

Een fase I, multicenter, open label, dosis-escalatie studie met LEE011 (oraal toegediend) in patiënten met gevorderde solide tumoren of lymfomen.

Gepubliceerd: 19-11-2010 Laatste bijgewerkt: 04-05-2024

Primair Vaststellen van de maximaal verdraagbare dosis (MTD) en het vaststellen van de Dose Limiting Toxicities (DLT) van LEE011 bij een oraal dagelijkse toediening gedurende 21 opeenvolgende dagen, gevolgd door een onderbreking van 7 dagen Secundair...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON39139

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Een fase I studie met LEE011, een CDK4/6 remmer

Aandoening

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

Synoniemen aandoening

kanker, solide tumoren

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Novartis

Overige ondersteuning: Farmaceutische industrie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Fase I, LEE011, Lymfoom, Solide tumoren

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het voorkomen van DLT's (Dose Limiting Toxicities)

Secundaire uitkomstmaten

- Veiligheid en verdraagbaarheid: type, ernst en frequentie van bijwerkingen (AE's), ernstige bijwerkingen (SAE's), veranderingen in hematologie- en chemiewaarden (in het bijzonder lever- en beenmergfuncties), lichamelijke onderzoeken, vitale functies en ECGs.
- Farmacokinetiek: AUC vanaf de nulmeting tot de laatst meetbare concentratie, de AUC vanaf de nulmeting tot oneindig (AUC_{inf}), de maximale serumconcentratie van het geneesmiddel na een enkelvoudige dosis (C_{max}), de tijd tot het bereiken van de maximale (piek-)plasmaconcentratie (t_{max}), plasmaconcentratie tijdens steady-state (C_{ss}), halfwaardetijd (t_{1/2}) voor LEE011, LEQ803 en/of additionele klinisch significante metabolieten. Voor LEE011 zullen de totale lichaamsklaring van het geneesmiddel uit het plasma (CL/F) en het distributievolume tijdens de terminale fase na orale toediening (wordt in verband gebracht met κ_z) (V_z/F) ook worden berekend.
- Farmacodynamiek: veranderingen in biomarkers ten opzichte van de uitgangswaarde die in verband worden gebracht met de farmacologische werking

van LEE011, bijvoorbeeld, p-pRb en Ki67 in surrogaatweefsel en tumorweefsel.

- Antitumor activiteit: CT/MRI Response Evaluatie Criteria voor solide tumoren (RECIST Criteria v1.0) of Cheson Criteria 2007 voor lymfomen.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Bij alle vormen van kanker is de D-cycline-CDK4/6-INK4a-pRb-keten verstoord ten gunste van celproliferatie. Tachtig procent van neoplasmata bij mensen blijft een functioneel retinoblastoma-eiwit (pRb) houden, maar bevat ook afwijkingen die de functie van het pRb effectief deactiveren. Deze afwijkingen bevatten genetische of epigenetische veranderingen waardoor de activiteit van de cycline afhankelijke kinase (CDK4/6) toeneemt of die de stroomopwaartse regulatoren deactiveren.

LEE011 is een orale, biologisch beschikbare, kleinmoleculaire remmer van CDK4/6. LEE011 vertoont een bijzonder specifieke remmende werking van CDK4/cycline-D1- en CDK6/Cycline-D3-complexen. Het is inactief bij het merendeel van andere kinasen. Bij Jeko-1 mantelcel lymfoom (MCL) die zorgen voor overexpressie van cycline D1, remt LEE011 de fosforylatie van pRb op CDK4/6-specifieke plaatsen.

Bij naaktratten met een subcutaan Jeko-1-xenotransplantaat toonde LEE011 dosisafhankelijke doelgerichte remming in de tumoren aan. LEE011-doses die leiden tot >75% remming van pRb-fosforylatie in dit model, worden in verband gebracht met volledige tumorregressie. LEE011 remt ook in vitro en in vivo de groei van vele andere tumorsoorten, zoals liposarcoom, melanoom, rhabdoïde kanker en carcinomen in de slokdarm, borst, longen en pancreas. Ongeacht de verschillende genetische afwijkingen die in de kankercellen aanwezig kunnen zijn, is voor de antitumorwerking van LEE011 de aanwezigheid van functionele pRb noodzakelijk.

Doel van het onderzoek

Primair

Vaststellen van de maximaal verdraagbare dosis (MTD) en het vaststellen van de Dose Limiting Toxicities (DLT) van LEE011 bij een oraal dagelijkse toediening gedurende 21 opeenvolgende dagen, gevolgd door een onderbreking van 7 dagen

Secundair

3 - Een fase I, multicenter, open label, dosis-escalatie studie met LEE011 (oraal to ... 4-05-2025

- *Veiligheid en verdraagbaarheid van LEE011
- *Farmacokinetiek van LEE011, LEQ803 en andere relevante metabolieten
- *Farmacodynamiek van LEE011
- *Vaststellen van LEE011 gerelateerde antitumorwerking

Onderzoeksopzet

Een fase I, open-label, multicenter, dosis-escalatie studie met LEE011, dagelijks oraal toegediend gedurende 21 dagen en gevolgd door 7 dagen geen inname. Als de MTD van dit schema is vastgesteld en veilig bevonden zal de een continue dosering met LEE011 worden onderzocht om de MTD van een continue schema vast te stellen.

Nadat de MTD vastgesteld is van beide inname schema's wordt begonnen aan het safety expansion cohort (nog vast te stellen welk inname schema) en wordt de inclusie beperkt tot patiënten die tumoren hebben die niet alleen pRb positief zijn en ook een defect hebben in de D-cyclin-CDK4/6-INK4a-pRb pathway , immunohistochemisch vastgesteld.

Bij patiënten met lymfoom, liposaroom, HPV-neg hoofd/hals tumoren, ER+ mamaca, melanoom en neuroblastoom hoeft de pRb status niet zijn vastgesteld

Onderzoeksproduct en/of interventie

LEE011, oraal toegediend, Capsules 10mg, 50mg en 200mg Flesje met poeder 1200mg of 1800mg Start dosis: 150 mg/dag 21 dagen inname gevolgd door 7 dagen geen inname of continue dagelijkse inname

Inschatting van belasting en risico

Bijwerkingen van LEE011 zoals tot nu toe bekend uit dierproeven en mogelijk bij mensen kunnen voorkomen:

- Infectie, bloeding en bloedarmoede
- Leverfunctiestoornissen
- Geleidingsstoornissen van het hart (hartkloppingen)
- Misselijkheid, braken, diaree
- Schildklierfunctie stoornissen (moeï\heid, droge huid, trage stoelgang)

Ongemakken en risico's ten gevolge van bloedafname, aanbrengen van een infuusnaald, afname van tumorbipten Bij CT-scans en röntgenfoto's wordt de patiënt blootgesteld aan extra straling. Deze extra straling valt binnen de normen die hiervoor in ons land gesteld zijn.

Contactpersonen

Publiek

Novartis

Raapopseweg 1
Arnhem 6824 DP
NL

Wetenschappelijk

Novartis

Raapopseweg 1
Arnhem 6824 DP
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)

- Patiënten met een histologisch of cytologisch bevestigde solide tumor of lymfoom voor wie geen verdere effectieve standaardtherapie bestaat.

1) dosis escalatie fase: pRb-positive tumorweefsel (immunohistochemische analyse)
2) dosis expansie fase: een tumor waarvan bekend is dat deze een afwijkende activatie heeft van de D-cyclin-CDK4/6-INK4a-pRb pathway of waarbij de tumor een dergelijke afwijking bevat bevestigd door immunohistochemische analyse, mutatie analyse of FISH. Patiënten met een mantelcel lymfoom, liposaroom, HPV neg hoofd/hals tumor, melanoom, ER+ mammacarcinoom en neuroblastoom kunnen deelnemen aan de studie zonder gedocumenteerde pRb status.

- Een representatief stukje tumorweefsel moet beschikbaar zijn voor moleculaire testen. Gearchiveerd tumormateriaal is toegestaan. Wanneer dit niet beschikbaar is moet er een

vers tumor biopt gedaan worden

- WHO performance status 0 of 1.

- Baseline laboratorium waarden:

o (absolute) neutrofielen $\geq 1.5 \times 10^9/L$

o Hemoglobine $\geq 9 \text{ g/dl} = 5.58 \text{ mmol/l}$

o Platelets $\geq 100 \times 10^9/L$

o AST/SGOT and ALT/SGPT $\leq 2.5 \times$ bovengrens van normaal (ULN) of $\leq 5.0 \times$ ULN bij levermetastasen

o Serum bilirubine $\leq 1.5 \times$ ULN

o Serum kreatinine $\leq 1.5 \times$ ULN of 24-uurs klaring $\geq 50 \text{ ml/min}$

o Normaal kalium, magnesium en calcium (waarden mogen buiten normaal vallen mits niet klinisch relevant)

- Voldoende tijd tussen de laatste anti-kanker behandeling (incl. cytotoxische en biologische behandelingen en grote operaties), zodat het effect van de vorige behandeling verdwenen is.

- In de dosis expansie fase moet er minimal één meetbare laesie zijn (conform RECIST) voor slide tumoren of meetbare lymfeklieren (Cheson) bij lymfomen, op baseline.

- Een negatieve zwangerschapstest (serum) ≥ 72 uur voor start studiemedicatie

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Patiënten met tumoren van het centrale zenuwstelsel of symptomatische. Patiënten bij wie de er gedurende minimaal 3 maanden stabiele ziekte is aangetoond (door MRI) mogen wel ingesloten worden. Deze patiënten mogen niet behandeld worden met steroïden of anti-epileptica.

- Verminderde functie van het maagdarmsstelsel of een ziekte van het maagdarmsstelsel die de opname van LEE011 kan veranderen en gastroparese, misselijkheid, braken of diarree $> \text{CTCAE graad } 1$.

- Autologe stamcel transplantatie binnen 3 maanden voor start LEE011 en iedere allogene stamceltransplantatie

- Verminderde hartfunctie of klinisch significante hartziekten inclusief:

1) Linker ventrikel Ejectie fractie (LVEF) $< 45\%$

2) Complete Linker Bundeltak Blok

3) Pacemaker of een implanteerbare Cardioverter

4) Bekend met een verlengde QT-syndroom en onverwachte overlijden cardiale oorzaak) in de

5) Bekend met ventriculaire tachyarrithmieën

6) Aanwezigheid van onstabiele atriumfibrillatie

7) Klinisch significante bradycardia in rust

8) Screening ECG met QTcF $> 450 \text{ msec}$ (mannen) en $> 470 \text{ msec}$ (vrouwen)

9) Rechter Bundeltak Blok en linker anterior hemiblok (bifasciculair blok)

10) Acute myocard infarct of angina pectoris ≥ 3 maanden voor start studiemedicatie

11) Andere klinisch significante cardiale aandoeningen

- Middelen waarvan bekend is dat zij de QT-tijd kunnen verlengen.

- Behandeling met middelen die of (i) alleen gemetaboliseerd worden door CYP3A4/5, CYP1A2

of BSEP en een small therapeutische window hebben of (ii) sterke remmers zijn van CYP3A4/5, CYP1A2 of BSEP.

- Aanwezigheid van een andere ernstige en/of oncontroleerbare ziekte (b.v. ongecontroleerde hypertensie en/of diabetes, klinisch significante longaandoeningen, klinisch significante neurologische aandoening, actieve infecties of infecties die nog niet onder controle zijn).
- Zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven.
- Vrouwen in de vruchtbare leeftijd en mannen die geen adequate anticonceptie willen gebruiken tijdens de studie tot 3 maanden na afloop de laatste inname van LEE011.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 11-07-2011

Aantal proefpersonen: 20

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: 19-11-2010

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-02-2011
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-05-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-07-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-07-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-04-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-07-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-11-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-01-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-05-2013
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-06-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-07-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-10-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-10-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-03-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-02-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-09-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

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	EUCTR2009-017017-30-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01237236
CCMO	NL34087.041.10