

Een open-labelonderzoek naar de veiligheid, de verdraagbaarheid en het farmacokinetische/farmacodynamische profiel van M4344 (voorheen VX-803) als enkelvoudig middel en in combinatie met cytotoxische chemotherapie bij deelnemers met gevorderde solide tumoren

Gepubliceerd: 11-12-2014 Laatste bijgewerkt: 21-04-2024

Primaire doelstelling deel A* Evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid van meerdere stijgende doseringen van tweemaal per week uitsluitend M4344 toegediend bij deelnemers met gevorderde vast solide tumoren.* Bepalen van de MTD (maximum...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON50338

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Onderzoek of M4344 bij patiënten met gevorderde solide tumoren of lymfomen

Aandoening

- Overige aandoening
- Hodgkin-lymfomen

Synoniemen aandoening

Solide tumoren

Aandoening

advanced solid tumors

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Merck

Overige ondersteuning: Merck KGaA

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: fase 1, kanker, M4344, open-label

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Deel A:

- beoordelingen van veiligheidsparameters, waaronder bijwerkingen, klinische laboratoriumwaarden (serumchemie en hematologie), vitale functies en elektrocardiogram (ECG)
- MTD en/of RP2D van uitsluitend M4344 toegediend tweemaal per week (A)

Deel A2:

- beoordelingen van veiligheidsparameters, waaronder bijwerkingen, klinische laboratoriumwaarden (serumchemie en hematologie), vitale functies en elektrocardiogram (ECG)
- MTD en/of RP2D van uitsluitend M4344 bij een doseringsschema van eenmaal of tweemaal per dag

Deel A3:

- Veiligheidsparameters, waaronder bijwerkingen, klinische laboratoriumwaarden (serumchemie en hematologie), vitale functies en ECG-onderzoeken
- MTD en/of RP2D van M4344 als monotherapie bij toediening in een schema met een medicatiepauze.

Deel B1:

- beoordelingen van veiligheidsparameters, waaronder bijwerkingen, klinische laboratoriumwaarden (serumchemie en hematologie), vitale functies en elektrocardiogram (ECG)
- MTD en/of RP2D van uitsluitend M4344 toegediend in combinatie met carboplatin

Deel C:

1) Aanwezigheid van:

- o Tijdens de behandelingsperiode optredende bijwerking (TEAE's, Treatment-Emergent Adverse Events) en behandelingsgerelateerde bijwerkingen (AE's, Adverse Events) ingedeeld volgens de National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) voor laboratoriumafwijkingen
- o Klinisch significante abnormale vitale functies
- o Klinisch significant abnormaal ECG

2) Objectieve respons (d.w.z. bevestigde complete respons [CR] of gedeeltelijke respons [PR]) volgens de Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) v1.1 zoals beoordeeld door de onderzoeker

Secundaire uitkomstmaten

Deel A:

- PK-parameterschattingen van uitsluitend M4344 tweemaal per week toegediend, afgeleid van gegevens plasmaconcentratietijd
- Objectieve tumorrespons (OR) en ziektestabilisatie (SD) zoals geëvalueerd door evaluatie van responscriteria (responseevaluatiecriteriën bij vastesolide tumoren) [RECIST] 1.1

Deel A2:

- PK parameterschattingen van uitsluitend M4344 tweemaal of eenmaal per dag toegediend, afgeleid van gegeven plasmaconcentratietijd
- Objectieve tumorrespons (OR) en ziektestabilisatie (SD) zoals geëvalueerd door evaluatie van responscriteria (responseevaluatiecriteriën bij vastesolide tumoren) [RECIST] 1.1

Deel A3:

- Schattingen van PK-parameters voor M4344 als monotherapie (en metabolieten, indien van toepassing) bij toediening in een dosisschema met een medicatiepauze, afgeleid van gegevens over plasmaconcentratietijd
- OR en ziektestabilisatie, geëvalueerd aan de hand van RECIST 1.1

Deel B1:

- PK-parameterschattingen van uitsluitend M4344 toegediend in combinatie met

carboplatin afgeleid van gegevens plasmaconcentratietijd

- Objectieve tumorrespons (OR) zoals geëvalueerd door evaluatie van responscriteria [RECIST] 1.1

Deel C:

- Objectieve respons zoals beoordeeld door RECIST 1.1
- Progressievrije overleving
- Algehele overleving
- Duur van de respons
- PK-parameterschattingen van M4344 (en metabolieten, indien van toepassing) bij individuele deelnemers met inactiverende mutaties
- Tijdgerelateerde PK-concentraties en digitale ECG-metingen

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Merck KGaA is momenteel bezig met het ontwikkelen van M4344, een krachtige en selectieve remmer van ATR (inhibitieconstante $[K_i] < 150$ pM) met een concentratie resulterend in 50% maximale inhibitie (IC₅₀) van 8 nM voor de behandeling van gevorderde kwaadaardige tumoren.

M4344 maakt vele menselijke kankercellijnen gevoelig voor de cytotoxische effecten van verschillende DNA-schadende middelen. Daarentegen hebben uitgebreide onderzoeken met andere ATR-remmers aangetoond dat niet-kankercellen ATR-remming tolereren met alleen een omkeerbare toename in groeistilstand dat toe te schrijven is aan activering van compenserende, ATM-bemiddelde, DNA-reparatiesignalen.

M4344 heeft een werkzaamheid laten zien en werd goed verdragen bij muisxenotransplantaatmodellen, zowel als enkelvoudig middel als in combinatie met middelen die schade aan het DNA toebrengen. Bij muisxenotransplantaatmodellen afgeleid van menselijke kankercellijnen en van de patiënt afgeleide explantaten, verbeterde oraal toegediende M4344 duidelijk de

antitumoractiviteit van de middelen cisplatine, carboplatine en gemcitabine die schade aan het DNA toebrengen. Bij een muisxenotransplantaatmodel van triple-negatieve borstkanker versterkte M4344, eenmaal per week toegediend, de werkzaamheid van carboplatine, en de toediening van deze combinatie leidde tot een volledige remming van de tumorgroei in tegenstelling tot wanneer een van beide middelen alleen werd toegediend.

Van mutaties in specifieke genen die betrokken zijn bij de respons op schade aan desoxyribonucleïnezuur (waaronder ARID1A ATRX/DAXX en ATM) is aangetoond dat de afhankelijkheid van ATR-signalering voor de overleving en groei van tumorcellen toeneemt. De gepubliceerde gegevens suggereren dat inactiverende mutaties in specifieke tumorgenen die betrokken zijn bij het repareren van DNA-schade geschikt zouden kunnen zijn om de gevoeligheid voor ATR-remmers als monotherapie te voorspellen. Williamson en coauteurs toonden in een ribonucleïnezuur-interferentiescreening in cellijnen aan dat ARID1A het belangrijkste gen was dat synthetisch dodelijk was in combinatie met de ATR-remmer VX-821, en dat er een merkbaar statistisch significant verschil in gevoeligheid voor M6620 (VX-970) was tussen het ARID1A wild-type en gemuteerde xenotransplantaten. Flynn en coauteurs toonden in vitro en in vivo aan dat tumorcellen die de integriteit van het chromosoom behouden gedurende het proces van alternatieve verlenging van telomeren, een mechanisme dat geassocieerd wordt met inactiverende mutaties in de genen ATRX of DAXX waarbij sprake is van homologe recombinatie in het DNA, gevoelig zijn voor ATR-remming. De antitumoractiviteit van M4344 als monotherapie is aangetoond in preklinische xenotransplantaten met dergelijke mutaties. De gelijktijdige inactivering van de eiwitkinase van ataxia telangie mutated (ATM) en Rad3-gerelateerde (ATR) functies resulteert in een synthetische letaliteit, hetgeen is aangetoond in een xenotransplantaatmodel van maagkanker met een mutatie in ATM met de ATR-remmer AZD6738. Samen ondersteunen deze gegevens de rationale dat patiënten met solide tumoren die inactiverende mutaties in ARID1A, ATRX of DAXX en ATM hebben, voordeel kunnen halen uit de behandeling met M4344-monotherapie, onafhankelijk van de anatomische tumorlokalisatie.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling deel A

- * Evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid van meerdere stijgende doseringen van tweemaal per week uitsluitend M4344 toegediend bij deelnemers met gevorderde vast solide tumoren.
- * Bepalen van de MTD (maximum tolerated dose; maximaal getolereerde dosis) en/of RP2D van M4344 toegediend bij deelnemers met gevorderde vaste solide tumoren.

Secundaire doelstellingen deel A

- * Evalueren (PK) van uitsluitend M4344 wanneer tweemaal per week toegediend bij deelnemers met gevorderde vastesolide tumoren.
- * Beoordelen van mogelijke antitumoractiviteit van uitsluitend M4344 wanneer

tweemaal per week toegediend bij deelnemers met gevorderde solide tumoren.

Primaire doelstelling deel A2

- * Evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid van meerdere stijgende doseringen van eenmaal per dag of tweemaal per dag uitsluitend M4344 toegediend bij deelnemers met gevorderde vast solide tumoren.
- * Bepalen van de MTD (maximum tolerated dose; maximaal getolereerde dosis) en/of RP2D van M4344 bij een dosering van eenmaal of tweemaal per dag.

Secundaire doelstelling deel A2

- * Evalueren (PK) van uitsluitend M4344 wanneer eenmaal of tweemaal per dag toegediend bij deelnemers met gevorderde vastesolide tumoren.
- * Beoordelen van mogelijke antitumoractiviteit van uitsluitend M4344 wanneer eenmaal of tweemaal per dag toegediend bij deelnemers met gevorderde solide tumoren.

Primaire doelstellingen deel A3:

- * het evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid van meerdere oplopende doses M4344 als monotherapie bij toediening in een dosisschema met een medicatiepauze
- * het vaststellen van de MTD en/of RP2D van M4344 als monotherapie bij toediening in een dosisschema voor een medicatiepauze

Secundaire doelstellingen deel A3:

- * het evalueren van de PK van M4344 als monotherapie bij toediening in een dosisschema met een medicatiepauze
- * het beoordelen van de voorlopige antitumoractiviteit van M4344 als monotherapie bij toediening in een dosisschema met een medicatiepauze

Primaire doelstelling deel B1:

- * Het evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid van M4344 wanneer toegediend in combinatie met carboplatine
- * Het vaststellen van de maximaal getolereerde dosis (MTD) en/of de aanbevolen fase II-dosis (RP2D) van M4344 die in combinatie met carboplatine wordt toegediend

Secundaire doelstelling deel B1:

- * Evalueren van PK profiel van M4344 wanneer toegediend in combinatie met carboplatine bij deelnemers met gevorderde solide tumoren.
- * Beoordelen van mogelijke antitumoractiviteit na toediening van M4344 in combinatie met carboplatine bij deelnemers met gevorderde solide tumoren .

Primaire doelstellingen deel C:

- * Het evalueren van de veiligheid, verdraagbaarheid en werkzaamheid in termen van bevestigde objectieve respons (OR) van M4344 bij toediening in doses en schema's die in deel A, A2 of A3 als RP2D zijn vastgesteld bij deelnemers met een solide tumor die inactiverende mutaties in de genen ARIDA (deel C1, C4),

ATRX en/of DAXX (deel C2, C5) of ATM (deel C3, C6) hebben.

Secundaire doelstelling deel C:

* Het evalueren van de werkzaamheid in termen van bevestigde objectieve response (OR), responsduur (RD), progressie vrije overleving (PFS) and algehele overleving van M4344 bij toediening van deelnemers met een solide tumor die inactiverende mutaties in de genen ARIDA (deel C1, C4), ATRX en/of DAXX (deel C2, C5) of ATM (deel C3, C6) hebben.

* Evalueren van PK van M4344 (en metabolieten, indien van toepassing) bij individuele deelnemers met inactiverende mutaties

Doelstelling subonderzoek:

In dit onderzoek wordt de farmacodynamiek van M4344 onderzocht met behulp van klinische biomarkers. Gepaarde tumorbiopten (optioneel, deel A2, A3, B1, C1, C2, C3) in een subonderzoek met tumorbiopsieën en seriële monsters voor perifere bloedmononucleaire cellen (PBMNC) (deel A2, A3, C1, C2 en C3) zullen verzameld worden om de markers te evalueren van de activering en remming van ataxia telangiectasia mutated (ATM) en Rad3-gerelateerde (ATR) eiwitten, alsmede van DNA-schade.

Onderzoeksopzet

Dit is een open-label, fase I klinisch onderzoek dat voor het eerst bij mensen wordt uitgevoerd in meerdere delen (deel A, A2, A3, B1, C1, C2, C3, C4, C5 en C6).

Onderzoeksproduct en/of interventie

Deel A: Patienten krijgen M4344 BIW (dosed Bi-weekly; tweemaal weekse dosering) toegediend op dag 1, 4, 8, 11, 15 en 18 van een 21-daagse cyclus. Start dosering 10mg. De dosis van M4344 kan worden opgehoogd tot 100% bij een patient, afhankelijk van geobserveerde toxiciteit en tolerantie. Deelnemers in deel A2 krijgen eerst M4344 toegediend als een enkelvoudig middel (tweemaal daags [b.i.d.]) in een dagelijks behandelingsschema. De startdosis M4344 in deel A2 is 100 mg (enkelvoudige dosis) b.i.d. (dagelijks 200 mg). Deel A3: Deelnemers in deel A3 ontvangen M4344 als monotherapie in een schema met een medicatiepauze (3 dagen dosering gevolgd door 4 dagen pauze [3d+/4d-] of 5 dagen dosering gevolgd door 2 dagen pauze [5d+/2d-] of 7 dagen dosering gevolgd door 7 dagen pauze [7d+/7d-]) of 14 dagen dosering gevolgd door 7 dagen pauze [14d+/7d-]). Deel B1: Voor elke dosis level M4344 getest in part A krijgen patienten carboplatin op dag 1, en M4344 op dag 2, en 9 van een 21-daagse cyclus. De onderzoeksdelen C zijn expansiecohorten waarin de potentiële antitumorwerkzaamheid wordt verkend en waarin de veiligheid en verdraagbaarheid van M4344 als enkelvoudig middel worden bevestigd in een dosis en doseringsschema die zijn vastgesteld als RP2D in onderzoeksdeel A, A2 of A3.

Inschatting van belasting en risico

Doordat dit een voor het eerst in de mens uitgevoerd onderzoek is zijn de risico's van het IP voor de mens nog onbekend.

Gebaseerd op studies gedaan in dieren kan het onderzoeksmiddel de volgende bijwerkingen veroorzaken. Veranderingen in het aantal van bepaalde bloed cel types, waaronder Rode Bloed cellen, Witte bloed cellen en bloedplaatjes.

Misselijkheid, overgeven, diaree of ontsteking van de ingewanden.

Overgevoeligheid voor zonlicht. Afname in productie van sperma.

In deel B en C zal M4344 worden toegediend in combinatie met cytotoxische chemotherapy (carboplatin). Er is veel informatie over de bijwerkingsprofielen van dit chemotherapeutische middel in mensen met kanker wat uitgelegd zal worden aan de deelnemers. Gebaseerd op het werkingsmechanisme van M4344 zal de toevoeging van M4344 aan chemotherapie mogelijk een verhoogde frequentie en/of ernst van de bijwerkingen geven.

Contactpersonen

Publiek

Merck

Frankfurter Strasse 250
Darmstadt 64293
DE

Wetenschappelijk

Merck

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)

Deelnemers die aan alle van de volgende criteria voldoen, komen in aanmerking voor dit onderzoek:

1. Mannelijke en vrouwelijke deelnemers *18 jaar

2. Ziektestatus:

Deel A2 en A3: Deelnemers met histologische of cytologische bevestigde vastgestelde kwaadaardige gevorderde vaste solide tumoren waarvoor geen standaardtherapie beschikbaar is die klinisch voordeel kan inhouden.

Deel B: Deelnemers met histologische of cytologische bevestigde vastgestelde kwaadaardige gevorderde vaste solide tumoren waarvoor geen standaardtherapie beschikbaar is die klinisch voordeel kan inhouden, en/of deelnemers moeten progressie ondervinden in metastase na minstens na 1 jaar 1 eerdere chemotherapie behandeling in de gemetastaseerde setting zijn vooruitgegaan, en waarvoor carboplatine zou worden beschouwd als standaard zorg.

Deel C1, C2 en C3: deelnemers met 1 histologisch of cytologisch bevestigde kwaadaardige, gevorderde solide tumor waarvoor geen aanbevolen standaardtherapie beschikbaar is (d.w.z. deelnemers die alle standaard behandelingsmogelijkheden volgens de National Comprehensive Cancer Network Guidance hebben gehad) die klinisch voordeel zouden kunnen hebben en waarvan de tumor ten minste 1 van de volgende biomarkers heeft, zoals bepaald door een centrale onderzoekstest of door een test met de juiste wettelijke status:

- C1 of C4: inactiverende mutaties in het gen ARID1A
- C2 of C5: inactiverende mutaties in de genen ATRX en/of DAXX
- C3 of C6: inactiverende mutaties in het gen ATM

3. Meetbare ziekte volgens RECIST-criteria (versie 1.1)

4. WHO-performance status van 0 of 1

5. Levensverwachting van *12 weken

6. Hematologische en biochemische indexen binnen het hieronder weergegeven bereik bij screening.

Deze waarden moeten worden bevestigd op de eerste doseringsdag vóór toediening van het onderzoeksmiddel:

- a. Hemoglobine: *9,0 g/dl voor deel A en B; *8,0 g/dl en geen bloedtransfusies in de voorafgaande 28 dagen voor deel C
- b. Absoluut aantal neutrofielen: * $2,0 \times 10^9/l$
- c. Aantal bloedplaatjes: * $125 \times 10^9/l$
- d. Serumbilirubine: *1,5 x bovengrens van normaal (ULN), behalve in het geval van bekend of vermoed syndroom van Gilbert.

- e. Alanine-aminotransferase (ALT), aspartaat-aminotransferase (AST) en alkaline- fosfatase (leveroorsprong): *2,5 x ULN of *5 x ULN in aanwezigheid van lever-metastases
- f. Serum albimine *2.5g/dL
- g. Geschatte glomerulaire filtratiesnelheid: *50 ml/min voor deel A en B; *40 ml/min voor deel C
- h. Protrombinetijd: <1,25 x ULN
- i. Bovendien mogen er geen andere klinisch significante metabolische of hematologische afwijkingen zijn die niet kunnen worden gecorrigeerd of die voortdurende, recurrenente terugkerende farmacologische behandeling vereisen.
- 7. Ondertekenen en dateren van een geïnformeerde toestemmingsverklaring
- 8. Bereid en in staat zijn om geplande bezoeken, behandelingsplan, levensstijl, laboratoriumonderzoeken, anticonceptierichtlijnen en andere onderzoeksprocedures na te leven

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Deelnemers die aan een of meer van de volgende exclusiecriteria voldoen, komen niet in aanmerking voor dit onderzoek:

Deelnemers die aan een of meer van de volgende exclusiecriteria voldoen, komen niet in aanmerking voor dit onderzoek:

1. Radiotherapie, tenzij korte kuur voor palliatieve therapie, endocriene therapie, immunotherapie, of chemotherapie tijdens de 4 weken (6 weken voor nitroso-ureum en Mitomycine-C, en 4 weken voor experimentele geneesmiddelen) of 4 geneesmiddelhalfwaardetijd vóór de eerste dosis van het onderzoeksmiddel, welke maar het hoogst hoger is
2. Deel B1: Meer dan 6 cycli eerdere therapie met carboplatine, tenzij besproken met en goedgekeurd door de medische monitor van Merck.
3. Voortdurende toxische manifestaties van vorige behandelingen. Uitzonderingen hierop zijn alopecia of bepaalde graad 1-toxiciteiten, die naar het oordeel van de onderzoeker de deelnemer niet mogen uitsluiten.

Deel B1: Elke bekende voorgeschiedenis van trombocytopenie graad 4 bij elke eerdere chemotherapiebehandeling (niet van toepassing voor Delen C)

4. Hersenmetastasen tenzij asymptomatisch, behandeld, stabiel en waarvoor geen steroïden zijn vereist gedurende minstens 4 weken vóór de eerste dosis onderzoeksmiddel
5. Vrouwelijke deelnemers die reeds zwanger zijn of borstvoeding geven of van plan zijn om zwanger te worden binnen 6 maanden na de laatste dosis onderzoeksmiddel zijn uitgesloten. Vrouwelijke deelnemers die vruchtbaar zijn moeten zich houden aan de anticonceptierichtlijnen zoals beschreven in sectie 11.7.5.1. Vrouwelijke deelnemers zullen worden beschouwd als niet vruchtbaar als ze een chirurgische hysterectomie of bilaterale oöforectomie hebben ondergaan of meer dan 2 jaar amenorroïsch zijn geweest met een screening

serumwaarde van follikelstimulerend hormoon (FSH) binnen het referentiebereik van het laboratorium voor postmenopauzale vrouwen.

6. Mannelijke deelnemers met vruchtbare partners moeten instemmen om zich te houden aan de anticonceptierichtlijnen in sectie 11.7.5.1. Mannen met zwangere of borstvoeding gevende partners of partners die van plan zijn om tijdens het onderzoek of binnen 6 maanden na de laatste dosis onderzoeksmiddel zwanger te worden zijn uitgesloten.

7. Zware chirurgische ingreep *4 weken voor eerste dosis onderzoeksmiddel of onvolledig herstel van een eerdere zware chirurgische procedure

8. Hartaandoeningen zoals:

a. Klinisch significante cardiovasculaire gebeurtenis binnen 6 maanden vóór opname in het onderzoek:

i. congestief chronisch hartfalen waarvoor therapie vereist is

ii. onstabiele angina pectoris

iii. hartmyocardinfarct

iv. Klasse II/III/IV hartziekte (New York Heart Association)

v. aanwezigheid van ernstige valvulaire hartziekte

vi. aanwezigheid van een ventrikel hartstoornisaritmie waarvoor behandeling is vereist

b. Voorgeschiedenis van aritmie hartstoornis die symptomatisch is of behandeling vereist (CTCAE graad 2), symptomatische of ongecontroleerde atriale fibrillatie ondanks behandeling, of asymptomatisch aanhoudende ventriculaire tachycardie. Deelnemers met atriale fibrillatie die onder controle wordt gehouden met geneesmiddelen zijn toegelaten.

c. Ongecontroleerde hypertensie (bloeddruk *160/100 ondanks optimale therapie)

d. Tweede- of derdegraads hartblok met of zonder symptomen

e. QTc >470 msec (door correctie van Fridericia of Bazett) niet wegens elektrolytenafwijkingen en verdwijnt niet met correctie van elektrolyten

f. Voorgeschiedenis van aangeboren lange QT-syndroom

g. Voorgeschiedenis van Torsades de Pointes (of enig gelijktijdig geneesmiddel met een bekend risico op veroorzaken van Torsades de Pointes)

h. Klinisch significante afwijking, waaronder ejectiefractie onder normale institutionele grenzen, aanwezig op transthoracaal echocardiogram uitgevoerd bij screening, voor deel A en B

9. Eerdere beenmergtransplantatie of uitgebreide radiotherapie tot meer dan 15% van beenmerg

10. Deelname of voorgenomen deelname aan een ander interventioneel klinisch onderzoek tijdens deelname aan dit fase 1-onderzoek van M4344. Deelname aan een observationeel onderzoek zou aanvaardbaar zijn

11. Elke andere aandoening die volgens het oordeel van de onderzoeker de deelnemer geen goede kandidaat zou maken voor het klinisch onderzoek, waaronder:

a. Voorgeschiedenis van humaan immunodeficiëntievirus-1 (HIV-1), HIV-2, of onopgeloste hepatitis B- of onopgeloste hepatitis C-infectie

b. Hoog medisch risico vanwege niet-kwaadaardige systemische ziekte waaronder actieve ongecontroleerde infectie

c. Deelnemers die de diagnose Li-Fraumeni Syndroom of ataxia telangiectasia hebben

12. Alleen deel C: Huidige kwaadaardige tumoren van andere types, met uitzondering van voldoende behandeld kegelbiopsie carcinoom in situ van de baarmoederhals en basaal- of plaveiselcelcarcinoom van de huid; eerdere kanker die minstens 3 jaar in remissie is zou niet worden uitgesloten.

13. Huidige therapie:

a. Deelnemers die worden behandeld met geneesmiddelen die sterke remmers of helpers zijn van cytochroom P450 3A4 (CYP3A4) die niet minstens 1 week vóór de eerste dosis van het onderzoeksmiddel en tijdens het onderzoek kunnen worden stopgezet. Voorbeelden van sterke CYP3A4-remmers of -helpers worden vermeld in tabel 9-1.

b. Deelnemers die worden behandeld met protonpompremmers die niet minstens 1 week vóór de eerste dosis van het onderzoeksmiddel en tijdens het onderzoek kunnen worden stopgezet. Voorbeelden van protonpompremmers zijn vermeld in tabel 9-1.

14. Deelnemers die de restricties voor geneesmiddelen of voedsel niet kunnen naleven zoals vermeld in tabel 9-1

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 05-05-2015

Aantal proefpersonen: 16

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: Carboplatine

Generieke naam: NA

Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Cisplatin
Generieke naam:	NA
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Gemcitabine
Generieke naam:	NA
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-12-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-02-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-11-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-11-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-10-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-11-2016
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:	28-09-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-10-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-11-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-03-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-03-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-04-2018
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-01-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-03-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-07-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-07-2019
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:	05-12-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-04-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	26-06-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-07-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-03-2021
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	EUCTREudraCT 2014-0-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02278250
CCMO	NL51432.056.14