

Een vroeg fase onderzoek om de veiligheid en effectiviteit van de orale combinatie van LDE225 en INC424 (ruxolitinib) te bepalen bij patiënten met myelofibrose

Gepubliceerd: 08-07-2013 Laatste bijgewerkt: 22-04-2024

Om de MTD en / of aanbevolen fase II dosis vast te stellen van de gelijktijdige toediening van LDE225 en INC424 bij patiënten met MF, die nog niet eerder behandeling met een JAK remmer hebben ontvangen.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON41302

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CLDE225X2116

Aandoening

- Overige aandoening
- Hematopoëtische neoplasmata (excl. leukemieën en lymfomen)

Synoniemen aandoening

myelofibrose (MF), verbindweefseling van het beenmerg

Aandoening

Myelofibrosis

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Novartis

Overige ondersteuning: Farmaceutische industrie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: fase 1b/2, hedgehog signaaltransductie, JAK1 en JAK2, myelofibrose

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Dose Limiting Toxicities (DLTs) zoals deze optreden tijdens de eerste 6 weken van de gelijktijdige behandeling met INC424 en LDE225.

Secundaire uitkomstmaten

- (S)AEs, afwijkingen in lichamelijke onderzoeken, vitale functies en laboratoriumtestwaarden, inclusief ECG-gegevens
- LDE225 en INC424 PK parameters

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De vier klassieke myeloproliferatieve gezwellen (MPNs) omvatten chronische myeloïde leukemie (CML), polycythemia vera (PV), essentiële trombocytomie (ET) en primaire myelofibrose (PMF). Myelofibrose (MF) kan presenteren als een de novo stoornis (PMF) of evolueren vanuit PV of ET (post-PV MF of post-ET MF). Ongeacht de primaire of secundaire aard, wordt de aandoening gekenmerkt door een klonale stamcelproliferatie geassocieerd met productie van verhoogde serum niveaus van meerdere inflammatoire en proangiogenic cytokinen, een karakteristiek beenmerg stromaal patroon dat verschillende graden van collageen fibrose, osteosclerose en angiogenese omvat. Klinisch wordt myelofibrose gekenmerkt door progressieve bloedarmoede, leukopenie of leukocytose, trombocytopenie of thrombocytomia en extramedullaire hematopoiese in meerdere organen meest opvallend de milt en lever. Patiënten kunnen last hebben van

ernstige constitutionele symptomen, gevolgen van massieve splenomegalie (pijn, beperkingen van beweging, vroege verzadiging en kortademigheid, lever obstructie, en milt infarct), een hypermetabolisme met cachexie, progressief hematopoietische falen, progressie naar leukemie, en vroegtijdige dood .

JAK2 inhibitie behandeling met bijvoorbeeld INC424 heeft aangetoond klinische en constitutionele symptomen te kunnen verbeteren.

Hedgehog (Hh) pathway activatie is aangetoond in CD34 + cellen van patiënten met chronische myeloproliferatieve aandoeningen, in vergelijking met gezonde controles (gemeten door Gli1 en PTCH1 expressie). Daarnaast blijkt uit voorlopige gegevens dat de Hh route is verzwakt, maar niet geëlimineerd, door JAK2 remmer behandeling in de MPLW515L myelofibrosis muismodel.

Derhalve wordt gedacht dat combinatiebehandeling met remmers van JAK2 en Hh signalering meer klinisch voordeel kan bieden dan monotherapie meteen JAK2-remmer, zoals INC424 .

Doel van het onderzoek

Om de MTD en / of aanbevolen fase II dosis vast te stellen van de gelijktijdige toediening van LDE225 en INC424 bij patiënten met MF, die nog niet eerder behandeling met een JAK remmer hebben ontvangen.

Onderzoeksopzet

Open label dose finding studie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Behandeling met LDE225 en INC424.

Inschatting van belasting en risico

Toxiciteit van LDE225 en INC424. Frequentie bezoeken en bloedafname. Een overzicht van alle procedures tijdens het bezoek is opgenomen in bijlage B van de patiënt informatie. Het is niet zeker dat de deelname aan het onderzoek direct voordeel biedt, maar de gegevens kunnen nuttig zijn voor toekomstige patiënten. De belasting voor de patiënten is zoals verwacht voor een fase Ib studie.

Contactpersonen

Publiek

Novartis

Raapopseweg 1
Arnhem 6824DP
NL

Wetenschappelijk

Novartis

Raapopseweg 1
Arnhem 6824DP
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)

- Gediagnosticeerd met PMF volgens 2008 WHO criteria, post-PV MF of post-ET MF volgens de IWG-MRT criteria.
- Niet geschikt of niet bereid om stamcel transplantatie te ondergaan.
- Trombocyten $\geq 75 \times 10^9/l$, zonder transfusies.
- ECOG performance status ≥ 2 .
- Palpeerbare splenomegalie, gedefinieerd als ≥ 5 cm beneden de linker ribbenboog.
- Intermediate risk level 1 (1 prognostische factor anders dan leeftijd), Intermediate risk level 2, of high risk.
- Actieve symptomen van MF.; Paragraaf 5.2 van het protocol biedt een gedetailleerd overzicht van alle inclusiecriteria.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen

(Exclusiecriteria)

- Eerdere behandeling met JAK of Smoothened remmers
- Patiënt gebruikt momenteel medicatie die interfereert met bloedstollen (inclusief warfarine) of trombocyten functie. Laag gedoseerde aspirine (tot 150 mg) en laag-moleculair gewicht heparinen (LMWH) zijn toegestaan.
- Beperking van GI-functie of een GI aandoening die de absorptie van INC424 of LDE225 significant kan beïnvloeden.
- Bestraling van de milt in de laatste 12 maanden voorafgaand aan Screening.
- Zwangerschap of borstvoeding geven.
- Vruchtbare vrouwen die geen hoog effectieve methoden van contraceptie gebruiken.
- Seksueel actieve mannen die condoomgebruik weigeren.
- Patiënten met neuromusculaire afwijkingen of die medicatie gebruiken waarvan erkend is dat het rhabdomyolyse kan veroorzaken.;Paragraaf 5.3 van het protocol biedt een gedetailleerd overzicht van alle inclusiecriteria.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 26-05-2014

Aantal proefpersonen: 5

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: Jakavi

Generieke naam: Ruxolitinib

Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	NVT
Generieke naam:	sonidegib

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-07-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-09-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-12-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-01-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-02-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-02-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-02-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-04-2014

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-06-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-07-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-08-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-11-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-01-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-01-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-02-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-06-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-07-2015

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-03-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-07-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-07-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-04-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-06-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

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

ClinicalTrials.gov

CCMO

ID

EUCTR2012-004023-20-NL

NCT01787552

NL44954.029.13