

Een fase 1, open-label, niet gerandomiseerd, dosis- escalatie studie, waarbij de verdraagzaamheid, farmacokinetiek en farmacodynamiek van TAS-119 bepaald wordt in patienten met advanced solide tumoren.

Gepubliceerd: 13-06-2014 Laatste bijgewerkt: 21-04-2024

Vaststellen de maximale verdraagbare dosering (MTD) en de aanbevolen Fase II dosis (RP2D) van TAS-119.

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

Samenvatting

ID

NL-OMON47320

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

TO-TAS-119-102

Aandoening

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

Synoniemen aandoening

oncologie, solide tumoren

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Taiho Oncology Inc.

Overige ondersteuning: Taiho Oncology Inc.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Dosisescalatie, Fase 1, Oncologie, Selectieve Aurora-A kinase remmer

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Bepaling van de maximale verdraagbare dosering (MTD) en de aanbevolen dosering (RP2D, 200 mg BID) van TAS-119.

Secundaire uitkomstmaten

Veiligheid:

* Evaluatie van de haalbaarheid en verdraagbaarheid van TAS-119 in de behandeling van gevorderde solide tumoren;

Effectiviteits resultaat (radiologische beoordeling van solide tumoren zal tijdens de studie periode uitgevoerd worden en geanalyseerd worden met behulp van Respons Evaluatie Criteria in Solide Tumoren (RECIST))

* Evaluatie van de voorlopige anti-tumor activiteit van de RP2D van TAS-119 in de behandeling van solide tumoren;

PK criteria:

* Bepalen van de farmacokinetische eigenschappen van TAS-119;

Verkenkend onderzoek:

- * Bepalen Fosfo-HH3 (Ser10) en mRNA expressie van BORA, SGOL2, KIF20A en DEPDC-1 als potentiële farmacodynamische biomarkers voor TAS-119;
- * Onderzoek naar het N-myc oncogen en bèta catenine mutatie als voorspellende biomarker voor TAS-119;
- * Onderzoek naar de relatie tussen genetisch polymorfisme van SLC01B1 en farmacokinetiek van TAS-119;
- * Optioneel: onderzoek naar de aanwezigheid of afwezigheid van circulerende tumorcellen in het perifere bloed als biomarker om het effect van TAS-119 te meten (voor behandeling, tijdens behandeling en tijdens progressieve ziekte).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

TAS-119 behoort tot de farmacologische klasse Aurora A kinase remmers. Aurora A kinase (AurA) is een belangrijke regulator van mitotische celdelingen, en wordt geassocieerd met het *checkpoint vorming van het spoelfiguur* en de regulering van de overgang van G2 naar M fase¹. AurA gen-amplificatie en/of overexpressie zijn in verschillende tumortypen gerapporteerd. Over- expressie van het AurA gen wordt ook geassocieerd met slechte ziekte progressie en overleving in verschillende soorten kanker. TAS-119 is een nieuwe, selectieve en oral actieve moleculaire remmer van AurA. TAS-119 toonde anti-tumorwerking in preklinische modellen, toegediend als monotherapie en in combinatie met taxanen.

Indicatiegebied dat wordt onderzocht:

Het grootste deel van gevorderde (niet verwijderbare en/of metastaserende) tumoren blijken niet te genezen en worden uiteindelijk resistent voor de therapieën die momenteel beschikbaar zijn, inclusief taxanen. Er is daarom een substantiële, niet vervulde medische behoefte aan nieuwe therapieën tegen gevorderde tumoren.

Bij monotherapie hebben genafwijkingen in zowel myc amplificatie als in beta catenin mutatie de potentie om als genomische marker voor drug-gevoeligheid m.b.t. TAS-119 te dienen. In het bijzonder, gen amplificaties in myc zijn beschreven in verschillende kankersoorten, zoals prostaatkanker, borstkanker, kleincellig longcarcinoom, ovariumkanker en neuroblastoma's. Myc genafwijkingen en beta catenin mutaties zijn echter niet de enige markers die een gevoeligheid

voor TAS-119 behandeling bepalen. Er zijn meerdere borstkanker cellijnen hoog gevoelig voor TAS-119 die geen myc noch beta catenin afwijking hebben. Ook toonde een test met 240 kankercellen, cellijnen die verkregen zijn uit kleincellig longcarcinoom de hoogste gevoeligheid voor TAS-119 (gebaseerd op een gemiddelde concentratie die 50% remming vertoonde) vergeleken met cellen die verkregen werden van andere organen/indicaties.

Doel van het onderzoek

Vaststellen de maximale verdraagbare dosering (MTD) en de aanbevolen Fase II dosis (RP2D) van TAS-119.

Onderzoeksopzet

Dit is een Fase I, open-label, niet gerandomiseerde, dosisescalatiestudie van TAS-119, waarbij de veiligheid, verdraagbaarheid, PK, farmacogenomische data, farmacodynamica en vroegtijdige anti-tumorwerking in patiënten met gevorderde en inoperabele solide tumoren getest worden. De studie bestaat uit twee opeenvolgende fases:

A) Dosis Escalatie Fase uitgevoerd in ongeveer 5 doseringsstappen (3 tot 12 patiënten per doseringsniveau) om de MTD te bepalen wanneer TAS-119, 2x per dag oraal wordt toegediend in een 28-daagse behandelcyclus. Daarnaast wordt de RP2D (200 mg BID) geëvalueerd in 4- weekse continu doseringschema.

B) Expansie Fase waarbij ongeveer 40 patiënten worden geïncludeerd om veiligheid en voorlopig effect bij de RP2D. Ongeveer 80 (20 patiënten x 4 indicaties) extra patiënten zullen worden geïncludeerd in een uitbreiding van de expansiefase om de effectiviteit van RP2D verder te verkennen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

TAS-119 Dosisescalatie: TAS-119 zal tweemaal daags per os worden gegeven, zonder voedselinname (tenminste 1 uur voor of 2 uur na het ontbijt en avondeten) op dagen 1-4, dagen 8-11 en dagen 15-18 van elke kuur. Een kuur duurt 28 dagen in totaal. Geplande doseringen (totale dosis per dag) in de monotherapie zijn 140mg, 300mg, 400mg, 500mg en 600mg. Er zijn 3 evalueerbare patiënten nodig per dosislevel om een dosislevel te kunnen beoordelen. De tweede en derde patiënt in elk dosislevel zullen geïncludeerd worden tenminste 7 dagen nadat de eerste patiënt begonnen is met inname van TAS-119. Verhoging van het dosis level kan alleen gebeuren als het huidige dosislevel verdraagbaar blijkt te zijn en beoordeeld is aan de hand van de criteria die in het protocol zijn beschreven. Elk dosislevel zal nieuwe patiënten includeren. Patiënten zullen binnen hun toegewezen dosislevel blijven. Wisseling tussen dosislevels is niet toegestaan. De definitie van de maximale verdraagbare dosering (MTD) is de hoogste dosering waarin <33% van de patiënten in het dosislevel een dosis limiterende toxiciteit ervaren (DLT) tijdens kuur 1. In de MTD dosisgroep zullen tenminste 6 patiënten behandeld worden. De RP2D (200 mg tweemaal daags) zal gebruikt worden voor de expansie fase. De RP2D is gedefinieerd als een dosis

gelijk aan of kleiner dan de MTD, gebaseerd op de evaluatie van alle beschikbare informatie (zoals bijv. Verdraagzaamheid in kuren na Kuur 1, PK en farmacodynamische karakteristieken, of andere safety informatie) bij de start van de Expansie Fase. Daarnaast, zal RP2D (200 mg tweemaal daags) worden geëvalueerd in een extra cohort van 6-12 patiënten (4-weken continu doseringscohort) in de Dosering Escalatie Fase. Deze patiënten zullen 4 weken continue behandeld worden met TAS-119 (dagen 1-4, dagen 8-11, dagen 15-18 en dagen 22-25) voor 28 dagen om de veiligheid en verdraagbaarheid van TAS-119 te beoordelen. TAS-119 Expansie Fase: De RP2D is vastgesteld op 200 mg tweemaal daags. Daarom wordt de Expansie Fase gestart met deze dosis. In de Expansie Fase zal TAS-119 worden toegediend in dezelfde 28-daagse kuur als in de Dosis Escalatie fase (dagen 1-4, dagen 8-11 en dagen 15-18). Indien de 4-weken continu kuur (dagen 1-4, dagen 8-11, dagen 15-18 en dagen 22-25) een aanvaardbaar veiligheidsprofiel aantoonst in de Dosis Escalatie Fase, zal dit doseringsschema gebruikt worden in Expansie Fase van het onderzoek. De eerste 10 geïncludeerde patiënten (van elke indicatie) in de Expansie Fase, zullen worden gecontroleerd op werkzaamheid en veiligheid. Een extra 20 patiënten (voor die specifieke sub-groep van patiënten) zal worden geïncludeerd in de verlenging van de Expansie Fase om de werkzaamheid van TAS-119 verder te verkennen. Indien de 4-weken continu kuren (dagen 1-4, dagen 8-11, dagen 15-18 en dagen 22-25) in de Expansie Fase een aanvaardbaar veiligheidsprofiel blijft geven, zullen patiënten 4-weken continu kuren dosering krijgen.

Inschatting van belasting en risico

Monotherapie toxicologie studies uitgevoerd in ratten en honden, tonen toxiciteiten die als acceptabel worden beschouwd en gelijkwaardig zijn aan andere anti-kanker behandelingen en lijken grotendeels reversibel te zijn. De eerste dosis in mensen is bepaald n.a.v. het resultaat in ratten. Dit toonde dat de STD10 63mg/kg tweemaal daags was, en levert een behoudender dosismodel voor toediening bij de mens op dan de HNSTD die in honden werd gevonden. In het algemeen waren de toxiciteitsprofielen gelijk of verbeterd als er afwisselend gedoseerd werd in plaats van continu. Dit onderbouwt de ratio om een afwisselende dosering toe te passen.

De meest voorkomende bijwerkingen (mogelijk) gerelateerd aan TAS-119 die gezien zijn gedurende preklinische studies zijn neutropenie, trombocytopenie en anemie. Ook gastro-intestinale problemen zoals misselijkheid, braken en diarree zijn bekend.

Tijdens deze studie zijn twee ongewenste voorvallen met betrekking tot oogproblemen, gemeld. Beide patiënten kregen last van wazig zicht na de eerste week behandeling. Eén van de patiënten heeft een overdosering van TAS-119 genomen. Beide patiënten zijn gediagnosticeerd met microcysten in het cornea epitheel. De symptomen verdwenen of verminderden nadat behandeling met TAS-119 is stopgezet. Extra aanvullend oogonderzoek wordt uitgevoerd bij alle huidige en toekomstige patiënten als preventieve veiligheidsmaatregel.

Patiënten die deelnemen zullen gevraagd worden om naar de kliniek te komen voor een screening, en daarna voor dag 1, 4, 8, 15 en 22. Tijdens volgende kuren (totdat ziekte progressie ontstaat) zullen patiënten de kliniek bezoeken op dag

1, 8 en 15. Patiënten die aan Deel 2 deelnemen zullen de kliniek bezoeken voor screening, en daarna voor dag 1, 2, 4, 8 en 15. Tijdens volgende kuren (totdat ziekte progressie ontstaat) zullen patiënten de kliniek bezoeken op dag 1, 8 en 15.

Tijdens deze bezoeken zal bloed afgenomen worden voor klinisch chemische en hematologische bepalingen, en ook voor farmacogenomisch onderzoek. Mogelijke bijwerkingen van deze venapunctie is een infectie, bloeduitstortingen en milde bloedingen. Omdat deze bloedafnames door getraind personeel wordt verricht, is de kans op deze risico's beperkt.

ECGs worden gemaakt en aan het einde van elke 2e kuur zal er een tumorevaluatie plaatsvinden. Tijdens een CT-scan zijn patiënten blootgesteld aan straling. De dosis van deze straling is vergelijkbaar met het totaal van 3 jaar blootstelling aan een natuurlijke straling. Patiënten die deelnemen worden ook gevraagd een tumor biopt en niet-tumor weefsel af te staan. Hieraan gerelateerde risico is een pijnlijke plek ter hoogte van de injectieplaats gedurende een aantal dagen. Afname van niet-tumor weefsel kan leiden tot een pijnlijke plek waar de huid is verwijderd.

Contactpersonen

Publiek

Taiho Oncology Inc.

101 Carnegie Center, suite 101 0
Princeton NJ 08540
US

Wetenschappelijk

Taiho Oncology Inc.

101 Carnegie Center, suite 101 0
Princeton NJ 08540
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)

De patiënt:

1. Is een man of vrouw, van 18 jaar of ouder, die hij/zij vrijwillig de toestemmingsverklaring heeft getekend.
2. Heeft histologisch of cytologisch bevestigd, gevorderde, inoperabele en/of metastaserende solide tumor(en) waarvoor geen geschikte therapie beschikbaar is die mogelijk klinisch voordeel biedt;
3. Heeft een Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status van 0 of 1 op dag1 van kuur 1.
4. Er moet een formalin-fixed, paraffin-embedded (FFPE) tumorbipt beschikbaar zijn, welke op aanvraag aan de Sponsor kan worden overhandigd;
5. In de Expansie fase: patiënten moeten bereid zijn om tumorbipt te laten afnemen voorafgaand aan de behandeling (op of voor Dag 1, cyclus 1) en op Dag 4, cyclus 1 (6 uur +/- 2 uur na dosering), wanneer dat, na oordeel van de onderzoeker, als klinisch veilig en doelmatig wordt beschouwd. Deze vraag is optioneel maar wordt geprefereerd voor patiënten in de Dosis Escalatie;
6. Is bereid om voorafgaand aan de behandeling, niet-tumor surrogaat weefsel af te staan voor farmacodynamiek bepalingen (dit houdt in: afname van een 3mm bipt van huid op de arm of achterkant van de hoofdhuid), wanneer dit, volgens oordeel van de onderzoeker, als klinisch veilig en doelmatig wordt beschouwd;
7. Is in staat om medicatie oraal in te nemen (bijvoorbeeld zonder gebruik voedingssonde);
8. Heeft adequaat orgaan functioneren, vastgesteld aan de hand van de volgende criteria:
 - I) Aspartaat aminotransferase (AST/(serum glutamaat oxaalacetaat transaminase [SGOT]) en alanine aminotransferase (ALT/serum glutamaat pyruvaat transaminase [SGPT]) * 3.0 x bovenste normaalwaarde (ULN).
 - II) totaal serum bilirubine binnen normaalwaarden. Patiënten met Gilbert's syndroom kunnen als geschikt worden beschouwd wanneer bilirubine * 1x ULN, maar de serum bilirubine ratio geconjugeerd/niet geconjugeerd is > 1 of het meeste serum bilirubine is niet geconjugeerd;
 - III) Absolute neutrofielen telling * 1500/mm³ (dit is * 1.5x10⁹/L IU);
 - IV) trombocyten telling * 100.000/mm³ (IU: * 100x10⁹/L). Transfusie van vol bloed, plaatjes of RCBs is niet toegestaan binnen 1 maand voor start van behandeling met onderzoeksproduct.
 - V) Hemoglobine * 9.0 g/dl;
 - VI) totaal serum creatinine * 1.5x ULN;
 - VII) serum albumine * 2.5 g/dl;
9. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten een negatieve zwangerschapstest (in urine of

serum) hebben in de 7 dagen voordat met de onderzoeksmedicatie wordt gestart. Zowel mannen als vrouwen moeten akkoord gaan met het gebruik van effectieve anticonceptie tijdens de studie (voor eerste dosering tot 6 maanden na de laatste dosis) indien er tijdens deze periode kans op zwangerschap bestaat. Vrouwen die deelnemen worden niet als vruchtbaar beschouwd wanneer ze gesteriliseerd zijn, een baarmoeder verwijdering hebben ondergaan of post-menopausaal zijn (dit is minimaal 1 jaar geen menstruatie opgetreden); 10) Is bereid en in staat om zich te houden aan het visiteschema en de studie procedures.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

De patiënt:

1. Is eerder behandeld met TAS-119;
2. Is behandeld geweest met de volgende therapieën (en daarbij behorende tijdslijnen) voor toediening van studiemedicatie:
 - a) Grote operatie binnen 4 weken voor start studie (de littekens moeten volledig zijn geheeld voor toediening van studiemedicatie;
 - b) Radiotherapie over een groot oppervlak binnen 4 weken voor toediening van studiemedicatie of radiotherapie op een beperkt oppervlak binnen 2 weken voor toediening;
 - c) Eerdere cytotoxische chemotherapie voor gevorderde of gemetastaseerde tumoren bestaande uit meer dan 5 verschillende regimes.
 - d) Elke anti-kanker behandeling binnen 3 weken voor toediening van studiemedicatie (mitomycine binnen 5 weken). Patiënten met metastaserende prostaatkanker behandeld met luteïniserend hormoon-'releasing' hormoon (LHRH) kunnen deelnemen aan het onderzoek;
 - e) Behandeling met een ander onderzoeksproduct op het moment van deelname of in de afgelopen 30 dagen
 - f) Transfusies van volbloed, bloedplaatjes of packed rode bloedcellen is niet toegestaan binnen 1 maand voor inclusie in de studie.
3. Is bekend met ernstige ziekte of medisch conditie, waaronder, maar niet beperkt tot:
 - a) bekende hersenmetastasen tenzij de lesies eerder operatief of door middel van radiotherapie zijn behandeld en waarbij deze lesies * 2 maanden stabiel zijn nadat gebruik van steroïden is gestopt;
 - b) bekende leptomenigeale metastasen;
 - c) Bekende acute systemische infecties;
 - d) Myocard infarct, ernstige/instabiele angina, symptomatisch hartfalen (NYHA klasse III of IV in de afgelopen 6 maanden (indien > 6 maanden moet hartfunctie binnen normale waarden vallen [dat is, ejectie fractie * 50%] en de patiënt moet vrij zijn van cardiaal-gerelateerde symptomen);
 - e) chronische misselijkheid, overgeven of diarree dat door de onderzoeker als klinisch significant wordt beschouwd;
 - f) Bekend met humaan immunodeficiëntie virus (HIV) of acquired immunodeficiency syndrome (AIDS)-gerelateerde ziekten, of een voorgeschiedenis met serum positieve hepatitis B of C testen;
 - g) Andere, ernstige, acuut of chronisch, medische of psychiatrische stoornis of labafwijking welke het risico geassocieerd met deelname aan deze studie of toediening van

onderzoeksmedicatie, verhoogd, of kan interfereren met de interpretatie van de studieresultaten, en volgens beoordeling van de onderzoeker, de patiënt ongeschikt maakt voor deelname aan dit onderzoek.

4. is bekend met overgevoeligheid voor TAS-119 of een van de bestanddelen van TAS-119

5. Is zwanger of geeft borstvoeding.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 08-10-2014

Aantal proefpersonen: 40

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: Niet van toepassing

Generieke naam: Niet van toepassing

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 13-06-2014

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum:	11-09-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-04-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-04-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-05-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-06-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-09-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-10-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-01-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

(Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 14-03-2017

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 23-05-2017

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 28-06-2017

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 09-03-2018

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

EudraCT

ID

EUCTR2014-001272-63-NL

Register

CCMO

ID

NL49246.078.14

Resultaten

Datum eerste publicatie onderzoek

01-01-1900

URL result

Type

ext

Naam

ascopubs.org

URL