

Een open-label, fase I onderzoek in meerdere centra met oraal toegediend LDK378, bij volwassen patiënten met tumoren met een ALK-mutatie

Gepubliceerd: 07-01-2011 Laatste bijgewerkt: 03-05-2024

Primair MTD van LDK378 (oraal toegediend) vaststellen als monotherapie Secundair* Veiligheid en verdraagbaarheid van LDK378* Vastleggen van farmacokinetiek van een enkelvoudige dosis LDK378 en meerdere doses LDK378.* Onderzoeken van eerste anti-tumor...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON36240

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Een fase I studie met LDK378 in tumoren met een ALK-mutatie

Aandoening

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

Synoniemen aandoening

Tumoren met een genetische afwijking in ALK

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Novartis

Overige ondersteuning: Farmaceutische industrie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: abnormale ALK gen, fase I, LDK378

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Voorkomen van Dose Limiting Toxicities (DLT) gedurende de eerstecyclus inclusief de PK run-in periode.

Secundaire uitkomstmaten

- * (Serious) Adverse events, veranderingen in hematologie en biochemie labwaarden, lichamelijk onderzoek, vitale functies en ECG.
- * Plasma concentratie van LDK378 en farmacokinetiek parameters
- * Overall response (complete response (CR) of partial response (PR)) volgens RECIST criteria.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

LDK378 is een oraal actieve ALK -remmer. LDK378 werkt specifiek en is 20-maal potenter dan crizotinib. Hierdoor zou LDK378 een rol kunnen spelen in de behandeling van patiënten die progressief worden na (of gedurende) een behandeling met crizotinib. LDK378 heeft ook een acceptabel veiligheidsprofiel. Onlangs werd onder andere bij een klein deel van de niet-kleincellige longcarcinomen, een deel van primaire neuroblastomen en bij het grootste gedeelte van de inflammatoire myofibroblastische tumoren ALK als oncogen geïdentificeerd. Voor de categorie patiënten die hierboven beschreven is zou LDK378 een nieuwe behandel mogelijkheid kunnen zijn.

Doel van het onderzoek

Primair

MTD van LDK378 (oraal toegediend) vaststellen als monotherapie

Secundair

- * Veiligheid en verdraagbaarheid van LDK378
- * Vastleggen van farmacokinetiek van een enkelvoudige dosis LDK378 en meerdere doses LDK378.
- * Onderzoeken van eerste anti-tumor activiteit van LDK378

Onderzoeksopzet

Een open-label, fase I studie, met LDK378, een ALK-remmer, die voor het eerst in mensen gedaan wordt. De studie bestaat uit een dosis-escalatie deel en een MTD-expansie fase.

Het dosis-escalatie deel bestaat uit een PK run-in periode (3 dagen) met op dag 1 inname van één enkele dosis LDK378 gevolgd door bloedafname voor een volledig farmacokinetiek profiel. Na 3 dagen begint de eigenlijke behandeling: LDK378 dagelijks ingenomen.

Geschat wordt dat er ongeveer 40 patiënten in de dosis-escalatie fase behandeld zullen worden.

De dosis-expansie fase start nadat MTD is vastgesteld. Het dosis-escalatie deel kent 3 armen, waarin parallel patiënten zullen worden ingesloten.

- * (Arm 1) Niet-kleincellig longcarcinoom met ALK-translocatie, na eerdere behandeling met een ALK-remmer
 - * (Arm 2) Niet-kleincellig longcarcinoom met ALK-translocatie, niet eerder behandeld met een ALK-remmer
 - * (Arm 3) andere tumoren dan niet-kleincellig longcarcinoom met ALK-translocatie
- Wegens de lage incidentie van tumoren met afwijkingen in ALK, zullen tumorbipten vooraf gescreend worden op ALK-mutaties in een centraal laboratorium.

Onderzoeksproduct en/of interventie

LDK378 capsules in 25mg, 50mg en 100mg. Capsules voor oraal gebruik, dagelijkse inname..
Startdosis: 50 mg/dag

Inschatting van belasting en risico

Mogelijke bijwerkingen van LDK378: ontstekingen in de galwegen en alvleesklier, misselijkheid, overgeven, diarree, verstoorde leverfunctie en longontsteking.

Bij hogere dosering mogelijk fototoxiciteit.

Risico's voor het ongeboren kind zijn nog niet bekend, maar worden nietuitgesloten.

Overige risico's:

- pijn, bloedingen, lokale bloeduitstortingen of trombose als gevolg van bloedafnames.
- blootstelling aan straling (Ct-scan, röntgenstraling, PET-scan). De blootstelling aan straling zal niet hoger zijn dan de maximale waarden die in Nederland zijn vastgesteld.
- allergische reactie op het gebruikte contrastmiddel bij een CT-scan

Contactpersonen

Publiek

Novartis

Raapopseweg 1
6824 DP Arnhem
NL

Wetenschappelijk

Novartis

Raapopseweg 1
6824 DP Arnhem
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen

(Inclusiecriteria)

1. Patiënten met tumoren met een afwijking in ALK (translocatie of mutatie).
2. ECOG performance status * 2
3. Laboratorium:
 - Absolute neutrofielen * $1.5 \times 10^9/L$
 - Hemoglobine * 9 g/dl = 5.58 mmol/l
 - Thrombocyten * $100 \times 10^9/L$
 - Totaal bilirubine * 1.5 x bovenste waarde van normaal (ULN)
 - Alkalische fosfatase, AST (SGOT) en ALT (SGPT) * 2.5 x ULN, bij levermetastasen * 5 x ULN
 - Creatinine * 1.5 x ULN of creatinine clearance * 50 mL/min (* 0.835 mL/s)
 - Amylase * ULN
 - Lipase * ULN
 - Nuchter plasma glucose * 200 mg/dL (* 11.1 mmol/L)

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Symptomatische hersenmetastasen die niet stabiel zijn en waarbij steeds hogere doses steroïden nodig zijn om de ziekte te controleren.
2. Misselijkheid, braken of diarree > CTCAE graad 1
3. Slechte functie van het maag-darmstelsel of ziekten van het maag-darmstelsel die de resorptie van LDK378 beïnvloeden
4. Bekend met pancreatitis of een verhoogd amylase of lipase
5. Acute of chronische leverziekten. Bekend met hepatitis (viraal) . Testen is niet nodig.
6. Klinisch significante hartziekten inclusief hartfalen (NYHA klasse III or IV), aritmieën, afwijkingen die medicamenteuze behandeling behoeven, cardiomyopathie of niet-gecontroleerde hypertensie > 160/110 mmHg.
7. Verminderde functie van het hart, inclusief:
 - Complete linker bundeltak blok
 - Pacemaker
 - Aangeboren verlengde QT-syndroom
 - Bekend met ventriculaire tachycardieën / aritmieën
 - Instabiele atrium fibrillatie > 100 bpm
 - Klinisch significante bradycardie < 50 bpm
 - QTcF > 450 msec (mannen) en > 470 msec (vrouwen) bij screening
 - ECG: PR * 240 msec en QRS * 110 msec
 - Rechter bundeltakblok en linker anterior hemiblok (bifasciculair blok)
 - Angina pectoris of acuut myocard infarct * 3 maanden voor start studie
8. Andere ernstige of niet gecontroleerde ziekten
9. Eerdere behandeling met chemotherapie of biologische middelen of experimentele middelen < $5 \times t_{1/2}$ of < 2 weken (wat het langste is) voor start van de studie.
Voorbehandeling met crizotinib: start LDK 2 weken na laatste dosis crizotinib.
10. Toxiciteit > CTCAE grade 1 (met uitzondering van neuropathie, haaruitvaltoxiciteit aan het

gehoor en lymfopenie)

11. Radiotherapie * 3 weken

12. Grote operaties * 2 weken

13. Sterke remmers of induceerders van CYP3A4/5

14. CYP2C9: warfarine en fenytoïne

15. Coumarin-derivaten. Dagelijkse dosis van 2 mg (voor openhouden van perifere lijn) is toegestaan. Laag moleculaire heparines zijn toegestaan.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 18-05-2011

Aantal proefpersonen: 4

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: Nlet van toepassing

Generieke naam: Nlet van toepassing

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 07-01-2011

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-03-2011
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-08-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-09-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-05-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-05-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-08-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-10-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-10-2012
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-11-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-04-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-06-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

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	EUCTR2010-019827-70-NL
CCMO	NL34451.031.10