

Een fase 1-onderzoek van oraal Debio 0123 in combinatie met carboplatine bij patiënten met gevorderde solide tumoren

Gepubliceerd: 20-12-2018 Laatste bijgewerkt: 25-09-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-510984-52-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Primaire doelstelling: - Dosisescalatiedeel: Vaststellen van de aanbevolen fase 2-dosis (recommended phase 2 dose; RP2D) voor...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Diverse en niet plaatsgespecif. neoplasmata, maligne en niet-gespecif.
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON56391

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Fase I dose-finding studie met Debio 0123 in combinatie met carboplatin

Aandoening

- Diverse en niet plaatsgespecif. neoplasmata, maligne en niet-gespecif.

Synoniemen aandoening

Gevorderde maligniteit / Kanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Debiopharm

Overige ondersteuning: Debiopharm International SA;industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Debio 0123, Gevorderde solide tumor

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Dosisescalatiedeel: RP2D van Debio 0123 bij toediening in combinatie met carboplatine.

Uitbreidingsdeel: Veiligheid en verdraagbaarheid: Incidentie van behandelings-emergente SAE's, incidentie en ernst van TEAE's en laboratoriumafwijkingen geclassificeerd volgens de criteria van NCI-CTCAE versie 5.0, incidentie van stopzetting van de behandeling en wijzigingen in de behandeling vanwege AE's en laboratoriumafwijkingen, verandering in vitale functies, ECG en ECOG PS. Voorlopige anti-tumoractiviteit: Tumorrespons volgens RECIST versie 1.1: ORR.

Secundaire uitkomstmaten

Dosisescalatiedeel:

- Optreden van DLT's
- Incidentie van ernstige ongewenste voorvallen (serious adverse events; SAE's) die zich tijdens de behandeling voordoen
- Incidentie en ernst van ongewenste voorvallen die zich tijdens de behandeling voordoen (treatment-emergent adverse events; TEAE's) en laboratoriumafwijkingen, waarbij de graad bepaald wordt aan de hand van de NCI-CTCAE-criteria (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for

Adverse Events) versie 5.0

- Incidentie van gevallen van staken van de behandeling en aanpassing van de behandeling vanwege ongewenste voorvallen en laboratoriumafwijkingen
- Verandering in vitale functies, ecg en score op de performancestatus van de Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)
- Voor Arm A, Farmacokinetische parameters van Debio 0123 als monotherapie in plasma en urine na een enkele dosis op dag -3 van de cyclus en na 3 dagen met eenmaal daagse toediening (dus na de ochtend dosis op dag 3 van cyclus 1).
- Voor Arm A, Farmacokinetische parameters van de combinatie van Debio 0123 met carboplatine na toediening van de ochtend dosering van Debio0123 in cyclus 2 en dag 1.
- Voor Arm B, PK parameters van Debio0123 en zijn metaboliet in Cyclus 1 dag 1 en Cyclus 1 dag 10, n.l. na de eerste en laatste dosering van de eerste cyclus.
- Voor Arm B, PK parameters van carboplatin (concentratie vrij plasma platinum en andere PK parameters indien gewenst) op Cyclus 1 dag 1
- Voor Arm B, PK parameters voor Debio0123 en metaboliet op dag 10 van Cyclus 2 (status na maaltijd) en Cyclus 3 (Hoge pH maag met Lansoprazol), vergeleken met PK parameters op dag 10 van Cyclus 1 (nuchter en normale pH van de maag)
- Verband tussen de plasmaconcentratie van Debio 0123 (en de metaboliet daarvan) en veranderingen in het QTcF-interval
- Tumorrespons volgens RECIST-criteria (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) versie 1.1: beste algehele respons (best overall response; BOR), algehele respons ratio, overall response rate (ORR) beheersingspercentage van de ziekte, beste verandering in tumorgrootte

- Mediane progressievrije overleving (progression-free survival; PFS), PFS na 1 en 2 jaar en OS.

Uitbreidingsdeel:

- BOR, ziektecontrolesnelheid volgens RECIST versie 1.1 en beste verandering in tumorgrootte
- Duur van respons (DOR), tijd tot progressie (TTP)
- Mediaan PFS
- PK-parameters van Debio 0123 (en van zijn metaboliet) (inclusief, maar niet beperkt tot, Ctrough en AUC0-t, indien van toepassing) gedurende de eerste 2 cycli.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Momenteel zijn er beperkte aankomende klinische data beschikbaar voor Debio 0123. De opzet van het onderzoek is gebaseerd op de uitgebreide niet-klinische onderzoeken in vitro en in vivo die hieronder worden samengevat. Raadpleeg voor een uitgebreide presentatie van alle beschikbare gegevens de onderzoekersbrochure voor Debio 0123.

1. Farmacologie

Debio 0123 is een krachtige en zeer selectieve remmer van WEE1 waarvan is aangetoond dat hij in cellijnen zorgt voor een verminderde fosforylering van CDK1, waarop WEE1 aangrijpt, en zorgt voor stimulering van de mitose en een toename van DNA-schade.

In vivo is aangetoond dat Debio 0123 een dosisafhankelijke antitumoractiviteit vertoont als enkelvoudig middel dat goed werd verdragen. In een xenograftmodel van longkanker resulteerde behandeling met 30 mg/kg Debio 0123 in tumorregressie. In een longmodel waarin noch Debio 0123 noch carboplatine als enkelvoudige middelen leidden tot een afname van de tumorgroei, zorgde de combinatie van beide middelen voor een sterke reductie van de tumorgroei. Dit is bevestigd in in vivo longkanker model waarin toediening van noch Debio 0123 noch carboplatine als enkelvoudige middelen leidden tot een afname van de

tumorgroei, zorgde de combinatie van beide middelen voor een sterke reductie van de tumorgroei en was goed verdragen, in verschillende toedieningsschema's. Deze gegevens ondersteunden de verdere klinische ontwikkeling van Debio 0123 in combinatie met carboplatine.

2. Niet-klinische farmacokinetiek en metabolisme

Debio 0123 is een geneesmiddel met een hoge permeabiliteit, en gegevens uit in vitro-onderzoek suggereren dat er bij het intestinale transport van het middel geen noemenswaardige betrokkenheid is van effluxtransporters zoals P-gp (ABCB1), BCRP (ABCG2) of MRP2 (ABCC2). In dieren (muizen, ratten, apen) werd na orale toediening van Debio 0123 (orale biologische beschikbaarheid 66-100%) een aanzienlijke systemische blootstelling geconstateerd, en op grond van niet-klinische farmacokinetische eigenschappen (halfwaardetijd van 4,5-7,5 uur bij de drie soorten, als gevolg van een middelhoge klaring en een hoog verdelingsvolume) Dit ondersteunt het feit om te beginnen met een doseringsschema van eenmaal daagse (QD)toediening. Bij ratten waren geen effecten te zien van geslacht of van voeding. Debio 0123 vertoont matige binding aan plasma-eiwitten (92% bij mensen). In muizen werd een goede weefseldistributie in weefsels en in de tumor bevestigd (verhouding tumor:plasma 9,2), met aanzienlijke hersenpenetratie (verhouding hersenen:plasma 0,7-1,3).

Uit urineanalyses tijdens de farmacokinetische onderzoeken bij dieren bleek dat de renale excretie marginaal is (<1% van de dosis wordt in urine uitgescheiden als onveranderd Debio 0123) en uit gegevens in vitro komt naar voren dat de metabolisatie van Debio 0123 voornamelijk in de lever en de darmen plaatsvindt door CYP3A4. Op basis van de metabolisatieonderzoeken in vitro en in vivo is geconstateerd dat N32-desmethyl-Debio 0123 de belangrijkste metaboliet bij dieren was (AUC ten opzichte van de oorspronkelijke verbinding: 7,5-23,6% bij muizen; 3,2-16,7% bij ratten; 44,3-54,1% bij apen); deze verbinding heeft in vitro een remmende werking op WEE1 die vergelijkbaar is met die van het oorspronkelijke geneesmiddel, hoewel de celpermeabiliteit lager is. Hoewel de in vitro metabolietprofielen bij de verschillende diersoorten suggereren dat deze metaboliet slechts in kleinere mate bij mensen zal worden gevormd, zal in het first-in-human-onderzoek de farmacokinetiek van deze metaboliet wel worden onderzocht.

Op basis van in vitro-onderzoeken ter evaluatie van het risico op geneesmiddelinteracties is gebleken dat er een aanzienlijke kans is dat Debio 0123 een aanzienlijk remmende werking heeft op CYP2C19 en CYP3A4 (en, hoewel in mindere mate, CYP2C8), en tevens op transporteiwitten P-gp (ABCB1), BCRP (ABCG2), OCT1, OCT2, MATE1 en MATE2-K. Ook zijn er tekenen gezien die wijzen op inductie van CYP3A4. Verder onderzoek is nodig om de betekenis in vivo hiervan te beoordelen, en deze zal tevens afhankelijk zijn van de toegediende dosis en de werkelijke blootstelling die bij mensen wordt verkregen. Desalniettemin vormen deze gegevens wel de basis van de aanbevelingen betreffende het gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen in dit first-in-human-onderzoek. Farmacokinetische interactie van Debio 0123 op carboplatine werd overigens niet

verwacht, aangezien de kinetiek van carboplatine PK niet afhankelijk is van het levermetabolisme of van actieve renale excretie.

3. Niet-klinische veiligheid

Een niet-klinisch veiligheidsprogramma is uitgevoerd, bestaande uit bepaling van de toxiciteit na toediening van herhaalde doses gedurende 7, 14 en/of 28 dagen, bij twee relevante diersoorten, ratten en apen, met een herstelfase en onder andere een beoordeling van de blootstelling aan Debio 0123 en zijn belangrijkste metaboliet.

Bij de ratten werd herhaalde toediening van 50 mg/kg/dag niet verdragen gedurende 14 dagen bij de maximale verdragen dosis (maximum tolerated dose; MTD) en goed verdragen bij 30 mg/kg/dag gedurende 28 dagen in het Good Laboratory Practice (GLP)-onderzoek. Resultaten van klinisch-chemisch onderzoek duiden op regeneratieve anemie (verminderde aanmaak van rode bloedcellen en toename van reticulocyten) en effecten op de lever (verhoogde enzymconcentraties). De histopathologische bevindingen in de lever waren beperkt tot een minimale mate van centrilobulaire hypertrofie.

Bijnierschorshypertrofie in combinatie met thymusatrofie werd beschouwd als stressreactie vanwege de toediening. In de longen werd bij beide geslachten infiltratie van ontstekingscellen in de alveoli waargenomen en in de prostaat van mannelijke dieren werd een afname van de secretie gezien, wat in overeenstemming is met een afname van het gewicht van dit orgaan. De toename van het gewicht van de lever, milt en bijnieren werd toegeschreven aan extramedullaire hematopoëse. Bij vrouwelijke dieren was het gewicht van de nieren en het hart ook toegenomen, zonder gecorreleerde histopathologische veranderingen. Er wordt op dit moment nog aanvullend histopathologisch onderzoek verricht bij de groepen die een middelhoge en lage dosis hebben gekregen en bij de dieren na herstel, maar vanwege de beperkte effecten die al zijn geconstateerd bij de dieren die een hoge dosis kregen, ligt de dosis waarbij ernstige toxiciteit optreedt bij 10% van de dieren (STD10) naar men aanneemt waarschijnlijk boven het hoogste dosisniveau van 30 mg/kg/dag dat bij dit GLP-onderzoek van 28 dagen bij ratten is gebruikt.

Bij de apen werd 30 mg/kg/dag niet verdragen tijdens een onderzoek naar de maximale verdragen dosis (MTD-onderzoek) van 14 dagen. De dieren in deze groep werden op dag 12 gedood vanwege de afname van hun lichaamsgewicht. In het GLP-onderzoek waarbij als hoge dosis een niveau van 10 mg/kg/dag werd gebruikt, werd behandeling met Debio 0123 bij alle dosisniveaus goed verdragen. De enige bevindingen waren hematologische en klinisch-chemische bevindingen (regeneratieve anemie en verhoogde concentraties leverenzymen), met een lage ernst en waarbij herstel werd waargenomen. Er zijn geen histopathologische waarnemingen gedaan. Uitsluitend bij mannelijke apen werden vanaf 3 mg/kg/dag lichte toenames gezien in het QTc-interval, maar er was geen verdere toename bij 10 mg/kg/dag, en ook niet na een tweevoudige toename van de C_{max} vanwege ophoping na 14 dagen behandeling. Daarnaast werd een minimale afname van de ademhalingsfrequentie waargenomen bij het telemetrieonderzoek bij apen bij een dosis van 10 mg/kg/dag. Concluderend kan gesteld worden dat de hoogste niet-ernstig toxische dosis (highest non-severely toxic dose; HNSTD) tijdens

dit onderzoek niet bereikt is.

Naast de klassieke niet-klinische veiligheidsbeoordeling van Debio 0123 is ook de cardiale veiligheid uitgebreid onderz

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-510984-52-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Primaire doelstelling:

- Dosisescalatiedeel: Vaststellen van de aanbevolen fase 2-dosis (recommended phase 2 dose; RP2D) voor Debio 0123 bij toediening in combinatie met carboplatine aan proefpersonen met solide tumoren die recidief of progressie vertoonden na eerdere therapie met cisplatine of carboplatine.

- Uitbreidingsdeel:

Karakteriseren van de veiligheid en verdraagbaarheid van Debio 0123 bij toediening in combinatie met carboplatine bij de RP2D bepaald tijdens het dosisescalatiedeel van het onderzoek en evalueren van de voorlopige antitumoractiviteit van Debio 0123 bij toediening in combinatie met carboplatine

Secundaire doelstellingen:

- Dosisescalatiedeel

1. Vaststellen van de dosisbeperkende toxiciteiten (dose-limiting toxicities; DLT's) van Debio 0123 bij toediening in combinatie met carboplatine
2. Karakteriseren van de veiligheid en verdraagbaarheid van Debio 0123 bij toediening als monotherapie (Arm A) en in combinatie met carboplatine (Arm A en Arm B)
3. Vaststellen van het farmacokinetisch profiel van Debio 0123 (en van de metaboliet daarvan, N32-desmethyl-Debio 0123) bijtoediening alleen (Arm A) en in combinatie met carboplatine (Arm A en Arm B)
4. Voor Arm B, het bepalen van het effect van voedig en een hoge pH in de maag (Concomitant medicatie Lansoprazol) op de PK van Debio0123
5. Beoordelen van het verband tussen de plasmaconcentratie van Debio 0123 (en de metaboliet daarvan) en veranderingen in het QTcF-interval gecorrigeerd met de formule van Fridericia (QTcF, relatie C-QTcF)
6. Uitvoeren van een preliminaire beoordeling van de antitumoractiviteit van Debio 0123 bij toediening in combinatie met carboplatine aan proefpersonen met solide tumoren die progressie vertoonden na eerdere therapie met cisplatine of carboplatine

- Uitbreidingsdeel:

1. Beoordelen van aanvullende parameters met betrekking tot de voorlopige antitumoractiviteit van Debio0123 bij toediening in combinatie met carboplatine.
2. Bevestigen van het PK-profiel Debio 0123 (en zijn metaboliet N32-desmethyl-Debio 0123) bij toediening op het RP2D in combinatie met

carboplatine.

Onderzoeksopzet

Multi centrum, Open-label, niet-gerandomiseerd, niet-gecontroleerd onderzoek met dosisescalatiedeel naar Debio 0123 als monotherapie en in combinatie met carboplatine bij proefpersonen met gevorderde solide tumoren waarbij recidief of progressie is opgetreden na eerdere therapie met cisplatine of carboplatine en waarvoor geen standaardbehandeling met bewezen voordeel beschikbaar is. Het dosisescalatiedeel zal worden gevolgd door een uitbreidingsdeel van Debio-0123 in combinatie met carboplatine bij proefpersonen met platinaresistente, terugkerende epitheliale eierstokkanker (EOC), primaire peritoneale kanker of eileiderkanker.

Het dosisescalatiedeel bestaat uit 2 armen die elk een ander regime testen. Arm A omvat Debio 0123 als monotherapie (alleen eerste cyclus) en in combinatie met carboplatine (vanaf cyclus 2 tot het einde van de behandeling [EOT]), en Arm B Debio 0123 in combinatie met carboplatine (vanaf cyclus 1 tot EOT). Het dosisescalatiedeel zal een adaptieve opzet voor dosisescalatie aanhouden met behulp van een gemodificeerde methode voor continue herbeoordeling, Continual Reassessment Method (mCRM).

Het uitbreidingsdeel van het onderzoek zal starten nadat de aanbevolen fase-2-dosis (RP2D) is vastgesteld in het dosisescalatiedeel. De onderzoekspopulatie zal bestaan uit proefpersonen met platinaresistente, recidiverende, histologisch of cytologisch bevestigde hooggradige (sereuze, heldere cel of endometrioïde) EOC, primaire peritoneale kanker of eileiderkanker. De proefpersonen zullen Debio 0123 ontvangen in combinatie met carboplatine vanaf cyclus 1 en de behandeling voortzetten tot EOT.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Debio 0123 is geformuleerd voor orale toediening in capsules van 20 mg, 30 mg, 60 mg, 100 mg, 130 mg en 150 mg (10 mg minitabletten in harde gelatinecapsules) Carboplatin: concentraat voor infusie oplossing.

Inschatting van belasting en risico

Wanneer patiënten aan het onderzoek deelnemen in Arm A, moeten ze naar de onderzoekslocaties komen tijdens de screeningsperiode (op 2 opeenvolgende dagen), cyclus 1 (13 keer), cyclus 2 (6 keer) en cyclus 3 en alle daaropvolgende cycli (ook 6 keer per cyclus) om de onderzoeksbehandelingen te ontvangen (Debio 0123 wordt toegediend op dag 3 van cyclus 1 en vervolgens op dag 1 tot 3 van elke cyclus. De infusie met carboplatine wordt toegediend op dag 1 vanaf cyclus 2 en daaropvolgende cycli). Patiënten in Arm B zullen de onderzoeklocatie moeten bezoeken gedurende de screenings periode en op alle cycli (13 keer, visites op de onderzoekslocatie kunnen gereduceerd worden tot 7

keer), om de studie behandeling te ontvangen (Debio0123 wordt gegeven op dag 1, 2, 3, 8, 9 en 10 van iedere cyclus, carboplatin wordt toegediend op dag 1).

Patiënten die deelnemen aan het uitbreidingsdeel moeten de onderzoekslocaties bezoeken tijdens de screening, daarna tijdens alle cycli (13 keer, bezoek op locatie kan mogelijk worden verminderd) voor het ontvangen van de onderzoeksbehandelingen (Debio 0123 wordt toegediend van D1 tot D3 (en van D8 tot D10 voor sommige patiënten), carboplatine wordt toegediend op D1 of in elke cyclus).

Een bezoek voor beoordeling van de tumor dat wordt uitgevoerd in cyclus 3 en 5 en vervolgens eenmaal per derde cyclus (vanaf C5).

De patiëntbezoeken aan de onderzoekslocatie stellen het medisch personeel in staat om de toestand van de patiënten te controleren (bijv. controle van de hartfunctie, het bepalen van laboratoriumparameters). Daarnaast worden er tijdens deze bezoeken bijkomende biologische monsters afgenomen voor farmacokinetisch, farmacodynamisch, farmacogenetisch en biomarkeronderzoek (monsters voor farmacokinetiek worden tijdens alle cycli afgenomen, voor andere onderzoeken alleen tijdens cyclus 1).

Vanaf cyclus 3 en vervolgens om de 2 cycli worden er bij de patiënten CT-scans of MRI's uitgevoerd op dag 21 ter beoordeling van de tumorrespons op de onderzoeksbehandeling. Voor patiënten in Arm B worden de CT scans of MRI afgenomen bij screening, en EOT visite, op day 21 van Cyclus 3 en 5 en aan het eind van iedere derde cyclus tot 2 jaar na de eerste inname van study medicatie.

Voor patiënten in het uitbreidingsdeel worden CT-scans of MRI's gemaakt bij screening, in cyclus 3 op D21 en in cyclus 5 op D21 en op D21 van elke derde cyclus na cyclus 5 tot 2 jaar na cyclus 1 D1, EOT en werkzaamheid FU, elke 12 weken, indien van toepassing.

Dit is ook het geval op het einde van de behandeling en vervolgens tijdens de follow-up bezoeken (worden om de 3 maanden gepland als de behandeling wordt stopgezet vóór de maximale duur van 2 jaar wegens andere redenen dan ziekteprogressie en totdat de patiënt een andere behandeling tegen kanker krijgt, en dit tot maximaal twee jaar na aanvang van de onderzoeksbehandeling). Bij vrouwelijke patiënten wordt er een zwangerschapstest uitgevoerd tijdens de screening, op dag 4 van cyclus 1 (uitgangssituatie), vervolgens op dag 21 van elke daaropvolgende cyclus en ten slotte op het einde van de behandeling en 30 dagen later.

Daarnaast worden deelnemende patiënten aan de volgende belangrijkste risico's blootgesteld:

1. in verband met de opname van Debio 0123: verlenging van het QT interval, anemie en verhoogde leverenzymen, gereduceerd aantal rode bloedcellen (dat vermoeidheid en kortademigheid kan veroorzaken), reductie in aantal bloedplaatjes, dat risico op blauwe plekken en bloedingen kan verhogen (thrombocytopenie), verhoging van een type leverenzym genaamd Alanine aminotransferase en vermoeidheid
2. in verband met de opname van carboplatine: hematologische toxiciteit

(leukopenie, neutropenie, trombocytopenie en anemie), myelosuppressie, lever- en/of nierinsufficiëntie, allergische reacties, neurotoxiciteit, ototoxiciteit en tumorlyssyndroom.

3. in verband met de combinatie van Debio 0123 en carboplatine, zelfs als er geen verhoogd risico op bijwerkingen wordt verwacht wanneer beide behandelingen gecombineerd worden. Omdat dit echter nog niet bewezen is bij de mens kan dit niet worden uitgesloten. Daarom worden er speciale voorzorgen genomen wanneer Debio 0123 en carboplatine in combinatie worden toegediend, om op de aanwezigheid van de volgende bijwerkingen te controleren: cardiotoxiciteiten, hematologische en gastro-intestinale toxiciteiten.

4. risico's geassocieerd met lansoprazol zijn gespecificeerd in de product bijsluiter.

5. in verband met de onderzoeksprocedures:

a. Venapunctie kan leiden tot lokale zwelling, pijn, roodheid, blauwe plekken en in zeldzame gevallen infectie.

b. Het gebruik van contrastmiddelen voor echocardiografieën, CT-scans en MRI's kan allergische of cardiopulmonaire reacties veroorzaken.

c. Blootstelling aan hogere stralingsniveaus in vergelijking met de natuurlijke omgeving bij het ondergaan van CT-scans, met echter een klein risico op schadelijke effecten.

d. Huidpuns- of tumorbiopsieën: invasieve ingrepen kunnen leiden tot pijn, bloeding, infectie, schade aan omliggende weefsels of zenuwen, reactie op lokaal anestheticum, irritatie en zwelling op de verrichtingsplaats, blauwe plekken, littekenvorming, verplaatsing van kankercellen naar onaangetaste gebieden (zeer zelden).

Op basis van de preklinische resultaten, de ontwikkeling van een vergelijkbaar middel en de medische behoefte van deze patiënten beoordelen we het mogelijke voordeel als volgt:

Debio 0123 vertoonde een sterke antitumoractiviteit als enkelvoudig middel en vertoonde veelbelovende synergetische effecten in combinatie met een middel dat DNA-schade veroorzaakt, zoals carboplatine. Bovendien ondersteunen het werkingsmechanisme van Debio 0123 in de celcyclus en de voorlopige klinische resultaten met een vergelijkbaar molecuul (de WEE1-remmer AZD1775) de aannemelijkheid dat patiënten baat kunnen hebben bij de combinatiebehandeling met Debio 0123 en carboplatine, vooral omdat er geen standaardtherapie met bewezen voordeel voorhanden is.

Vanwege de dringende medische behoefte bij deze recidiverende, solide tumoren bestaat de strategie van dit first-in-human-onderzoek erin om een gepast evenwicht te creëren tussen de mogelijke risico's en het mogelijke voordeel van Debio 0123. Hoewel niet is bewezen dat het experimenteel geneesmiddel een voordeel zal opleveren voor de patiënten, is het in hun belang om hen een geneesmiddel te verstrekken dat zou kunnen bijdragen aan een verbetering van hun levensverwachting.

Contactpersonen

Publiek

Debiopharm

Forum "Après-demain", Chemin Messidor 5-7
Lausanne 1006
CH

Wetenschappelijk

Debiopharm

Forum "Après-demain", Chemin Messidor 5-7
Lausanne 1006
CH

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)

Dosisescalatiedeel:

1. Histologisch of cytologisch bevestigd lokaal gevorderde of gemetastaseerde solide en niet-bloedende tumoren die zijn teruggekeerd na standaard therapie, niet gereageerd hebben op standaardtherapie of voor welke standaardtherapie met bewezen voordelen niet beschikbaar is.
2. Daarnaast, alleen voor Arm B: proefpersoon moet bereid zijn te voldoen aan de vereisten voor de onderzoeken naar het effect van voeding en een hoge pH in de maag (Lansoprazol) en geen contra-indicaties hebben voor deze vereisten

Uitbreidingsdeel:

1. Platinaresistente, recidiverende, histologisch of cytologisch bevestigde hooggradige (ernstige, clear cell- of endometrioïde) EOC, primaire peritoneale kanker of eileiderkanker.
2. Meetbare ziekte volgens RECIST versie 1.1.
3. Gedocumenteerde progressieve of recidiverende ziekte volgens RECIST versie 1.1 sinds de laatste antikankertherapie en voorafgaand aan deelname aan het onderzoek.

Patiënten met CA-125-progressie in afwezigheid van meetbare ziekte komen NIET in aanmerking.

Zowel dosisescalatie als uitbreiding:

1. In staat zijn en bereid om tumorbiopsie te ondergaan tenzij gearchiveerd tumormonster beschikbaar is.
 2. Eerdere platina-gebaseerde chemotherapie (carboplatine of cisplatine).
 3. Levensverwachting van minimaal 3 maanden in het beste oordeel van de Onderzoeker.
 4. voldoende beenmerg, lever biochemie, nierfunctie en voldoende stollingsstatus
 5. Vrouwelijke proefpersonen die zwanger kunnen worden, moeten een negatief serum zwangerschapstest hebben bij screening en bereid zijn om zeer effectieve anticonceptiemethoden te gebruiken vanaf het moment van de start van het onderzoek tot 6 maanden na de laatste dag van de behandeling:
- Mannelijke proefpersonen moeten ermee akkoord gaan om een condoom te gebruiken vanaf de start van het onderzoek tot 6 maanden na de laatste dag van de behandeling. De vrouwelijke partner van de proefpersoon moet zeer effectieve anticonceptiemethoden gebruiken, waaronder mogelijk orale contraceptiva of een van de hierboven beschreven methoden, tijdens deze periode

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Geschiedenis van andere maligniteiten die een actieve behandeling in de laatste 6 maanden hadden.
2. Hersentumoren en / of hersenmetastasen, tenzij ze asymptomatisch zijn, stabiel op recente beeldvorming (niet ouder dan 30 dagen vanaf de inclusiedatum) en geen actieve behandeling nodig hebben gehad in de afgelopen 3 maanden.
3. Geschiedenis van hartinfarct of beroerte binnen 6 maanden, congestief hartfalen groter dan New York Heart Association (NYHA) klasse II, onstabiele angina pectoris, onverklaarde teruggekeerde syncope, cardiaal aritmie waarvoor behandeling nodig is of een familiegeschiedenis van plotseling

overlijden door

hartgerelateerde oorzaken voor het 50e levensjaar of het ervaren van enige vorm van cardiotoxiciteit na eerdere chemotherapie.

4. Linker Ventrikel Ejectie Fractie (Left ventricular ejection fraction-LVEF) onder de normaal waarde ($< 55\%$)

5. Baseline Fridericia's gecorrigeerde QT (QTcF) -interval groter dan 470 ms (vrouw) of groter dan 450 ms (man), geschiedenis van aangeboren lang QT-syndroom, aanwezigheid in het screening-ECG van een geleidingsafwijking die naar oordeel van de onderzoeker een veilige deelname aan dit onderzoek zou uitsluiten.

6. Gelijktijdig gebruik van een geneesmiddel met een bekend risico op QTc. Als een dergelijk geneesmiddel door de proefpersoon is gebruikt, moet er een wash-out-periode van ten minste 5 halfwaardetijden van het geneesmiddel plaatsvinden vóór de eerste toediening van de onderzoeksbehandeling.

7. Gelijktijdig gebruik van een geneesmiddel of kruidenproduct dat een remmer of inducer van CYP3A4 is, of gelijktijdig gebruik van een of meer geneesmiddelen op de lijst van verboden geneesmiddelen (raadpleeg 6.5.3). Als een dergelijk geneesmiddel door de proefpersoon is gebruikt, moet een wash-out-periode van ten minste 5 halfwaardetijden van het geneesmiddel plaatsvinden vóór de eerste toediening van de onderzoeksbehandeling. Voor onomkeerbare CYP-remmers en CYP-inductoren moet een wash-out-periode van 4 weken worden toegepast

8. Bekende infectie die het systemische gebruik van bijvoorbeeld een antibioticum of antiviraal middel behoeft

9. Zwangere of borstvoeding gevende vrouw met positief zwangerschapstestresultaat

10. Chemotherapie, monoklonale antilichamen / biologische geneesmiddelen of radiotherapie met curatieve intentie of corona virus ziekte-19 (COVID-19) vaccinatie binnen 28 dagen voor start studie behandeling. De behandeling kan eerder beginnen als de toxiciteit van eerdere behandeling(en) verminderd is tot graad 1 en de onderzoeker vindt dat de behandeling niet kan wachten.

Palliatieve straling voor pijnverlichting is toegestaan tot één week voorafgaand aan de start van de onderzoeksbehandeling

11. Niet hersteld van AE's ($>$ graad 1) of toxiciteiten als gevolg van eerdere behandelingen

12. Overgevoeligheid voor carboplatine of voor één van de hulpstoffen

13. Proefpersonen die worden blootgesteld aan hoge ultraviolette (UV) straling, bijvoorbeeld beroepsmatige blootstelling aan zonlicht of zonnebaden

14. Immunisatie met levende of levend verzwakte vaccins binnen 28 dagen voor studie inclusie of geplande injectie met een levend of levend verzwakt vaccin

15. Alleen voor dosisescalatie Arm B, hypersensitiviteit voor Lansoprazol of een van de bestanddelen

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blindering: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestart

(Verwachte) startdatum: 25-07-2019

Aantal proefpersonen: 81

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Registratie: Geen registratie

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: Carboplatin

Generieke naam: Carboplatin

Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 20-12-2018

Soort: Eerste indiening

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

metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 13-05-2019

Soort: Eerste indiening

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: 16-07-2019

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: 26-11-2019

Soort: Amendement

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

metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 07-01-2020

Soort: Amendement

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

metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 20-01-2020

Soort: Amendement

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

metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 13-05-2020

Soort: Amendement

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

metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 08-07-2020

Soort: Amendement

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

metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 06-11-2020

Soort: Amendement

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

metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 21-01-2021

Soort: Amendement

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

metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 02-03-2021

Soort: Amendement

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

metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 14-06-2021

Soort: Amendement

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

metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 01-11-2021

Soort: Amendement

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

metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 07-12-2021

Soort: Amendement

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

metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 12-12-2021

Soort: Amendement

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

metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 07-04-2022

Soort: Amendement

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

metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 14-05-2022

Soort: Amendement

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

metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 21-07-2023

Soort: Amendement

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

metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 27-09-2023

Soort: Amendement

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

metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 28-09-2023

Soort: Amendement

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

metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 01-12-2023

Soort: Amendement

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

metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 07-12-2023

Soort: Amendement

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

metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 05-01-2024

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
Ander register	2018-003659-39
CTIS	CTIS2024-510984-52-00
EudraCT	EUCTR2018-003659-39-NL
CCMO	NL68044.058.18