

Een fase 3-, interventioneel, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek om de veiligheid en werkzaamheid van DCC-2618 te beoordelen bij patiënten met gevorderde gastro-intestinale stromale tumoren die eerder zijn behandeld met antikankertherapieën

Gepubliceerd: 08-01-2018 Laatste bijgewerkt: 10-01-2025

Primaire doelstellingen: • Evaluatie van de werkzaamheid (progressievrije overleving [PFS]) van DCC-2618 aan de hand van een onafhankelijke radiologische beoordeling bij patiënten met gevorderde gastro-intestinale stromatumoren (GIST) die eerder zijn...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Maagdarmselinfecties
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON50251

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

INVICTUS

Aandoening

- Maagdarmselinfecties

Synoniemen aandoening

gastro-intestinale stromale tumoren

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Deciphera Pharmaceuticals, LLC

Overige ondersteuning: Deciphera Pharmaceuticals;LLC

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: DCC 2618, GIST

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primair eindpunt:

PFS op basis van een onafhankelijke radiologische beoordeling met gebruikmaking van gemodificeerde RECIST-criteria. Gemodificeerde RECIST-criteria zijn onder andere:

- geen lymfeklieren gekozen als doellaesie; vergrote lymfeklieren gevolgd als niet-doellaesie;
- geen botlaesies gekozen als doellaesie;
- positronemissietomografie niet aanvaardbaar voor radiologische beoordeling;
- een progressief groeiende nieuwe tumornodule binnen een reeds bestaande tumormassa moet aan de volgende criteria voldoen om als onmiskenbaar bewijs van progressie te worden beschouwd volgens de gemodificeerde RECIST-criteria, versie 1.1: (a) de laesie heeft een grootte van ten minste 2 cm en is ondubbelzinnig een nieuwe actieve GIST-laesie (vertoont bijvoorbeeld contrastversterking of andere criteria om een artefact uit te sluiten); of (b) de laesie moet zich op ten minste 2 sequentiële beeldvormingsonderzoeken hebben

uitgebreid.

Secundaire uitkomstmaten

Belangrijkste secundaire werkzaamheidseindpunt:

- Objectief responspercentage (bevestigde CR + bevestigde PR)

Secundaire werkzaamheidseindpunten:

- TTP op basis van een onafhankelijke radiologische beoordeling
- OS
- Tijd tot beste respons
- PFS op basis van beoordeling door onderzoeker
- Kwaliteit van leven, zoals vastgesteld aan de hand van veranderingen ten

opzichte van baseline in de European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire for Cancer 30-item en de EuroQol met 5 dimensies en 5 meetniveaus

- Percentage ziektebeheersing (complete respons [CR] + partiële respons [PR] + stabiele ziekte) na 12 weken)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

DCC-2618, een remmer van KIT-kinase en PDGFRA-kinase, wordt ontwikkeld voor de behandeling van patiënten met GIST, naast andere gevorderde maligniteiten als gevolg van proto-oncogene tyrosineproteïnekinasen. Naast KIT en PDGFRA remt het geneesmiddel CSF1R (FMS), VEGFR2 en TIE2, waarvan minder vaak wordt gedocumenteerd dat ze de tumorontwikkeling op gang brengen. Gastro-intestinale stromale tumoren zijn de vaakst voorkomende vorm van sarcomen, een relatief zeldzame subgroep van tumoren die ontstaan in mesenchymcellen in het lichaam. Bij volwassenen in de VS treedt GIST op met een incidentie van ongeveer

3000-6000 nieuwe gevallen per jaar, meestal rond de leeftijd van 50-70 jaar, en bij vrouwen en mannen in ongeveer dezelfde percentages. Een operatie is de primaire behandeling voor gelokaliseerde GIST en kan curatief zijn, maar bij meer dan de helft van de patiënten treden lokale recidieven en/of recidieven op afstand op. Voor gemetastaseerde of inoperabele GIST, wat ten tijde van de diagnose bij ongeveer de helft van de patiënten voorkomt, zijn radiotherapie en klassieke chemotherapie niet effectief. Het tijdperk van doelgerichte kankertherapieën heeft verschillende nieuwe effectieve behandelingen voor gemetastaseerde en gerecidiveerde GIST voortgebracht, maar CR wordt zelden bereikt. Bij de grote meerderheid van de patiënten treedt, afhankelijk van de behandeling, binnen enkele maanden tot jaren resistentie op tegen de behandeling, net zoals wordt waargenomen bij andere vormen van kanker die succesvol worden behandeld met gerichte therapieën.

DCC-2618 is een nieuwe, orale remmer van KIT-kinase en PDGFRA-kinase, ontwikkeld door Deciphera Pharmaceuticals, LLC (hierna de sponsor genoemd), met behulp van zijn gepatenteerde technologieplatform voor 'kinase switch control inhibitors'. DCC-2618 zorgt voor een uitgebreide en krachtige remming van een breed scala aan primaire en secundaire mutanten van KIT- en PDGFRA-kinase, waaronder KIT primaire mutaties in exon 9 en 11 en secundaire resistentie-mutaties in exon 13 en 14 van de KIT-ATP-binding/switch pocketregio en primaire of secundaire mutaties in exon 17 en 18 van de activatieloop conformatieregulerende switchregio. DCC-2618 remt ook de PDGFRA primaire exon 18-mutatie D842V in de conformatieregulerende switchregio en exon 12-mutaties in de auxiliaire remmende switch. DCC-2618 remt dit brede profiel van mutante KIT/PDGFRA-remming door te binden als een geavanceerd type II kinaseremmer die de ingebedde KIT/PDGFRA-switchpockets binnendringt.

DCC-2618, en zijn actieve metaboliet, DP-5439, werden geëvalueerd in in vitro recombinante-kinaseassays en in cellulaire assays met GIST-cellijnen van behandelingsresistente patiënten, AML- en mastocytose-cellijnen, of cellijnen getransfecteerd met KIT- of PDGFRA-mutanten. Deze onderzoeken leverden een uitgebreid profiel op van remming versus klinisch relevante KIT- en PDGFRA-mutaties die de facto refractair-zijn voor bestaande therapieën of resistentie tegen bestaande therapieën veroorzaken. Resultaten van evaluatie in kankercellijnen leidden tot nadere evaluatie van DCC-2618 in refractaire/resistente in vivo xenograft-modellen.

Er werden verschillende kankermodelsystemen gebruikt om de farmacologie van DCC-2618 in vivo te evalueren, waaronder evaluatie van de werkzaamheid bij humane tumorxenografts bij naaktmuizen en farmacokinetische (PK)/farmacodynamische (PD) onderzoeken bij muizen met tumoren ter evaluatie van blootstellingen die nodig zijn voor langdurige mutant KIT-remming in vivo.

In vivo vertoonde DCC-2618 krachtige antitumoreffecten in mutant KIT GIST-modellen. Daarnaast liet DCC-2618 een krachtige remming van KIT-fosforylering in GIST-modellen zien.

DCC-2618 werd voor klinische ontwikkeling gekozen vanwege de werkzaamheid en verdraagbaarheid die in deze modelsystemen werd waargenomen.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstellingen:

- Evaluatie van de werkzaamheid (progressievrije overleving [PFS]) van DCC-2618 aan de hand van een onafhankelijke radiologische beoordeling bij patiënten met gevorderde gastro-intestinale stromatumoren (GIST) die eerder zijn behandeld

Belangrijkste secundaire doelstellingen:

- Evaluatie van het objectieve responspercentage aan de hand van een onafhankelijke radiologische beoordeling

Secundaire doelstellingen:

- Evaluatie van andere werkzaamheidsparameters, zoals maar niet beperkt tot tijd tot tumorprogressie (TTP) en de totale overleving (OS)
- Evaluatie van de PD/PK-relatie van DCC-2618
- Evaluatie van de robuustheid van de werkzaamheid met behulp van een gevoeligheidsanalyse
- Evaluatie van de verbetering van ziektegerelateerde symptomen en kwaliteit van leven
- Evaluatie van de veiligheid van DCC-2618

Verkennde doelstellingen:

- Evaluatie van de werkzaamheid van DCC-2618 bij patiënten na dosisescalatie tot 150 mg DCC-2618 tweemaal per dag (bid)
- Karakterisering van de resistentiemutaties in het KIT- en PDGFRA-gen (en potentieel andere genmutaties) en hun door DCC-2618 aangedreven longitudinale frequentieveranderingen in mutante allelen in plasmacelvrije DNA (cfDNA)
- Retrospectief leggen van correlaties van KIT- en PDGFRA-mutaties en/of hun frequentie (alsmede van potentieel andere genmutaties) in baseline cfDNA met het klinisch voordeel
- Begrijpen van potentiële tyrosinekinaseremmers (TKI) resistentiemechanismen van GIST tegen ten tijde van progressie
- Vaststellen van de concordantie tussen KIT, PDGFRA en andere genetische mutaties in tumor en cfDNA bij baseline
- Evaluatie van de inzet van de gezondheidszorg bij patiënten met gevorderde GIST die goedgekeurde therapieën hebben ontvangen

Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerd, placebogecontroleerd, dubbelblind, internationaal, multicenter onderzoek met 2 groepen waarin de werkzaamheid van DCC-2618+beste ondersteunende zorg (hierna 'DCC-2618' genoemd) wordt vergeleken met een placebo+beste ondersteunende zorg (hierna 'placebo' genoemd) bij patiënten met geavanceerde gastro-intestinale stromale tumoren (GIST) die eerder antikankerbehandelingen hebben ondergaan. Eerdere antikankerbehandelingen moeten behandelingen zijn met imatinib, sunitinib en regorafenib (3 eerdere

behandelingen). Maximaal 40% van de ingeschreven patiënten mag eerder behandeld zijn met imatinib, sunitinib, regorafenib en andere geneesmiddelen (≥ 4 eerdere behandelingen). Ongeveer 120 patiënten worden in een verhouding van 2:1 gerandomiseerd naar eenmaal daags (qd) 150 mg DCC-2618 of placebo (zie afbeelding 1). Randomisatie wordt gestratificeerd naar:

- Patiënten die 3 eerdere antikankerbehandelingen hebben ontvangen versus patiënten die ≥ 4 eerdere antikankerbehandelingen hebben ontvangen
- o Hierbij wordt opgemerkt dat de inschrijving voor patiënten die ≥ 4 eerdere antikankerbehandelingen hebben ondergaan, wordt beperkt tot 40% van de totale steekproefgrootte.
- Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status (PS) = 0 versus ECOG PS = 1 of 2

De primaire respons in het onderzoek wordt geëvalueerd met behulp van de gemodificeerde responseevaluatiecriteriën in vaste tumoren (RECIST), versie 1.1 - GIST-specifiek (hierna 'gemodificeerde RECIST-criteria' genoemd) op basis van een onafhankelijke radiologische beoordeling.

Na ziekteprogressie volgens de RECIST-criteria op basis van een onafhankelijke radiologische beoordeling wordt de onderzoeksbehandeling gedeblindeerd. Op dat moment:

- Krijgen patiënten die gerandomiseerd zijn naar 150 mg qd DCC-2618 de optie om:
 - o het gebruik van DCC-2618 voort te zetten met een hogere dosis van 150 mg bid,
 - of
 - o de onderzoeksbehandeling voort te zetten met dezelfde dosis als de onderzoeker meent dat de patiënt baat heeft bij DCC-2618 of als de patiënt een hogere dosis niet kan verdragen (op een later tijdstip tijdens het onderzoek is verhoging van de dosis niet toegestaan), of
 - o het gebruik van DCC-2618 te staken.
- Krijgen patiënten die gerandomiseerd zijn naar de placebo de optie om:
 - o over te stappen op 150 mg qd DCC-2618, of
 - o hun deelname aan het onderzoek te beëindigen.

Patiënten die naar de placebo waren gerandomiseerd en overstappen op 150 mg qd DCC-2618 en ziekteprogressie vertonen volgens gemodificeerde RECIST-criteria op basis van een beoordeling door de onderzoeker krijgen de optie om:

- o het gebruik van DCC-2618 voort te zetten met een hogere dosis van 150 mg bid,
- of
- o de onderzoeksbehandeling voort te zetten met dezelfde DCC-2618-dosis als de onderzoeker meent dat de patiënt baat heeft bij DCC-2618 of als de patiënt een hogere dosis niet kan verdragen (op een later tijdstip tijdens het onderzoek is verhoging van de dosis niet toegestaan), of het gebruik van DCC-2618 te staken.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Dit is een gerandomiseerd, placebogecontroleerd, dubbelblind, internationaal, multicentrisch onderzoek met 2 groepen ter vergelijking van de werkzaamheid van DCC-2618 met een placebo bij patiënten die al eerder zijn behandeld met antikankertherapieën. Eerdere antikankertherapieën moeten een behandeling met imatinib, sunitinib en regorafenib (3 eerdere therapieën) omvatten. Maximaal 40% van de ingeschreven patiënten mag een eerdere behandeling met imatinib, sunitinib, regorafenib en andere geneesmiddelen (≥ 4 eerdere therapieën) hebben ontvangen. Ongeveer 120 patiënten worden gerandomiseerd in een verhouding van 2:1 naar DCC-2618 150 mg 1dd of de placebo. De randomisatie wordt gestratificeerd naar:

- Patiënten die 3 eerdere antikankerbehandelingen hebben ontvangen versus patiënten die ≥ 4 eerdere antikankerbehandelingen hebben ontvangen
- Er moet worden opgemerkt dat de inschrijving van het aantal patiënten dat ≥ 4 eerdere antikankerbehandelingen heeft ontvangen, wordt beperkt tot 40% van de totale steekproefgrootte.
- Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performancestatus (PS) = 0 versus ECOG PS = 1 of 2

De primaire respons voor het onderzoek wordt geëvalueerd aan de hand van de gemodificeerde RECIST-criteria, versie 1.1 - GIST-specifiek (hierna 'gemodificeerde RECIST' genoemd) op basis van een onafhankelijke radiologische beoordeling. Na vaststelling van ziekteprogressie met behulp van de gemodificeerde RECIST op basis van een onafhankelijke radiologische beoordeling wordt de blinding van de behandeling met het onderzoeksgeneesmiddel opgeheven. Op dat moment gebeurt het volgende:

- Patiënten gerandomiseerd naar DCC-2618 150 mg 1dd krijgen de mogelijkheid om:
 - door te gaan met DCC-2618 in een verhoogde dosis van 150 mg 2dd, of
 - door te gaan met de behandeling in het onderzoek met dezelfde dosis als de onderzoeker van mening is dat de patiënt baat heeft bij DCC-2618 of als de patiënt een verhoging van de dosis mogelijk niet kan verdragen (verhoging van de dosis is op een later tijdstip tijdens het onderzoek niet toegestaan), of
 - met DCC-2618 te stoppen.
- Patiënten gerandomiseerd naar placebo krijgen de mogelijkheid om:
 - over te stappen naar DCC-2618 150 mg 1dd, of
 - met het onderzoek te stoppen.
- Patiënten gerandomiseerd naar placebo die overstappen naar DCC-2618 150 mg 1dd en ziekteprogressie vertonen volgens de gemodificeerde RECIST op basis van een beoordeling door de onderzoeker krijgen de mogelijkheid om:
 - door te gaan met DCC-2618 in een verhoogde dosis van 150 mg 2dd,
 - door te gaan met de behandeling in het onderzoek met dezelfde dosis DCC-2618 als de onderzoeker van mening is dat de patiënt baat heeft bij DCC-2618 of als de patiënt een verhoging van de dosis mogelijk niet kan verdragen is (verhoging van de dosis is op een later tijdstip tijdens het onderzoek niet toegestaan), of
 - met DCC-2618 te stoppen

Inschatting van belasting en risico

De bijwerkingen kunnen licht, matig, ernstig, langdurig, blijvend of fataal zijn. Veel bijwerkingen gaan kort nadat met het onderzoeksgeneesmiddel is gestopt weer weg, maar in sommige gevallen kunnen bijwerkingen langer duren. Soms kunnen ze blijvend of ernstig zijn. DCC-2618 wordt op dit moment nog onderzocht bij mensen en niet alle bijwerkingen zijn bekend. De kans bestaat dat een zeldzame of tot nu toe onbekende bijwerking optreedt.

Tot augustus 2018 hebben 277 patiënten met verschillende soorten kanker DCC-2618 gekregen in het fase 1-onderzoek. Er is melding gemaakt van de volgende bijwerkingen. Deze bijwerkingen kunnen al dan niet verband houden met

DCC-2618. Sommige bijwerkingen zijn mogelijk als ernstig aangemerkt.

Vaak voorkomende bijwerkingen die bij meer dan 20% van de patiënten werden gemeld:

- Vermoeidheid (40%)
- Haaruitval (39%)
- Pijnlijke of gevoelige spieren (34%)
- Verstopping (29%)
- Hand-voetsyndroom (blaren, roodheid, zwelling en pijn op de handpalmen en/of voetzolen (26%)
- Misselijkheid (25%)
- Gebrek aan eetlust (23%)
- Hoge bloedwaarden van een vetafbrekend enzym (22%)

Soms voorkomende bijwerkingen die bij 20% of minder van de patiënten werden gemeld:

- Gewichtsverlies (20%)
- Buikpijn (18%)
- Diarree (17%)
- Braken (16%)
- Minder ijzer in het bloed, waardoor u zich vermoeid of kortademig voelt (15%)
- Gewrichtspijn (15%)
- Hoge bloeddruk (15%)
- Kortademigheid (15%)
- Uitslag (14%)
- Hoofdpijn (13%)
- Droge huid (12%)
- Verhoogde concentratie bilirubine in het bloed; dit is een pigment dat door de lever wordt aangemaakt. Hogere concentraties kunnen de huid en/of ogen geel kleuren en duidt mogelijk op leverletsel (12%)
- Pijn in extremiteit (12%)
- Hoest (11%)
- Spierspasmen (11%)

Sommige gemelde bijwerkingen werden ernstig geacht (bijv. vereisten ziekenhuisopname of de arts vond dat ze medisch van belang waren). Hieronder staat een lijst met ernstige bijwerkingen: die door 2 of meer patiënten werden gemeld. Deze bijwerkingen kunnen al dan niet verband houden met DCC-2618.

- Bij 8 patiënten (4%): buikpijn
- Bij 6 patiënten (3%): kortademigheid
- Bij 4 patiënten (2%): koorts
- De volgende bijwerkingen werden elk bij 3 patiënten gemeld (1%):
darmafsluiting, levensbedreigende bloedinfectie, urineweginfecties, verlaagd ijzergehalte in het bloed, verhoogde bilirubine, verwardheid
- De volgende bijwerkingen werden elk bij 2 patiënten gemeld (1%):
vochtophoping in de buik, moeite met slikken, darmbloeding, pneumonie, ontsteking van de alvleesklier, braken, vermoeidheid, verhoogde bloedwaarden van een vetafbrekend enzym, veranderingen in de geestesgesteldheid, pijn op de borst, hartfalen, bloedstolsels, lage bloeddruk, nierfalen, vallen

Bij één patiënt die met DCC-2618 werd behandeld, werd syndroom van Sstevens-Johnson syndroom vastgesteld. Deze patiënt herstelde na stoppen van het geneesmiddel. Dit is een zeldzame, ernstige aandoening van de huid en de slijmvliezen. Het begint met griepachtige symptomen, gevolgd door een pijnlijke, rode of paarsachtige huiduitslag die zich verspreidt en blaarvormingblaren vormt. Daarna sterft de bovenste laag van de aangetaste huid af, schilfert af en geneest vervolgens. Dit is een ernstige aandoening die levensbedreigend: kan zijn.

Hoewel in het fase 1-onderzoek melding is gemaakt van sterfgevallen, hielden geen van deze gevallen verband met de behandeling met DCC-2618. Tot augustus 2018 zijn tijdens het onderzoek dertig patiënten overleden, waarvan de meeste (22 patiënten) vanwege ziekteprogressie. Drie patiënten overleden plotseling door hartfalen. Eén patiënt overleed aan een infectie van de galgang en één patiënt overleed aan een hartstilstand. Drie patiënten zijn door onbekende redenen overleden.

Waargenomen bijwerkingen aan de huid van deelnemers in het fase1-onderzoek die mogelijk verband houden met DCC-2618

Enkele patiënten die tot nu toe zijn behandeld met DCC-2618 hebben veranderingen van de huid gemeld. Tot augustus 2018 hebben elf (11) patiënten een geneesbare vorm van huidkanker (plaveiselcelcarcinoom) gehad. Dit werd behandeld door de tumoren te verwijderen tijdens een poliklinische operatieve ingreep. Deze veel voorkomende vorm van kanker treedt meestal op in huid die is blootgesteld aan de zon en kan met het blote oog worden gezien als vaak droge, schilferige, verheven of verzonken traag groeiende bulten op de huid. Andere gemelde huidveranderingen die hierboven niet genoemd zijn, waren niet-kankerachtige laesies of een voorstadium van kanker (zoals actinische keratose en keratoacanthoom) die bij 13 andere patiënten werden gemeld.

Risico*s voor patiënten met lactose-intolerantie: Pillen met het onderzoeksgeneesmiddel bevatten lactose. Daarom moeten patiënten met een lactose-intolerantie dit met hun onderzoeksarts bespreken.

Mogelijke risico*s van wisselwerkingen tussen geneesmiddelen: De combinatie van het onderzoeksgeneesmiddel en een van deze geneesmiddelen zou schadelijk voor u kunnen zijn.

Risico*s van bloedafnames: . Bloedafnames kunnen pijn, een bloeding en/of blauwe plek veroorzaken.

Risico*s van een tumorbiopsie: Risico*s van een biopsie van uw tumor zijn bloeding, pijn en infectie

Risico*s van een ECG: De plakkers die worden gebruikt om de elektrodes op uw huid te plakken, kunnen wat roodheid en/of zwelling veroorzaken.

Risico*s van een CT-scan: De kleurstof die bij CT-scans wordt gebruikt, kan pijn, een brandend gevoel, warmteopwellingen en een ernstige allergische reactie veroorzaken, vooral bij degenen met eerdere allergieën voor jodium.

Risico*s van een MRI-scan: De kleurstof die voor MRI*s wordt gebruikt, kan hoofdpijn, misselijkheid, maagpijn en convulsies veroorzaken.

Risico*s bij een zwangerschap: De effecten van DCC-2618 op het voortplantingssysteem (sperma, eicellen), de zuigeling die borstvoeding krijgt of het ongeboren kind, zijn onbekend en kunnen schadelijk zijn.

Risico*s van fototoxiciteit: Uw huid kan gevoeliger voor zonlicht zijn in de periode dat u DCC-2618 inneemt.

Er kunnen extra risico*s zijn die onbekend of onverwacht zijn.

De onderzoekers hebben maatregelen genomen om de risico*s van dit onderzoek tot een minimum te beperken.

Contactpersonen

Publiek

Deciphera Pharmaceuticals, LLC

Smith Street 200
Waltham MA 02451
US

Wetenschappelijk

Deciphera Pharmaceuticals, LLC

Smith Street 200
Waltham MA 02451
US

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)

1. Mannelijke of vrouwelijke patiënten die ten tijde van de geïnformeerde toestemming ≥ 18 jaar zijn
2. Histologische diagnose van GIST
3. Patiënten moeten progressie hebben vertoond op imatinib, sunitinib en regorafenib of een gedocumenteerde intolerantie hebben voor een of meer van deze behandelingen ondanks dosisaanpassingen.
4. ECOG PS van 0 tot 2 bij de screening.
5. De patiënt kan een gearhiveerd tumormonster verstrekken als geen antikankertherapie werd toegediend sinds het monster werd afgenomen; anders moet vóór de eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel een vers tumorweefselmonster worden verkregen.
6. Vrouwelijke patiënten in de vruchtbare leeftijd moeten bij de screening een negatieve serumzwangerschapstest (bèta-humaan choriongonadotrofine, β -hCG) hebben en moeten op dag 1 van cyclus 1 vóór de eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel een negatieve zwangerschapstest hebben.
7. Patiënten die zich kunnen voortplanten moeten ermee instemmen om zich te houden aan de anticonceptievereisten die worden beschreven in paragraaf 6.11.10.
8. De patiënt kan het protocol begrijpen en is in staat zich hieraan te houden en heeft het informatie en toestemmingsformulier ondertekend. Voordat onderzoeksspecifieke procedures worden uitgevoerd, moet een ondertekend informatie- en toestemmingsformulier worden verkregen.
9. De patiënt moet binnen 21 dagen vóór de eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel ten minste 1 meetbare laesie volgens de gemodificeerde RECIST-criteria versie 1.1 hebben (niet-nodale laesies moeten een lange as hebben van $\geq 1,0$ cm of een lange as van $\geq$ tweemaal de coupedikte).
10. De patiënt moet een voldoende orgaanfunctie en beenmergvoorraad hebben zoals geïndiceerd aan de hand van de volgende bij de screening gemeten laboratoriumwaarden:
 - absoluut aantal neutrofielen $\geq 1000/\mu\text{l}$
 - hemoglobine ≥ 8 g/dl
 - aantal trombocyten $\geq 75.000/\mu\text{l}$
 - totaal bilirubine $\leq 1,5$ x de bovengrens van normaal (ULN)
 - aspartaattransaminase en alaninetransaminase ≤ 3 x ULN (≤ 5 x ULN in de aanwezigheid van levermetastasen)
 - serumcreatinine $\leq 1,5$ x ULN of creatinineklaring ≥ 50 ml/min op basis van een urinecollectie of geschat met de cockcroft-gault-formule
 - protrombinetijd (PT), internationale genormaliseerde ratio (INR) en partiële tromboplastinetijd van $\leq 1,5$ x ULN.Patiënten die gedurende ten minste 30 dagen vóór toediening van het onderzoeksgeneesmiddel een stabiele onderhoudsbehandeling met anticoagulantia krijgen, mogen

PT-/INR-waarden hebben van $> 1,5 \times \text{ULN}$ als de patiënt naar de mening van de onderzoeker geschikt is voor het onderzoek. Vóór randomisatie moet een geschikte rationale aan de sponsor worden verstrekt.¹¹ Verdwijnen van alle toxiciteiten van de eerdere behandeling tot * graad 1 (of baseline) binnen 1 week vóór de eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel (met uitzondering van alopecia en klinisch asymptomatische afwijkende laboratoriumwaarden van * graad 3 voor lipase, amylase en creatinefosfokinase).

*öDs*s0öp?*©*e*

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Behandeling met antikankerbehandeling, zoals een experimentele therapie, of experimentele procedures binnen 14 dagen of 5 x de halfwaardetijd (welke van beide langer is) vóór de eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel. Voor eerdere biologische therapieën, zoals monoklonale antilichamen met een halfwaardetijd van meer dan 3 dagen, moet het interval ten minste 28 dagen vóór de eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel zijn.² Eerdere behandeling met DCC-26183. Eerdere of gelijktijdige maligniteit waarvan het natuurlijk beloop of de behandeling de beoordeling van de veiligheid en werkzaamheid van DCC-2618 kan verstoren. Patiënten die een adjuvante kankerbehandeling krijgen, komen niet in aanmerking als die geneesmiddelen potentieel actief zijn tegen GIST of volgens het protocol zijn uitgesloten (raadpleeg paragraaf 5.12.3).⁴ Van de patiënt is bekend dat deze actieve metastasen in het centraal zenuwstelsel heeft.⁵ Hartziekte van New York Heart Association klasse II - IV, actieve ischemie of een andere hartaandoening die niet onder controle is, zoals angina pectoris, klinisch significante hartritmestoornis die moet worden behandeld, hypertensie die niet onder controle is of congestief hartfalen.⁶ Arteriële trombotische of embolische voorvallen, zoals een cerebrovasculair accident (met inbegrip van ischemische aanvallen) of hemoptoë binnen 6 maanden vóór de eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel.⁷ Veneuze trombotische voorvallen (zoals diepveneuze trombose) of pulmonale arteriële voorvallen (zoals een longembolie) binnen 3 maanden vóór de eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel. Patiënten met veneuze trombotische voorvallen ≥ 3 maanden vóór de eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel die stabiele anticoagulantia krijgen, komen in aanmerking voor deelname.⁸ Elektrocardiogram (ecg) met 12 afleidingen met een bij de screening aantoonbaar QT-interval van > 450 ms bij mannen of > 470 ms bij vrouwen (na correctie met Fridericia's formule) of een geschiedenis van gecorrigeerd lange-QT-intervalsyndroom.⁹ Linkerventrieklejectiefractie (LVEF) $< 50\%$ bij de screening¹⁰ Gebruik van protonpompremmer binnen 4 dagen vóór de eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel. Andere geneesmiddelen die de pH-waarde in de maag verhogen; histamine H₂-receptorantagonisten en antacida mogen worden gebruikt, mits ze niet binnen 2 uur vóór of na de eerste dosistoediening van het onderzoeksgeneesmiddel worden ingenomen¹¹ Gebruik van sterke of matige remmers en inductoren van cytochroom P450 (CYP) 3A4, met

inbegrip van bepaalde kruidenmiddelen (zoals sint-janskruid) en consumptie van grapefruit of grapefruitsap binnen 14 dagen of 5 x de halfwaardetijd (welke van beide langer is) vóór de eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel. Raadpleeg de website van het Department of Medicine van de Indiana University (<http://medicine.iupui.edu/clinpharm/ddis/main-table/>) voor advies over geneesmiddelen die CYP3A4-enzymen remmen.¹² Gebruik van bekende substraten of remmers van borstkankerresistentieproteïne- (BRCP) transporters binnen 14 dagen of 5 x de halfwaardetijd (welke van beide langer is) vóór de eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel. Raadpleeg de website van de US Food and Drug Administration (FDA) (<http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/DrugInteractionsLabeling/ucm093664.htm>) voor remmers en substraten.¹³ Grote chirurgische ingrepen (zoals abdominale laparotomie) binnen 4 weken vóór de eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel. Na grote chirurgische ingrepen die > 4 weken vóór de eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel hebben plaatsgevonden, moeten alle operatiewonden genezen zijn en vrij zijn van infecties of dehiscentie.¹⁴ Andere klinisch significante comorbiditeiten, zoals niet onder controle gebrachte longziekte, actieve infectie of een andere aandoening die naar het oordeel van de onderzoeker de naleving van het protocol in gevaar zou kunnen brengen, de interpretatie van de onderzoeksresultaten zou kunnen bemoeilijken of de patiënt voor veiligheidsrisico's vatbaar zou kunnen maken.¹⁵ Bekend humaan immunodeficiëntievirus of een hepatitis C-infectie, alleen als de patiënt geneesmiddelen neemt die volgens het protocol zijn uitgesloten (raadpleeg paragraaf 5.12.3), actieve hepatitis B- of actieve hepatitis C-infectie.¹⁶ Voor vrouwen: als de patiënt zwanger is of borstvoeding geeft.¹⁷ Bekende allergie of overgevoeligheid voor een van de bestanddelen van het experimentele geneesmiddel. Patiënten met een geschiedenis van Stevens-Johnsonsyndroom na een eerdere TKI worden van deelname uitgesloten.¹⁸ Gastro-intestinale afwijkingen, zoals, maar niet beperkt tot: • niet in staat zijn om geneesmiddelen oraal in te nemen; • malabsorptiesyndroom; • de patiënt moet intraveneus worden gevoed.¹⁹ Actieve bloeding, met uitzondering van aambeien of tandvleesbloeding.^{3M}

Ë*Q@* nw*→Ó\Fåj*ß*42à@ËÇ3***ëë•e«ú

Onderzoekopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd

Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	20-09-2018
Aantal proefpersonen:	5
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	DCC-2618
Generieke naam:	na

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-01-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
	metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-09-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
	metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-10-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
	metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 11-01-2019
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 30-01-2019
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 11-03-2019
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 06-05-2019
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 27-05-2019
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 15-07-2019
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 12-08-2019
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 24-09-2019
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 30-10-2020
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 24-12-2020
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

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	EUCTR2017-002446-76-NL
CCMO	NL64347.058.17

Resultaten

Einddatum onderzoek:	10-11-2020
Datum resultaten gemeld:	13-01-2023

Samenvatting resultaten

Trial ended prematurely

Datum eerste publicatie onderzoek

13-11-2019