

Een fase I open-label, dosis escalatie studie met expansie om de veiligheid en de verdraagbaarheid van INC280 in patiënten met c-MET afhankelijke solide tumoren te onderzoeken

Gepubliceerd: 09-01-2013 Laatste bijgewerkt: 24-04-2024

Primair doel: Bepaling van de MTD/hogste bestudeerde veilige dosering, de veiligheid en verdraagbaarheid van INC280 als orale monotherapie bij volwassenen met c-MET afhankelijke solide tumoren. Secundaire doelen: Voorlopige antitumor activiteit van...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Diverse en niet plaatsgespecificeerde neoplasmata, benigne
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON43929

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Een fase I studie met INC280 in c-MET afhankelijke solide tumoren

Aandoening

- Diverse en niet plaatsgespecificeerde neoplasmata, benigne

Synoniemen aandoening

c-MET afhankelijke solide tumoren

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Novartis

Overige ondersteuning: Farmaceutische industrie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: c-MET, fase I, INC280, solide tumoren

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Dosisescalatie: Voorkomen, frequentie en categorie DLTs in 1ste cyclus

Expansie: Aantal, duur en ernst van de bijwerkingen. Veranderingen in

laboratorium waarden, lichamelijk onderzoek, ECGs, EEGs en MRI van de hersenen

Specifiek voor expansiegroep niet-kleincellig longcarcinoom: progressie vrije

overleving, duur van de response, Disease control rate(aantal CR-PR en SD) en

overall survival

Secundaire uitkomstmaten

Objectieve respons

Aantal, duur en ernst van de bijwerkingen. Veranderingen in laboratorium

waarden, lichamelijk onderzoek, ECGs, EEGs en MRI van de hersenen

Remmende werking op c-MET signalering

Farmacokinetiek

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

INC280 heeft een sterke potent remmende werking op c-MET kinase.

Het c-MET systeem is een van de meest frequente ontregelde systemen die betrokken zijn bij kanker bij de mens. Inadequate signalering via het c-MET RTK systeem vindt plaats bij vele vormen van kanker door receptoroverexpressie, genamplificatie, genmutatie en/of bindingsafhankelijke activatie. Het draagt bij aan tumorprogressie door verhoogde celproliferatie, overleving, invasie en metastasering. Afwijkende c-MET signalering is bij diverse typen tumoren aangetoond, waaronder de meeste carcinomen en sarcomen en hematologische maligniteiten. In diermodellen bleek c-MET een cruciale rol te spelen bij ontwikkeling, voortbestaan en uitzaaing van maligniteiten. Momenteel zijn er diverse op HGF en c-MET gerichte stoffen in klinisch onderzoek. De eerste aanwijzingen voor een klinisch voordeel van deze remmers zijn verkregen, zoals objectieve respons en langdurige ziektestabiliteit bij diverse vormen van kanker (o.a. long, nier, borst, lever en maag). Dit ondersteunt het potentieel van deze middelen bij de kankerbehandeling. Uit dit onderzoek wordt een bandbreedte van therapeutische doseringen van INC280 verwacht bij patiënten met gevorderde solide tumoren en een aangetoonde c-MET ontregeling.

Doel van het onderzoek

Primair doel: Bepaling van de MTD/hoogste bestudeerde veilige dosering, de veiligheid en verdraagbaarheid van INC280 als orale monotherapie bij volwassenen met c-MET afhankelijke solide tumoren.

Secundaire doelen: Voorlopige antitumor activiteit van INC280, veiligheid en verdraagbaarheid, c-MET remming en antitumor effect van INC280 door vergelijking van tumorbiopsiën voor en na behandeling, PK.

Onderzoeksopzet

Open-label fase I dosisescalatie en expansie fase I onderzoek. Ca. 90 patiënten (max. 100).

Screening op c-MET mutatie.

Bepaling van de MTD/hoogste bestudeerde veilige dosering van INC280. Cohorten van 3-6 patiënten. Kuren van 4 weken. Besluit over dosisescalatie na 1 kuur.

Startdosering 100 mg 2 maal daags.

Na bepaling van de MTD/hoogste bestudeerde veilige dosering van INC280, starten patiënten met deze dosering in het expansiedeel van de studie.

Behandeling tot ziekteprogressie of onacceptabele toxiciteit.

Protocol Amendement 6

Extra groep in expansiedeel: niet-kleincellig longcarcinoom EGFR wild-type met cMET expressie IHC3+

Onderzoeksproduct en/of interventie

INC280 capsules, oraal toegediend 2 sterktes: 10mg en 50mg Dosering 1 x daags of 2x daags

Startdosering is 100 mg 2x daags Protocol am 5: INC280 tabletten van 50 en 100mg zullen INC280 hard gelatine capsules gaan vervangen.

Inschatting van belasting en risico

Risico: bijwerkingen van de onderzoeksmedicatie (INC280)

Belasting:

Kuren van 4 weken.

Screeningsbezoek, 6 bezoeken tijdens kuur 1, 4 tijdens kuur 2. Daarna dag 1 van elke kuur. Duur 1-4 u. 2 bezoeken van 8-10 u (PK monsters). 2 eindcontroles.

Bloedonderzoek 7-50 ml/keer.

Screening: Lichamelijk onderzoek, bloedonderzoek, zwangerschapstest, ECG, MRI hersenen, EEG, tumormetingen, tumorbiopsie, huidbiopsie.

Kuur 1: 5 x lichamelijk onderzoek, 4 x bloedonderzoek, 2 lange PK meetdagen 0-24 u (8 monsters per keer van 3 ml), 3x ECG, 1x tumorbiopsie, 1 x huidbiopsie.

Kuur 2: 4 x lichamelijk onderzoek, 4 x bloedonderzoek, MRI hersenen.

Verdere kuren: Lichamelijk onderzoek, bloedonderzoek, zwangerschapstest, tumormetingen elke 8 weken, MRI hersenen (kuur 4).

End of treatment visit: Lichamelijk onderzoek, bloedonderzoek, zwangerschapstest, ECG, MRI hersenen, EEG, tumormetingen (tenzij <30 dagen gedaan).

Contactpersonen

Publiek

Novartis Pharma

Raapopseweg 1 1
Arnhem 6824 DP
NL

Wetenschappelijk

Novartis Pharma

Raapopseweg 1 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)

- Gevorderde tumoren met bevestigde c-MET dysregulatie, waarvoor geen bestaande therapie bestaat
- Eerdere anti-kanker en experimentele behandelingen moeten minimal 28 dagen voor start studie zijn gestopt (nitrosourea behandeling bij GBM patiënten 6 weken), eerdere behandelingen met antilichamen minimaal 60 dagen voor start studie en patiënten moeten volledig hersteld zijn van bijwerkingen en klachten tengevolge van deze behandelingen.
- ECOG performance status ≤ 2
- Laboratorium waarden:
 - Hemoglobine $> 5,58$ mmol/l zonder transfusie of groeifactoren binnen 10 dagen voor start INC280;
 - Thrombocyten $\geq 75 \times 10^9/L$;
 - Absolute neutrofielen $\geq 1.2 \times 10^9/L$ (zonder groeifactor);
 - Totaal bilirubine $\leq 2 \times$ bovenste grens van normaal (ULN)
 - AST/SGOT en/of ALT/SGPT $\leq 2.5 \times$ (ULN) or ≤ 5.0 ULN indien HCC de primaire aandoening is of bij aanwezigheid van levermetastasen;
 - Serum creatinine $\leq 2 \times$ ULN;
 - Serum amylase $\leq$ graad 2 (asymptotisch). Bij een graad 1 of 2 aan het begin van de studie moet bevestigd worden dat er geen sprake is van een pancreatitis of een defect aan de pancreas;
 - Normale serum lipase waarden;
 - Nuchter triglyceriden ≤ 500 mg/dL (5,65 mmol/l)
- Patiënten met GBM dienen radiografisch aangetoonde recidiverende tumor en minimaal 12 weken na radiotherapie.; Extra inclusie criteria voor patiënten met niet-kleincellig EGFRwt longkanker met cMET expressie
 - a. Gedomunenteerde EGFRwt NSCLC.
 - b. c-MET pos als volgt gedefinieerd: c-MET IHC intensiteits score +3 in $\geq 50\%$ van de tumor cellen (door een door Novartis aangewezen centraal laboratorium bepaald).
 - c. Niet meer dan 3 eerdere lijnen chemotherapie voor niet-kleincellig carcinoom; zie ook

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- HCC met leverfunctiestoornissen ernstiger dan Child-Pugh A.
- Eerdere behandeling met een c-MET remmer of een behandeling gericht op de Hepatocyte groeifactor.
- Symptomatische CNS metastasen, neurologisch instabiel of de noodzaak tot gebruik van oplopende doses steroïden
- Elk CNS defect. Bij GBM, CNS symptomen > graad 2
- Gebruik van anti-epileptica die bekend zijn als sterke induceers van CYP3A4.
- Patiënten met GBM: eerder behandeld met angiogenese remmers
- Radiotherapie ≤ 4 weken (<12 bij GBM) of bij een beperkte bestraling ≤2 weken (<12 bij GBM) voor start studiemedicatie. ;Extra exclusie criteria voor patiënten met niet-kleincellig EGFRwt longkanker met cMET expressie
 - a. Toxiciteit (CTCAE grade > 1) van eerdere anti-kanker therapie of radiotherapie, met uitzondering van haaruitval
 - b. De volgende anti-kankerbehandelingen voor start eerste toediening INCC280
 - Conventionele chemotherapie ≤4 weken (≤6 weken voor nitrosoureas en mitomycine-C)
 - Biologische therapieën b.v. antilichamen ≤4 weken
 - Radiotherapie ≤4 weken (palliatieve radiotherapie is toegestaan)
 - Grote operaties ≤2 weken

zie ook protocol pagina 50-51

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestart

(Verwachte) startdatum: 28-02-2012

Aantal proefpersonen: 16
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: 09-01-2013
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 24-05-2013
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: PTC stichting Het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis

Goedgekeurd WMO
Datum: 18-06-2013
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: PTC stichting Het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis

Goedgekeurd WMO
Datum: 17-09-2013
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: PTC stichting Het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis

Goedgekeurd WMO
Datum: 18-09-2013
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: PTC stichting Het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis

Goedgekeurd WMO
Datum: 09-01-2014

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC stichting Het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis
Goedgekeurd WMO Datum:	10-01-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC stichting Het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis
Goedgekeurd WMO Datum:	21-01-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC stichting Het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis
Goedgekeurd WMO Datum:	23-01-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC stichting Het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis
Goedgekeurd WMO Datum:	27-02-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC stichting Het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis
Goedgekeurd WMO Datum:	28-02-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC stichting Het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis
Goedgekeurd WMO Datum:	31-07-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC stichting Het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis
Goedgekeurd WMO Datum:	15-09-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC stichting Het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis

Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-11-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC stichting Het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-11-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC stichting Het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-11-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC stichting Het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-12-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC stichting Het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-02-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC stichting Het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-02-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC stichting Het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-07-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC stichting Het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-07-2015
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	PTC stichting Het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-09-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC stichting Het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-10-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC stichting Het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-10-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC stichting Het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-01-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC stichting Het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-03-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC stichting Het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-03-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC stichting Het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-07-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC stichting Het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis
Goedgekeurd WMO	

Datum:	01-12-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC stichting Het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-01-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC stichting Het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis

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	EUCTR2010-024101-12-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01324479
CCMO	NL43000.031.12