

Een fase 1b-/adaptief fase 2-onderzoek naar docetaxel met of zonder MLN1117 bij patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde niet-kleincellige longkanker

Gepubliceerd: 12-06-2015 Laatste bijgewerkt: 16-04-2024

Fase 2: Het beoordelen van progressievrije overleving (PFS) als de eerste indicator voor werkzaamheid van MLN1117 plus docetaxel, versus alleen docetaxel bij patiënten met gevorderde NSCLC

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Metastasen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON42595

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

MLN1117 met of zonder Docetaxel

Aandoening

- Metastasen

Synoniemen aandoening

lokaal gevorderd of metastase, Long kanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Millenium Pharmaceuticals

Overige ondersteuning: Pharmaceutical industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: metastase, niet-kleincellige longkanker, Oncologie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Fase 2

- Progressievrije overleving (PFS) vastgesteld tijdens de opvolgingsperiode na de behandeling van

maximaal 6 maanden na de laatste dosis onderzoeksmiddel

Secundaire uitkomstmaten

Eindpunten voor fase 2 op elk willekeurig moment tijdens fase 2 van het onderzoek

- Veiligheid:

o Vitale functies

o Bevindingen van lichamelijk onderzoek

o 12-afleidingen ECG

o Testresultaten van klinisch laboratoriumonderzoek

o Bijwerkingen en ernstige bijwerkingen

- Responspercentage (volledige respons [CR] + gedeeltelijke respons [PR]),

ziektebeheersingspercentage (CR + PR + stabiele ziekte [SD]), duur van respons

(DOR) en TTP

- Algehele overleving

- MLN1117-plasmaconcentraties wanneer 1 dag na

docetaxel toegediend

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

MLN1117 is een oraal beschikbare, krachtige en selectieve kleine moleculen-remmer van de klasse I fosfoïnositide 3-kinase (PI3K) alfa isovorm (PI3K). Het wordt ontwikkeld voor de behandeling van maligniteiten waarbij men denkt dat de PI3K-route aanzienlijk bijdraagt aan het pathologische proces en de respons op de standaardbehandelingen.

MLN1117 wordt ook ontwikkeld in combinatie met MLN0128 (een nieuw, zeer selectief, oraal biologische beschikbaar adenosine 5* trifosfaat (ATP)-competitieve remmer van serine/threoninekinase, het metabolische doelwit van rapamycine [mTORr]) genoemd, als een behandeling voor gevorderde non-hematologische maligniteiten.

Doel van het onderzoek

Fase 2: Het beoordelen van progressievrije overleving (PFS) als de eerste indicator voor werkzaamheid van MLN1117 plus docetaxel, versus alleen docetaxel bij patiënten met gevorderde NSCLC

Onderzoeksopzet

Een open-label, fase 1b/adaptief fase 2-onderzoek naar MLN1117 in combinatie met docetaxel versus alleen docetaxel bij volwassen patiënten met NSCLC. Dit onderzoek bestaat

uit een dosisescalatiefase in fase 1b en een adaptieve, gerandomiseerde uitbreidingsfase in fase 2.

Onderzoeksproduct en/of interventie

In fase 2, de uitbreidingsfase van het onderzoek, kunnen maximaal 140 patiënten worden behandeld met de dosis MLN1117 die, in combinatie met docetaxel is vastgesteld in fase 1b als RP2D (behandelgroep A), of alleen docetaxel (behandelgroep B). - Behandelgroep A: docetaxel 36 mg/m² IV op dag 1 en 8 van een 21-daagse cyclus plus MLN1117- tabletten, in de dosis bepaald in fase 1b, op dag 2, 3, 4, 9, 10, 11, 16, 17 en 18 van een 21-daagse cyclus - Behandelgroep B: docetaxel 75mg/m² IV eenmaal per 3 weken (volgens goedgekeurde voorschrijf- informatie) met dosering op dag 1 van elke 21-daagse cyclus

Inschatting van belasting en risico

MLN1117 is een selectieve PI3K-remmer* die mogelijk beter is te verdragen dan pan-PI3K remmers.

Mogelijke risico's van MLN1117 zijn: Graad 1 tot 3 niet-ernstige hyperglykemische voorvallen,

Graad 1 tot 3 toename van ALT en/of AST, misselijkheid en braken.

Patiënten behandeld met docetaxel hebben veelal last van beenmergsuppressie, maag- en darmklachten, vermoeidheid en haaruitval.

Alles bij elkaar genomen wijzen de veiligheidsgegevens van MLN1117 en docetaxel als afzonderlijk middel erop dat de combinatie van deze 2 middelen kan leiden

tot meer gastro-intestinale toxiciteit die in het algemeen omkeerbaar is. De

combinatie van MLN1117 en docetaxel kan

leiden tot verergering van elkaar niet overlappende toxiciteiten en het

voorkomen van nieuwe toxiciteiten die niet zijn vastgesteld bij de

afzonderlijke middelen.*

Contactpersonen

Publiek

Millenium Pharmaceuticals

Landsdowne Street 40

Cambridge 02139

US

Wetenschappelijk

Millenium Pharmaceuticals

Landsdowne Street 40

Cambridge 02139

US

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)

*Heeft een histologisch en/of cytologisch bevestigde diagnose van NSCLC (squameus of niet-squameus).

*Heeft een diagnose van gemengde squameuze en niet-squameuze (of adenosquameuze) NSCLC voor fase 2.

*Heeft lokaal gevorderde of metastatische ziekte (stadium IIIb of stadium IV) met radiografisch of klinisch evalueerbare laesies.

*Heeft eerder ten minste 1 mislukte chemotherapiebehandeling ondergaan.

*Heeft voor fase 2 een eerdere chemotherapiebehandeling op basis van platina ontvangen (geen behandeling met docetaxel) voor gevorderde of metastatische ziekte (stadium IIIb of stadium IV), gevolgd door gedocumenteerde progressieve ziekte.

*Heeft voor fase 1b meerdere mislukte behandelingen met eerdere chemotherapie gehad.

*Heeft voor fase 2 gearchiveerde of verse tumorbiopsiesmonsters verkregen tijdens screening, die voldoende zijn voor genotypering.

*Heeft een adequate orgaanfunctie vóór de eerste dosis onderzoeksmiddel.

Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performantiestatus van 0 of 1.

*Vrouwelijke deelnemers die gedurende ten minste 1 jaar voor het screeningsbezoek postmenopauzaal zijn, chirurgisch gesteriliseerd zijn, of kinderen kunnen krijgen, stemmen ermee in 1 zeer effectieve anticonceptiemethodes en 1 extra effectieve (barrière) anticonceptiemethode tegelijkertijd te gebruiken, vanaf het moment van ondertekening van het toestemmingsformulier tot en met 30 dagen (of langer, zoals voorgeschreven door de lokale etikettering [bv USPI, SPC, etc]) na de laatste dosis onderzoeksmiddel, of stemmen in met volledige onthouding.

*Mannelijke deelnemers stemmen ermee in een effectief barrièrevoorbehoedmiddel te gebruiken gedurende de gehele onderzoeksbehandelingsperiode en tot en met 30 dagen na de laatste dosis MLN1117 en voor docetaxel zolang als voorgeschreven door de lokale etikettering (bv USPI, SPC, etc), of stemmen in met volledige onthouding.

*Heeft geschikte veneuze toegang voor het afnemen van bloedmonsters die nodig zijn voor het onderzoek.

*Is hersteld (d.w.z. aan $\leq$ graad 1 toxiciteit of kwalificatie volgens dit protocol is voldaan) van de omkeerbare effecten van eerdere antikankerbehandeling.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen

(Exclusiecriteria)

- *Eerdere behandeling met een PI3K- of AKT-remmer.
- *Eerdere kankerbehandeling of andere experimentele behandeling binnen 2 weken voor de eerste toediening van onderzoeksmiddel of is niet hersteld van de omkeerbare effecten van eerdere antikankerbehandelingen. Voor eerdere behandelingen met een halfwaardetijd van meer dan 3 dagen, moet er een interval van ten minste 28 dagen zijn vóór de eerste toediening van onderzoeksmiddel, en de patiënt moet een gedocumenteerde progressieve ziekte hebben.
- *Heeft slecht gecontroleerde diabetes mellitus gedefinieerd als HbA1c > 6,5%.
- *Heeft sterke CYP3A4-remmers of -inductoren ingenomen in de 14 dagen vóór de eerste dosis onderzoeksmiddel.
- *Heeft histamine-H2 receptorantagonisten en/of neutraliserende maagzuurremmers genomen in de 24 uur vóór de eerste toediening van onderzoeksmiddel.
- *Heeft protonpompremmers genomen in de 7 dagen vóór de eerste toediening van onderzoeksmiddel.
- *Heeft klinisch significante co-morbiditeiten.
- *Heeft een acuut myocardinfarct in de 6 maanden voordat met het onderzoeksmiddel wordt gestart, huidig of eerder hartfalen volgens New York Heart Association klasse III of IV, aangetoonde huidige ongecontroleerde cardiovasculaire aandoeningen waaronder hartaritmieën, angina, pulmonaire hypertensie of op ECG aangetoonde acute ischemie of afwijkingen in het actieve geleidingssysteem, QT-interval gecorrigeerd met de Fridericia-methode > 475 milliseconden (msec) (mannen) of > 450 msec (vrouwen) in een 12-afleidingen ECG tijdens de screeningsperiode, of afwijkingen in het 12-afleidingen ECG inclusief maar niet beperkt tot veranderingen in ritme en intervallen die volgens het oordeel van de onderzoeker klinisch significant zijn.
- *Heeft bekende, eerder gediagnosticeerd humaan immunodeficiëntievirusinfectie of actieve chronische hepatitis B of C.
- *Heeft uitzaaiingen in de hersenen, behalve die patiënten die definitieve behandeling hebben voltooid, gebruiken geen steroïden, hebben een stabiele neurologische status gedurende ten minste 2 weken na voltooiing van de definitieve behandeling en steroïden, en hebben geen neurologische dysfunctie die de beoordeling van neurologische en andere bijwerkingen in de war kan brengen.
- *Heeft actieve secundaire maligniteit waarvoor behandeling nodig is.
- *Heeft een ernstige medische of psychiatrische ziekte, waaronder drugs- of alcoholmisbruik.
- *Mannelijke deelnemers die sperma willen doneren tijdens dit onderzoek of 120 dagen nadat ze hun laatste dosis onderzoeksmiddel hebben ontvangen.
- *Vrouwelijke deelnemers die borstvoeding geven of een positieve serum zwangerschapstest hebben gedurende de screeningsperiode of een positieve urinezwangerschapstest op dag 1 vóór toediening van de eerste dosis onderzoeksmiddel.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Blindering:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Zal niet starten
Aantal proefpersonen:	11
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	L01CD02
Generieke naam:	Docetaxel
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	TAK-117 (MLN1117)
Generieke naam:	NA

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-06-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-10-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-11-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-11-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

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	EUCTR2014-004281-25-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02393209
CCMO	NL52725.056.15