te verzamelen in cPoP)
- Meetbare of evalueerbare aandoening volgens RECIST v1.1 (niet nodig voor cPop studie)
- Eastern Cooperative Oncology Group prestatiestatus (ECOG PS) *1
- Levensverwachting van *3 maanden (fase 1a Arm A) of *6 maanden (fase 1b)
- Vrouwelijke deelnemers die kinderen kunnen krijgen en mannelijke deelnemers met

vrouwelijke partners die kinderen kunnen krijgen moeten bereid zijn om zwangerschap te voorkomen

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Hoofd exclusie criteria voor fase 1a en fase 1b:

- * Chemotherapie, immunotherapie, hormoontherapie, biologische therapie of andere antikankertherapieën of IMP binnen 28 dagen na de eerste inname van onderzoeksmiddel voor fase 1a deelnemers, en alle voorgaande behandelingen voor fase 1b deelnemers. Voor deelnemers met snel groeiende tumoren gelokaliseerd in hoofd, nek en borstkas regio waar de behandelend arts niet 28 dagen kan wachten, mag inclusie plaatsvinden als er geen overgebleven toxiciteit van vorige behandeling is (maximum CTCAE gradering 1)
- * Voorafgaande aan RT voor dezelfde regio binnen 12 maanden (fase 1a Arm A; deelnemers met tumoren gelokaliseerd in hoofd, nek en borstkasregio) of op elk moment voorafgaande (fase 1a Arm B deelnemers met nog niet behandelde SCCHN en fase 1b; deelnemers met nog niet behandelde stadium III A/B NSCLC of SCCHN)
- * Uitgebreide eerdere RT in meer dan 30% van het beenmergreserve beoordeeld door de onderzoeksarts of eerdere beenmerg/stam cel transplantatie binnen 5 jaar voor de start van het onderzoek.
- * Slechte vitale orgaan functies gedefinieerd als:
 - o Beenmerg stoornis zoals aangetoond door hemoglobine $<10,0$ g / dl, neutrofielen $<1,0 \times 10^9$ / L, bloedplaatjes $<100 \times 10^9$ / L
 - o Nierinsufficiëntie zoals aangetoond door ofwel serum creatinine $> 1,5 \times$ bovengrens van normaal (ULN)
 - o Leverfunctie abnormaliteit, zoals gedefinieerd door de totale bilirubine $> 1,5 \times$ ULN of aspartaataminotransferase (AST) / alanineaminotransferase (ALT) $> 2.5 \times$ ULN (behalve voor personen met de betrokkenheid van de lever, die AST / ALT $> 5 \times$ ULN) hebben
- *Voorgeschiedenis van problemen met slikken, malabsorptie of andere chronische gastrointestinale ziekte of aandoeningen die het opnemen en/of absorptie van het experimenteel onderzoeksmiddel kunnen hinderen, het huidige gebruik van percutane endoscopische gastroscopische (PEG) buizen.
- * Aanzienlijke hartgeleiding afwijkingen, waaronder een geschiedenis van lange QT-syndroom en / of pacemaker, of verminderde cardiovasculaire functie zoals New York Heart Association classificatie score > 2 .
- * deelnemers die momenteel medicijnen of kruiden-supplementen ontvangen hebben 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 voor gebruik MSC2490484A. 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 voor start MSC2490484A.
- * Deelnemers die momenteel H2-blokkers of protonpompremmers gebruiken (of niet ten minste 5 dagen vóór de eerste behandeling kunnen stoppen).

Hoofd exclusie criteria voor cPoP

- * Voorgeschiedenis van problemen met slikken, malabsorptie of andere chronische gastrointestinale ziekte of aandoeningen die het opnemen en/of absorptie van het experimenteel onderzoeksmiddel kunnen hinderen.
- * Voorgeschiedenis van enige andere belangrijke medische aandoening, zoals ernstige maag of dunne darm operatie, recente afvoer van grote hoeveelheden ascites of pleurale effusie (indicatie van onderzoeker) of een psychiatrische aandoening die belemmering kan vormen voor de deelnemers welzijn of beletsel voor volledige deelname aan het onderzoek
- * deelnemers die momenteel medicijnen of kruiden-supplementen ontvangen hebben (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 CYP3A of CYP2C19 moeten ten minste 1 week voorafgaand stoppen voor het innemen van M3814. Deelnemers die potente inductoren of CYP3A of CYP2C19 gebruiken moeten ten minste 3 weken voorafgaand stoppen voor het gebruik van M3814
Deelnemers die medicijnen voornamelijk gemetaboliseerd door CYP3A met een smalle therapeutische index gebruiken moeten ten minste één dag voorafgaand stoppen voor gebruik van M3814. Dit wordt beoordeeld door de onderzoeker (en na consult met de Sponsor)
- * Als het geplande radiatiegebied een deel van de slokdarm bevat en de deelnemer symptomen van aanhoudende slokdarmonsteking heeft komt de deelnemer niet in aanmerking voor deelname, tenzij een slokdarm endoscopie de aanwezigheid van een slokdarmontsteking uitsluit.
- * Deelnemers bij wie meer dan 10% van het totale slokdarmvolume meer dan 50% van de voorgeschreven RT dosis ontvangt.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 10-09-2015

Aantal proefpersonen: 12

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: NA
Generieke naam: MSC2490484A

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 20-04-2015
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 04-06-2015
Soort: Eerste indiening
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: 01-06-2016
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 13-06-2016
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:	29-03-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-04-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-06-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-02-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-02-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-06-2018
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-07-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-09-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-09-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-02-2019
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

EudraCT

ClinicalTrials.gov

CCMO

ID

EUCTR2015-000673-12-NL

NCT02516813

NL52567.056.15