

Fase I/II multicenter open-label onderzoek met DYP688 bij patiënten met een uitgezaaid melanoom van de uvea en andere melanomen met een GNAQ/11 mutatie (studie CDYP688A12101)

Gepubliceerd: 26-07-2022 Laatste bijgewerkt: 05-10-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-509451-14-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Primair: Fase I: • Evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid en vastleggen van de maximum tolerated dose (MTD) en/of...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Oogneoplasmata
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON53721

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CDYP688A12101

Aandoening

- Oogneoplasmata

Synoniemen aandoening

andere melanomen, uveamelanomen

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Novartis

Overige ondersteuning: Novartis Pharma BV

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: DYP688, gemetastaseerd, GNAQ/11 mutatie, uveamelanoom

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Fase I:

Veiligheid : Incidentie en ernst van dose limiting toxicities tijdens de eerste 28 dagen van de behandeling. Incidentie en ernst van (ernstige) bijwerkingen, inclusief veranderingen in laboratoriumwaarden, ECGs en bloeddruk, pols etc.

Verdraagbaarheid: Frequentie van onderbrekingen, verminderingen en staken van doseringen.

Fase II:

Overall Response rate (RECIST 1.1).

Secundaire uitkomstmaten

Fase I:

PK parameters (zoals AUG, Cmax, CL, halfwaardetijd).

Prevalentie en incidentie van anti-DYP688 antilichamen.

Beste Totale Respons, Totale Respons Percentage (RECIST v1.1).

Fase II:

Responsduur, progressievrije overleving (PFS) and percentage ziektecontrole (DCR) (RECIST v1.1).

Totale overleving.

Veiligheid: Incidentie en ernst van (ernstige) bijwerkingen, inclusief veranderingen in laboratoriumwaarden, ECGs en bloeddruk, pols etc.

Tolerability: Frequentie van onderbrekingen, verminderingen en staken van doseringen.

PK parameters (zoals AUC, Cmax, CL, halfwaardetijd).

Bepalen van de immunogeniciteit van DYP688

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Het uveamelanoom is een melanoom van het oog. Het is de meest voorkomende primaire tumor van het oog bij volwassenen, maar het gaat slechts om 3-5% van alle melanomen. Ongeveer 50% van de patiënten met een uveamelanoom ontwikkelen uitzaaiingen in de 15 jaar na de initiële diagnose. Het uveamelanoom metastaseert vooral naar de lever (95%). Andere locaties zijn longen, bot en huid (10-20%). De mediane overleving bij gemetastaseerde ziekte 5-19 maanden (1-jaarsoverleving ongeveer 10-15%).

Er is geen standaardbehandeling en door het gebrek aan beschikbare therapieën de uitkomst bij gemetastaseerde ziekte erg slecht. Immunotherapie levert bij melanomen van de huid een belangrijke overlevingswinst, maar het effect op het ziekteverloop bij het melanoom van het oog is bescheiden.

Zeer recent toonden onderzoeksgegevens met het bispecifieke fusie-eiwit tebentafusp aan dat een immunotherapie die ontworpen is om T-cellen zich op de tumorcellen te laten richten, in staat is om bij te dragen tot een overlevingswinst bij patiënten met een uitgezaaid uveamelanoom. Mutaties van het GNAQ/11 gen zijn de belangrijkste aanjagers bij het ontstaan van een uveamelanoom. Een specifieke remming van GNAQ/11 zou dan ook moeten resulteren in een forse en langdurige anti-tumor activiteit. Melanomen die gestimuleerd worden door GNAQ/11 mutaties, lijken biologisch te verschillen van melanomen met BRAF of NRAS mutaties en een lage mutatielast.

DYP688 is een antilichaam-geneesmiddel conjugaat., een nieuw soort biological, waarbij een antikanker middel aan een antilichaam gebonden is. Het antilichaam dat deel uitmaakt van DYP688 is ontworpen om zich te binden aan het eiwit PMEL17, dat aanwezig is op kankercellen met de GNAQ/11 mutatie. Na de binding met het PMEL17 op kankercellen kan DYP688 het antikankermiddel afgeven.

Gegevens van diermodellen tonen dat DYP688 in potentie een veelbelovende behandeling is voor patiënten met een uitgezaaid uveamelanoom of een ander melanoom met GNAQ/11 mutaties.

Deze Fase I/II, First-in-Human studie bestaat uit twee delen:

1. Een dosisesescalatie gedeelte (voor patiënten ≥ 18 jaar met een uitgezaaid uveamelanoom met GNAQ/11 mutatie) naar de maximaal verdraagbare dosering (MTD), aanbevolen dosering (RD) en een schema voor toekomstige studies als monotherapie.

2. Een fase II gedeelte (voor patiënten ≥ 12 jaar wereldwijd, in Nederland geldt ≥ 18 jaar, met daarnaast ook andere uitgezaaide melanomen met GNAQ/11 mutatie) naar de anti-tumor activiteit van DYP688 als monotherapie.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-509451-14-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Primair:

Fase I:

- Evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid en vastleggen van de maximum tolerated dose (MTD) en/of recommended dose (RD) en het schema voor toekomstige studies van DYP688 als monotherapie.

Fase II:

- Evalueren van de antitumor activiteit van DYP688 als monotherapie.

Secundair:

Fase I

- Karakterisering van de PK van DYP688 als monotherapie.
- Evaluatie van de immunogeniciteit van DYP688 als monotherapie.
- Evaluatie van de antitumor activiteit van DYP688 als monotherapie.

Fase II:

- Verdere evaluatie van de antitumor activiteit van DYP688 als monotherapie.
- Evaluatie van de totale overleving van DYP688 als monotherapie.
- Verdere evaluatie van de veiligheid en verdraagbaarheid van DYP688 als monotherapie.
- Verdere karakterisering van de PK van DYP688 als monotherapie.
- Bepalen van de immunogeniciteit van DYP688 als monotherapie

Onderzoeksopzet

Dit is een First in Human, fase I/II, open label, multicenter studie met 1 arm.

In fase I van de studie wordt de veiligheid en verdraagbaarheid in kaart gebracht van DYP688 bij volwassenen met een MUM en melanomen met een GNAQ/11 mutatie. Na bepaling van de MTD/RD (wat het eerste bepaald is) van DYP688, wordt in fase II de antitumor activiteit geëvalueerd en wordt de veiligheid en

verdraagbaarheid en de PK/PO bij de MTD/RD verder geëvalueerd.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Behandeling met DYP688.

Inschatting van belasting en risico

Risico: Bijwerkingen van studiemedicatie. Eerste studie bij kinderen (wereldwijd, dit is in Nederland niet van toepassing).

Belasting:

- Bezoeken: screening, week 1-8 (kuur 1 en 2) en week 1 en 3 van kuur 3 e.v.
- Lichamelijk onderzoek: week 1 en 3 van elke kuur.
- Tanner staging: in totaal 2 keer.
- Bloedafnames: kuur 1 en 2 3 bezoeken, kuur 3 e.v. 2 bezoeken, 10 tot 73 ml bloed per keer.
- Zwangerschapstest: maandelijks in bloed (tijdens ziekenhuisbezoek) of in urine (thuis, indien geen ziekenhuisbezoek).
- ECG: 4 bezoeken tijdens behandelperiode.
- Oogonderzoek: in totaal 5 keer.
- Scan borst, buik, bekken: elke 12 weken.
- Tumorbiopsie 1-2x.

Optioneel:

- Tumorbiopsie: 1x
- Gebruik gegevens en resterend lichaamsmateriaal voor ander onderzoek.

Contactpersonen

Publiek

Novartis

Haaksbergweg 16
Amsterdam 1101 BX
NL

Wetenschappelijk

Novartis

Haaksbergweg 16
Amsterdam 1101 BX
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)

- Patiënten in de dosisescalatiefase (fase I) moeten ≥ 18 jaar oud zijn ten tijde van het tekenen van het informed consent. In het fase II moeten patiënten ≥ 12 jaar oud zijn (In Nederland is dit ≥ 18 jaar). Minimumgewicht is 40 kg.
- ECOG performance status ≤ 1 voor patiënten ≥ 18 oud; Karnofsky performance status ≥ 70 voor
- Patiënten moeten in staat en bereid zijn om de biopsieën volgens protocol te ondergaan in lijn met de richtlijnen en regels van het centrum.

Voor alle patiënten in de dosisescalatiefase:

- Gemetastaseerd uveamelanoom: uveamelanoom met histologisch of cytologisch bevestigde gemetastaseerde ziekte. Patiënt is therapie naïef of heeft een willekeurig aantal eerdere lijnen gehad en is progressief geworden op de laatste therapie.

- Niet-uveamelanoom: melanoom van de huid (gevorderd) of van de mucosa (gevorderd) met histologisch of cytologisch bevestigde gemetastaseerde ziekte. Progressief geworden na alle standaardbehandelingen of waarvoor geen bevredigende alternatieve therapie beschikbaar is en tekenen van GNAQ/11 mutatie op basis van lokale gegevens.

Voor patiënten in het fase II gedeelte:

- Tebentafusp-naïeve groep: Diagnose uveamelanoom met histologisch of cytologisch bevestigde ziekte die progressief geworden is na standaardbehandelingen of waarvoor geen bevredigende alternatieve therapie beschikbaar is.
- Tebentafusp-voorbehandelde groep: Diagnose uveamelanoom met histologisch of cytologisch bevestigde gemetastaseerde ziekte. Patiënten moeten tevoren behandeld zijn met tebentafusp en moeten progressief geworden zijn
- Niet-uveamelanoom: patiënten met een melanoom van de huid (gevorderd) of van de mucosa (gevorderd) met tekenen van GNAQ/11 mutatie op basis van lokale

gegevens. Progressie na alle standaardtherapie of geen bevredigende alternatieve therapie.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Maligniteit anders dan de studie-indicaties.
- Actieve hersenmetastasen, bijv. symptomatische hersenmetastasen of bekende leptomeningeale ziekte.
- Teken van actieve bloeding of bloedingsdiathese of significante (wel of niet familiale) coagulatie of een medische aandoening waarvoor langdurige systemische antistolling nodig is en waardoor problemen met een biopsie kunnen ontstaan.
- Anafylaxie of andere ernstige overgevoeligheid/infusiereactie op een antilichaam-geneesmiddel conjugaat of monoklonale antilichaam in de anamneses, die volgens de onderzoeker een verhoogd risico is voor een ernstige infusiereactie.
- Behandeling met een van de volgende behandelingen tegen kanker vóór de eerste toediening van de studiemedicatie in de volgende tijdsvensters:
 - ≤ 2 weken voor fluoropyrimidine therapie
 - ≤ 4 weken voor bestraling of beperkt veld bestraling voor palliatie binnen 2 weken voor de eerste toediening van de studiemedicatie.
 - * ≤ 4 weken of ≤ 5 halfwaardetijden (wat het kortste is) voor chemotherapie of behandeling met een biological (inclusief monoklonale antilichamen) of continue of intermitterende therapie met kleine moleculen of enige andere onderzoeksmedicatie.
 - ≤ 6 weken voor cytotoxische middelen met wezenlijke vertraagde toxiciteit, zoals nitrosourea en mitomycine C.
 - ≤ 4 weken voor immuno-oncologische behandeling, zoals CTLA-4, PD-1, of PD-L1 antagonisten.
- Klinisch significant en/of ongecontroleerde hartziekte, zoals hartfalen, waarvoor behandeling noodzakelijk is (NYHA klasse 2 en meer) of ondanks behandeling klinisch significante hartritmestoornissen.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd

Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	15-11-2022
Aantal proefpersonen:	7
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	DYP688
Generieke naam:	DYP688

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-07-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-08-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-09-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-10-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-11-2022

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-12-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-01-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-02-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-05-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-06-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-07-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-08-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-12-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-01-2024

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-04-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-04-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

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	CTIS2023-509451-14-00
EudraCT	EUCTR2021-003380-95-NL
ClinicalTrials.gov	NCT05415072
CCMO	NL81906.058.22