

Een fase 1/2, open-label, dosisescalatie/dosisuitbreiding onderzoek naar de veiligheid en verdraagbaarheid van INCB059872 bij proefpersonen met gevorderde maligniteiten

Gepubliceerd: 09-08-2017 Laatste bijgewerkt: 12-04-2024

1.1. Primaire doelstellingen* Deel 1: De veiligheid en verdraagbaarheid evalueren en de aanbevolen dosis(sen) bepalen van INCB059872 voor verder onderzoek bij gevorderde maligniteiten.* Deel 2: Voorlopige antitumoractiviteit beoordelen van...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON48925

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Een veiligheid- en verdraagbaarheidsonderzoek bij gevorderde kanker

Aandoening

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

Synoniemen aandoening

vergevoerde maligniteiten, verscheidene soorten kanker in vergevoerd stadium

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Incyte Biosciences UK Ltd
Overige ondersteuning: industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: dosis-escalatie/dosis-uitbreiding, fase 1/2, lysine specifiek demethylase 1 (LSD!) remmer, vergevorderde maligniteiten

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

* Deel 1 en 2: Veiligheid en verdraagbaarheid zoals beoordeeld door monitoringfrequentie, duur en ernst van bijwerkingen (AE's) door lichamelijk onderzoek, door veranderingen in vitale functies en elektrocardiogrammen (ECG's) te evalueren, en door klinische laboratorium evaluaties van bloed en urine monster.

* Deel 3 en 4: Veiligheid en verdraagbaarheid zoals beoordeeld door monitoringfrequentie, duur en ernst van AE's door lichamelijk onderzoek, door evaluatie van veranderingen in vitale functies en ECG's, en door klinische laboratorium evaluaties van bloed- en urinemonsters in combinatietherapieën.

Secundaire uitkomstmaten

* Deel 1 en 2: Tumorresponsratio's bij de proefpersonen met meetbare ziekte of veranderingen in miltvolume, door de onderzoeker bepaald na beoordeling van de respons volgens de ziektespecifieke richtlijnen.

* Solide tumoren: Objectieve responsratio (ORR), gedefinieerd als het

percentage proefpersonen met complete respons (CR) of partiële respons (PR), zal door de onderzoeker worden bepaald na beoordeling van radiografische ziektebeoordelingen volgens RECIST v1.1.

* Acute myeloïde leukemie (AML)/myelodysplastisch syndroom (MDS): ORR, gedefinieerd als het aandeel proefpersonen dat CR of complete remissie met incompleet hematologisch herstel (CRi) bereikt volgens de responscriteria voor acute myeloïde leukemie van de internationale werkgroep (International Working Group Response Criteria for Acute Myeloid Leukemia) of de responscriteria voor MDS van de internationale werkgroep (International Working Group Response Criteria for MDS).

* MF: Verandering en procentuele verandering in afname van miltvolume (spleen volume reduction, SVR), gemeten aan de hand van magnetische resonantiebeeldvorming (magnetic resonance imaging, MRI; computertomografie [CT] scan bij proefpersonen die niet in aanmerking komen voor MRI of als MRI niet beschikbaar is) na 12 weken, in vergelijking met de uitgangswaarde.

* Deel 3 en 4: Tumorresponsratio's bij de proefpersonen met meetbare ziekte, door de onderzoeker bepaald na beoordeling van de respons volgens de ziektespecifieke richtlijnen.

* Kleincellige longkanker (small cell lung cancer, SCLC): ORR, gedefinieerd als het percentage proefpersonen met CR of PR, zal door de onderzoeker worden bepaald na beoordeling van radiografische ziektebeoordelingen volgens RECIST v1.1.

*AML/MDS: ORR, gedefinieerd als het aandeel proefpersonen dat CR of CRi bereikt

volgens de International Working Group

Response Criteria for Acute Myeloid Leukemia of de International Working Group

Response Criteria voor MDS, indien van toepassing.

* PK-parameters van INCB059872 in plasma: C_{max}, T_{max}, C_{min}, AUC_{0-t}, t* en CI/F.

Verkennde Endpoints:

* Deel 1 en 2:

* Werkzaamheid gemeten aan de hand van Solide tumor, AML en MDS: Duur van respons, progressievrije overleving en totale overleving. - MF: Verandering en procentuele verandering in afname van miltvolume (SVR), gemeten aan de hand van MRI (CT-scan bij proefpersonen die niet in aanmerking komen voor MRI of als MRI niet beschikbaar is) na 24 weken, in vergelijking met de uitgangswaarde.

* Deel 3 en 4:

* Werkzaamheid gemeten aan de hand van duur van respons, progressievrije overleving en totale overleving bij proefpersonen met SCLC en AML.

* Beoordeling van het basisniveau en veranderingen in biomarkers en hun correlatie met INCB059872-behandeling, inclusief het volgende:

- Perifere bloedcelpopulatie of expressieprofiel.

- Circulerende eiwitten geassocieerd met differentiatie, ontsteking, immuniteit, metabolisme of tumoraanwezigheid.

* Beoordeling van biomarkers in tumorweefsels om de reactie op INCB059872-behandeling te voorspellen.

* MF: symptoomlast bij patiënten met MF zoals beoordeeld met behulp van het

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

INCB059872 is een op de covalente flaven adenine dinucleotide (FAD) gerichte blokker van lysinespecifiek demethylase 1 (LSD1) die wordt voorgesteld voor de behandeling van gevorderde maligniteiten. LSD1 regelt op een epigenetische manier genexpressie door de markeringen van methylatie van lysine 4 of 9 van histone H3 te verwijderen. De doelgenen van LSD1 zijn betrokken bij veel biologische processen, waaronder celgroei, -overleving, -differentiatie, en stamcelhomeostase. Onderzoeken hebben aangetoond dat een ontregelde werking van LSD1 in verband wordt gebracht met ziekten bij de mens, waaronder kanker, waarbij overuitdrukking van LSD1 vaak in verband wordt gebracht met slechte klinische resultaten.

De lysine demethylase 1-blokker in oncologie

Epigenetische modificaties dragen significant bij tot de ontwikkeling van uiteenlopende vormen van kanker (Dawson and Kouzarides 2012). Analyses van kankergenomen hebben uitgewezen dat meerdere epigenetische regulerende genen vaak zijn overuitgedrukt of gemuteerd bij een verscheidenheid van kankers (Shen and Laird 2013). Eén specifiek epigenetisch enzym dat in verband wordt gebracht met kanker bij de mens is LSD1, het eerst ontdekte histone demethylase en een bepalende epigenetische regulator van de opbouw van chromatine (Shi et al 2004). De gemethyleerde histonemarkeringen op H3K4 en H3K9 worden geassocieerd met respectievelijk transcriptionele activatie en repressie. LSD1 werd gerapporteerd als onderdeel van het co-repressor complex (bijv. als co-repressor van RE1-silencing transcriptiefactor) (Stavropoulos et al 2006) om H3K4 te demethyleren en transcriptie te onderdrukken, terwijl LSD1 bij het nucleair hormoonreceptor complex (bijv. androgeenreceptor) H3K9 kan demethyleren om genexpressie te activeren (Metzger et al 2005). Dit wijst erop dat de substraatspecificiteit van LSD1 kan worden bepaald door verwante factoren, die daardoor alternatieve genexpressie reguleren die als dusdanig afhankelijk is van de context. LSD1 demethyleert, naast de histone proteïnen, meerdere niet-histone proteïnen die van cruciaal belang zijn bij de regulatie van celgroei, differentiatie en overlevingsroutes. Dit zijn onder andere p53 (Huang et al 2007), E2F (Kontaki en Talianidis 2010), STAT3 (Yang et al 2010), Tat (Sakane et al 2011), en myosine fosfatase doelsubeenheid 1 (Cho et al 2011). Deze bevindingen wijzen op het potentieel van bijkomende oncogenische functies van LSD1, naast de epigenetische rol bij het reguleren van de modellering van chromatine. LSD1 verbindt zich ook met andere epigenetische regulatoren, zoals DNA-methyltransferase 1 (DNMT1) (Wang et al 2009) en histone

deacetylase (HDAC) (You et al 2001). Deze verbindingen verhogen de activiteit van DNMT of HDAC's. LSD1-blokkers kunnen daarom de effecten van HDAC- of DNMT-blokkers versterken (Han et al 2013, Singh et al 2011).

LSD1 draagt bij tot verscheidene biologische processen, waaronder de regulering van celproliferatie, de epitheliale-mesenchymale transitie, celtransformatie van somatische cellen, en zelfvernieuwing en differentiatie; de laatste heeft een invloed op de celbiologie, zowel in embryonale stamcellen als in kankerstamcellen (Chen et al 2012, Adamo et al 2011). Deze kankerstamcellen kunnen kankercellen resistent maken voor conventionele behandelingen, zoals chemotherapie of radiotherapie, en stimuleren dat een tumor terugkomt na behandeling (Beck en Blanpain 2013). In dit verband werkt LSD1 bij het behoud van een ongedifferentieerde tumorinitiator of fenotype van kankerstamcellen bij een brede waaier van kankers (Wang et al 2011, Zhang et al 2013). Met name acute myeloïde leukemie (AML)-cellen behouden een minder gedifferentieerd op stamcel gelijkend fenotype of leukemiestamcel potentieel (LSC). Analyses van genoombrede genexpressies hebben aangetoond dat LSD1 een subgroep van genen reguleert die betrokken zijn bij meerdere oncogenische programma's om het LSC-fenotype bij AML te behouden, en de blokkering van LSD1 heeft aangetoond dat het therapeutisch voordeel heeft in preklinische modellen van murine en menselijke AML (Harris et al 2012, Schenk et al 2012). Verscheidene andere hematologische kankers hebben ook een overuitdrukking van LSD1, waaronder significante subgroepen van hooggradige B-cel en T-cel non-Hodgkin lymfomen en Hodgkin lymfomen (Niebel et al 2014), hoewel het therapeutische voordeel van LSD1-blokkering bij deze kankers nog niet werd geëvalueerd.

Overuitdrukking van LSD1 wordt, naast de hematologische maligniteiten, ook dikwijls waargenomen bij verschillende soorten vaste tumoren, en de expressie ervan wordt in verband gebracht met een klinisch agressiever fenotype en een slecht prognostisch resultaat. Kankers waarbij overuitdrukking van LSD1 werd gedocumenteerd zijn onder andere blaaskanker (Hayami et al 2011), kleincellige longkanker (SCLC) (Mohammad et al 2015), niet-SCLC (Lv et al 2012), borstkanker (Lim et al 2010), ovariumkanker (Konovalov en Garcia-Bassets 2013), gliomen (Sareddy et al 2013), colorectale kanker (Hayami et al 2011, Ding et al 2013), verscheidene sarcomen (Bennani-Baiti et al 2012), neuroblastomen (Schulte et al 2009), prostaatkanker (Suikki et al 2010), oesofagale plaveiselcelkanker (Yu et al 2013), papillaire schildklierkanker (Kong et al 2013), en Ewing-sarcomen (Sankar et al 2014). In deze onderzoeken zorgde ofwel de genetische halt voor de LSD1-expressie of de behandeling met klein-moleculeblokkers van LSD1 voor een verminderde proliferatie van kankercellen en/of de stimulering van apoptose, zowel in-vitro als in vivo. Deze bevindingen wijzen op het mogelijke therapeutische voordeel van LSD1-blokkers bij een ruime waaier aan kankers naast AML.

Beweegreden voor het onderzoek

Kanker heeft meerdere gemeenschappelijke eigenschappen die kunnen worden waargenomen bij talrijke soorten tumoren. Eén gemeenschappelijke eigenschap is de ongecontroleerde groei en overleving van cellen en hun vermogen om over heel

het lichaam invasief te worden. LSD1 draagt bij tot tumorontwikkeling door de epigenetische markeringen op histonen en niet-histone proteïnen te veranderen. Meer en meer gegevens hebben bevestigd dat zowel de genetische verarming of de farmacologische blokkering van LSD1 de oncogene en op kanker stamcelgelijke patronen normaliseert van genexpressie, waardoor differentiatieprogramma's worden opgewekt, celproliferatie vermindert en de apoptose bij kankercellen wordt gestimuleerd (Harris et al 2012, Schenk et al 2012). Daarom hebben LSD1-blokkers het potentieel om effectieve behandelingen te zijn voor kankers bij de mens met een afwijkende LSD1-activatie.

Doel van het onderzoek

1.1. Primaire doelstellingen

- * Deel 1: De veiligheid en verdraagbaarheid evalueren en de aanbevolen dosis(sen) bepalen van INCB059872 voor verder onderzoek bij gevorderde maligniteiten.
- * Deel 2: Voorlopige antitumoractiviteit beoordelen van INCB059872 als monotherapie bij proefpersonen met gevorderde maligniteiten.
- * Deel 3: De veiligheid en verdraagbaarheid evalueren van INCB059872 in combinatie met andere behandelingen bij gevorderde maligniteiten.
- * Deel 4: Voorlopige antitumoractiviteit beoordelen van INCB059872 in combinatie met andere behandelingen bij proefpersonen met gevorderde maligniteiten.

2.2. Secundaire doelstellingen

- * Deel 2:
 - * De veiligheid en verdraagbaarheid verder evalueren van INCB059872 als monotherapie bij proefpersonen met gevorderde maligniteiten.
 - * De werkzaamheid verder evalueren van INCB059872 als monotherapie bij proefpersonen met gevorderde maligniteiten.
- * Deel 4:
 - * De veiligheid en verdraagbaarheid verder evalueren van INCB059872 in combinatie met andere behandelingen bij proefpersonen met gevorderde maligniteiten.
 - * De werkzaamheid verder evalueren van INCB059872 in combinatie met andere behandelingen bij proefpersonen met gevorderde maligniteiten.
 - * De PK van INCB059872 evalueren en het effect van voedsel op de PK van INCB059872 beoordelen.

2.3. Verkennende doelstellingen

- * De PD van INCB059872 beoordelen en de impact schetsen op biomarkers in perifeer bloed en tumorweefsel.
- * Mogelijke voorspellende biomarkers verkennen om subgroepen te identificeren die het meest baat zouden hebben bij INCB059872.
- * Voorlopige werkzaamheid van INCB059872 evalueren met betrekking tot symptomen van myelofibrose (MF).

Onderzoeksopzet

Dit is een open-label, dosisescalatie-/dosisuitbreidingsonderzoek naar de LSD1-blokker INCB059872 als monotherapie en combinatietherapie bij proefpersonen met gevorderde maligniteiten. Proefpersonen zullen om de andere dag (QOD) dosissen INCB059872 ontvangen volgens een doorlopend behandelingschema van 28 dagen; als QOD goed wordt verdragen, dan kan de volgende dosis worden toegediend volgens een ander doseringsschema (d.w.z. eenmaal daags, QD). Dit zal de dosisescalatie van 100% voor een totale dagelijkse dosis echter niet overschrijden. Het onderzoek zal worden uitgevoerd in 4 delen: In deel 1 en 2 zal INCB059872 als monotherapie worden geëvalueerd, met deel 1 voor dosisescalatie en deel 2 voor dosisuitbreiding, en in deel 3 en 4 zal INCB059872 in combinatie met bepaalde behandelingen worden geëvalueerd, met deel 3 voor escalatie van de combinatiedosis en deel 4 voor uitbreiding van de combinatiedosis. Deel 1 (dosisescalatie monotherapie) zal de startdosis(sen) van INCB059872 bepalen voor de dosisuitbreiding, op basis van de maximaal getolereerde dosis (MTD) en/of een verdraagbare farmacologisch actieve dosis (pharmacologically active dose, PAD). De aanbevolen dosis(sen) zal/zullen worden overgenomen in deel 2 (dosisuitbreiding monotherapie) van het onderzoek. Het is belangrijk op te merken dat er een andere PAD en/of MTD kan zijn bij verschillende behandelingsgroepen. Deel 2 wordt opgestart op basis van verder nazicht van de gegevens van het lopende klinisch onderzoek en de preklinische gegevens van INCB059872 en informatie uit de literatuur. Deel 3 (dosisescalatie van INCB059872 in combinatietherapie) zal worden gestart nadat de PAD of MTD in deel 1 bepaald is. Deel 4 (dosisuitbreiding van INCB059872 in combinatietherapie) zal de in deel 3 bevestigde dosis(sen) verkennen en kan op basis van combinatietherapie en/of tumortype variëren.

Onderzoeksproduct en/of interventie

INCB059872 wordt QOD zelf oraal toegediend in een cyclus van 28 dagen. In elke cyclus van het QOD-doseringsschema moeten proefpersonen 14 dosissen INCB059872 krijgen. Tabletten zijn beschikbaar in een sterkte van 1 mg. De initiële startdosis voor deel 1 bedraagt 2 mg. Voor QOD-toediening, als langer dan 24 uur een dosis wordt vergeten, dan moet de proefpersoon de dosis overslaan en de volgende geplande dosis op het gebruikelijke tijdstip innemen. Een INCB059872-tablet moet indien mogelijk op een lege maag worden ingenomen (niets eten gedurende 2 uur voor en 1 uur na de inname van INCB059872). Proefpersonen die deelnemen aan het deel van het onderzoek in deel 2 waar het effect van voedsel wordt onderzocht, de uitbreidingscohort B1, nemen een vetrijke, calorierijke maaltijd binnen 30 minuten voor de inname van INCB059872 op dag 1 van cyclus 2. Alternatieve doseringsschema's (bijv. eenmaal daags) kunnen worden onderzocht op basis van PK-/PD- en veiligheidsgegevens die ter beschikking komen.

Inschatting van belasting en risico

Extra bezoeken aan het ziekenhuis, extra fysieke tests ondergaan, waaronder een

bloedtest voor hepatitis. Extra beeldvorming en biopsieën.

Mogelijke bijwerkingen van bloedafnames of biopsieën zijn flauwvallen, kneuzingen, pijnlijke plek en gevoelige plek ter hoogte van de injectieplaats en in zeldzame gevallen, een infectie. Uitslag of oppervlakkige irritatie van de huid door de ECG-stickers. De risico's van een beenmergbiopsie zijn onder andere pijn, roodheid, zwelling, kneuzingen, overmatige bloeding, voornamelijk bij mensen met een laag aantal bloedplaatjes, infectie, voornamelijk bij mensen met een verzwakt immuunsysteem, langdurig ongemak op de plaats van de biopsie, en als het borstbeen wordt gekozen als biopsieplaats, penetratie van borstbeen (sternum) tijdens de sternale aspiraties, wat hart-en longproblemen kan veroorzaken waarvoor mogelijk anesthesie nodig is.

Contactpersonen

Publiek

Incyte Biosciences UK Ltd

Riverbridge House Guildford Road
KT22 9AD KT22 9AD
GB

Wetenschappelijk

Incyte Biosciences UK Ltd

Riverbridge House Guildford Road
KT22 9AD KT22 9AD
GB

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

9 - Een fase 1/2, open-label, dosisescalatie/dosisuitbreiding onderzoek naar de veil ... 28-06-2025

Volwassenen (18-64 jaar)

65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Mannelijke of vrouwelijke proefpersonen van 18 jaar of ouder.
2. Aanwezigheid van meetbare ziekte die bevestigd is door histologie of cytologie. Proefpersonen met myelofibrose moeten een tastbare milt hebben van * 5 cm onder de linker subcostale marge tijdens een lichamelijk onderzoek bij het screeningsbezoek.
3. De volgende types van maligniteiten worden geïnccludeerd in elk van de behandelingsgroepen:
 - * Deel 1 (Dosisescalatie)
Behandelingsgroep A: AML of myelodysplastisch syndroom (MDS)
Behandelingsgroep B: SCLC (andere solide tumoren, bijv. endocriene tumoren, zijn toegelaten mits met goedkeuring van de medische monitor)
 - * Deel 2 (Dosisuitbreiding)
Behandelingsgroep A1: Recidiverende/refractaire AML of MDS
Behandelingsgroep A2: MF (PMF, PPV-MF en PET-MF)
Behandelingsgroep B1: SCLC
Behandelingsgroep B2: Het sarcoom van Ewing en slecht gedifferentieerde neuroendocrine tumoren
 - * Deel 3 en 4 (Combinatie Dosisescalatie/-uitbreiding)
Behandelingsgroep C/C1: Recidiverende/refractaire AML
Behandelingsgroep D/D1: Nieuw gediagnosticeerde, behandelingsnaïeve AML of MDS patiënten die ongeschikt zijn om standaard intensieve chemotherapie te tolereren bij aanvang van het onderzoek en die in aanmerking komen om azacitidine te ontvangen als eerstelijns therapie voor de ziekte die wordt onderzocht.
Behandelingsgroep E/E1: SCLC die eerder progressie toonde na op platina gebaseerde behandeling
4. Proefpersonen moeten als volgt voldoen aan specifieke criteria voor ziekte en behandeling:
 - * TG A/A1/A2, TG B/B1/B2, C/C1 en TG E/E1: De proefpersoon mag niet in aanmerking komen voor een mogelijke curatieve behandeling of een volgens de zorgstandaard goedgekeurde behandeling.
 - * TG A2: De proefpersonen moeten een bevestigde diagnose hebben van PMF, PPV-MF, of PET-MF volgens de herziene WHO 2016-criteria.
 - * TG D/D1: Proefpersonen met nieuw gediagnosticeerde, behandeling-naïeve AML die bij toetreding tot het onderzoek niet geschikt zijn om standaard intensieve chemotherapie te tolereren, op basis van ten minste 1 van de volgende criteria:
 - * Leeftijd * 75 jaar oud
 - * Voorgeschiedenis van congestief hartfalen (CHF) of gedocumenteerde ejectiefractie (EF) * 50%
 - * Longziekte met diffunderende capaciteit van de longen voor koolstof monoxyde*

65% of FEV1 * 65%, of dyspneu in rust of zuurstof nodig hebben

* Elke andere comorbiditeit die de arts incompatibel acht te zijn met intensieve chemotherapie

OF

Patiënten met nieuw gediagnosticeerde, behandelingsnaïeve, IPSS-R intermediair of MDS met een hoger risico die ten minste 5% beenmergblasten heeft, wie ongeschikt zijn om standaard intensieve chemotherapie te verdragen bij binnenkomst van de studie en die in aanmerking komen om azacitidine te ontvangen als eerstelijnsbehandeling voor de ziekte die wordt bestudeerd.

De volgende behandelingen voor eerdere MDS met lager risico zijn aanvaardbaar: Revlimid®, lage dosis cytarabine en groeifactoren.

* TG E/E1: De proefpersonen in TG E moeten eerder op platina gebaseerde behandeling hebben gekregen, maar aanvullende behandelingslijnen zijn toegestaan. De proefpersonen in TG E1 mogen niet meer dan 1 eerdere behandelingslijn hebben ontvangen voor plaatselijk gevorderde of gemetastaseerde SCLC. De eerdere behandelingslijn moet een op platina gebaseerde behandeling zijn, en de proefpersonen moeten tijdens of na deze behandeling progressie hebben getoond.

5. Bereid zijn om een beenmergbiopsie of -aspiraats te ondergaan vóór behandeling (AML/MDS/MF) tijdens screening (kan van worden afgezien mits met goedkeuring van de medische monitor). Bij proefpersonen met vaste maligniteiten moet een gearcheveerd tumormonster bij baseline beschikbaar zijn: een tumorblok of ongeveer 15 coupes van de biopsie of resectie van een primaire tumor of metastase die < 2 jaar oud zijn (monsters van > 2 jaar oud kunnen worden aanvaard mits met goedkeuring van de medische monitor)., Raadpleeg het onderzoeksprotocol voor verdere inclusiecriteria.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Medicatie of behandelingen tegen kanker of onderzoeksmiddelen gekregen hebben binnen het volgende interval vóór de eerste toediening van het onderzoeksmiddel (van deze vereiste kan worden afgezien mits met goedkeuring van de medische monitor):

a. < 5 halfwaardetijden of 14 dagen, welke het langste is, voor alle onderzoeksstoffen

b. < 5 halfwaardetijden voor alle andere geneesmiddelen tegen kanker

c. < 6 weken voor mitomycine-C of nitroso-urea

2. Onopgeloste toxiciteiten * graad 2 van eerdere behandelingen tegen kanker, behalve stabiele chronische toxiciteiten (* graad 2) waarvan verwacht wordt dat ze niet zullen weggaan.

3. Alle behandelingsgroepen: eerder een behandeling met een LSD1-blokker gekregen hebben. Deel 3 en 4 TG E/E1: eerder een anti-geprogrammeerde celdood-1-, anti-geprogrammeerde dood-ligand 1-, of anti-PD-L2-antilichaam ontvangen hebben.

4. Eén van de volgende laboratoriumresultaten bij screening zonder transfusies en ondersteuning met een hematopoïetische groeifactor bij solide tumoren (geen ondergrens voor AML en MDS, of voor MF mits met goedkeuring van de medische monitor):

Absoluut aantal neutrofielen ($\times 10^9/l$): $< 1,5$

Hemoglobine (g/dl): $< 9,0$

Aantal bloedplaatjes ($\times 10^9/l$): < 100

5. Laboratoriumparameters en kenmerken van medische voorgeschiedenis die buiten het in het protocol gedefinieerd bereik vallen, tenzij die verband houden met een primaire maligniteit of een gemetastaseerde ziekte en mits met goedkeuring van de medische monitor:

a. Totaal bilirubine $> 1,5 \times$ de bovengrens van normaal (ULN) van de instelling bij afwezigheid van levermetastase of $> 3 \times$ ULN bij aanwezigheid van gedocumenteerd syndroom van Gilbert (ongeconjugeerd hyperbilirubinemie).

b. Aspartaataminotransferase (AST) of alanine-aminotransferase (ALT) $> 2,0 \times$ institutionele ULN.

c. Creatinineklaring < 60 ml/min op basis van de institutionele formule.,

Raadpleeg het onderzoeksprotocol voor verdere exclusiecriteria

*

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 11-06-2019

Aantal proefpersonen: 10

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: INCB059872

Generieke naam:	INCB059872
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Opdivo
Generieke naam:	NIVOLUMAB
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Vesanoid
Generieke naam:	TRETINOIN
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Vidaza
Generieke naam:	AZACITIDINE

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-08-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-08-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-11-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-03-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-04-2019
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-08-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-08-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-11-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-11-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-04-2020
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	EUCTR2017-001710-28-NL
CCMO	NL62333.056.17
Ander register	Unknown for now