

Een fase II, gerandomiseerde dubbelblinde studie naar de effectiviteit en de veiligheid van 2 verschillende doseringen van LDE225 bij patiënten met lokaal uitgezaaid of gemetastaseerd basaalcel carcinoom.

Gepubliceerd: 22-07-2011 Laatste bijgewerkt: 28-04-2024

Het doel van deze fase II studie is de werkzaamheid en veiligheid van orale behandeling te beoordelen met twee dosisniveaus van LDE225, gemeten middels de objectieve response rate (ORR), bij patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde BCC....

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Huidneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON38204

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

BOLT Studie

Aandoening

- Huidneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

huidkanker, lokaal uitgezaaid of gemetastaseerd basaal cel carcinoom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Novartis

Overige ondersteuning: Novartis Pharma (industrie)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: basaalcel carcinoom, hedgehog pathway inhibitie, huidkanker

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Om de werkzaamheid van eenmaal daags toegediende LDE225 te beoordelen, zoals gemeten middels Objectieve Respons Ratio (ORR) bij patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde BCC.

Secundaire uitkomstmaten

Om de tijd tot de eerste gedocumenteerde tumorrespons (TTR) te beoordelen (als complete of gedeeltelijke respons) in relatie tot de 800 mg en 200 mg dosis LDE225 therapie.

Om de duur van de totale respons, dat wil zeggen partiële respons (PR) of complete respons (CR) te beoordelen in relatie tot 800 mg en 200 mg dosis LDE225 therapie.

Om het effect van de LDE225 behandeling op de progression-free survival (PFS; progressie-vrije overleving).

Om de Overall Survival (OS; totale overleving) te beoordelen in relatie tot de LDE225 behandeling.

Om de veiligheid van LDE225 behandeling te beoordelen.

Om de farmacokinetiek verder te karakteriseren.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Huidkanker is de meest voorkomende maligniteit in Europa, Australië en Noord-Amerika. Basaalcel carcinomen (BCC) zijn goed voor ongeveer 80% en de incidentie stijgt bij jongere individuen. De wereldwijde incidentie stijgt met 10% per jaar. Er wordt geschat dat 1 op de 3 blanke mensen BCC zal ontwikkelen gedurende hun leven-time. Veel voorkomende oorzaken voor BCC zijn genetische aanleg en blootstelling aan ultraviolette straling.

Hoewel BCC in de meeste gevallen niet levensbedreigend is, wordt het geassocieerd met een aanzienlijke morbiditeit: BCC of de noodzakelijke behandeling (met name chirurgische excisie en / of radiotherapie) kan de huid en de omliggende structuren te vernietigen, wat leidt tot een ernstige misvorming. In 90 tot 95% van de gevallen is BCC volledig te genezen. Echter terugkerende, meer agressieve, geïnfilteerde of zeldzame gevallen van uitgezaaide BCC zijn moeilijk te behandelen. Er zijn op dit moment geen effectieve systemische behandelingsopties voor deze patiënten.

BCC is bijna altijd afhankelijk van een afwijkende Hedgehog (Hh) signaaltransductie voor de groei en overleving. Smoothed (Smo) is een receptormolecuul dat de Hedgehog (Hh) signaaltransductie route stimuleert.

Normaal gesproken wordt de activiteit van SMO voldoende onderdrukt.

De remming van de Hh signaalroute wordt als therapeutische optie steeds uitgebreider onderzocht, met een aantal verschillende stoffen die op dit moment getest worden in laboratoria en klinieken. LDE225 is een krachtige selectieve en oraal biobeschikbare Smo-antagonist van een nieuwe structuurklasse. Op basis van de beschikbare gegevens en het begrijpen van de rol van de Hh signalering in de pathogenese van BCC, wordt verwacht dat LDE225 een haalbare therapeutische optie zou kunnen zijn voor deze patiëntengroep.

Doel van het onderzoek

Het doel van deze fase II studie is de werkzaamheid en veiligheid van orale behandeling te beoordelen met twee dosisniveaus van LDE225, gemeten middels de objectieve response rate (ORR), bij patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde BCC. Aanvullende evaluaties zijn onder andere de veiligheid, farmacokinetiek en andere eindpunten voor de werkzaamheid en farmacodynamische biomarkers.

Onderzoeksopzet

Dit is een multi-center, adaptieve, gerandomiseerde dubbelblinde fase II studie. Ongeveer 120 patiënten zullen nodig zijn. Alle geschikte patiënten zullen in eerste instantie gerandomiseerd worden in een 2:1 verdeling om LDE225 te ontvangen in de sterkte 800 mg of 200 mg in een continue eenmaaldaags

doseringsschema.

Om te zorgen voor een soortgelijke patiëntenpopulatie in beide armen zal er stratificatie plaatsvinden op basis van de volgende prognostische factoren:

- * Stadium van de ziekte (lokaal gevorderd of gemetastaseerd) en
- * Bij een lokaal gevorderde BCC tevens verdere stratificatie van agressief of niet-agressief.

Patiënten hebben de tumor beoordeling met een passende radiologische beeldvormende methode (CT of MRI) en klinische kleurenfotografie (indien van toepassing). Baseline tumor beoordeling moet worden uitgevoerd * 21 dagen voor het starten van de studiebehandeling. Na een baseline (screening assessments), zullen verder tumorrespons evaluaties worden uitgevoerd in week 5, 9 17 en daarna eenmaal om de 8 weken gedurende het eerste jaar en eenmaal om de 12 weken na het eerste jaar tot en met gedocumenteerde ziekteprogressie.

Een interim analyse (IA) om de veiligheid en werkzaamheid van LDE225 te beoordelen, wordt uitgevoerd wanneer de eerste 48 gerandomiseerde patiënten gedurende 16 weken zijn behandeld, de behandeling hebben gestaakt of zijn gestopt met de studie. De resultaten van deze IA zullen bepalen of de overige posities in elke behandelarm opgevuld zullen worden of dat een of twee behandelarmen gesloten worden vanwege futiliteit of een slechte verdraagbaarheid.

De primaire analyse van de onderzoeksgegevens zal worden uitgevoerd 24 weken nadat de laatste patiënt is ingesloten. Een laatste analyse van de veiligheid en werkzaamheid zal worden uitgevoerd en de studie zal worden gedeblindeerd op 78 weken (18 maanden) na insluiting van de laatste patiënt. Na de laatste analyse zullen patiënten, die geen ziekteprogressie hebben gehad en nog steeds profijt van onderzoek hebben, de behandeling voort te zetten in studieverband met lagere bezoekfrequentie en het verzamelen van beperkte werkzaamheids en veiligheidsgegevens.

Alle inspanningen worden geleverd om gearchiveerde tumormonsters te verkrijgen. 2 ml bloed zal worden verzameld voor mutatieanalyse van de Hh route voor alle patiënten van wie tumormonster zijn verkregen.

De studie omvat klinische en histologische beoordeling (in patiënten met lokaal gevorderde BCC), de beoordeling van de activering van de Hh route door mutatie en genexpressie analyse, PK, hematologie en bloed chemisch laboratorium assessments, ECG, zwangerschapstests en het verzamelen van bijwerkingen. Er worden ook optionele experimentele farmacogenetische evaluaties uitgevoerd.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Twee derde van de patiënten krijgt LDE225 800 mg en één derde LDE225 200 mg.

Inschatting van belasting en risico

LDE225 ondergaat momenteel fase I evaluatie in een first-in-human klinische studie, om de veiligheid, verdraagbaarheid, PK, PD en de potentiële werkzaamheid van continue eenmaal daags orale toediening aan patiënten met

maligne solide tumoren te beoordelen.

Per 29 oktober 2010, waren gegevens beschikbaar over 76 patiënten met kanker die met LDE225 behandeld zijn op verschillende doses tot 3000 mg eenmaal daags en 750 mg tweemaal daags. Er is gebleken dat eenmaal daagse toediening van LDE225, tot 800 mg, goed wordt verdragen.

CTC graad 3 of 4 bijwerkingen deden zich voor bij hogere doseringen: stijging van de plasma creatinefosfokinase (CK) geassocieerd met spierpijn, verhoogde aspartaat aminotransferase, spierzwakte en verhoogde myoglobine. Geen van de patiënten had nierfunctiestoornissen als gevolg van toxiciteit. Na het staken van de LDE225 behandeling, waren deze bijwerkingen binnen een periode van maximaal 4 weken bij 12 patiënten, en maximaal 8 weken in de resterende twee gevallen opgelost.

Vaak (> 10%) rapporteerde CTCAE graad 1 of 2 bijwerkingen waarvan wordt vermoed dat zij aan de behandeling gerelateerd zijn, zijn onder meer: misselijkheid, braken, smaakverstoring, verminderde eetlust, spierpijn, spierkrampen en vermoeidheid. Er zijn geen aan de behandeling gerelateerde klinisch significante veranderingen waargenomen in de andere veiligheids-laboratorium data (hematologie en urineonderzoek), vitale functies of ECG's voor een van de behandelde patiënten in de studies.

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)

- Mannen/vrouwen * 18 jaar oud
- Histologisch bevestigde diagnose van lokaal uitgezaaid of gemetastaseerd basaalcel carcinoom
- WHO performance status * 2
- Adequate nier- en leverfunctie

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Patiënten met medische aandoeningen die studiedeelname onmogelijk maken.
- Patiënten die eerder behandeld zijn met Hedgehog pathway inhibitors
- Patiënten met neuromusculaire aandoeningen of die medicatie gebruiken waarvan bekend is dat ze voor ernstige spierschade kunnen zorgen
- Zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven
- vrouwen die zwanger zouden kunnen worden tenzij zij 2 effectieve vormen van anticonceptie gebruiken
- vruchtbare mannen die geen condoom willen gebruiken tijdens de studie en tot 3 maanden na de studie

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek: 2

Type: Interventie onderzoek

Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	27-10-2011
Aantal proefpersonen:	5
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-07-2011
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-10-2011
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-03-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-03-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-05-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-07-2012

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-08-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

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	EUCTR2010-022629-14-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01327053
CCMO	NL37326.091.11