

Open-label multicenter fase 1 onderzoek met orale inname van IAG933 bij volwassen patiënten met een gevorderd mesotheliom of een andere solide tumor

Gepubliceerd: 05-08-2022 Laatste bijgewerkt: 19-09-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-508369-34-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Het doel van deze first-in-human (FIH, voor het eerste in mensen) studie is om de veiligheid, verdraagzaamheid,...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON54125

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CIAG933A12101

Aandoening

- Mesotheliomen

Synoniemen aandoening

kanker door asbest, mesotheliom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Novartis

Overige ondersteuning: Farmaceutische industrie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Hippo signaalweg, IAG933, mesothelioom, solide tumoren

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

In de dosis escalatie van de studie zijn onderstaande de primaire uitkomstmaten:

De veiligheid van IAG933: de incidentie en de ernst van bijwerkingen (Adverse events, AEs) en ernstige bijwerkingen (SAEs) inclusief klinisch significante wijzigingen in labwaarden, lichaamsmetingen of ECGs.

Incidentie en de aard van dosis limiterende toxiciteiten (DLTs) gedurende de eerste cyclus van het doseren.

Verdraagzaamheid: Dosis onderbrekingen, dosis reducties en dosis intensiteit.

In de dosis expansie zijn onderstaande de primaire uitkomst maten:

De veiligheid van IAG933: de incidentie en de ernst van bijwerkingen (Adverse events, AEs) en ernstige bijwerkingen (SAEs) inclusief klinisch significante wijzigingen in labwaarden, lichaamsmetingen of ECGs.

Verdraagzaamheid: Dosis onderbrekingen, dosis reducties en dosis intensiteit.

Secundaire uitkomstmaten

In het dosis escalatie deel zijn onderstaande de secundaire uitkomstmaten:

Overall response rate (ORR), ziekte controle rate (DCR) progressie vrije overleving (PFS), duur van response (DOR) per recist v1.1

Plasma concentratie vs tijd profielen en gederiveerde PK parameters voor IAG933, zoals Cmax, Tmax, Cmin, AUC, halfwaarde tijd, Racc.

In het dosis expansie deel zijn onderstaande de secundaire uitkomst maten:

ORR, DCR, PFS, DOR per recist v1.1, OS, plasma concentratie vs tijd profielen en gederiveerde PK parameters voor IAG933, zoals Cmax, Tmax en AUC.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De hippo signaalweg is een overblijfsel van een signaleringsweg die een essentiële rol speelt bij de embryonale ontwikkeling, controle over de grootte van organen, epitheliale homeostase, regeneratie van weefsel en genezing van wonden. Meerdere studies hebben de rol van de Hippo signaleringsweg geïdentificeerd in migratie van kankercellen, invasie van andere weefsels en metastasen.

De kernonderdelen van de Hippo signaleringsweg zijn het neurofibromine 2 (NF2) mameliane sterile 20-like kinase 1 en 2 (MST1/2), groter tumor supressor kinase 1/2 (LATS1/2), twee menselijke anologen, Yes-geassocieerd eiwit (YAP) en een transcriptie co-factor met PDZ-bindend motief (TAZ, ook bekend als WW domein bevattende transcriptie regulator 1), en transcriptie versterker geassocieerd domein (TEAD) familieleden (Pan 2010). De kinase cascade van de hippo signaalweg reguleert de activiteit van de transcriptie cofactoren YAP en TAZ, welke interacteert met TEADs en daarmee transcriptie van doelgenen bevordert (Moroishi et al. 2015)

Wanneer de hippo signaalweg 'aan' staat, fosforiliseert MST1/2 en activeert LATS1/2, welke daarop YAP/TAZ fosforiliseert op meerdere serine residuen, wat resulteert in een binding van 14-3-3, verblijf in het cytoplasma en sequestratie, dit heeft tot gevolg dat er alomverteenwoordiging en degradatie plaatsvindt. Wanneer de Hippo signaalweg 'uit' staat, defosforiliseert YAP/TAZ en vindt er verplaatsing naar de kern van de cel plaats, wordt TEAD gebonden, en vindt er transcriptie plaats van doelgenen die kritiek zijn voor de groei van de cel, celdeling en overleving. (Pan 2010)

Overmatige activering van YAP en/of TAZ (en daarop volgende overmatige activatie van het YAP/TAZ-TEAD transcriptie complex) is veelvuldig aanwezig bij humane kankers (Anon 2017, Muramatsu et al 2011, Eun et al 2017) en hoge expressie en localisatie in de kern van de cel van YAP/TAZ is geassocieerd met een slechte prognose en resistentie voor behandeling (Jia 2003, Zanconato et al 2016). Hoge expressie van YAP/TAZ in de celkern is gevonden bij meerdere typen kanker, inclusief, hoog-gradig borstkanker en triple-negatief borstkanker (Cordenonsi et al 2011, Diaz-Martin et al 2015), eveneens is dit geconstateerd bij hoofd-hals tumoren, waar het correleert met terugkomst van de kanker, resistentie voor radio- en immunotherapie en een slechte uitkomst (Lee et al 2015). Bij oesofogeale tumoren, is YAP amplificatie en aanwezigheid in de celkern een voorspeller voor een slechte prognose en resistentie voor behandeling (Muramatsu et al 2011). Tevens is door YAP gereguleerde gen expressie geassocieerd met een slechte prognose in colorectaal kanker (Muramatsu et al 2011, Eun et al 2017). TAZ amplificatie is gevonden in plaveiselcel tumoren in long kanker (Jia 2003, Sun et al 2019, Dey et al 2020) en in eierstokkanker (Lamar 2012). Tevens is YAP/TAZ geïmpliceerd in de ontwikkeling en progressie van metastasen. Studies geven aan dat ectopische expressie van YAP een leidt tot hoge pro-metastatische activiteit, in het bijzonder bij in de nucleus gelokaliseerde mutante versies van YAP (Lamar 2012). Deze activiteit leidt tot de vinding van TEAD, wat suggereert dat YAP/TEAD remming mogelijk een therapeutisch effect kan hebben op agressieve kankers (Dey et al 2020).

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-508369-34-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Het doel van deze first-in-human (FIH, voor het eerste in mensen) studie is om de veiligheid, verdraagzaamheid, farmacokinetische en farmacodynamische en voorlopige anti-tumor activiteit van IAG933 in volwassen patiënten met gevorderd mesothelioom of andere solide tumoren met bepaalde moleculaire wijzigingen in de Hippo signaalweg te karakteriseren. In het dosis escalatie deel van de studie nemen patiënten deel met een gevorderd mesothelioom, of solide tumoren met een NF2/LATS1/LATS2 truncerende mutatie (LATS1/LATS2 mutaties worden alleen geïncubeerd in het dosis escalatie deel van de studie) of solide tumoren met YAP/TAZ fusies. Het voornaamste doel van de dosis

escalatie is bepalen wat de maximaal tolereerbare dosis (MTDs) of aanbevolen dosis (RDs) en doseer schema is voor monotherapie IAG933. De Rd(s) worden verder onderzocht in geselecteerde indicaties in het dosis expansie deel van de studie. Het doel van de dosis expansie is het beoordelen van de voorlopige anti-tumor activiteit en verder onderzoek naar de veiligheid, tolereerbaarheid van IAG933 op de RD(s). In aanvulling, zal de studie ook de farmacodynamische veranderingen veroorzaakt door IAG933 beoordelen, mede zal ook de farmacokinetische/farmacodynamische relatie worden bekeken. Tenslotte, zal middels een food-effect (voedsel-effect) cohort IAG933 worden geevalueerd om het effect van voedsel op de blootstelling aan IAG933 te bepalen.

Onderzoeksopzet

Deze studie is een first-in-human, open-label, fase 1, multi-centrum studie van IAG933 als monotherapie, en bestaat uit een dosis escalatie deel gevolgd door een dosis expansie. Dosis escalatie wordt uitgevoerd bij volwassen patiënten met gevorderd mesotheliom of andere solide tumoren met specifieke dysregulatie van de Hippo signaalweg. Wanneer de MTD(s) of RD(s) zijn bepaald voor de dosis expansie, zal de studie doorgaan met de dosis expansie in geselecteerde patiënten populaties.

Starten van het doseren tussen de eerste (tot maximaal drie) patiënten in een cohort op een dagelijkse dosis hoger dan de dagelijkse dosis die in daarvoor is getest en veilig is bevonden word zal met tussenpozen van minstens 48 uur gebeuren.

De studie behandeling wordt toegediend totdat een patiënt onaanvaardbare toxiciteit ervaart, progressie van zijn/haar ziekte heeft, en/of de behandeling is gestopt per de beslissing van de onderzoeker of patiënt, of door het intrekken van de toestemming.

Een onderzoekend cohort voor het voedsel-effect wordt mogelijk geïnccludeerd om de IAG933 farmacokinetische eigenschappen te beoordelen, evenals de veiligheid en tolereerbaarheid van het middel wanneer dit wordt ingenomen in gevoede toestand i.p.v. op de lege maat.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Voor deze studie refereert onderzoeksmiddel of studiebehandeling alleen aan IAG933. De onderzoeksmiddelen die gebruikt worden in deze studie staan vermeld in tabel 6-1. Aanvullende sterktes worden mogelijk in de loop van deze studie beschikbaar en kunnen dan eventueel in dit onderzoek worden gebruikt.

Inschatting van belasting en risico

Risico's en bijwerkingen van de behandeling (IAG933), en de onderzoeken

noodzakelijk voor het volgen van de patiënten zoals bloedafnames, beeldvorming, en tumorbipten.

De belasting bestaat ongeveer uit het volgende:

Voor het doseerschema 3dgop/4dgaf:

kuur 1: 1 bezoek van 3 dagen, 5 bezoeken van 1 dag

Kuur 2: 4 bezoeken

Kuur 3t/m6: 2 bezoeken

Vanaf kuur 7: 1 bezoek.

Voor het doseerschema met continue inname:

Kuur 1: 1 bezoek van 3 dagen, 4 bezoeken van 1 dag

Kuur 2: 4 bezoeken

Kuur 3t/m6: 2 bezoeken

vanaf Kuur 7: 1 bezoek.

De meeste bezoeken zijn 2-4 uur, PK dagen (dag 1 en dag 15 van kuur 1 kunnen tot 12 uur duren). De start van de studie in beide schema's heeft handelingen op dag 1, 2 en 3, patiënten kunnen aan het einde van dag 1 naar huis of naar alternatief verblijf bij het ziekenhuis als het niet nodig is om in het ziekenhuis te blijven vanwege mogelijke bijwerkingen.

Tijdens de bezoeken worden de volgende handelingen uitgevoerd, frequentie en aantal hiervan is afhankelijk van het type bezoek en het toegewezen doseerschema: lichamelijk onderzoek, bloedafname(s), urineonderzoek, Holter onderzoek, ECGs, echocardiogram, beeldvormend onderzoek, zwangerschapstesten (bij vruchtbare vrouwen) en tumor- en huidbipten.

Contactpersonen

Publiek

Novartis

Haaksbergweg 16
Amsterdam 1101 BX
NL

Wetenschappelijk

Novartis

Haaksbergweg 16

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. Getekende patiënten informatie brief
2. Vrouwelijke of mannelijke patiënten minimaal 18 jaar oud
3. (dosis escalatie) Patiënten met een histologische of cytologische bevestiging van een dosering van geavanceerd (niet resectabele of gemetasteerd) mesothelioom of een andere solide tumor. Patiënten met een andere solide tumor dan mesothelioom moeten in het bezit zijn van lokale bevestiging van verlies van functie mutaties in de genen NF2/LATS1/LATS2 (truncatie mutatie of gen deletie; LATS1/LATS2 mutaties worden alleen geïnccludeerd in de dosis escalatie) of functionele fusie van de genen YAP/TAZ. Patiënten met maligne EHE kunnen alleen deelnemen met histologische bevestiging van de ziekte. Patiënten hebben gefaald op de standaard beschikbare therapieën of zijn komen hiervoor niet in aanmerking vanwege intolerantie of contra-indicaties. Of er zijn geen standaard behandelingen beschikbaar.
4. dosis expansie: de patiënten worden in dit onderdeel van de studie verdeeld over 3 groepen:
groep 1: gevorderd (niet chirurgisch behandelbaar of gemetastaseerd) maligne pleuraal mesothelioom die hebben gefaald op de standaard beschikbare therapieën voor gevorderde/gemetastaseerde ziekte, of hiervoor niet in aanmerking komen of deze niet kunnen verdragen, of indien er geen standaard behandeling beschikbaar is.
groep 2: gevorderde (niet chirurgisch behandelbaar of gemetastaseerd) solide tumoren met lokaal aangetoonde mutatie van NF2, truncatie of deletie. Patiënten zijn behandeld met de standaard therapieën of komen hiervoor niet in aanmerking, of er is geen standaard behandeling beschikbaar.

groep 3: gevorderde (niet chirurgisch behandelbaar, of gemetastaseerde) solide tumoren met lokaal aangetoonde functionele fusie van YAP/TAZ genen. Patiënten met EHE kunnen alleen met histologische bevestiging van ziekten worden geïnccludeerd. Patiënten moeten behandeld zijn met de standaard behandelingen of hiervoor niet in aanmerking komen, of er is geen standaard behandeling beschikbaar.

5. Aanwezigheid van tenminste 1 meetbare laesie volgens mRECIST v1.1 (voor mesotheliom patiënten) of RECIST v1.1 (voor patiënten met andere solide tumoren) of RANO (voor patiënten met primaire hersentumoren).

6. Patiënten moeten tenminste 1 locatie hebben geschikt voor het afnemen van een biopsie volgens de richtlijnen van het deelnemende ziekenhuis. Patiënten moeten bereid zijn om een nieuw biopsie te ondergaan ten tijde van screening/baseline, en gedurende de behandeling in de studie. Archief materiaal dat minder dan 3 maanden oud is en waarna een patiënt geen nieuwe systemische behandeling heeft ontvangen kan gebruikt worden in plaats van een nieuw biopsie bij screening. Uitzondering kunnen worden overwogen in overleg met de sponsor, Novartis.

7. Performance status volgens ECOG van 0 of 1

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Behandeling met één van de volgende kankerbehandelingen voor de eerste dosis van de studiemedicatie binnen de genoemde tijdsspanne:

a. ≤ 4 weken sinds borstbestraling of bestraling van de longvelden, of beperkte veldbestraling ten behoeve van palliatie binnen ≤ 2 weken van de eerste inname van studiemedicatie. Een uitzondering wordt gemaakt op het 2 weken termijn, voor patiënten die palliatieve bestraling van een bot tumor hebben gehad en volledig zijn hersteld van de bijwerkingen hiervan.

b. ≤ 4 weken of ≤ 5 half-waarde tijden (welke van de twee het kortst is) voor chemotherapie of biologische therapie (inclusief monoklonale antilichamen) of continue of intermitterende behandeling met kleine molecuul therapeutica (small molecule therapeutics/target therapy) of een ander studiemedicament

c. ≤ 6 weken voor cytotoxische therapeutica met een risico op ernstige vertraagde bijwerkingen, zoals alkyliserende middelen of mitomycine C.

d. ≤ 4 weken voor immuno-oncologische middelen zoals CTLA4, PD-1 of PD-L1 antagogenen

e. eerdere behandeling met TEAD remmer

2. Voor mesotheliom patiënten: gebruik van non-invasieve therapie (bijv. tumorbehandel velden, merknaam Optune Luna(tm) binnen 2 weken van de tumorbeoordeling bij screening.

3. Maligne ziekte anders dan degene beoogd voor deze studie. Uitzondering voor dit criterium zijn de volgende: maligniteiten die curatief zijn behandeld en niet terug zijn gekomen in de afgelopen 2 jaar voor start van studie; volledig verwijderd basaal cel of plaveiselcel (huid) kanker; maligniteiten die als

indolent worden beschouwd en die nooit therapie nodig hebben gehad; en volledig geresecteerd carcinoma in situ van elk type.

4. Aanwezigheid van symptomatische hersenmetastasen, of hersentumoren, of metastasen die lokale therapie in of rond de hersenen behoeven (zoals radiotherapie binnen 3 maanden van de tumor assessment tijdens de screening, of chirurgie) of toenemende dosis van corticosteroïden binnen 2 weken van start van studie.

5. Patiënten die ≤ 4 weken chirurgie hebben ondergaan, gerekend vanaf de eerste dosis van studiemedicatie.

6. Een voorgeschiedenis van allogene beenmerg transplantatie of solide orgaan transplantatie

7. Onvoldoende nierfunctie bij screening:

a. Serum creatinine $> 1.5\times$ bovengrens

b. Geschat glomerulair filtratie rate (eGFR) $< 50\text{ml/min/1.72m}^2$ (berekend middels de Cockcroft-Gault formule, of de CKD-EPI creatinine-cystatine C formule, zie ook appendix 7)

c. urine eiwit-creatinine ratio $> 0.5\text{ g/g}$ (56.5 mg/mmol)

8. Ernstige cardiale ziekte of risico factoren hiervoor bij screening, inclusief onderstaande:

a. Klinisch significante en/of oncontroleerbare hartziekte, inclusief coronair lijden, oncontroleerbare hoge bloeddruk, klinisch significante hartritmestoornissen en hartfalen (NYHA ≥ 2)

b. Acute myocard infarct of instabile angina pectoris binnen 6 maanden van start van studie

c. Linker ventrikel ejectiefractie (LVEF) $< 50\%$ bepaald middels cardiovasculaire MRI of transthoracale echo.

d. Een rustend QTcF $> 450\text{ msec}$ (voor mannen) of $> 460\text{ msec}$ (vrouwen) bij screening, of een QTc dat niet kan worden beoordeeld.

e. Een rustend hartritme (bij onderzoek middels een ECG) $< 50\text{ bpm}$.

f. PR interval $> 200\text{ms}$, Mobitz type 2 tweede graads AV block, een hoog gradig AV block, een derde graads (volledig) AV block.

g. Risicofactoren voor een Torsades de Pointes (TdP) inclusief een ongecorrigeerde hypokaliëmie of hypomagnesiëmie, voorgeschiedenis van hartfalen, of voorgeschiedenis van klinisch significante/symptomatische bradycardië, of een van de onderstaande:

i. Voorgeschiedenis van een familiaal QT syndroom, een bekende familie geschiedenis van TdP of een familie geschiedenis van idiopathisch plotseling overlijden.

ii. Medicatie met QT verlengde effecten en/of een bekend risico op QT verlenging die niet kunnen worden gestopt of vervangen voor een veilig alternatief binnen tenminste 7 dagen voor de start van de studiebehandeling en voor de duur van de studie.

9. Onvoldoende beenmergfunctie bij screening:

a. absolute neutrofiele telling (ANC) $< 1.5 \times 10^9/\text{L}$

b. hemoglobine $< 9.0\text{ g/dL}$ zonder transfusie support binnen 7 dagen voor de start van de studiebehandeling

c. bloedplaatjes $< 75 \times 10^9/\text{L}$ zonder transfusie support binnen 7 dagen voor

start van de studiebehandeling

10. Onvoldoende leverfunctie bij screening:

a. serum totaal bilirubine > 1.5x bovengrens. Een uitzondering is mogelijk voor patiënten met Gilbert's syndroom, deze patiënten worden uitgesloten indien het totaal bilirubine > 3.0x bovengrens en direct bilirubine > 1.5 x bovengrens

b. aspartaat aminotransferase (ASAT) > 3x bovengrens of >5x bovengrens bij patiënten met levermetastasen

c. alanine aminotransferase (ALAT) > 3x bovengrens of >5x bovengrens bij patiënten met levermetastasen

11. Patiënten met de laboratorium waarden van onderstaande elementen buiten de normale grenzen (correctie van tekorten of verhoogde waardes is toegestaan):

a. kalium

b. magnesium

c. totaal calcium (gecorrigeerd voor een evt. laag serum albumine)

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blindering: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestart

(Verwachte) startdatum: 03-03-2023

Aantal proefpersonen: 10

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Registratie: Geen registratie

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum:	05-08-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-12-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-05-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-06-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-10-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-11-2023
Soort:	Amendement
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	CTIS2023-508369-34-00
EudraCT	EUCTR2021-000383-30-NL
ClinicalTrials.gov	NCT04857372
CCMO	NL79021.078.22