

Een vierdelige, open label, gerandomiseerde, parallelle toewijzingsstudie om de farmacodynamiek van Nirogacestat op B-celrijpingsantigeen (BCMA) te evalueren

Gepubliceerd: 15-03-2022 Laatste bijgewerkt: 17-01-2025

In Deel 1 van het onderzoek zal geen nirogacestat, ook wel het onderzoeksmiddel genoemd, worden toegediend, maar zal een beenmergmonster en een bloedmonster worden afgenomen om een test te evalueren die zal worden gebruikt voor Deel 2 en Deel 3 van...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON53403

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Fase I farmacodynamische, farmacokinetische studie van Nirogacestat op BCMA

Aandoening

- Overige aandoening
- Hematopoëtische neoplasmata (excl. leukemieën en lymfomen)

Synoniemen aandoening

Multipel myeloom

Aandoening

multiple myeloma

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: SpringWorks Therapeutics, Inc.

Overige ondersteuning: Pharmaceutical Industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: BCMA, farmacodynamisch, farmacokinetisch, Nirogacestat

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- Om de farmacodynamiek (PD) van nirogacestat op BCMA te evalueren
- Evaluatie van de blootstelling-responsrelatie tussen blootstelling en respons aan membraangebonden BCMA (mbBCMA) en oplosbare BCMA (sBCMA) na toediening van een enkelvoudige dosis nirogacestat

Secundaire uitkomstmaten

- Om de farmacokinetiek van serumnirogacestat te evalueren na enkelvoudige en meervoudige toediening van nirogacestat
- Om de veiligheid en verdraagbaarheid van enkelvoudige en meervoudige dosis nirogacestat bij gezonde mannelijke deelnemers te evalueren

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Nirogacestat is een middel dat wordt onderzocht voor de mogelijke behandeling van een specifiek type beenmergkanker, dat multipel myeloom wordt genoemd. Multipel myeloom tumorcellen dragen een eiwit op hun celoppervlak. Dit eiwit wordt *B-celrijpingsantigeen* of BCMA genoemd. BCMA is niet alleen aanwezig op tumorcellen van multipel myeloom, maar is ook aanwezig op normale B-cellen. BCMA speelt een belangrijke rol bij de overleving en vermenigvuldiging van de

myeloomtumorcellen en normale B-cellen. BCMA kan ofwel aan het celoppervlak worden gebonden of door de cel worden uitgescheiden als een oplosbaar eiwit. BCMA kan worden gebruikt als doelwit voor specifieke geneesmiddelen tegen kanker. Het wordt aangenomen dat deze geneesmiddelen tegen kanker effectiever zijn als de BCMA aan het celoppervlak is gebonden en niet wordt uitgescheiden als een oplosbaar eiwit. Verwacht wordt dat nirogacestat zal voorkomen dat BCMA door de cellen wordt uitgescheiden, zodat BCMA op het celoppervlak blijft. Op deze manier kunnen geneesmiddelen tegen kanker effectiever worden wanneer deze middelen worden gecombineerd met nirogacestat.

Doel van het onderzoek

In Deel 1 van het onderzoek zal geen nirogacestat, ook wel het onderzoeksmiddel genoemd, worden toegediend, maar zal een beenmergmonster en een bloedmonster worden afgenomen om een test te evalueren die zal worden gebruikt voor Deel 2 en Deel 3 van het onderzoek. Omdat er geen nirogacestat wordt gegeven, kunnen we deze monsters gebruiken als een soort blanco meting (baseline) die we kunnen vergelijken met monsters van deelnemers die het onderzoeksmiddel wel hebben gekregen.

De test die in dit deel van het onderzoek wordt geëvalueerd is een flowcytometrie-assay, een techniek die in het algemeen wordt gebruikt om te bepalen welke verschillende soorten cellen en hoeveel cellen aanwezig zijn in bijvoorbeeld bloedmonsters. Dit type essay is zelfs nauwkeurig genoeg om verschillen te meten in de hoeveelheid eiwitten die aan de cellen zijn gebonden. De mate van binding van bepaalde eiwitten (BMCA) aan specifieke celtypen (B-cellen) is een maatstaf voor de effectiviteit van het onderzoeksmiddel.

In Deel 2 en 3 van dit onderzoek, onderzoeken wij hoe veilig nirogacestat, ook wel het onderzoeksmiddel genoemd, is en hoe goed het wordt verdragen als gezonde deelnemers dit gebruiken.

Ook onderzoeken wij hoe snel en in hoeverre nirogacestat door het lichaam wordt opgenomen, getransporteerd, en uitgescheiden. Daarnaast kijken we naar het effect van nirogacestat op B-cellen, een soort witte bloedcellen.

We kijken ook of erfelijke eigenschappen effect hebben op hoe het lichaam reageert op nirogacestat. Dit onderdeel van het onderzoek is verplicht.

Nirogacestat is eerder door mensen gebruikt. Daarnaast is het uitgebreid in het laboratorium en op dieren getest.

Deel 4

In Deel 1 van het onderzoek werd geen nirogacestat, ook wel het onderzoeksmiddel genoemd, toegediend. Een beenmergmonster en een bloedmonster werden genomen om een test te ontwikkelen

die bij de evaluatie van deze monsters werd gebruikt. Aangezien er in Deel 1 geen nirogacestat werd gegeven, gebruikten we deze monsters als controles om een startpunt vast te stellen voor informatie die we uit de test verkrijgen. Deze test werd vervolgens gebruikt tijdens Deel 2 en Deel 3 van het onderzoek, waar deelnemers nirogacestat kregen, waardoor we de informatie van de controlemonsters konden vergelijken met monsters van deelnemers die wel een onderzoeksmiddel kregen. In Deel 4 zullen beenmergmonsters en bloedmonsters worden genomen van deelnemers aan wie geen onderzoeksmiddel is toegediend. Deze monsters worden op een andere manier behandeld en verwerkt en worden beoordeeld met dezelfde test als in Delen 1-3. Het doel van Deel 4 is om te beoordelen of de andere behandeling en verwerking van de monsters een effect heeft op de informatie die we uit de test verkrijgen.

Onderzoeksopzet

Deel 1

Keuring -> Dag -35 t/m Dag -2 voorafgaand aan Dag 1

Binnenkomst -> Dag -1

Verblijfsperiode -> Dag -1 t/m Dag 1

Vertrek -> Dag 1 (t/m ten minste 1 uur na de beenmergpunctie)

Tijdens Deel 1 van het onderzoek wordt geen onderzoeksmiddel gegeven.

Deel 2

Keuring -> Dag -35 t/m Dag -3 voorafgaand aan de dag van de (eerste) dosering

Binnenkomst -> Dag -2

Verblijfsperiode -> Dag -2 t/m Dag 2 of 3 zoals hieronder uitgelegd.

Vertrek -> Dag 2 (als men op Dag 1 of Dag 2 de beenmergpunctie heeft), of Dag 3 (als men op Dag 3 de beenmergpunctie heeft),

Nacontrole (telefonisch) -> Tussen Dag 31 en Dag 33

Men krijgt het onderzoeksmiddel, nirogacestat, als tablet via de mond met 240 milliliter (ml) (kraan-) water.

Deel 3

Keuring -> Dag -35 t/m Dag -3 voorafgaand aan de dag van de (eerste) dosering

Binnenkomst -> Dag -2

Verblijfsperiode -> Dag -2 t/m Dag 2 of 3 zoals hieronder uitgelegd.

Vertrek -> In het geval van enkele dosering: Dag 2 na afronden van de laatste veiligheidschecks en monsterafname.

Nacontrole (telefonisch) -> Tussen Dag 31 en Dag 33

-> In het geval van meervoudige doseringen: Dag 3 na afronden van de laatste veiligheidschecks en monsterafname.

Nacontrole (telefonisch) -> Tussen Dag 32 en Dag 34

Men krijgt het onderzoeksmiddel, nirogacestat, als tablet via de mond met 240 milliliter (ml) (kraan-) water.

Deel 4

Keuring -> Dag -35 t/m Dag -2 voorafgaand aan Dag 1

Binnenkomst -> Dag -1

Verblijfsperiode -> Dag -1 t/m Dag 2

Vertrek -> Dag 2 (t/m ten minste 1 uur na de beenmergpunctie)

Tijdens Deel 2 van het onderzoek wordt geen onderzoeksmiddel gegeven.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Deel 1 Tijdens Deel 1 van de studie wordt geen onderzoeksmiddel gegeven. Deel 2 Men krijgt een enkele dosis via de mond van 150 mg nirogacestat (3 tabletten van elk 50 mg) op Dag 1. Deel 3 De dosis en het aantal doses dat men zal krijgen van nirogacestat zijn gebaseerd op de uitkomst van Deel 2 van het onderzoek. Men wordt geïnformeerd over de dosis die men krijgt op de dag dat men het onderzoekscentrum binnenkomt. De dosis(sen) kunnen als volgt zijn: • Een enkele dosis van 50 mg (1 tablet van 50 mg) tot 300 mg (6 tabletten van 50 mg) nirogacestat, of • Meerdere doses van 100 mg tweemaal daags (2 tabletten van 50 mg >s ochtends en >s avonds) gedurende 1 of 2 dagen (maximum van 4 doses nirogacestat). De hoogste nirogacestat doses die in eerdere onderzoeken zijn gegeven, zijn: 330 mg nirogacestat tweemaal daags gedurende 21 dagen bij patiënten, 95 mg eenmaal daags gedurende 14 dagen bij gezonde deelnemers en 150 mg eenmaal bij gezonde deelnemers. Deel 4 Tijdens Deel 4 van de studie wordt geen onderzoeksmiddel gegeven.

Inschatting van belasting en risico

Bloedafname

Bloedafnames kunnen pijn doen of een bloeditstorting geven. Het gebruik van een verblijfsaanule kan soms leiden tot ontsteking, zwelling, verharding van de ader, of bloedstolling en bloeding (blauwe plekken) rondom de prikplaats. Bij sommige personen kan een bloedafname soms bleekheid, misselijkheid, zweten, lage hartslag, of bloeddrukdaling met duizeligheid of flauwvallen veroorzaken.

Alles bij elkaar nemen we van de keuring tot de nacontrole ongeveer 26 (deel 1), 113 (deel 2), 173 (deel 3) of 45 (deel 4) milliliter (ml) bloed af. Deze hoeveelheid geeft bij volwassenen geen problemen. Ter vergelijking: bij de bloedbank wordt 500 ml bloed per keer in één keer afgenomen. Als de onderzoeker dit nodig vindt om de veiligheid van de deelnemer te kunnen waarborgen, kunnen extra monsters worden genomen voor eventueel aanvullende testen. Als dit gebeurt dan kan de totale hoeveelheid afgenomen bloed meer zijn dan de hierboven aangegeven hoeveelheid.

Hartfilmpje

Voor het maken van een hartfilmpje worden elektroden op armen, borst en benen geplaatst. Langdurige toepassing van deze elektroden kan huidirritatie (huiduitslag en jeuk) veroorzaken.

Beenmergpunctie met plaatselijke verdoving (lidocaïne-injectie)

De procedure wordt door een hematoloog uitgevoerd en gaat als volgt:

Men gaat op de zij liggen (meestal de linker zij) en de arts brengt eerst een plaatselijke verdoving aan op de achterzijde van het bekken, op de plek waar vervolgens geprikt gaat worden. Het toedienen van verdoving (lidocaïne-injectie) kan korte tijd pijn doen, omdat de buitenkant van het bot verdoofd moet worden. Het desinfecteren van de punctieplaats kan koud aanvoelen. Wanneer de verdoving is ingewerkt, zal de arts met de punctienaald de beenmergholte aanprikken. Via deze naald kan de arts een kleine hoeveelheid beenmergcellen opzuigen. Het opzuigen van beenmergcellen duurt slechts enkele seconden maar kan een pijnlijke uitstraling geven naar het been. Meestal is het verwijderen van beenmergcellen bijna pijnloos, hoewel de procedure ondanks de verdoving nog steeds flink pijn kan doen. Als het toch pijn doet is het belangrijk dit te melden (bij het doorprikken van het bot), zodat er eventueel extra verdoving kan worden toegepast. Het verzamelen van het beenmerg kan pijnlijk of oncomfortabel (onaangenaam) zijn, maar de pijn zal niet lang duren (maximaal 10 seconden) en men wordt altijd van te voren gewaarschuwd. De verwachting is dat de hele procedure (inclusief verdoven, monsterafname etc.) ongeveer 20 minuten duurt. Er wordt een pleister met gaasje aangebracht op de plek waar geprikt is. Daarna moet men nog een tijdje op de rug blijven liggen (meestal ongeveer een half uur) om het prikgaatje af te drukken met het eigen gewicht. Na controle of een eventuele bloeding gestopt is, mag men opstaan en uw activiteiten weer hervatten. Op de avond van de punctie mag men niet douchen, zodat de *wond* kan herstellen. Na 24 uur kan de pleister met gaasje verwijderd worden. Na de afname kan de plek pijnlijk zijn, zoals een grote blauwe plek, kan het mogelijk het bewegen de eerste uren wat belemmeren, en kan koorts en/of bloedverlies uit de punctieplaats optreden. Als er daarna nog steeds pijn is kan men met de onderzoeksarts bespreken of men paracetamol mag gebruiken. Het tweede beenmergmonster wordt genomen uit hetzelfde gebied als het eerste monster.

Contactpersonen

Publiek

SpringWorks Therapeutics, Inc.

Washington Blvd 100
Stamford 06902
US

Wetenschappelijk

SpringWorks Therapeutics, Inc.

Washington Blvd 100
Stamford 06902
US

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

2. De deelnemer begrijpt de onderzoeksprocedures, is bereid om te voldoen aan alle studievereisten en -beperkingen en stemt ermee in om deel te nemen aan het onderzoek door schriftelijke geïnformeerde toestemming te geven zoals beschreven in bijlage 1, voordat enige studiegerelateerde procedures worden uitgevoerd.
3. Deelnemer is een man tussen de 18 en 55 jaar (inclusief) op het moment van geïnformeerde toestemming.
4. Deelnemer heeft bij Screening een body mass index (BMI) $\geq 18 \text{ kg/m}^2$ en $\leq 32 \text{ kg/m}^2$ (inclusief) en een totaal lichaamsgewicht $> 50 \text{ kg}$.
5. De deelnemer wordt geacht medisch gezond te zijn, zoals bepaald door een verantwoordelijke en ervaren onderzoeker, op basis van een klinische evaluatie (inclusief medische geschiedenis, lichamelijk onderzoek, klinische

laboratoriumtests, metingen van vitale functies en een 12-afleidingen ECG) uitgevoerd zoals aangegeven in de MVO (paragraaf 1.3), paragraaf 1.2.1; en de resultaten van klinische chemie en hematologie uitgevoerd op screening en dag -1 (delen 1 en 4) of dag -2 (delen 2 en 3).

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Deelnemer heeft een voorgeschiedenis of aanwezigheid van oncologische, cardiovasculaire, pulmonaire, hepatische, nier-, hematologische, gastro-intestinale, oculaire, endocriene, immunologische, dermatologische, musculoskeletale, neurologische, psychiatrische of andere ziekten of aandoeningen of de laboratoriumtestafwijking die in het onderzoek van de onderzoeker oordeel vormt een aanzienlijk risico voor de veiligheid van de deelnemer of het behalen van leerdoelen.
2. De deelnemer heeft een medische geschiedenis of abnormale bevindingen bij de screening of dag -1 (deel 1 en 4) of dag -2 (deel 2 en 3) die volgens de onderzoeker een risico kunnen vormen voor het bereiken van de doelstellingen van het onderzoek of het beschermen van de veiligheid van de deelnemer.
3. Deelnemer heeft een acute ziekte met symptoom of behandeling die is begonnen of aanhoudt binnen 14 dagen voorafgaand aan de toediening van de onderzoeksbehandeling, tenzij licht van ernst en inschrijving is goedgekeurd door zowel de onderzoeker als de medische monitor van de sponsor.
4. De deelnemer heeft klinisch significante infecties (bijv. HBV, HCV, HIV) binnen 90 dagen voorafgaand aan dag 1, zoals beoordeeld door de onderzoeker, of bewijs van een infectie in de afgelopen 14 dagen voorafgaand aan dag 1.
5. De deelnemer heeft een bloeddruk (BP) die hoger is dan of gelijk is aan 140 mm Hg systolisch of 90 mm Hg diastolisch na ten minste 5 minuten rust op Screening of Dag -1 (Delen 1 en 4) of Dag -2 (Delen 2 en 3). Daarnaast een bloeddruk die lager is dan 90 mm Hg systolisch of 45 mmHg diastolisch na ten minste 5 minuten rust bij screening of dag -1 (deel 1 en 4) of dag -2 (deel 2 en 3).

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Beëindigd

(Verwachte) startdatum: 14-04-2022

Aantal proefpersonen: 27

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: Lidocaïne

Generieke naam: Lidocaïne

Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: nirogacestat

Generieke naam: nirogacestat

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 15-03-2022

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 04-04-2022

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 31-01-2023

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum:	10-03-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-03-2023
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	EUCTR2022-000386-40-NL
CCMO	NL80762.056.22

Resultaten

Einddatum onderzoek:	05-05-2023
Datum resultaten gemeld:	02-08-2024

Datum eerste publicatie onderzoek
18-06-2024