

Een fase 1-studie om de veiligheid en farmacokinetiek van de selectieve MET-kinaseremmer DO-2 te bepalen bij patiënten met gevorderde of refractaire solide tumoren

Gepubliceerd: 21-09-2022 Laatste bijgewerkt: 14-09-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-504897-39-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Primaire doelstellingen: Het vaststellen van de veiligheid en tolerantie van DO-2 (bijwerkingsprofiel, dosisbeperkende toxiciteit...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON51802

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Fase 1 studie van DO-2 bij solide tumoren

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

Gevorderde of refractaire solide tumoren

Aandoening

All Advanced or Refractory Solid Tumours

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: DeuterOncology NV

Overige ondersteuning: Sponsor DeuterOncology NV

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: DO-2, Eerst bij de mens, Fase 1, Gevorderde of refractaire solide tumoren

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- De aanbevolen dosis bepalen voor verder klinisch onderzoek.
- De voorlopige antitumoractiviteit in 3 gedefinieerde cohorten beoordelen.

Secundaire uitkomstmaten

Not applicable

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

In biochemische testen bond DO-2 zich aan recombinant wildtype MET-kinase met een K_d van 0,2 nM. DO-2 had bindingsaffiniteiten van 1,4 nM versus de 1250T en 4,4 nM versus de 1235D MET-mutanten. Het volgende kinase waaraan DO-2 met hoge affiniteit zich bond, in een panel van meer dan 450 kinases, was PIP5K2C met een bindingsaffiniteit van 650nM, wat een marge vertegenwoordigt van meer dan 3000 keer ten opzichte van MET. In een panel van kankercellen werd de groei van de HS746T-maagkankercellijn, met een exon 14 skipping-mutatie en MET-amplificatie, geremd met een IC_{50} van 21nM. De andere cellijnen die geen MET-mutaties of amplificaties droegen, hadden IC_{50} -waarden van meer dan 10 μ M, wat een marge van meer dan 475 keer vertegenwoordigt.

Van DO-2 is aangetoond dat het een krachtige in vivo tumorremmende activiteit heeft, waaronder de volledige regressie van grote gevestigde exon 14 skipping en MET-amplificatiepositieve Hs746T-maagkanker-xenotransplantaten, resulterend in de afwezigheid van meetbare tumoren, zelfs 28 dagen na het stoppen met de dosering. Significante groeivertraging of regressie van een reeks

MET-amplificatiepositieve long- en maagkankerxenotransplantaten, U87-MG glioblasoma, longnier- en pancreaspatiënt-afgeleide xenotransplantaten werden ook waargenomen. De minimale effectieve dosis (MED) (NCI-richtlijnen) bepaald in een panel van in vivo modellen is gedefinieerd als 0,16 mg/kg DO-2 (Cmax 78ng/ml: AUC 683ng.h/ml).

Er is vastgesteld dat 1,25 mg/kg (Cmax 573 ng/ml: AUC 5339 ng.h/ml) tumorregressie veroorzaakt en de werkzaamheid in dezelfde mate stimuleert als hogere doses, waarbij geen verbetering van de activiteit werd waargenomen bij toenemende doses tot 10 mg/kg (Cmax 4585ng/ml AUC 42710ng.h/ml) of bij een beperkt aantal onderzoeken met 50 mg/kg (Cmax 22925ng/ml AUC 213550ng.h/ml).

Er werden volledige responsen waargenomen na 16 dagen dosering (waargenomen bij 8/8 dieren die het Hs746T-xenotransplantaat droegen met een dosis van 3 mg/kg (Cmax 1376 ng/ml AUC 12813 ng.h/ml)) zonder dat de tumoren terug groeiden 40 dagen na het stoppen met de dosering.

Dagelijkse dosering bij muizen gedurende 21 dagen met de hoogste tot dusver geteste dosis (50 mg/kg (Cmax 22925ng/ml AUC 213550ng.h/ml) werd goed verdragen zonder observatie van klinische tekenen van toxiciteit bij de muizen, er is dus nog geen MTD bij muizen vastgesteld. De lage MED en de hoogste dosis van 50 mg/kg waarbij geen klinische tekenen van toxiciteit zichtbaar zijn leiden tot een zeer grote veiligheidsmarge bij muizen.

De werkzaamheid van DO-2 in een naaktratmodel werd ook beoordeeld bij een dosis van 10 mg/kg (Cmax 4923 ng/ml, AUC₀₋₂₄ 30158 ng.h/ml). Zowel MET-geamplificeerde SNU5- als de HGF-autocriene U87MG-glioblastoommodellen bleken bij deze dosis achteruit te gaan. Er werden geen lagere doses getest.

De gemiddelde ongebonden hersen-plasmapartitiecoëfficiënt van DO-2 werd geschat op 0,3, wat betekent dat gemiddeld 30% van de ongebonden DO-2 in plasma de BBB passeert. De ongebonden hersen-plasmapartitiecoëfficiëntwaarde van 0,3 van in vivo knaagdierbeoordeling wordt vaak gebruikt als een willekeurige grens om te beoordelen of een kandidaat-geneesmiddel een goede BBB-doordringbaarheid heeft, aangezien de meeste CNS-geneesmiddelen een ongebonden hersen-plasmapartitiecoëfficiënt > 0,3 hebben. In dit opzicht kan DO-2 worden beschouwd als een CNS-penetrante verbinding waarbij de DO-2-penetratie van de hersenen hoger is dan bij veel andere tyrosinekinaseremmers (TKI) die op de markt worden gebracht of zich in de klinische ontwikkelingsfase bevinden, zoals blijkt uit hun ongebonden hersen-plasmapartitiecoëfficiëntwaarden van ratten die werden gemeten op een vergelijkbare manier^{xxi}.

De niet-klinische toxiciteit van de niet-gedeutereerde versie (JNJ-38877605) is uitgebreid onderzocht in een volledig GLP-veiligheidspakket bij ratten en honden. Toxiciteitsonderzoeken van maximaal 28 dagen en de kernbatterij van veiligheidsfarmacologische onderzoeken, toonden een goedaardig veiligheidsprofiel aan dat de start van de klinische fase I-studie ondersteunde.

Voor de gedeutereerde verbinding DO-2 toonde een 14 dagen durend dosisbepalingstoxiciteitsonderzoek bij mannelijke ratten een vergelijkbare toxiciteit aan voor zowel DO-2 als JNJ-38877605. De studie identificeerde 40 mg/kg/dag als de NOAEL voor DO-2 (Cmax 31253ng/ml (+/- 6970ng/ml) AUC0-24 251328ng.h/ml (+/- 109571ng.h/ml). Een dosis van 160 mg/kg/dag werd als niet-ernstig toxisch beschouwd voor zowel gedeutereerde als niet-gedeutereerde vormen.

Er werd een 28 dagen durend GLP-toxicologisch onderzoek van DO-2 uitgevoerd bij witte konijnen uit Nieuw-Zeeland, die metabool relevant worden geacht omdat ze het AOX-1-enzym bezitten dat aanwezig is in patiënten. Bij dit onderzoek werd de hoogste geteste dosis (40 mg/kg/dag) beschouwd als de NOAEL (Cmax 5023ng/ml: AUC 9434ng.h/ml).

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-504897-39-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Primaire doelstellingen:

Het vaststellen van de veiligheid en tolerantie van DO-2 (bijwerkingsprofiel, dosisbeperkende toxiciteit en de maximaal getolereerde dosering).

Secundaire doelstellingen:

Het vaststellen van het farmacokinetische (PK) profiel van DO-2 en zijn primaire metaboliet, DO-5, en het onderzoeken van de mogelijke impact van voedsel op het PK-profiel.

Het meten van antitumoractiviteit als reactie op de toediening van DO-2 volgens RECIST 1.1.

Oriënterende doelstellingen:

Alternatieve werkzaamheidseindpunten ter ondersteuning van de antitumor effectiviteit zijn in de literatuur onderzocht voor het evalueren van tekenen van klinisch voordeel bij kleine patiënten populaties. Een voorbeeld is de groeimodulatie-index (GMI), die wordt gedefinieerd als de verhouding tussen tijd en progressie (TTP2) bij de huidige therapie en TTP1 bij de meest recente eerdere therapie binnen dezelfde patiënt. GMI zal ook worden beoordeeld in de huidige studie. Deze ratio (GMI) kan worden gebruikt om te bepalen of de huidige therapie klinisch voordeel oplevert, en werd oorspronkelijk voorgesteld als een nieuw surrogaateindpunt in de context van niet-cytotoxische geneesmiddelenonderzoeken (zoals het huidige middel DO-2), waarbij een GMI eindpunt meer geschikt is dan het meten van tumorkrimp. Gezien het feit dat moleculair gerichte middelen aanzienlijke klinische voordelen kunnen genereren, afgezien van de krimp van de tumor [partiële respons (PR) of volledige respons (CR)] geëvalueerd door RECIST, is GMI sindsdien toegepast in vroege ontwikkelingsomgevingen om het voordeel te beoordelen van gerichte therapieën

geselecteerd door moleculaire profilering bij patiënten met gevorderde refractaire kankers. Het voordeel van het gebruik van GMI voor een intra-patiëntanalyse is dat patiënten fungeren als hun eigen controles, waardoor de directe vergelijking van verschillende behandelingen binnen dezelfde patiënt in de loop van de tijd mogelijk is. Dit zou een benadering kunnen zijn om vergelijkende werkzaamheidsgegevens te genereren voor een geneesmiddel dat in proeven met één arm.

Onderzoeksopzet

Opzet van de studie: deze studie bestaat uit twee delen: deel 1 om de maximaal getolereerde dosering (dosisverhoging) en aanbevolen dosis voor verdere onderzoeken te bepalen, en deel 2 is dan de dosisexpansie en beoordeling van het voedsel­effect.

Bij deel 1 wordt een Simon Design 3-ontwerp met versnelde titratie met 2 fasen gevolgd. Per cohort zal een patiënt worden ingeschreven totdat graad 2 toxiciteit wordt waargenomen. Daarna zullen drie opeenvolgende patiënten per cohort worden ingeschreven, met een minimum van 1 week tussen de eerste toediening van een dosis bij de eerste patiënt en de daaropvolgenden, in die laatste cohorten. Patiënten in elk cohort zullen tijdens cyclus 1 opgenomen worden van dag -1/dag 1 vóór hun dosis tot 24 uur na toediening. Indien de beoordelingen op dag 2 bevredigend zijn, zullen de patiënten worden ontslagen. Voor deel 1, cycli 1 en 2, zullen patiënten poliklinische bezoeken bijwonen op dag 8, 15, 22 en voor eventuele volgende cycli op dag 1. Alle patiënten komen 28 dagen na hun laatste dosis terug voor een vervolgbezoek. DO-2 zal in eerste instantie eenmaal per dag oraal (nuchter) worden toegediend in cycli van 28 dagen. Patiënten krijgen DO-2 in de vorm van capsules. De startdosis is 5 mg. Alle volgende doses worden geselecteerd door het veiligheidsevaluatieteam (SET). Beslissingen over dosisescalatie zullen worden genomen op basis van veiligheidsevaluaties en farmacokinetische gegevens die zijn verkregen tijdens cyclus 1 op elk dosisniveau (de 'DLT-periode' van het onderzoek). Deel 2 zal niet starten voordat het SET bevredigende veiligheids-, tolerantie- en PK-gegevens van deel 1 heeft bevestigd. Patiënten zullen in 3 cohorten worden behandeld met de aanbevolen dosis en het aanbevolen schema van deel 2, waardoor verschillende doses of schema's verder kunnen worden onderzocht. Patiënten zullen poliklinische en intramurale bezoeken bijwonen zoals bij deel 1 met uitzondering van het voedsel­effectcohort, waarvoor sommige patiënten ook zullen worden opgenomen op dag 3. De mogelijke impact van voedsel op het PK-profiel van DO-2 zal worden onderzocht tijdens deze fase bij in totaal 20 evalueerbare patiënten of zoals bepaald door het SET. Patiënten krijgen DO-2 in de vorm van capsules.

Beoordelingen:

Veiligheid en tolerantie

Veiligheidsbeoordelingen omvatten een beoordeling van ongewenste voorvallen, klinische laboratoriumgegevens (waaronder specifieke nierfunctie­bepalingen zoals creatinineklaring en cystatine C-klaring, proteïne in de urine en

albumine), een elektrocardiogram, metingen van vitale functies, bevindingen van lichamelijk onderzoek en de ECOG-prestatiestatus (Eastern Oncology Cooperative Group) zullen worden uitgevoerd vanaf de screening tot het laatste bezoek van de proefpersoon.

Farmacokinetiek

Er zullen bloedmonsters voor de bepaling van DO-2, DO-5 en M3 worden genomen vóór, tijdens en regelmatig tot 24 uur na de dosering op dag 1. Bovendien zullen, alleen voor deel 1, bloedmonsters voor de PK worden genomen op dag 8 en 15 vóór de dosis, en op dag 22 vóór de dosis en tot 8-10 uur daarna.

Alleen voor het voedsleffectcohort van deel 2 zullen bloedmonsters voor de bepaling van DO-2, DO-5 en M3 worden genomen vóór, tijdens en regelmatig tot 24 uur na de toediening op dag 1 en 3.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Not applicable

Inschatting van belasting en risico

Please be referred to section 1.2 of the Protocol

Contactpersonen

Publiek

DeuterOncology NV

Clos Chanmurly 13

Luik 4000

NL

Wetenschappelijk

DeuterOncology NV

Clos Chanmurly 13

Luik 4000

NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. 18 jaar of ouder zijn
2. een histologisch of cytologisch bevestigde gevorderde of refractaire solide tumor hebben en niet langer in aanmerking komen voor goedgekeurde, beschikbare standaardtherapieën. Tumortypen moeten:
 - a. bewezen MET-activerende mutaties hebben, vastgesteld door een vorige next generation sequencing (NGS), whole exome sequencing (WES), whole transcriptome sequencing (WTS) of andere genomische analysemethoden,
 - of
 - b. een bewezen amplificatie (≥ 10 kopieën) hebben op gearriveerd tumorweefsel,
 - of
 - c. erfelijke papillaire nierkanker hebben
3. een prestatiestatus van ≤ 2 hebben volgens de Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)
4. een adequate beenmergfunctie hebben, zonder de ondersteuning door cytokines: aantal witte bloedcellen (WBC) $\geq 3000/\text{mm}^3$, absoluut aantal neutrofielen (ANC) $\geq 1500/\text{mm}^3$, aantal bloedplaatjes $\geq 100\,000/\text{mm}^3$, hemoglobine $\geq 10\text{ g/dl}$
5. een adequate leverfunctie hebben: totale bilirubinespiegel $\leq 1,5 \times$ institutionele bovengrens van normaal (ULN), alanine-aminotransferase (ALAT) en aspartaat-aminotransferase (ASAT) $\leq 2,5 \times$ institutionele ULN bij afwezigheid van levermetastase, of $\leq 5,0 \times$ institutionele ULN bij aanwezigheid van levermetastasen
6. een adequate nierfunctie hebben met een serumcreatinine $\leq 1,5 \times$ institutionele ULN en een GFR van 60 ml/min of hoger volgens de Cockcroft-Gault-formule. Zie bijlage 1.
7. ermee instemmen de anticonceptievereisten van het onderzoek te volgen, zoals beschreven in paragraaf 4.4.
8. ondertekende geïnformeerde toestemming, waarmee wordt aangegeven dat de onderzoekspatiënten het doel van en de procedures die vereist zijn voor het onderzoek begrijpen en bereid zijn om aan het onderzoek deel te nemen.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. grote operatie binnen de drie weken voor deelname
2. chemotherapie (in het geval van nitrosourem en mitomycine C binnen 6 weken), radiotherapie, immunotherapie of enig ander onderzoeksgeneesmiddel binnen de drie weken vóór toediening van het onderzoeksgeneesmiddel
3. kankertherapie op basis van antilichamen binnen de vier weken vóór toediening van de eerste dosis DO-2
4. patiënten met hersenmetastasen worden uitgesloten tenzij aan alle volgende criteria wordt voldaan:
 - a. CZS-laesies zijn asymptomatisch en eerder behandeld
 - b. Geen voortdurende behoefte aan corticosteroïden als therapie voor CZS-metastasen
 - c. Beeldvorming toont stabiliteit van ziekte aan ≥ 28 dagen na laatste behandeling voor CZS-metastasen
5. leptomeningeale betrokkenheid (leptomeningeale carcinomatose)
6. voorgeschiedenis van ongecontroleerde hartziekte, waaronder instabiele angina, congestief hartfalen, myocardiinfarct tijdens de voorafgaande 12 maanden, klinisch significante ritme- of geleidingsafwijking, aangeboren lang QT-syndroom, verplicht gebruik van een pacemaker, QTc bij screening meer dan 450 milliseconden bij mannen en meer dan 470 milliseconden bij vrouwen.
7. ongecontroleerde arteriële hypertensie: systolische bloeddruk van 160 mmHg of hoger of diastolische bloeddruk van 100 mmHg of hoger of beide, ondanks geschikte therapie.
8. positieve zwangerschapstest (β -hCG-niveau gemeten in urine) bij screening (van toepassing op vrouwen in de vruchtbare leeftijd die seksueel actief zijn)
9. wijziging van de mentale toestand of een voorgeschiedenis van een ernstige psychiatrische aandoening, die de naleving van de onderzoeksprocedures door de patiënt mogelijk kan belemmeren
10. tekenen en symptomen van actieve infectie die systemische therapie vereist
11. andere medische aandoening (bijv. reeds bestaande nierfunctiestoornis) die het naar de mening van de onderzoeker onwenselijk maakt voor een patiënt om deel te nemen

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	15-11-2022
Aantal proefpersonen:	15
Type:	Verwachte startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-09-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-12-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

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
CTIS	CTIS2023-504897-39-00
EudraCT	EUCTR2022-001681-35-NL
CCMO	NL82210.078.22