

Een multicentrum, open-label fase 1-onderzoek ter beoordeling van de veiligheid, verdraagbaarheid, effectiviteit en farmacokinetiek van DCC-2618 bij patiënten met gevorderde maligniteiten.

Gepubliceerd: 24-07-2017 Laatste bijgewerkt: 04-01-2025

Escalatiefase: De primaire doelstellingen zijn: • Het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van oraal DCC-2618 • Het vaststellen van een maximaal verdraagbare dosis (MTD) en een aanbevolen dosis voor fase 2 (RP2D) van oraal DCC-2618 De...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON55457

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

open-label fase 1-onderzoek van DCC-2618 met gevorderde maligniteiten

Aandoening

- Leukemieën
- Maagdarmselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd NEG
- Diverse en niet plaatsgespecif. neoplasmata, maligne en niet-gespecif.

Synoniemen aandoening

gevorderde kanker; gevorderde maligniteiten

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Deciphera Pharmaceuticals, LLC

Overige ondersteuning: Deciphera Pharmaceuticals;LLC

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: gevorderde maligniteiten, KIT and PDGFRA, open-label

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Escalatiefase:

De primaire doelstellingen zijn:

- Het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van oraal DCC-2618
- Het vaststellen van een maximaal verdraagbare dosis (MTD) en een aanbevolen dosis voor fase 2 (RP2D) van oraal DCC-2618

Expansiefase:

De primaire doelstellingen zijn:

- Het verder evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid van oraal DCC-2618
- Het bepalen van de anti-tumoractiviteit van DCC-2618 in alle ziekten die in dit onderzoek onderzocht worden

Secundaire uitkomstmaten

Escalatiefase:

De secundaire doelstellingen zijn:

- Het bepalen van het farmacokinetisch (PK) profiel van oraal DCC-2618
- Het documenteren van preliminair bewijs van de anti-tumoractiviteit van DCC-2618 bij patiënten met gevorderde maligniteiten

- Het beoordelen van het effect van voedsel op het PK-profiel van oraal DCC-2618

Expansiefase:

De secundaire doelstellingen zijn:

- Het bepalen van het farmacokinetisch (PK) profiel (inclusief

populatie-PK-profiel) van oraal DCC-2618

- Het evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid van de RP2D van oraal

DCC-2618 in een cohort van patiënten met matige tot ernstige nierfunctiestoornis

- Het bepalen van de allelfractie van KIT- en PDGFRA-mutaties in plasmacelvrij

DNA (cfDNA) en deze vergelijken met de allelfractie van mutaties in

GIST-tumorweefsel en hun verband met eerdere behandeling en respons op het onderzoeksmiddel

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

DCC-2618 is een nieuwe, orale inhibitor van KIT die ontwikkeld wordt door Deciphera Pharmaceuticals, LLC, die daarbij gebruik maakt van zijn gepatenteerde technologieplatform, nl. de kinase switch pocket inhibitor. De ontdekking en ontwikkeling van DCC-2618 is gebaseerd op de motivatie om een krachtige remmer te produceren voor een brede reeks gemuteerde vormen van KIT- en PDGFR α -kinases, waaronder mutaties die onvermijdelijk leiden tot resistentie voor goedgekeurde gerichte therapieën en refractaire primaire mutaties in behandelingsnaïeve patiënten. Dit profiel werd bereikt door het optimaliseren van de binding van de inhibitor en het dwingen van deze oncogene kinases in inactieve conformaties.

Hoewel van momenteel goedgekeurde tyrosine-kinase-inhibitoren is aangetoond dat zij bepaalde klinisch relevante resistentiemutaties in KIT en/of PDGFR α remmen, remmen deze middelen slechts een subgroep van gemuteerde vormen van de kinases en is er geen sprake van een brede remming van het volledige spectrum van resistentiemutaties die kunnen optreden. DCC-2618 is een brede en krachtige

remmer van een brede reeks primaire en secundaire mutanten van KIT- en PDGFR α -kinases, waaronder activerende loop-mutaties in exon 17 en 18. DCC-2618 is geëvalueerd in recombinant-kinasetesten en in cellulaire testen met cellijnen van gastro-intestinale stromale tumoren (GIST) van behandelingsresistente patiënten, cellijnen van mastocytose en acute myeloïde leukemie (AML), en cellijnen getransfecteerd met KIT- of PDGFR α -mutanten.

In vivo heeft DCC-2618 krachtige anti-tumoreffecten in GIST-modellen laten zien. Orale toediening van DCC-2618 in GIST- en AML-xenograftmodellen liet een significante reductie in tumorvolume zien in vergelijking met behandeling met het dragermateriaal, o.a. in exon 17-gemuteerde KIT-modellen. DCC-2618 liet krachtige remming van KIT-fosforylering en -signaaltransductie zien gedurende circa 12 uur na een eenmalige orale dosis in het GIST T1-xenograftmodel. DCC-2618 heeft farmaceutische eigenschappen die tot uiting komen na orale toediening. DCC-2618 is derhalve een veelbelovende kandidaat voor de behandeling van zowel GIST en mestcelaandoeningen als andere typen kanker die worden aangestuurd door KIT- of PDGFR α -kinases.

Er is een reeks niet-klinische in vitro en in vivo experimenten uitgevoerd ter evaluatie van de farmacodynamiek (PD), de farmacokinetiek (PK) en het toxicologisch profiel van DCC-2618. Deze onderzoeken ondersteunen de verdere ontwikkeling van DCC-2618 op basis van de effectiviteit en verdraagbaarheid die in deze modelsystemen werden waargenomen.

Aanvullende informatie is te vinden in de Investigator's Brochure.

Het huidige onderzoek is een FIH (first-in-human; voor de eerste keer bij mensen getest) -onderzoek met DCC-2618. Het onderzoek bestaat uit een escalatiefase waarin toenemende doses van het enkelvoudige middel DCC-2618 worden beoordeeld bij patiënten met gevorderde maligniteiten, gevolgd door een expansiefase waarin de veiligheid en het preliminair bewijs van de anti-tumoractiviteit in geselecteerde typen tumoren worden geëvalueerd.

Het is bewezen dat remming van receptor-tyrosine-kinases en/of hun downstream-doelwitten in diverse typen tumoren in therapeutische effecten resulteert. Ondanks recente positieve ontwikkelingen en de beschikbaarheid van gerichte kinase-inhibitoren voor bepaalde typen tumoren, ontwikkelen zich in de meeste tumoren uiteindelijk echter geneesmiddelresistentie en ziekterugval, wat de noodzaak benadrukt voor het ontwikkelen van meer effectieve kinase-inhibitoren met een gunstig voordeel-risico-profiel.

DCC-2618 remt een brede reeks primaire en secundaire mutanten van KIT- en PDGFR α -kinases, waaronder activerende loop-mutaties in exon 17 en 18. DCC-2618 is geëvalueerd in recombinant-kinasetesten en in cellulaire testen met GIST-cellijnen van behandelingsresistente patiënten, mastocytose- en AML-cellijnen, en cellijnen getransfecteerd met KIT- of PDGFR α -mutanten.

Gastro-intestinale stromale tumoren

Gastro-intestinale stromale tumoren worden aangestuurd door activerende

mutaties in KIT- (circa 80%) of de gerelateerde PDGFR α (circa 10%) -receptor-tyrosine-kinases. Bij de presentatie van GIST-patiënten worden primaire mutaties in het KIT-gen meestal gevonden in exon 9 of 11. Primaire mutaties in exon 11 verstoren de automatisch-geremde vorm van de kinase, en primaire mutaties in exon 9 verhogen de receptordimerisatie. Beide mechanismen veroorzaken ligand-onafhankelijke receptoractivering, wat leidt tot ongecontroleerde celgroei en celtransformatie. Meerdere op KIT gerichte therapieën zijn goedgekeurd voor de behandeling van GIST, maar er bestaan beperkingen ten aanzien van het therapeutisch succes ervan.

Gevorderde systemische mastocytose en hypereosinofiele syndromen

Agressieve SM en MCL zijn 2 subcategorieën van SM die bij de meeste volwassenen (>80%) worden gekenmerkt door primaire KIT-mutaties in exon 17.

Op dit moment is imatinib de enige goedgekeurde behandeling voor patiënten met ASM wild-type-KIT of met een onbekende KIT-mutatiestatus.

Geen van de huidige beschikbare KIT-inhibitors, waaronder imatinib, sunitinib en regorafenib, zijn in staat om een betekenisvolle bijdrage te leveren aan de remming van KIT D816V en tot op heden is er geen curatieve therapie gevonden voor ASM en MCL. Behandeling van gevorderde SM blijft één van de meest uitdagende werkelden binnen de klinische hematologie. Een therapeutisch middel dat in staat is om KIT D816V bij deze patiënten te remmen, zou derhalve voorzien in deze grote on vervulde medische behoefte.

Hypereosinofiele syndromen zijn myeloproliferatieve neoplasma*s waarbij eveneens sprake is van een significante on vervulde behoefte. Hoewel sommige van deze aandoeningen vrij gevoelig zijn voor imatinib en het moet worden voorgeschreven voor patiënten met fusies of mutaties waarvan bekend is dat ze gepaard gaan met gevoeligheid voor dit middel, zijn er gevallen van resistentie waarbij sprake is van een on vervulde behoefte. Daarnaast kunnen zeldzame gevallen van patiënten die intolerant zijn voor imatinib mogelijk baat hebben bij experimentele PDGFR-inhibitors zoals DCC-2618.

Maligne gliomen

Gliomen zijn afhankelijk van signaaltransductie via PDGF-PDGFR-pathways. Het ontstaan van oligodendrogliale precursors is afhankelijk van PDGF-PDGFR-sig naaltransductie en begint al vroeg tijdens de ontwikkeling van de hersenen.

Deze normale embryonale signaaltransductie wordt gecoöpteerd door tumoren waaronder maligne gliomen. De meeste GBM*s hebben een hoge expressie van PDGFRA. Een subset van GBM*s vertoont een hoge amplificatie van de PDGFRA-locus, waarbij soms ook het aangrenzende KIT-gen betrokken is. Eén van zo'n co-geamplificeerd GBM heeft een uitstekende respons laten zien die na 14 maanden nog voortduurt bij een patiënt die de aanvangsdosis van DCC-2618 krijgt. Derhalve zullen extra patiënten met maligne gliomen met genomische veranderingen waaronder amplificatie en/of mutatie van PDGFRA en KIT worden geworven.

Andere vaste tumoren

In verschillende typen kanker zoals melanomen en testiculaire seminomen zijn activerende mutaties in de receptor-tyrosine-kinase KIT geïdentificeerd. Daarnaast is overexpressie van afwijkende wild-type KIT waargenomen in melanomen, gliomen en neuroendocriene tumoren.

Er zijn dus zeldzame genomische veranderingen van KIT waargenomen in diverse vaste tumoren naast GIST en maligne gliomen en deze hebben mogelijk baat bij DCC-2618.

Samenvattend kan gesteld worden dat DCC-2618, een nieuwe tyrosine kinase switch pocket inhibitor, van grote therapeutische waarde zou kunnen zijn in de behandeling van patiënten met gevorderde maligniteiten die gepaard gaan met activerende mutaties in KIT/PDGFR α of die refractair zijn voor bestaande behandelingen.

Doel van het onderzoek

Escalatiefase:

De primaire doelstellingen zijn:

- Het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van oraal DCC-2618
- Het vaststellen van een maximaal verdraagbare dosis (MTD) en een aanbevolen dosis voor fase 2 (RP2D) van oraal DCC-2618

De secundaire doelstellingen zijn:

- Het bepalen van het farmacokinetisch (PK) profiel van oraal DCC-2618
- Het documenteren van preliminair bewijs van de anti-tumoractiviteit van DCC-2618 bij patiënten met gevorderde maligniteiten
- Het beoordelen van het effect van voedsel op het PK-profiel van oraal DCC-2618

De verkennende doelstellingen zijn:

- Het onderzoeken van de effecten van DCC-2618 op geselecteerde farmacodynamische (PD) parameters
- Het beoordelen van de polymorfe variaties in genen die coderen voor geneesmiddelmetaboliserende enzymen en/of transporters die betrokken zijn bij metabolisme en dispositie van DCC-2618 en DP-5439 en/of in genen die mogelijk verband houden met klinische respons en/of geneesmiddelgerelateerde toxiciteit
- Het bepalen van de allelfractie van KIT- en PDGFRA-mutaties in plasmacelvrij DNA (cfDNA) en deze vergelijken met de allelfractie van mutaties in GIST-tumorweefsel en hun verband met eerdere behandeling en respons op het onderzoeksmiddel
- Het beoordelen van de metabole tumorrespons in geselecteerde patiënten door middel van 18F-fluorodeoxyglucose-positronemissietomografie (FDG-PET) op basis van de criteria van de European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)

Expansiefase:

De primaire doelstellingen zijn:

- Het verder evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid van oraal DCC-2618
- Het bepalen van de anti-tumoractiviteit van DCC-2618 in alle ziekten die in dit onderzoek onderzocht worden

De secundaire doelstellingen zijn:

- Het bepalen van het farmacokinetisch (PK) profiel (inclusief populatie-PK-profiel) van oraal DCC-2618
- Het evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid van de RP2D van oraal DCC-2618 in een cohort van patiënten met matige tot ernstige nierfunctiestoornis
- Het bepalen van de allelfractie van KIT- en PDGFRA-mutaties in plasmacelvrij DNA (cfDNA) en deze vergelijken met de allelfractie van mutaties in GIST-tumorweefsel en hun verband met eerdere behandeling en respons op het onderzoeksmiddel

De verkennende doelstellingen zijn:

- Het karakteriseren van de farmacokinetiek (PK) van het oorspronkelijke geneesmiddel DCC-2618 en zijn metaboliet, DP-5439
- Het onderzoeken van de relatie tussen de totale geneesmiddelen (DCC-2618 + DP 5439) -blootstelling en de mogelijke veiligheid, PD (PK/PD-relatie), en de totale geneesmiddelenblootstelling en klinische eindpunten, afzonderlijk geanalyseerd voor elke cohort en bij alle patiënten die tenminste RP2D krijgen
- Het beoordelen van de polymorfe variaties in genen die coderen voor geneesmiddelmetaboliserende enzymen en/of transporters die betrokken zijn bij metabolisme en dispositie van DCC-2618 en DP-5439 en/of in genen die mogelijk verband houden met klinische respons en/of geneesmiddelgerelateerde toxiciteit
- Het onderzoeken van de effecten van DCC-2618 op geselecteerde farmacodynamische (PD) parameters
- Het beoordelen van de effecten van DCC-2618 met gebruikmaking van door de patiënt gerapporteerde uitkomstmaten (PROMs; patient reported outcome measures) ter ondersteuning van de selectie van toekomstige doseringsregimes.

Onderzoeksopzet

Dit is een open-label fase 1-onderzoek. Het onderzoek begint met een Escalatiefase voor het evalueren van toenemende doses van het enkelvoudige middel DCC-2618, in herhaalde 28 daagse cycli toegediend bij patiënten met gevorderde maligniteiten met een moleculaire onderbouwing voor activiteit. De Escalatiefase wordt gevolgd door een Expansiefase voor het verder testen van de veiligheid, PK, PD en het bewijs van anti-tumoractiviteit bij diverse soorten tumoren met bewijs van veranderingen in genen die doelwitten zijn van DCC 2618.

Escalatiefase:

Sequentieel toenemende dosisniveaus van oraal DCC-2618, eenmaal daags (q.d.) of tweemaal daags (b.i.d.) toegediend in herhaalde 28-daagse cycli, worden geëvalueerd op veiligheid op basis van farmacologisch geleide 3+3-escalatieregels totdat een MTD is vastgesteld of een aanbevolen expansiedosis/-regime(s) is/zijn vastgesteld (d.w.z. RP2D). Tijdens de Escalatiefase van het onderzoek is het effect van voedsel op de PK van DCC 2618 en de veiligheid beoordeeld op Dag -7. Vanaf Amendement 3 is de doelstelling ten aanzien van het effect van voedsel opgeheven omdat er voldoende informatie beschikbaar is over het effect van een vetrijke maaltijd op de PK en is Dag -7 met zijn de gerelateerde bepalingen niet langer vereist.

Dosisescalatie wordt uitgevoerd volgens een farmacologisch geleide 3+3-opzet zoals uiteengezet in Tabel 5.1. In elke dosisniveau-cohort zullen ten minste 3 patiënten worden opgenomen. Het optreden van 1 dosisbeperkende toxiciteit (DLT) tijdens Cyclus 1 leidt ertoe dat een cohort wordt uitgebreid tot 6 patiënten voor aanvullende veiligheidstesten indien verdere dosisescalatie is gepland. Als er in de uitgebreide cohort 1 of meer extra DLTs optreden, dan wordt het DLT-dosisniveau vastgesteld, wordt de dosisescalatie stopgezet en wordt een MTD vastgesteld. Zodra is vastgesteld dat een dosisniveau veilig is, wordt het dosisniveau van de volgende cohort vastgesteld in overleg met de arts-onderzoekers op basis van:

- 1.) veiligheidsgegevens van alle opgenomen patiënten, en
- 2.) aanvullende PK-gegevens van ten minste 3 patiënten in de huidige cohort die het bezoek van Dag 15 van Cyclus 1 hebben voltooid.

Als wordt vastgesteld dat een dosisniveau veilig is (d.w.z. 0 DLTs bij 3 patiënten of 1 DLT bij 6 patiënten), dan kan de cohort worden uitgebreid met 6 extra patiënten om verder onderzoek te doen naar de PK, PD, verdraagbaarheid en anti-tumoractiviteit. Ongewenste voorvallen (AEs) die bij deze extra patiënten optreden en die voldoen aan de definitie van een DLT tellen niet mee als DLT, maar worden wel in beschouwing genomen bij de beoordeling van de algehele veiligheid van het betreffende dosisniveau.

Zodra het DLT-dosisniveau wordt bereikt, kan een MTD worden vastgesteld als zijnde een voorgaand veilig verklaard dosisniveau (vastgesteld bij ≥ 6 patiënten) of het kan voortvloeien uit beoordeling van extra, lagere, tussenliggende dosisniveaus die hoger zijn dan het laatste voorgaande veilig verklaarde dosisniveau. Een MTD wordt gedefinieerd als het hoogste dosisniveau onmiddellijk onder het DLT-dosisniveau.

Na voltooiing van Cyclus 2 kunnen patiënten escaleren naar een hogere dagelijkse dosis die als eerst volgende veilig en verdraagbaar is gebleken (bijv. intra-patiënt-dosisescalatie). Zie paragraaf 5.2.1.2 voor verdere details over intra patiënt-dosisescalatie in de Escalatiefase.

Expansiefase:

In de Expansiefase worden extra patiënten opgenomen in ziektespecifieke cohorten voor KIT- of PDGFRA-gemuteerde GIST, SM en andere hematologische maligniteiten, maligne gliomen en andere vaste tumoren (zie paragraaf 3.4.2 voor verdere details).

In de Expansiefase beginnen patiënten met GIST en andere vaste tumoren met DCC-2618 (150 mg QD) voor fase 2 (RP2D) voor het verder evalueren van de veiligheid, verdraagbaarheid en het preliminair bewijs van een anti-tumorrespons. Voorlopige PK-analyse van drie SM-patiënten liet een duidelijk lagere blootstelling zien dan GIST-patiënten. Om zeker te zijn van een voldoende hoge blootstelling aan het onderzoeksgeneesmiddel werd voor patiënten met SM en andere hematologische maligniteiten 150 mg b.i.d. geselecteerd. Een dosis van 150 mg b.i.d. is tot op heden met aanvaardbare veiligheid toegediend aan 66 patiënten. Voor patiënten met SM of andere hematologische maligniteiten die momenteel DCC-2618 krijgen in een dosis van 150 mg q.d. mag de dosis op elk moment worden verhoogd naar 150 mg b.i.d. Naast

anti-tumoractiviteit kunnen populatie-PK, PD-analyse en door de patiënt gerapporteerde uitkomstmaten (PROMs) worden gebruikt om de bevestiging van de RP2D te ondersteunen.

Patiënten met GIST of andere vaste tumoren die in de Expansiefase zijn opgenomen bij wie sprake is van ziekteprogressie volgens de relevante indicatieresponscriteria (zie bijlage 10.2, 10.3, 10.7) kunnen na voltooiing van Cyclus 2 escaleren naar 150 mg b.i.d. Zie paragraaf 5.2.6.1 voor verdere details over intra patiënt-dosisescalatie in de Expansiefase. Voor SM-patiënten die aanvankelijk werden opgenomen en behandeld met een dosis van 150 mg q.d. mag de dosis op elk moment worden verhoogd naar 150 mg b.i.d.. Voor patiënten met SM of andere hematologische maligniteiten die DCC-2618 in een dosis van 150 mg b.i.d. krijgen, zal de dosis niet worden verhoogd na PD.

De veiligheid en verdraagbaarheid van DCC-2618 worden geëvalueerd bij -patiënten in cohort 10 met nierfunctiestoornis (paragraaf Error! Reference source not found.). Patiënten ontvangen de RP2D en in totaal maximaal 10 patiënten worden ingeschreven en geëvalueerd. PK-monsters worden verzameld voor alle patiënten in dit cohort (paragraaf Error! Reference source not found.).

Patiënten die onvoldoende PK-gegevens hebben, mogen worden vervangen. Patiënten met ernstige nierinsufficiëntie die cyclus 1 van de behandeling niet voltooien vanwege redenen die niet onderzoeksmiddelgerelateerd zijn (zoals vroege ziekteprogressie), mogen worden vervangen. Patiënten met ernstige nierinsufficiëntie die de behandeling staken vanwege AE's die gerelateerd zijn aan DCC-2618 zullen niet worden vervangen in het onderzoek.

Escalatie- en Expansiefase:

Naast veiligheid en beoordeling van anti-tumoractiviteit worden het PK-profiel en de PD-effecten van DCC-2618 beoordeeld. PD-biomarkers uit plasma en volbloed worden gedurende het gehele onderzoek beoordeeld. PD en bewijs van behandelingsrespons kan worden onderzocht in een biopt dat tumor- of mastocytose-cellen bevat, indien beschikbaar. Er wordt één bloedmonster afgenomen voor farmacogenomisch onderzoek. Er worden FDG-PET-scans gebruikt voor het beoordelen van de metabole activiteit op basis van EORTC-criteria in subgroepen van patiënten bij wie de ziekte kan worden beoordeeld met deze onderzoeksmethode (bijv. GIST). Vanaf Amendement 3 vereist de opdrachtgever niet langer PET-scans in de Escalatiefase omdat er voldoende gegevens beschikbaar zijn voor het schatten van het metabole responspercentage in KIT-gemuteerde GIST. In de Expansiefase worden PET-scans gemaakt bij GIST-patiënten bij wie sprake is van ziekteprogressie en dosisescalatie (d.w.z. intra patiënt-dosisescalatie).

Verlengingsfase:

Nadat de patiënten ten minste 12 behandelingscycli met DCC-2618 hebben afgerond en akkoord zijn gegaan met dit protocolamendement (amendement 8), komen de patiënten in de verlengingsfase van het onderzoek en vinden er om de 2 doseringscycli bezoeken plaats (schema van beoordelingen voor de verlengingsfase tabel 3). Patiënten moeten instemmen met de verlengingsfase om verder aan het onderzoek mee te doen.

Patiënten met vaste tumoren en ziekteprogressie volgens de relevante indicatieresponscriteria (zie bijlage 10.2, 10.7) in de verlengingsfase kunnen een verhoging krijgen tot 150 mg tweemaal daags. Als de ziekte verergert, moeten de patiënten advies krijgen over andere beschikbare, goedgekeurde behandelopties. Ten tijde van de dosisverhoging mo

Onderzoeksproduct en/of interventie

Het huidige onderzoek is een FIH (first-in-human; voor de eerste keer bij mensen getest) - onderzoek met DCC-2618. Het onderzoek bestaat uit een Escalatiefase waarin toenemende doses van het enkelvoudige middel DCC-2618 worden beoordeeld bij patiënten met gevorderde maligniteiten, gevolgd door een Expansiefase waarin de veiligheid en het preliminair bewijs van de anti-tumoractiviteit in geselecteerde typen tumoren worden geëvalueerd. In Nederland zullen patiënten alleen in de Expansiefase van het onderzoek worden opgenomen. Alleen in de Expansiefase: In de Expansiefase worden extra patiënten opgenomen in ziektespecifieke cohorten voor KIT- of PDGFRA-gemuteerde GIST, SM en andere hematologische maligniteiten, maligne gliomen en andere vaste tumoren. In de Expansiefase beginnen patiënten met de voorlopige aanbevolen dosis DCC-2618 voor fase 2 (RP2D) voor het verder evalueren van de veiligheid, verdraagbaarheid en het preliminair bewijs van een anti-tumorrespons. Naast anti-tumoractiviteit kunnen populatie-PK, PD-analyse en door de patiënt gerapporteerde uitkomstmaten (PROMs) worden gebruikt om de bevestiging van de RP2D te ondersteunen. Patiënten bij wie in de Expansiefase sprake is van ziekteprogressie volgens de relevante indicatieresponscriteria kunnen na voltooiing van Cyclus 2 escaleren naar een hogere dagelijkse dosis. Zie paragraaf 5.2.6.1 voor verdere details over intra patiënt-dosisescalatie in de Expansiefase. In de Expansiefase beginnen patiënten met GIST en andere vaste tumoren met DCC-2618 (150 mg QD) voor fase 2 (RP2D) voor het verder evalueren van de veiligheid, verdraagbaarheid en het preliminair bewijs van een anti-tumorrespons. Voorlopige PK-analyse van drie SM-patiënten liet een duidelijk lagere blootstelling zien dan GIST-patiënten. Om zeker te zijn van een voldoende hoge blootstelling aan het onderzoeksgeneesmiddel werd voor patiënten met SM en andere hematologische maligniteiten 150 mg b.i.d. geselecteerd. Een dosis van 150 mg b.i.d. is tot op heden met aanvaardbare veiligheid toegediend aan 66 patiënten. Voor patiënten met SM of andere hematologische maligniteiten die momenteel DCC-2618 krijgen in een dosis van 150 mg q.d. mag de dosis op elk moment worden verhoogd naar 150 mg b.i.d. Naast anti-tumoractiviteit kunnen populatie-PK, PD-analyse en door de patiënt gerapporteerde uitkomstmaten (PROMs) worden gebruikt om de bevestiging van de RP2D te ondersteunen. Patiënten met GIST of andere vaste tumoren die in de Expansiefase zijn opgenomen bij wie sprake is van ziekteprogressie volgens de relevante indicatieresponscriteria (zie bijlage 10.2, 10.3, 10.7) kunnen na voltooiing van Cyclus 2 escaleren naar 150 mg b.i.d. Zie paragraaf 5.2.6.1 voor verdere details over intra patiënt-dosisescalatie in de Expansiefase. Voor SM-patiënten die aanvankelijk werden opgenomen en behandeld met een dosis van 150 mg q.d. mag de dosis op elk moment worden verhoogd naar 150 mg b.i.d.. Voor patiënten met SM of andere hematologische maligniteiten die DCC-2618 in een dosis van 150 mg b.i.d. krijgen, zal de dosis niet worden verhoogd na PD. De veiligheid en verdraagbaarheid van DCC-2618 worden geëvalueerd bij -patiënten in cohort 10 met nierfunctiestoornis (paragraaf Error! Reference source not found.). Patiënten ontvangen de RP2D en in totaal maximaal 10 patiënten worden ingeschreven en geëvalueerd. PK-monsters worden verzameld voor alle patiënten in dit

cohort (paragraaf Error! Reference source not found.). Patiënten die onvoldoende PK-gegevens hebben, mogen worden vervangen. Patiënten met ernstige nierinsufficiëntie die cyclus 1 van de behandeling niet voltooien vanwege redenen die niet onderzoeksmiddelgerelateerd zijn (zoals vroege ziekteprogressie), mogen worden vervangen. Patiënten met ernstige nierinsufficiëntie die de behandeling staken vanwege AE's die gerelateerd zijn aan DCC-2618 zullen niet worden vervangen in het onderzoek. De Expansiefase bestaat uit een screeningsperiode die binnen 28 dagen vóór de eerste toediening van het onderzoeksmiddel wordt uitgevoerd, een baselinebezoek, een behandelingsperiode van 28-daagse cycli, een intra-patiënt- dosisescalatie (indien van toepassing voor sommige patiënten), een laatste onderzoeksbezoek en een follow-upveiligheidsbezoek binnen 30 dagen na de laatste toediening van het onderzoeksmiddel. Patiënten kunnen het onderzoeksmiddel gedurende maximaal 2 jaar blijven ontvangen of totdat het geneesmiddel in de handel verkrijgbaar is. Dit kan worden verlengd, als de opdrachtgever en de arts-onderzoeker het erover eens zijn, voor patiënten bij wie is aangetoond dat zij klinisch voordeel hebben van het onderzoeksmiddel, het onderzoeksmiddel goed verdragen en zich houden aan de onderzoeksprocedures.

Inschatting van belasting en risico

Het is mogelijk dat uw ziekte tijdens uw deelname aan dit onderzoek niet verbetert of erger wordt. Zolang u het onderzoeksgeneesmiddel gebruikt, kunt u bijwerkingen hebben. U kunt alle, enkele of geen bijwerkingen krijgen en de ernst van de bijwerkingen kan per persoon verschillen. De bijwerkingen kunnen mild, matig, ernstig, langdurig, blijvend of dodelijk zijn. Veel bijwerkingen verdwijnen kort nadat de behandeling met het geneesmiddel wordt stopgezet, maar in sommige gevallen kunnen bijwerkingen langer duren. Soms kunnen bijwerkingen blijvend of ernstig zijn. Er wordt nog steeds onderzoek gedaan naar DCC-2618 bij mensen en niet alle bijwerkingen zijn bekend. Er bestaat een kans op het optreden van een zeldzame of tot nu toe onbekende bijwerking. U moet het de onderzoeksarts vertellen als u bijwerkingen ervaart zodra deze zich voordoen, zelfs als u denkt dat ze niet door het onderzoeksgeneesmiddel worden veroorzaakt. De onderzoeksarts kan u andere geneesmiddelen geven om het eventuele ongemak dat u ervaart te verlichten.

Sinds augustus 2018 hebben 227 patiënten met verschillende vormen van kanker in het Fase 1-onderzoek DCC-2618 gekregen. De volgende bijwerkingen zijn gemeld. Deze bijwerkingen kunnen al dan niet verband houden met DCC-2618. Sommige bijwerkingen werden als ernstig beschouwd.

Vaak voorkomende bijwerkingen die zijn gemeld bij meer dan 20% van de patiënten:

- Vermoeidheid (40%)
- Haarverlies (39%)
- Spierpijn (34%)
- Obstipatie (29%)
- Hand-voetsyndroom (blaren, roodheid, zwelling en pijn aan de handpalmen en/of de voetzolen, 26%)
- Misselijkheid (25%)
- Verminderde eetlust (23%)
- Hoge bloedwaarden van een enzym dat vet afbreekt (22%)

Soms voorkomende bijwerkingen die zijn gemeld bij 20% van de patiënten of minder:

- Gewichtsverlies (20%)
- Buikpijn (18%)
- Diarree (17%)
- Braken (16%)
- Daling van de concentratie ijzer in het bloed, waardoor u zich moe of kortademig kunt voelen (15%)
- Gewrichtspijn (15%)
- Hoge bloeddruk (15%)
- Kortademigheid (15%)
- Huiduitslag (14%)
- Hoofdpijn (13%)
- Droge huid (12%)
- Verhoogde bilirubinewaarden in het bloed (bilirubine is een pigment dat door de lever wordt geproduceerd). Verhoogde waarden kunnen leiden tot mogelijke geelkleuring van de huid en/of de ogen en kunnen wijzen op leverschade (12%)
- Pijn in de extremiteiten (12%)
- Hoesten (11%)
- Spierkrampen (11%)

Sommige van de gemelde bijwerkingen werden als ernstig beschouwd (er was bijvoorbeeld ziekenhuisopname nodig of de arts vond dat ze medisch gezien van belang waren). Hierna volgt een overzicht van ernstige bijwerkingen die zijn gemeld bij 2 patiënten of meer. Deze bijwerkingen kunnen al dan niet verband houden met DCC-2618.

- Bij 8 patiënten (4%): buikpijn
- Bij 6 patiënten (3%): kortademigheid
- Bij 4 patiënten (2%): koorts
- De volgende bijwerkingen zijn elk gemeld bij 3 patiënten (1%): blokkade in de darmen, levensbedreigende bloedvergiftiging, urineweginfectie, daling van de concentratie ijzer in het bloed, verhoogde bilirubinewaarden, verwarring
- De volgende bijwerkingen zijn elk gemeld bij 2 patiënten (1%): vochtophoping in de buik, slikproblemen, bloeding in de darmen, longontsteking, ontsteking van de alveolesklier, braken, vermoeidheid, verhoogde waarden van een enzym dat vet afbreekt, veranderingen in de mentale toestand, pijn op de borst, hartfalen, bloedstolsels, lage bloeddruk, nierfalen, vallen

Bij één patiënt die werd behandeld met DCC-2618 werd de diagnose Stevens-Johnson-syndroom gesteld. Deze patiënt herstelde toen de behandeling met DCC-2618 werd stopgezet. Stevens-Johnson-syndroom is een zeldzame, ernstige aandoening van de huid en de slijmvliezen. Het begint met griepachtige symptomen, gevolgd door een pijnlijke rode of paarsachtige uitslag die zich over het lichaam verspreid en blaren. De bovenste laag van de aangedane huid sterft af en laat los. Vervolgens geneest de huid weer. Dit is een ernstige aandoening die levensbedreigend kan zijn.

Bij één patiënt die werd behandeld met DCC-2618 werd de diagnose diastolische

dysfunctie gesteld. Dit is een aandoening waarbij het hart moeite heeft om tussen twee slagen in te ontspannen.

Sinds augustus 2018 zijn tijdens het onderzoek 27 patiënten overleden, waarvan de meeste (22 patiënten) zijn overleden als gevolg van progressie van de ziekte. Eén patiënt overleed als gevolg van een galbuisinfectie en één patiënt overleed als gevolg van een hartstilstand; van geen van beide voorvallen werd aangenomen dat ze verband hielden met de onderzoeksbehandeling. Drie patiënten overleden door onbekende redenen. Hoewel er vóór augustus 2018 geen sterfgevallen waren waarvan werd aangenomen dat ze verband hielden met de onderzoeksbehandeling, werd er in december 2018 melding gemaakt van één patiënt die was overleden als gevolg van een hartstilstand die mogelijk verband hield met de onderzoeksbehandeling.

Huidbijwerkingen waargenomen in het fase 1-onderzoek die mogelijk verband houden met DCC-2618:

Sommige patiënten die tot op heden met DCC-2618 zijn behandeld, hebben veranderingen in de huid gemeld. Sinds augustus 2018 hebben elf (11) patiënten een geneesbare vorm van huidkanker (plaveiselcelcarcinoom) gehad. Dit werd behandeld door de tumoren te verwijderen met behulp van een poliklinische chirurgische ingreep. Deze veel voorkomende vorm van kanker treedt meestal op in aan de zon blootgestelde huid en kan met het blote oog worden gezien als vaak, droge, schilferige, verhoogde of ingedeukte, traaggroeiende bultjes in de huid. Andere gemelde huidveranderingen die hierboven niet worden genoemd, waren niet-kankerachtige huidlaesies (actinische keratose en keratoacanthoom) die bij 13 patiënten werden gemeld.

Risico's voor patiënten met lactose-intolerantie: DCC-2618-pillen bevatten lactose; daarom moeten patiënten met lactose-intolerantie dit met hun arts bespreken.

Mogelijke wisselwerkingen tussen geneesmiddelen: DCC-2618 kan invloed hebben op de werking van andere geneesmiddelen die u gebruikt en andere geneesmiddelen kunnen invloed hebben op de werking van DCC-2618.

Bloedafname: Dit kan pijn, een bloeding en/of een bloeditstorting veroorzaken. U kunt flauwvallen en/of een infectie ontwikkelen met roodheid en irritatie van de ader op de plaats waar het bloed is afgenomen. Regelmatige bloedafname kan anemie (een laag aantal rode bloedcellen) veroorzaken, waarvoor uiteindelijk een bloedtransfusie noodzakelijk zou kunnen zijn. Alles bij elkaar nemen we maximaal 129 ml bloed bij u af. Deze hoeveelheid geeft bij volwassenen geen problemen.

Tumorbiopsiemonster: Risico's omvatten bloeding, pijn en infectie. U krijgt een verdoving om de plaats waar het biopsiemonster wordt afgenomen ongevoelig te maken. Zodra de verdoving is uitgewerkt, kunt u pijn voelen die enkele dagen

kan aanhouden. Risico's die verbonden zijn aan een plaatselijke verdoving zijn pijn tijdens de toediening, langdurige ongevoeligheid, infectie of een reactie op het gebruikte middel.

Risico*s met betrekking to ECG: De tape die wordt gebruikt om de elektroden aan uw huid te hechten, kan wat roodheid en / of zwelling veroorzaken.

CT-scanrisico's: Terwijl u deelneemt aan dit onderzoek, kunnen CT-scans met behulp van radioactiviteit worden gebruikt om uw ziekte te evalueren. Op lange termijn, gedurende vele jaren, is er een zeer laag risico op het ontwikkelen van een nieuwe kanker als gevolg van de radiologische evaluatie.

Tijdens een CT-scan wordt een kleurstof in uw ader geïnjecteerd. De kleurstof die wordt gebruikt bij CT-scans kan pijn, branderig gevoel, opvliegers en een ernstige allergische reactie veroorzaken, vooral bij personen met eerdere allergieën voor jodium. De CT-kleurstof kan nierschade veroorzaken, die contrast-geïnduceerde

Contactpersonen

Publiek

Deciphera Pharmaceuticals, LLC

200 Smith Street 02451
Waltham, MA 02451
US

Wetenschappelijk

Deciphera Pharmaceuticals, LLC

200 Smith Street 02451
Waltham, MA 02451
US

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)

Inclusiecriteria

Patiënten moeten aan de onderstaande criteria voldoen om in aanmerking te komen voor opname in het onderzoek:

1. Patiënten moeten histologisch bevestigde vaste tumoren of hematologische maligniteiten hebben. Geschikte patiënten zijn de volgende:
 - a) GIST-patiënten moeten een KIT- of PDGFRA-mutatie hebben en moeten progressie hebben vertoond na of moeten intolerant zijn geweest voor ten minste 1 lijn van systemische anti-kankertherapie:
 - i. Patiënten met een reeds bestaande resistentiemutatie voor een goedgekeurde lijn van behandeling zijn geschikt. Bijvoorbeeld imatinib-resistente mutaties waaronder KIT Exon 17 en PDGFRA D842V.
 - b) Patiënten met systemische mastocytose (SM) moeten een bevestigde diagnose (bevestigd door een centrale onafhankelijke patholoog) hebben van gevorderde SM volgens de in 2016 door de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) opgestelde criteria voor SM (15) en moeten een gedocumenteerde KIT-gemuteerde ziekte hebben. Patiënten met imatinib-gevoelige KIT-mutaties moeten progressie hebben vertoond na gebruik van een tyrosinekinaseinhibitor of intolerant zijn voor een tyrosinekinaseinhibitor. Patiënten met gevorderde SM moeten zich presenteren met ten minste 1 in aanmerking komende C bevinding (orgaanschade) zoals uiteengezet in Tabel 3 van de in 2013 opgestelde consensusresponscriteria van de International Working Group Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment (IWG MRT) en het European Competence Network on Mastocytosis (ECNM) (bijlage 10.5); zie hieronder voor MCL-uitzondering.
Gevorderde SM omvat:
 - i. Agressieve SM (ASM),
 - ii. SM-AHN, waarbij de AHN niet onmiddellijk alternatieve behandeling vereist, zoals acute myeloïde leukemie. AHNs die in aanmerking komen, zijn: laaggradig myelodysplastisch syndroom (MDS) met een hoge SM-last waarvoor alleen behandeling voor SM vereist is, myeloproliferatieve neoplasma*s (MPNs), MDS/MPN, niet-classificeerbare MDS en HES/CEL.
 - iii. MCL
 - Patiënten met histopathologisch bevestigde MCL zonder een C bevinding komen in aanmerking.
 - iv. Symptomatische SSMPer definitie moeten SSM-patiënten ten minste 2 B-bevindingen hebben, en

klinisch significante symptoomlast (bijv. blozen, diarree, enz.) ondanks maximale behandeling met goedgekeurde middelen voor het behandelen van mediatorsymptomen, zoals antihistaminen en cromolyn-natrium.

v. Patiënten met hematologische maligniteiten die gekenmerkt worden door klonale expansie van eosinofielen die in gang gezet wordt door genomische veranderingen van KIT of PDGFR (bijv. HES of CEL) moeten een diagnose hebben die bevestigd is door een centrale onafhankelijke patholoog en komen in aanmerking als zij progressie hebben vertoond na of intolerant zijn voor behandeling met imatinib. Patiënten met imatinib-resistente de-novo-mutaties, zoals maar niet beperkt tot KIT D816V of PDGFRA D842V, komen in aanmerking zonder eerdere behandeling met imatinib.

c) Patiënten met maligne gliomen met genomische veranderingen die mogelijk leiden tot sensitiviteit voor DCC-2618 met inbegrip van, maar niet beperkt tot, amplificatie en/of mutaties van PDGFRA en/of KIT.

i. Patiënten moeten geen enzyminducerende anti-epileptische geneesmiddelen nodig hebben

ii. Patiënten die steroïden nodig hebben, moeten gedurende 2 weken vóór de eerste dosis van het onderzoeksmiddel op een stabiele dosis zitten

d) Patiënten met andere vaste tumoren die veranderingen hebben in genen die coderen voor kinases die doelwitten zijn voor DCC-2618. Hierbij gaat het om KIT, PDGFR (A of B), TIE2, CSF1R en VEGFR2. Patiënten moeten voor aanvang van het onderzoek goedgekeurde behandelingen hebben ondergaan, waarvan bekend is dat ze klinisch voordeel leveren.

e) Melanoompatiënten met mutaties en/of amplificatie die mogelijk gevoeligheid voor DCC-2618 teweegbrengen, waaronder, maar niet uitsluitend KIT, PDGFR (A of B), TIE2, CSF1R en VEGFR2 (KDR).

i. Patiënten moeten beschikken over een histologisch gedocumenteerde diagnose van melanoom

ii. Patiënten moeten voor aanvang van het onderzoek goedgekeurde behandelingen hebben ondergaan, waarvan bekend is dat ze klinisch voordeel leveren

f) Patiënten met wekedelensarcoom (waaronder, maar niet uitsluitend: maligne perifere zenuwschedetumoren [MPNST], desmoplastische kleine rondceltumoren [DSRCT] en dermatofibrosarcoma protuberans-tumoren [DFSP]) met mutaties en/of amplificatie die mogelijk gevoeligheid voor DCC-2618 teweegbrengen, waaronder KIT, PDGFR (A of B), TIE2, CSF1R en VEGFR2.

i. Patiënten moeten beschikken over een histologisch gedocumenteerde diagnose van wekedelensarcoom

ii. Patiënten moeten voor aanvang van het onderzoek goedgekeurde behandelingen hebben ondergaan, waarvan bekend is dat ze klinisch voordeel leveren

g) Patiënten met andere vaste tumoren (niet-melanoom, niet-STG; in het bijzonder kiemceltumoren, peniskanker en niet-kleincellig longcarcinoom) die mutaties en/of amplificatie hebben in genen die coderen voor kinases die doelwitten zijn voor DCC-2618. Hierbij gaat het om KIT, PDGFR (A of B), TIE2, CSF1R en VEGFR2. Patiënten moeten voor aanvang van het onderzoek goedgekeurde behandelingen hebben ondergaan, waarvan bekend is dat ze klinisch voordeel leveren.

2. Indien tekenen of symptomen wijzen op vermoede CZS-metastasen, moet vóór toediening van het onderzoeksmiddel een hersen-MRI worden uitgevoerd om de afwezigheid van een CZS-aandoening te bevestigen.
3. Er zal een nierfunctiestoornis-cohort worden gevormd, bestaande uit patiënten met gevorderde GIST, evenals patiënten met andere vaste tumoren met ten minste één eerdere therapie en met genomische veranderingen in KIT of PDGFRA/B en creatinineklaring tussen 20 en 50 ml/min, die geen dialyse nodig hebben.
4. Patiënten met bekende CZS-metastasen mogen deelnemen op voorwaarde dat:
 - a) zij stabiel zijn (d.w.z. zonder bewijs van progressie door middel van magnetische resonantiebeeldvorming [MRI]) gedurende ten minste 4 weken vóór de eerste dosis van het onderzoeksmiddel (patiënten met een actieve ziekte kunnen in aanmerking komen na overleg tussen de arts-onderzoeker en de opdrachtgever),
 - b) alle neurologische symptomen stabiel zijn gedurende 2 weken vóór de eerste dosis van het onderzoeksmiddel,
 - c) patiënten geen enzyminducerende anti-epileptische geneesmiddelen nodig hebben,
 - d) patiënten die steroïden nodig hebben, moeten gedurende 2 weken vóór de eerste dosis van het onderzoeksmiddel op een stabiele dosis zitten.
5. Patiënten met vaste tumoren (met uitzondering van gliale tumoren en tumoren die anatomisch onbereikbaar zijn) moeten een gearchiveerd tumorbiopsiemonster hebben zolang er geen anti-kankertherapie is toegediend sinds het monster is verkregen; anders is een vers biopt vereist. In het geval van gliale tumoren en tumoren die anatomisch onbereikbaar zijn, is het meest recente gearchiveerde weefsel vereist.
6. Mannelijke of vrouwelijke patiënten van 18 jaar of ouder.
7. ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) -prestatiestatus (PS) van 2 of lager.
8. Vrouwelijke vruchtbare patiënten moeten een negatieve zwangerschapstest (bèta humaan choriongonadotrofine (β -hCG) in serum) hebben binnen 28 dagen vóór de eerste dosis van het onderzoeksmiddel. Voor klinische centra in het Verenigd Koninkrijk en Duitsland moet een zwangerschapstest worden uitgevoerd binnen 7 dagen vóór de eerste dosis van het onderzoeksmiddel.
9. Vruchtbare patiënten moeten instemmen met het opvolgen van de vereisten voor anticonceptie zoals beschreven in paragraaf 6.8.11.
10. De patiënt is in staat om dit protocol te begrijpen en zich eraan te houden en heeft het document voor geïnformeerde toestemming ondertekend. Een getekend toestemmingsformulier moet zijn verkregen voordat er onderzoekspecifieke procedures worden uitgevoerd. Standaardprocedures die vóór het geven van de geïnformeerde toestemming worden uitgevoerd als onderdeel van de geneeskundige praktijk (bijv. beeldvorming, lichamelijk onderzoek) k

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Exclusiecriteria

Patiënten die voldoen aan één of meer van de volgende criteria worden uitgesloten van het onderzoek:

1. GIST-patiënten met wild-type of onbekende KIT- of PDGFRA-status
2. Patiënten met SM of andere hematologische maligniteiten worden uitgesloten als het volgende van toepassing is:
 - a) SM-patiënten met neutropenie die gepaard gaat met koorts of infectie, of trombocytopenie die gepaard gaat met klinisch significante bloedingen.
 - Patiënten met een infectie die goed wordt beheerst met antibiotica komen in aanmerking als er een onmiddellijke noodzaak tot behandelen is
 - b) SM-AHN-patiënten die gediagnosticeerd zijn met:
 - i. SM met MDS (SM-MDS) die behandeld moeten worden.
 - ii. Patiënten die onmiddellijk behandeld moeten worden voor AHN.
 - c) Patiënten met leukemie, met uitzondering van MCL en CEL, die progressie hebben vertoond na behandeling met imatinib.
 - d) Patiënten met eosinofiele myeloproliferatieve neoplasma*s:
 - i. Het ontbreken van een mutatie die een bekend doelwit is van DCC-2618. Dit omvat, maar is niet beperkt tot fusies/mutaties van fibroblast groeifactor receptor 1 (FGFR1), Janus kinase 2 (JAK2) en ABL-MLV-oncogen (Abelson murine leukemia viral oncogene).
3. Eerder of gelijktijdig optredende maligniteit waarvan de natuurlijke historie of behandeling het vermogen heeft om te interfereren met de veiligheids- of effectiviteitsbeoordeling van DCC-2618. Patiënten die een adjuvante kankerbehandeling krijgen, zijn niet geschikt als deze medicatie mogelijk actief is tegen GIST of door het protocol wordt uitgesloten.
4. Behandeling met anti-kankertherapie, met inbegrip van experimentele therapie, binnen 2 weken vóór de toediening van het onderzoeksmiddel, met uitzondering van hydroxy-ureum dat is toegestaan voor het beheersen van het aantal witte bloedcellen. Voor eerdere therapieën met een halfwaardetijd langer dan 3 dagen moet het interval ten minste 28 dagen zijn vóór de eerste toediening van het onderzoeksmiddel.
5. Een hartziekte van NYHA (New York Heart Association) -klasse III of IV, actieve ischemie of een andere ongecontroleerde hartaandoening zoals angina pectoris, klinisch significante hartaritmie waarvoor behandeling vereist is, ongecontroleerde hypertensie of congestief hartfalen.
6. Arteriële trombotische of embolische voorvallen zoals cerebrovasculair accident (met inbegrip van ischemic attacks) of hemoptysis binnen 6 maanden vóór de eerste toediening van het onderzoeksmiddel.
7. Veneuze trombotische voorvallen (bijv. diep-veneuze trombose) of pulmonale arteriële voorvallen (bijv. longembolie) binnen de 3 maanden vóór de eerste toediening van het onderzoeksmiddel. Patiënten met veneuze trombotische voorvallen ≥ 3 maanden vóór de eerste toediening van het onderzoeksmiddel, op een stabiele anticoagulatietherapie komen in aanmerking.
8. Baselineverlenging van het voor hartslag gecorrigeerde QT-interval gebaseerd op het herhaaldelijk laten zien van QTcF >450 ms bij mannen of >470 ms bij vrouwen of een voorgeschiedenis van het lange QT syndroom.
9. LVEF $<50\%$ of lager dan de ingestelde ondergrens van de normaalwaarde (welke

hoger is).

10. Grote operatieve ingreep binnen 4 weken vóór de eerste toediening van het onderzoeksmiddel; na grote operatieve ingrepen >4 weken vóór de eerste toediening van het onderzoeksmiddel moeten alle operatiewonden genezen zijn en vrij zijn van infectie of dehiscentie.

11. Alle andere klinische significante comorbiditeiten, zoals ongecontroleerde longziekte, actieve infectie of een andere aandoening die naar het oordeel van de arts-onderzoeker naleving van het protocol in de weg zou kunnen staan, de interpretatie van de onderzoeksresultaten zou kunnen belemmeren of de patiënt vatbaar zou kunnen maken voor veiligheidsrisico's.

12. Malabsorptie-syndroom of andere ziekten die de orale opname zouden kunnen belemmeren.

13. Bekende infectie met humaan immunodeficiëntievirus of hepatitis-C-virus alleen als de patiënt medicatie gebruikt die beschreven wordt in paragraaf 5.8.2.2, actieve infectie met hepatitis B of actieve infectie met hepatitis C.

14. Vrouwelijke patiënt die zwanger is of borstvoeding geeft.

15. Bekende allergie of overgevoeligheid voor een bestanddeel van het onderzoeksmiddel. Patiënten met een voorgeschiedenis van syndroom van Stevens-Johnson bij een eerdere TKI worden uitgesloten.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Beëindigd

(Verwachte) startdatum: 07-05-2018

Aantal proefpersonen: 9

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: DCC-2618

Generieke naam: DCC-2618

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 24-07-2017

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 31-01-2018

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 03-05-2018

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 25-10-2018

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 20-02-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 06-05-2019
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 27-05-2019
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 01-07-2019
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 15-07-2019
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 26-08-2019
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 25-09-2019
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 03-03-2020
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 01-12-2020
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 28-12-2020
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 26-03-2021
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 10-06-2021
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 27-09-2021
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 28-12-2021
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 18-01-2022
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

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	EUCTR2016-001324-60-NL
CCMO	NL61963.058.17

Resultaten

Einddatum onderzoek: 15-03-2022
Datum resultaten gemeld: 29-04-2023
Totaal aantal deelnemers: 3

Datum eerste publicatie onderzoek

18-04-2023