

Een multicenter, open-label fase 1 dosisescalatie studie met uitbreiding, van LOP628, intraveneus toegediend bij volwassen patiënten met cKit-positieve tumoren en acute myeloïde leukemie

Gepubliceerd: 03-11-2014 Laatste bijgewerkt: 21-04-2024

Primaire doelstelling: het schatten van de MTD / RDE van LOP628 in respectievelijk solide tumoren en AML
Secundaire doelstellingen: - het bepalen van de veiligheid en verdraagbaarheid van LOP628- het bepalen van farmacokinetisch profiel van LOP628 -...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON42287

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Fase 1 studie met LOP628 in cKit positieve tumoren en AML

Aandoening

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

Synoniemen aandoening

Acute Myeloïde Leukemie, GIST, Kleincellig longkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Novartis

Overige ondersteuning: Farmaceutische industrie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: AML, cKIT, LOP628, solide tumoren

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Incidentie van dosis-limiterende toxiciteit (DLT)

Secundaire uitkomstmaten

- De incidentie en ernst van bijwerkingen en SAE*s, waaronder veranderingen in laboratoriumwaarden, vitale functies en ECG's
- Serum PK parameters (bv. AUC, Cmax, Tmax, halfwaardetijd); serumconcentratie versus tijd profielen
- Aanwezigheid en / of concentratie van anti-LOP628 antilichamen
- GIST en SCLC: overall responspercentage (ORR); duur van de respons (DOR); progressie vrije overleving (PFS); Disease Control Rate (DCR) na 4 maanden; beste overall respons (BOR)
- AML: percentage patiënten met een complete respons (CR), complete remissie met incomplete herstel van de bloedcellen (CRI), partiële respons (PR); beste overall respons (BOR); duur van de respons (DOR); en progressievrije overleving (PFS)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

2 - Een multicenter, open-label fase 1 dosisescalatie studie met uitbreiding, van LO ... 14-05-2025

Gastro-intestinale stromale tumoren (GIST) zijn de meest voorkomende mesenchymale tumoren van het maagdarmkanaal. GIST*s zijn maligne tumoren, meestal als gevolg van activerende mutaties in de receptor tyrosinekinase cKit (CD117) of de platelet derived growth factor receptoren * (PDGFR*). Meer dan 90% van de GIST tumoren zijn cKit positief. Momenteel zijn er geen standaard therapeutische opties beschikbaar voor patiënten met GIST die op eerdere behandeling met imatinib en sunitinib hebben gefaald.

Kleincellig longcarcinoom (SCLC) is een zeer agressieve tumor, goed voor ongeveer 14% van alle longkankers. Hoewel SCLC is zeer goed reageert op de eerste behandeling, krijgen de meeste patiënten een relatief resistent recidief.

Activerende mutaties in cKit zijn gemeld bij acute myeloïde leukemie (AML). De klinische en prognostische betekenis van cKit mutaties in AML is onduidelijk.

LOP628 is een anti-cKit gehumaniseerd IgG1 / * antilichaam, geconjugeerd aan MCC-DM1, maytansine en een niet-splitsbaar verbindingstuk, hetgeen leidt tot een antilichaam-geneesmiddel conjugaat (ADC). Het antilichaam gedeelte, LMJ729, bindt specifiek aan cKit met hoge affiniteit. LOP628 vertoont als monotherapie krachtige anti-tumor activiteit in GIST, SCLC en AML xenograftmodellen. Bijgevolg is de LOP628 activiteit niet afhankelijk van het blokkeren van de cKit activering of signalering, maar is afhankelijk van de DM1 lading.

Dit is het eerste onderzoek van LOP628 bij de mens; er is geen voorafgaande klinische ervaring.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling: het schatten van de MTD / RDE van LOP628 in respectievelijk solide tumoren en AML

Secundaire doelstellingen:

- het bepalen van de veiligheid en verdraagbaarheid van LOP628
- het bepalen van farmacokinetisch profiel van LOP628
- het beoordelen van het ontstaan anti-LOP628 antistoffen na een of meer intraveneuze infusies van LOP628
- het bepalen van de voorlopige antitumor activiteit van LOP628 bij patiënten met SCLC, GIST en AML

Onderzoeksopzet

Een fase I, multi-center, open-label studie om de MTD / RDE en veiligheid van intraveneuze LOP628 te bepalen, toegediend om de 21 dagen, bij patiënten met cKit-positieve gevorderde solide tumoren en cKit-positieve AML.

De studie begint met een dosisescalatie deel om de MTD / RDE te bepalen bij patiënten met cKit-positieve gevorderde solide tumoren. Tijdens het expansie

deel zal LOP628 worden gedoseerd op de MTD, of op een lager RDE. Als de MTD / RDE is bepaald bij patiënten met gevorderde solide tumoren, zal de dosering worden begonnen in 2 dosis expansie armen, een bestaande uit patiënten met cKit-positieve GIST en een bestaande uit patiënten met cKit-positieve SCLC. Een dosisescalatie arm, bestaande uit patiënten met cKit-positieve AML zal beginnen op ten minste een dosisniveau onder de MTD / RDE geïdentificeerd in solide tumoren. Als de MTD / RDE is bepaald bij patiënten met cKit-positieve AML, zullen patiënten met AML worden geïnccludeerd in een additionele dosisexpansie arm in de RDE (aanbevolen dosering voor expansie) in die ziekte. LOP628 zal worden toegediend totdat de patiënt onaanvaardbare toxiciteit of progressieve ziekte krijgt.

Ongeveer 105 patiënten worden in deze studie geïnccludeerd. Ongeveer 21 patiënten met solide tumoren en 12 AML patiënten worden tijdens de dosisescalatie verwacht.

Aanvullende patiënten worden geïnccludeerd in het dosis expansiedeel van de studie om ongeveer 30 patiënten met respectievelijk GIST en SCLC en ongeveer 20 patiënten met AML te behandelen.

Een adaptief Bayesian Logistic Regressie Model met Escalatie met Overdosis Controle zal tijdens de dosisescalatie worden gebruikt om de MTD of RDE te bepalen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

LOP628 1x per 3 weken intraveneuze toediening Startdosering is 0.3 mg/kg

Inschatting van belasting en risico

In vergelijking met een reguliere behandeling zullen meer en vaker testen en onderzoeken plaatsvinden. Voor de veiligheid van de patiënt worden er meer ECG's gemaakt, wordt vaker bloed afgenomen, zijn er extra oogonderzoeken en zal de patiënt vaker naar het ziekenhuis moeten komen. Bij aanvang van de studie wordt een tumor biopsie of beenmerg biopsie uitgevoerd. Om het effect op de tumor beter te kunnen beoordelen, worden CT-of MRI-scans vaker uitgevoerd. In het algemeen zal de duur van het bezoek aan het ziekenhuis 1 tot 3 uur zijn vanwege de extra testen en onderzoeken die worden gedaan. De frequentie van de verschillende testen wordt verder beschreven in bijlage B van de patiëntinformatie.

Risico's zijn de mogelijke bijwerkingen van de studiemedicatie en die uit de onderzoeksprocedures die de patiënt moet ondergaan.

Op basis van dierproeven en ervaring met vergelijkbare middelen zijn de volgende bijwerkingen van LOP628 te verwachten;

- Infusiereacties, direct na toediening, Bij dieren verdwijnt deze reactie ongeveer 1-4 uur na de infusie.
- Vermindering van het aantal bloedcellen (rode, witte en bloedplaatjes).
- Stijging van de leverenzym waarden
- Oogtoxiciteit (hoornvlies). bij dieren gezien inde hoogste dosering.

Oogtoxiciteit komt zeldzaam voor en is reversibel gebleken.

De risico's worden verder beschreven in de patiënteninformatie.

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)

Belangrijkste inclusie criteria (alle patiënten)

5 - Een multicenter, open-label fase 1 dosisescalatie studie met uitbreiding, van LO ... 14-05-2025

*Gedocumenteerde cKit-expressie

*ECOG Performance status of * 2;Inclusie criteria voor patiënten met solide tumoren

*Progressieve ziekte als volgt gedefinieerd:

o Patiënten met kleincellig longcarcinoom: progressief na tenminste 1 eerdere behandeling

o Patiënten met GIST: relapse of refractair en geen andere effectieve standaard behandeling

o Patients met andere cKIT positieve tumoren (alleen dosis escalatie fase): progressive na tenminste 1 eerdere behandeling en geen andere effectieve standaard behandeling

beschikbaar.

*Meetbare ziekte conform RECIST v1.1 criteria ;Inclusie criteria voor patiënten met AML

*Relapse of refractair na PML AML standaard therapie en geen andere effectieve standaard therapie.

*Aantal blasten * 50,000/mm³.;Zie ook protocol sectie 5.2.2 pagina 23-24

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Belangrijkste exclusie criteria (alle patiënten)

*Aanwezigheid van andere klinisch significante hematologische, cardiale, respiratoire, gastrointestinale, nierfunctie, leverfunctie en neurologische afwijkingen of ziekte.

*Bekend met ernstige allergische reacties welke het risico verhoogd op het krijgen van ernstige infuus reacties.

*Eerdere behandeling met op cKIT gerichte therapie;Voor patiënten met solide tumoren

*Metastasen in het central zenuwstelsel (CNS), tenzij de CNS metastasen eerder behandeld werden en de patient klinisch stabiel is en minimaal 4 weken voor de start van de studie een stabiele dosering corticosteroïde heeft.;Voor patiënten met AML

*Voorafgaande allogene beenmergtransplantatie (BMT);Voor overige exclusie criteria zie protocol sectie 5.2.3 pagina 24-25

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 18-12-2014
Aantal proefpersonen: 15
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merksnaam: nog niet van toepassing
Generieke naam: nog niet van toepassing

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 03-11-2014
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)

Goedgekeurd WMO
Datum: 24-11-2014
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)

Goedgekeurd WMO
Datum: 13-04-2015
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)

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

EUCTR2014-002262-76-NL

NCT02221505

NL51140.058.14