

Een fase 1/2-onderzoek naar de veiligheid, farmacokinetiek en werkzaamheid van Tinostamustine, een eersteklas fusiemolecuul met alkylerende histondeacetylase-remming (HDACi), bij patiënten met gevorderde solide tumoren

Gepubliceerd: 20-05-2021 Laatste bijgewerkt: 17-01-2025

Het vermogen om afzonderlijke kleine moleculen te fuseren met verschillende soorten farmacologische activiteit heeft opmerkelijke kansen gecreëerd in de ontdekking en ontwikkeling van geneesmiddelen. Bendamustine zelf is een fusiemolecuul van de...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON50797

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Fase * studie met Tinostamustine in pat. met geavanceerde solide tumoren

Aandoening

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

Synoniemen aandoening

Kwaadaardige solide tumor

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Mundipharma

Overige ondersteuning: Mundipharma Research Limited

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Fase 1/2, Solide tumoren, Veiligheid, Werkzaamheid

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Fase 2: evaluatie van toxiciteit en responspercentage in geselecteerde solide tumorcohorten

Bepaling van de duur van het objectieve responspercentage (ORR) [complete respons (CR) plus partiële respons (PR)], plus het percentage patiënten met stabiele ziekte (SD) van ten minste 4 maanden bij een dosis van 80 mg / m², toegediend gedurende 1 uur op dag 1 en 15 van elk 4 weken durende behandelcyclus.

Secundaire uitkomstmaten

Fase 2: evaluatie van toxiciteit en responspercentage in geselecteerde solide tumorcohorten

- Om de veiligheid en verdraagbaarheid van 80 mg / m² tinostamustine, toegediend gedurende 1 uur op dag 1 en 15 van elke behandelcyclus van 4 weken, te evalueren.

- Om de progressievrije overleving (PFS) tijd te bepalen voor patiënten die 80 mg / m² tinostamustine kregen toegediend gedurende 1 uur op dag 1 en 15 van elke behandelcyclus van 4 weken.
- Om de totale overleving (OS) te bepalen voor patiënten die 80 mg / m² tinostamustine kregen toegediend gedurende 1 uur op dag 1 en 15 van elke behandelcyclus van 4 weken.
- Om de duur van de respons te bepalen.
- Vaststellen van de dal-PK-profielen van tinostamustine.

Verkennde doelstelling

- De mate van veranderingen in genexpressie in tumormonsters correleren met antitumoractiviteit.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Aanvankelijk beschouwd als "epigenetische modificatoren" die voornamelijk werken door middel van chromatine-hermodellering door handhaving van histone acetylering, wordt erkend dat histone deacetylase (HDAC) -remmers (HDACi) meerdere cytotoxische werkingen uitoefenen in kankercellen, vaak door acetylering van niet-histone eiwitten. Enkele algemeen erkende mechanismen van HDACi-letaliteit omvatten, naast relaxatie van DNA en de-repressie van gentranscriptie, interferentie in chaperonne van de eiwitfunctie, vorming van vrije radicalen, inductie van deoxyribonucleïnezuur (DNA) -schade, opwaartse

regulatie van endogene remmers van celcyclusprogressie, bijv. p21, en bevordering van apoptose. Deze klasse van middelen is relatief selectief voor getransformeerde cellen, althans in niet-klinische onderzoeken. In de afgelopen jaren zijn aanvullende werkingsmechanismen van deze middelen ontdekt. HDACi-verbindingen interfereren bijvoorbeeld met meerdere DNA-herstelprocessen en verstoren de controlepunten van de celcyclus, die cruciaal zijn voor het behoud van genomische integriteit in het licht van diverse genotoxische beledigingen. Ondanks hun niet-klinische potentieel blijft het klinische gebruik van HDAC-remmers beperkt tot bepaalde subgroepen van T-cellymfoom. Momenteel lijkt het waarschijnlijk dat de uiteindelijke rol van deze middelen zal liggen in rationele combinaties, waarvan er tot nu toe slechts enkele in de kliniek zijn nagestreefd.

Meerdere recente gegevens beginnen te suggereren dat er biologisch belangrijke synergie bestaat tussen alkyleringsmiddelen en HDAC-remmers. In één onderzoek bijvoorbeeld, remt de combinatie van bendamustine, een alkyleringsmiddel en entinostat, een HDAC-remmer, synergetisch de proliferatie van multipel myeloom (MM) -cellen via inductie van apoptose en een reactie op DNA-schade. In deze studie toonden celgroei-analyse aan dat bendamustine of entinostat de proliferatie op een dosisafhankelijke manier remde, en hun combinaties induceerden synergetisch groeiremming in alle geteste MM-cellen. Een apoptotische enzymgekoppelde immuno analyse (ELISA) en western blot-analyse op poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) -splitsing en caspase-8 en caspase-3 onthulden dat bendamustine in combinatie met entinostat een veel krachtigere activiteit vertoonde dan elk van beide middelen alleen. om de MM-cellen die apoptose ondergaan op een dosisafhankelijke manier te bevorderen. Flowcytometrische analyse wees uit dat entinostat verschillende effecten vertoonde op de voortgang van de celcyclus in verschillende lijnen en dat bendamustine de cellen voornamelijk stopte in de S-fase, terwijl hun combinaties de S-cellen die de G2 / M-fase binnengingen dramatisch blokkeerden. Bovendien gaven onderzoeken naar de reactie op DNA-schade aan dat fosfohiston H2A.X (P-H2A.X), een kenmerk van dubbele DNA-strengbreuk, samen met gefosforyleerd CHK2 (P-CHK2) significant werd versterkt door de combinaties van bendamustine en entinostat in vergelijking aan een van beide agenten alleen. Deze moleculaire veranderingen waren gecorreleerd met de toename van mitotische catastrofe.

Tinostamustine is een eersteklas alkylerend HDAC remmer dat wordt ontwikkeld voor de behandeling van recidiverende / refractaire hematologische maligniteiten en solide tumoren. De verbinding onderging een brede evaluatie in niet-klinische modellen voor kanker bij de mens. In in vitro en in vivo onderzoeken tonen werkzaamheid aan in modellen van Hodgkin-lymfoom, agressief non-Hodgkin-lymfoom, multipel myeloom, T-cellymfoom en acute myeloïde leukemie. Bij solide tumoren werd activiteit waargenomen in modellen van sarcoom, kleincellige longkanker (SCLC), niet-kleincellige longkanker, borstkanker, eierstokkanker en glioblastoom. De werkzaamheid was onafhankelijk van de

p53-status en cellijnen die resistent waren tegen andere chemotherapiemiddelen reageerden nog steeds op tinostamustine, waaronder cellijnen die bijzonder resistent waren tegen bendamustine. Mechanisch induceert tinostamustine een sterke reactie op DNA-schade, wat blijkt uit een stijging van γ -H2AX en p53, terwijl de reactie op DNA-schade werd onderdrukt.

Bijgevolg toonden in vitro experimenten synergie met DNA-herstelbeïnvloedende middelen zoals PARP-remmers.

Doel van het onderzoek

Het vermogen om afzonderlijke kleine moleculen te fuseren met verschillende soorten farmacologische activiteit heeft opmerkelijke kansen gecreëerd in de ontdekking en ontwikkeling van geneesmiddelen. Bendamustine zelf is een fusiemolecuul van de stikstofmosterd mechlorothamine en een purine-analoog op basis van fludarabine dat een unieke activiteit vertoont waarbij kankercellen resistent zijn geworden tegen conventionele alkylerende middelen. In feite hebben gerandomiseerde klinische onderzoeken vastgesteld dat de combinatie van rituximab en bendamustine minder toxiciteit vertonen en een grotere werkzaamheid in vergelijking met een conventionele R-CHOP gebaseerd regime hebben. Dit concept opent het vooruitzicht dat andere rationele fusiemoleculen activiteit zou kunnen vertonen die zelfs groter is dan die waargenomen in het 'oudermolecuul'.

Tinostamustine is een unieke nieuwe chemische entiteit. In de huidige en lopende eerste dosis bij mensen escalatieonderzoek, hebben sommige patiënten met recidiverende of refractaire hematologische maligniteiten, waarvoor er zijn geen goedgekeurde therapieën beschikbaar zijn, baat bij de behandeling. De risico-baten analyse is ten gunste van de verdere ontwikkeling van dit molecuul bij de mens.

Onderzoeksopzet

De studie is opgezet als een open-label, Fase 1/2-studie van tinostamustine als monotherapie. Het fase 1-gedeelte van de studie was ontworpen om de MTD door toxiciteiten te evalueren tijdens dosisescalatie tot MAD. Het fase 2-gedeelte van de studie is bedoeld om de ORR van de RP2D (80 mg/m² tinostamustine toegediend gedurende 1 uur op dag 1 en 15 van elke behandelingscyclus van 4 weken) na 4 of 6 maanden, afhankelijk van het type solide tumor. Secundaire doelstellingen zijn evaluatie van de veiligheid en verdraagbaarheid van de RP2D in geselecteerde solide tumoren. Patiënten komen in aanmerking voor deze studie als ze een histologisch bevestigde solide tumor hebben, een getekende geïnformeerde toestemming hebben gegeven en voldoen aan de opname-/uitsluitingscriteria. Na recruitering worden patiënten gescreend, en alle procedures worden uitgevoerd volgens het protocol.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patienten krijgen 80 mg/m² tinostamustine toegediend gedurende 1 uur op dag 1 en 15 van elke behandelingscyclus van 4 weken toegediend.

Inschatting van belasting en risico

Er zijn momenteel geen geneesmiddelinteracties bekend met Tinostamustine, maar niet alle mogelijke bijwerkingen zijn bekend. Bovendien kan het hieronder beschreven risico vaker of ernstiger optreden dan voorheen. Naast de mogelijke bijwerkingen die hieronder worden genoemd, is er altijd de mogelijkheid van onverwachte bijwerkingen die u kunt ervaren.

Risico's met betrekking tot Tinostamustine:

Bijwerkingen die verband houden met Tinostamustine worden hieronder samengevat. Bijwerkingen met een incidentie van graad 3 of 4 (ernstige of levensbedreigende voorvallen) worden aangegeven met een asterisk (*). Bovendien worden bijwerkingen die zich ernstig voordoen (ernstige bijwerkingen) vetgedrukt weergegeven.

De volgende bijwerkingen komen zeer vaak voor (> = 1 op 10 patiënten):

- Laag aantal rode bloedcellen dat vermoeidheid en kortademigheid * kan veroorzaken (bloedarmoede)
- Omstandigheid waarbij het aantal witte bloedcellen, neutrofielen genaamd, abnormaal laag is. Dit verhoogt het risico op infectie, die ernstig of levensbedreigend * kan zijn (neutropenie)
- Laag aantal bloedplaatjes, wat bloedingen en blauwe plekken kan veroorzaken. Bloedingen kunnen ernstig of levensbedreigend zijn en er kan een bloedtransfusie * nodig zijn (trombocytopenie)
- Diarree
- Misselijkheid
- Braken
- vermoeidheid *
- Abnormale elektrische geleiding in het hart, wat kan leiden tot aritmieën of een onregelmatige hartslag *
- Verlies van eetlust
- hoofdpijn
- Koorts
- Hoesten

De volgende bijwerkingen komen vaak voor (> = 1 op 100 en <1 op 10 patiënten):

- Koorts met gevaarlijk laag aantal witte bloedcellen * (febriele neutropenie)
- Omstandigheid waarbij het aantal witte bloedcellen dat in het bloed

circuleert abnormaal laag * is (leukopenie)

- Verlaagd aantal van een bepaald type witte bloedcellen. Dit gaat gepaard met een verhoogd risico op infectie * (lymfopenie)

- Onregelmatige hartslag

- Droge ogen

- Wazig zien

- Buikpijn

- Constipatie

- Droge mond

- Indigestie

- Chronisch brandend maagzuur en / of zure reflux

- Ontsteking van de mond / zweertjes in de mond *

- Zich zwak voelen en geen energie hebben

- Rillingen

- Influenza-achtige ziekte

- Reactie op de injectieplaats, vochtophoping in het lichaam of ledematen waardoor zwelling ontstaat

- Koorts

- Levensbedreigende allergische reactie (zoals ademhalingsproblemen, lage bloeddruk en / of orgaanfalen) *

- Allergische reactie die uitslag, netelroos, koorts, ademhalingsmoeilijkheden en lage bloeddruk kan omvatten. Hoewel het gewoonlijk omkeerbaar is met behandeling, kan het ernstig of levensbedreigend zijn

- Longontsteking

- Verhoogd risico op infectie. Deze infectie kan overal voorkomen. Het kan levensbedreigend worden. Symptomen van infectie kunnen koorts, pijn, roodheid en / of ademhalingsmoeilijkheden zijn. Infecties kunnen zijn: urineweginfectie, infectie van het bot *, infectie van de longen (pneumonie) * en sepsis (wijdverspreide ontsteking die leidt tot een slechte bloedtoevoer naar vitale organen) *.

- Infusiegerelateerde reactie *

- Wondbloeding

- Verhoogde bloedspiegel van creatinine, een stof die normaal door de nieren met de urine wordt uitgescheiden. Dit kan betekenen dat uw nieren niet goed werken

- Gewichtsverlies

- Lage concentraties van een bloedeiwit genaamd albumine. Dit kan algemene zwelling (oedeem) veroorzaken

Verlaagd calciumgehalte in het bloed dat gewoonlijk geen symptomen veroorzaakt, maar wanneer het ernstig is, kan het spiertrekkingen en / of contracties, abnormale hartslag of toevallen veroorzaken

- Lage kaliumspiegels in het bloed, wat een abnormale hartslag kan veroorzaken.

Dit kan een onregelmatige hartslag veroorzaken, die ernstig en levensbedreigend kan zijn, Verlaagde natriumspiegels in het bloed, wat kan leiden tot verwarring, toevallen, vermoeidheid en een laag bewustzijnsniveau

- Spiertrekkingen

- Arm- / beenpijn

- Verandering van mentale status (zoals geheugenverlies en verminderd denken)
- duizeligheid
- Tintelingen, prikkelingen, koude, branderige of verdoofde gevoelens op de huid
- Visus-, gehoor-, smaak- en reukstoornissen
- Frequent urineren
- Bloedneus
- Verstopte neus
- Mond- of keelpijn
- Vochtophoping rond de longen in de borstholte, wat kortademigheid kan veroorzaken en mogelijk moet worden behandeld
- Roodheid van de huid
- jeuk
- Doorspoelen
- Irritatie of ontsteking van een ader
- Sepsis (ook bekend als infectie van het bloed die leidt tot zwakte, duizeligheid, verwarring, oncontroleerbare trillingen) die kan leiden tot orgaanfalen)

De volgende zeldzame maar ernstige effecten zijn gemeld bij twee geneesmiddelen, zoals de geneesmiddelen die worden gecombineerd om het onderzoeksgeneesmiddel te maken, maar zijn tot dusver niet waargenomen met EDO-S101:

- Afgifte van grote hoeveelheden afstervende tumorcellen in het bloed, wat ernstige problemen kan veroorzaken
- Bloedstolsels in de longen
- Verhoogd suikergehalte in het bloed

Gelijktijdig gebruik van allopurinol met het onderzoeksgeneesmiddel kan huidreacties veroorzaken die ernstig kunnen zijn en daarom zal indien nodig een alternatief geneesmiddel met een ander werkingsmechanisme worden voorgeschreven.

Bij het bekijken van gegevens uit alle onderzoeken met het onderzoeksgeneesmiddel, is het optreden van enkele specifieke ECG-afwijkingen vastgesteld, zogenaamde QTc-verlengingen, die nu nauwlettend worden gevolgd in de onderzoeken. QTc-verlenging betekent een verlenging van de tijd tussen bepaalde golven op een ECG. Hartbewaking met behulp van Holter-monitor zal worden gebruikt om te bepalen of er sprake is van een significante verlenging. De patiënt wordt continu gecontroleerd om te zien of ECG's afwijkingen vertonen tijdens de infusie en tot 6 uur na het begin van de infusie. In geval van afwijkingen op het ECG kan de arts besluiten de infusie van het geneesmiddel stop te zetten.

Aangezien bepaalde medicijnen die vaak worden gegeven voor bijwerkingen van chemotherapie QTc-verlenging kunnen veroorzaken, kan de patiënt bepaalde medicijnen niet krijgen (zoals sommige medicijnen tegen misselijkheid, maar kunnen alternatieve medicijnen worden voorgeschreven die geen QTc-verlenging

veroorzaken) gedurende een periode. van ten minste 24 uur voorafgaand aan toediening van het onderzoeksgeneesmiddel.

Reproductierisico's: de patiënt mag tijdens deze studie niet zwanger worden, borstvoeding geven of een baby verwekken. De tinostamustine die in dit onderzoek wordt gebruikt, kan zeer schadelijk zijn voor een ongeboren baby.

De patiënt mag geen gevaarlijke activiteiten ondernemen (zoals autorijden of machines bedienen) die mentale alertheid en motorische coördinatie vereisen na toediening van het geneesmiddel totdat de patiënt weet welke invloed het onderzoeksgeneesmiddel op hem / haar heeft.

Als deelnemer moet de patiënt naar de kliniek komen voor alle geplande bezoeken zoals gevraagd door het studiepersoneel.

4-6 uur per bezoek per cyclus van 28 dagen, in totaal 6 cycli 24-36 uur. (Cycli 1; 6 bezoeken, volgende cycli 5 bezoeken).

De patiënten ondergaan de volgende handelingen tijdens deelname:

- lichamelijk onderzoek en anamnese (gewicht en lengte)
- meten van vitale functies (hartslag, temperatuur, bloeddruk en ademhaling)
- evaluatie van dagelijkse activiteiten
- ECG
- Holter ECG
- bloed- en urinecollectie en zwangerschapstest
- Tumorbepaling door CT-scan / MRI
- Onderzoeksagent voor infusie

Stralingsrisico als gevolg van CT-scan / MRI

Bloedmonsters: enkele bekende risico's, hoewel zeldzaam, zijn pijn, bloeding, bloeding na het bloeden, branderig gevoel, onge

Contactpersonen

Publiek

Mundipharma

Cambridge Science Parc, Milton Road 194
Cambridge CB4 0AB
GB

Wetenschappelijk

Mundipharma

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Algemene inclusiecriteria:

- toestemmingsverklaring
- Patiënten ouder dan 18 jaar bij ondertekening van de toestemmingsverklaring.
- Levensverwachting > 3 maanden
- Histologisch bevestigde diagnose van gevorderde of gemetastaseerde solide tumoren, de ziekte zou zich moeten hebben ontwikkeld na ten minste 1 therapielijn en er is geen andere standaardtherapie met bewezen klinisch voordeel beschikbaar of aanbevolen op basis van de individuele risico-batenanalyse van de onderzoeker voor de patiënt.
- Patiënten met secundaire metastasen aan het centrale zenuwstelsel (CZS) komen in aanmerking als bij hen hersenmetastasen zijn weggesneden of bij bestralingstherapie die ten minste 4 weken voor dag 1 van de studie is beëindigd en ze voldoen aan alle volgende criteria:
 - (1) Resterende neurologische symptomen $\leq$ graad 1
 - (2) Geen glucocorticoïden vereist of patiënten krijgen mogelijk lage doses glucocorticoïden, op voorwaarde dat de dosis stabiel is gedurende ten minste 2 weken voorafgaand aan het starten van de proefmedicatie
 - (3) Follow-up beeldvormingsstudies tonen geen progressie van behandelde laesies en geen nieuwe laesies

- Evalueerbare ziekte; ofwel meetbaar op beeldvorming of met informatieve tumormarker zoals beoordeeld door RECIST versie 1.1.
- Prestatiestatus Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ≤ 2 (Sectie 13.1).
- Absoluut aantal neutrofielen (ANC) (polymorfonucleaire [PMN] -cellen plus banden) $> 1.000 \mu\text{L}$.
- Bloedplaatjes $\geq 100.000 / \mu\text{L}$. Bloedplaatjestransfusies binnen de 14 dagen ervoor
Dag 1 van cyclus 1 is verboden.
- Aspartaataminotransferase / alanineaminotransferase (ASAT / ALAT) $\leq 3 \times$ bovengrens van normaal (ULN). In gevallen met leverbetrokkenheid ALT / AST $\leq 5 \times$ ULN.
- Totaal bilirubine $\leq 1,5 \text{ mg / dL}$, tenzij verhoogd vanwege bekend syndroom van Gilbert.
- Creatinine $\leq 1,5 \text{ **ULN}$.
- Serumkalium en magnesium ten minste boven de laagste limiet van normaal (LLN), vóór elke IMP-toediening. Als het lager is dan LLN, is suppletie toegestaan
- Vrouwelijke deelnemers aan de studie die kinderen kunnen krijgen en hun partners, en mannelijke studiedeelnemers die van plan zijn seksueel actief te zijn met een vrouw in de vruchtbare leeftijd, moet bereid zijn om ten minste TWEE te gebruiken zeer effectieve vormen van anticonceptie.
Vrouwelijke onderzoeksdeelnemers in de vruchtbare leeftijd moeten gedurende ten minste zes maanden na de laatste toediening van het IMP anticonceptie blijven gebruiken.
Mannelijke onderzoeksdeelnemers die seksueel actief zijn met een vrouw die zwanger kan worden, dienen ook een condoom te gebruiken tijdens de behandeling en gedurende ten minste negentig (90) dagen na de laatste toediening van IMP

Cohortspecifieke geschikheidscriteria fase 2 van de studie naast de algemene opname- / uitsluitingscriteria voor hierboven vermeld (zie protocol pagina 19-21).

Cohort 1 patiëntpopulatie: recidiverende / refractaire kleincellige longkanker (SCLC)

Cohort 2 patiëntenpopulatie: recidiverend / refractair wekedelensarcoom

Cohort 3 patiëntenpopulatie: recidiverende / refractaire drieboudige negatieve borstkanker (DE WERVING IN DIT COHORT IS NU STOPGEZET)

Cohort 4 Patiëntpopulatie: recidiverende / refractaire eierstokkanker

Cohort 5 patiëntenpopulatie: recidiverende / refractaire endometriumkanker (DE

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Om in aanmerking te komen voor deelname aan het onderzoek, mag een patiënt niet voldoen aan een van de volgende uitsluitingscriteria:

- Patiënten met primaire CZS-kanker.
- Patiënten met een QTc-interval (formule van Fridericia) > 450 ms.
- Patiënten die worden behandeld met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT / QTc-interval verlengen. Raadpleeg de CredibleMeds-lijst met geneesmiddelen met een bekend risico op Torsade des pointes (TdP): <http://crediblemeds.org/new-drug-list>.
- Patiënten die worden behandeld met valproïnezuur voor een van de indicaties ervan (epilepsie, stemmingsstoornis)
- Elke ernstige medische aandoening die het volgen van onderzoeken/tests verstoort.
- Voorgeschiedenis van een andere maligniteit met een solide tumor, gediagnosticeerd in de laatste 3 jaar voorafgaande aan de deelname aan het onderzoek, met uitzondering van adequaat behandeld basaalcelcarcinoom van de huid, plaveiselcelcarcinoom van de huid of in situ baarmoederhalskanker, in situ borstkanker, in situ prostaatkanker (patiënten mogen gedurende 2 jaar voorafgaand aan de deelname geen bewijs van actieve ziekte hebben vertoond).
- Zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven.
- Congestief hartfalen stadium III / IV van de New York Heart Association (NYHA) (sectie 13.2). De volgende aritmieën: atriumfibrilleren / flutter met slechte frequentiecontrole, gedocumenteerde aanhoudende ventriculaire tachycardie (gedefinieerd als > 30 seconden of waarvoor cardioversie vereist is 30 seconden zijn verstreken) of TdP.
- Significante comorbiditeiten (bijv. Actieve infectie waarvoor systemische therapie vereist is, voorgeschiedenis van infectie met het humaan immunodeficiëntievirus [hiv] of actieve hepatitis B of hepatitis C).
- Gebruik van andere onderzoeksmiddelen of eerdere therapieën tegen kanker binnen 28 dagen voorafgaand aan de eerste dosis tinostamustine, op voorwaarde dat de patiënt hersteld is van enige gerelateerde toxiciteit $\geq$ Graad 1.

- Steroïde behandeling binnen 7 dagen voorafgaand aan de proefbehandeling. Patiënten die intermitterend gebruik van luchtwegverwijders, lokale steroïden of lokale steroïde-injecties nodig hebben, worden niet uitgesloten van het onderzoek. Patiënten die gestabiliseerd zijn op 10 mg prednisolon oraal (PO) eenmaal daags (QD) (of equivalent), dagelijks (of minder) ten minste 7 dagen voorafgaand aan de toediening van het proefgeneesmiddel zijn toegestaan.

Cohortspecifieke geschikheidscriteria fase 2 van de studie naast de algemene opname- / uitsluitingscriteria voor hierboven vermeld (zie protocol pagina 19-21).

Cohort 1 patiëntpopulatie: recidiverende / refractaire kleincellige longkanker (SCLC)

Cohort 2 patiëntenpopulatie: recidiverend / refractair wekedelensarcoom

Cohort 3 patiëntenpopulatie: recidiverende / refractaire drievoudige negatieve borstkanker (DE WERVING IN DIT COHORT IS NU STOPGEZET)

Cohort 4 Patiëntpopulatie: recidiverende / refractaire eierstokkanker

Cohort 5 patiëntenpopulatie: recidiverende / refractaire endometriumkanker (DE WERVING IN DIT COHORT IS NU STOPGEZET)

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Zal niet starten
Aantal proefpersonen:	15
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Tinostamustine
Generieke naam:	bendamustine-vorinostat fusion molecule EDO-S101

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-05-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-08-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-09-2021

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

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
Ander register	CT.gov https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03345485
EudraCT	EUCTR2020-004246-11-NL
CCMO	NL75388.078.21

Resultaten

Datum resultaten gemeld: 07-02-2024

Samenvatting resultaten

Trial never started

Datum eerste publicatie onderzoek

06-02-2024