

Een multicenter, open-label fase Ib/II studie van LEE011 in combinatie met MEK162 in volwassen patiënten met NRAS gemuteerde melanoma

Gepubliceerd: 08-03-2013 Laatste bijgewerkt: 24-04-2024

Primair doel:Fase Ib (zie studieopzet): Bepaling van de MTD en/of RP2D van LEE011 in combinatie met MEK162. Fase II (zie studieopzet): Werkzaamheid van de combinatie van LEE011 en MEK162 bij de RP2D.Secundaire doelen: veiligheid en verdraagbaarheid...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Huidneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON44775

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

LEE011 met MEK162 in NRAS gemuteerde melanoma (CMEK162X2114)

Aandoening

- Huidneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

kwaadaardig huidkanker, maligne melanoom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Array Biopharma

Overige ondersteuning: Farmaceutische industrie Array Biopharma Inc.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: LEE011, MEK162, NRAS melanoom

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Fase Ib: Voorkomen van Dose Limiting Toxicity (DLT)

Fase II: Objective Response Rate (ORR) = Complete response (CR) en Partiële response (PR)

Secundaire uitkomstmaten

Fase Ib: Pk parameters, plasma concentraties van LEE011 en MEK162

Fase II: Duur van de response, tijd to progressie, progressievrije overleving conform RECIST1.1

Zowel in fase Ib als fase II: het voorkomen en de ernst van (ernstige)

bijwerkingen en veranderingen in laboratorium waarden, vitale functies, ECG.

Het aantal dosis onderbrekingen, dosisreducties en dosis intensiteit.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Er bestaan geen geaccepteerde behandelingen voor patiënten met een melanoom met NRAS mutatie en de prognose is dan ook slecht. Een behandeling die gericht is op het RAS/RAF/MEK/ERK systeem en het CCND1/CDK systeem is mogelijk een effectieve strategie. MEK remmers hebben de potentie om signaaloverdracht te remmen die voort komt uit mutaties of activatie via receptoren op het celoppervlak. In een muismodel bracht farmacologische remming van MEK apoptose, maar geen arrest van de celcyclus. Dit staat in tegenstelling tot de complete extinctie van de NRAS mutant met genetische middelen, die wel leidt tot apoptose en arrest van de celcyclus. Uit microarray gegevens blijkt dat het ontbreken van het arrest van de celcyclus met MEK remmers verband houdt met een CDK4-Rb as. Gecombineerde farmacologische remming van MEK en CDK4 in vivo resulteerde in apoptose, celcyclus arrest en tumor regressie. Gelijktijdige

remming van MEK en CDK4/6 zou kunnen leiden tot volledige remming van geactiveerde systemen en zou kunnen leiden tot een verbeterde anti-tumor activiteit.

MEK162 had als monotherapie in klinische studies antitumor activiteit bij patiënten met NRAS melanoom van de huid. Tot heden zijn er gegevens van 31 patiënten met NRAS mutatie over de werkzaamheid. Een partiële respons werd bij 7 patiënten (23%) gezien en stabiele ziekte bij 13 (42%). De disease control rate was 63%. De mediane PFS was 3.65 maanden.

LEE011 is een zeer selectieve remmer van CDK4/6 en heeft in vitro en in vivo activiteit in NRAS melanoommodellen, zowel als monotherapie als in combinatie met MEK162. De combinatie van LEE011 en MEK162 zou effectief kunnen zijn bij patiënten met een melanoom met NRAS mutatie. Het doel van dit onderzoek is om de veiligheid van de combinatie van deze beide middelen te bestuderen en om de werkzaamheid (ORR en PFS) te vergelijken met die van monotherapie met MEK162 in lopende studies bij dezelfde populatie van patiënten.

Doel van het onderzoek

Primair doel:

Fase Ib (zie studieopzet): Bepaling van de MTD en/of RP2D van LEE011 in combinatie met MEK162.

Fase II (zie studieopzet): Werkzaamheid van de combinatie van LEE011 en MEK162 bij de RP2D.

Secundaire doelen: veiligheid en verdraagbaarheid, PK en klinische effectiviteit alleen in fase II.

Onderzoeksopzet

Open-label onderzoek met 2 delen met fase Ib dosisescalatie deel (vaste dosering MEK162 en opklimmende dosering LEE011), gevolgd door fase II deel bij RP2D. Ca. 58 patiënten.

Pre-Screening op NRAS mutatie.

Cohorten van 3-6 patiënten. Kuren van 4 weken.

Behandeling tot ziekteprogressie of onacceptabele toxiciteit.

Follow-up voor overleving.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Behandeling met MEK162 en LEE011. LEE011 capsules, een maal per dag, Eerste 3 weken van een kuur, 4de week geen LEE011. Startdosering LEE011: 200mg MEK162 tabletten, elke dag, twee keer per dag. Startdosering MEK162: 45mg.

Inschatting van belasting en risico

Risico: Mogelijke bijwerkingen van MEK162 in combinatie met LEE011. Deze

combinatie is nog niet eerder bij mens getest.

De belangrijkste bijwerkingen van MEK162 (alleen) zijn:

- * Huiduitslag, acne of huidirritatie, waaronder roodheid, bulten, droogheid of jeuk
- * Diarree
- * Zwelling door het vasthouden van vocht of verergering van reeds aanwezige vochtophoping in bepaalde lichaamsdelen. Dit kan voorkomen in uw gehele lichaam of in specifieke gebieden zoals uw buik of armen, benen, handen, voeten of gezicht.
- * Verhoogde waarden van de lab test genaamd creatine kinase (CK) in het bloed (wat kan wijzen op o.a. spierschade)
- * Verhoging van bepaalde waarden in het bloed, die laten zien hoe goed de lever functioneert.
- * Zich zwak voelen, vermoeidheid of gebrek aan energie
- * Misselijkheid
- * Oogaandoeningen, zoals:
 - o Veranderingen bij het zien (zoals wazig zien) of
 - o Zwevende deeltjes in het blikveld of
 - o Verandering in het deel achter in het oog dat licht waarneemt
 - o Droog oog of
 - o Verhoogde druk in de oog
- * Jeuk
- * Braken

De belangrijkste bijwerkingen van LEE011(alleen) zijn:

- * Een laag aantal witte bloedcellen, wat het risico op infecties kan verhogen (neutropenie, leukopenie of lymfopenie)
- * Een laag aantal rode bloedcellen. Hierdoor kunt u zich moe en zwak voelen. (bloedarmoede)
- * Misselijkheid
- * Diarree
- * Braken
- * Constipatie
- * Zweertjes in de mond, of pijnlijke mond, ontstekingen of infecties in de mond en keel;
- * Buikpijn
- * Moeheid of algehele lichamszwakte (asthenie)
- * Zwelling van de armen of benen (perifeer oedeem)
- * Koorts (pyrexie)
- * Urineweg infectie
- * Toename van de bloedconcentraties van leverparameters zoals aangegeven door levertesten (transaminasen en/of bilirubine)
- * Verminderde eetlust
- * Rugpijn
- * Hoofdpijn

- * Slapeloosheid (insomnie)
- * Kortademigheid (dyspneu)
- * Dunner wordend haar of haarverlies (alopecia)
- * Huiduitslag
- * Jeuk op de huid (pruritus)

Andere risico*stegevolge van sommige onderzoeksprocedures, zoals het afnemen van bloed en beeldvormende onderzoeken (zoals MUGA-scans en CT-scans).

Belasting:

-6 bezoeken tijdens kuur 1, 3 tijdens kuur 2 en 2 tijdens de daarop volgende kuren. Duur 1-4 u.

-4 keer bloedprikken tijdens kuur 1, 2 keer tijdens kuur 2 en een keer tijdens de daarop volgende kuren. 15 ml bloed/keer.

Farmacokinetiek: fase Ib 2 sessies van 8 uur tijdens kuur 1 voor afname van 12 bloedmonsters van 2ml, fase II: 2 sessies van 4 uur tijdens kuur 1 voor afname van 8 bloedmonsters.

-Cardiale monitoring: ECG*s: screening, kuur 1 dag 1 (3 tijdstippen), dag 8 (1x), dag 15 (2x) en dag 21(2x) en kuur 2 (dag 1 en dag 15) en daarna 1x tijdens de daarop volgende kuren. Echocardiogram of MUGA-scan bij screening en elke 2e kuur.

-Volledig oogonderzoek: incl. spleetlamp, gezichtscherpte, gezichtsveld, tonometrie (oogdruk) en indirecte fundoscopie en OCT. Indien nodig kunnen ook een fluorescentie angiografie en een electroretinogram onderzoek gedaan worden.

-Tumorevaluaties bij screening en elke 2e kuur daarna tot progressie.

-Tumorbiopsie bij screening en tijdens behandeling (fase II), indien mogelijk.

-Follow-up voor overleving (telefoon, elke 3 maanden).

Contactpersonen

Publiek

Array Biopharma

Walnut Street, 3200
Boulder CO 80301
US

Wetenschappelijk

Array Biopharma

Walnut Street, 3200
Boulder CO 80301

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)

1. Histologisch of cytologisch bevestigde diagnose van lokaal gevorderde NRAS gemuteerde melanoom (schriftelijke documentatie)
2. ECOG performance status: 0 * 1.
3. Fase Ib: alleen evalueerbare laesies toegestaan. Fase II expansie minimaal één meetbare laesie (RECIST 1.1).
4. Gearchiveerd of een vers tumor biopt (indien geen gearchiveerd materiaal) van alle patiënten.
5. Fase II een tumor biopt bij start studie en op dag C1D15.
6. Voldoende tijd tussen de laatste dosis anti-kanker behandeling en eerste dosis studiemedicatie in deze studie:
 - * > 2 weken voor systemische anti-kanker therapie of experimentele therapie
 - * >6 weken bij nitrosoureas en mitomycin-C).
 - * : * 4 weken voor biologische therapie zoals therapie met anti-lichamen.
7. Laboratorium waarden:
 - a. Absolute neutrofielen * $1.5 \times 10^9/L$.
 - b. Hemoglobine * 9 g/dL (5,58 mmol/L)
 - c. Thrombocyten * $75 \times 10^9/L$ zonder transfusie < 21 dagen voor start behandeling.
 - d. PT/INR en aPTT * 1.5 ULN
 - e. Serum kreatinine *1.5 ULN (Bovenste waarde van normaal).
 - f. Serum totaal bilirubin * 1.5 x ULN (Bovenste waarde van normaal).
 - g. AST en ALT * 3 x ULN, bij levermetastasen: AST end ALT * 5 x ULN.
8. Een negatieve zwangerschapstest (serum) * 72 uur voor start studiemedicatie.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Aanwezigheid van hersenmetastasen aangetoond door een CT / MRI scan bij screening
2. Niet gecontroleerde hypertensie ondanks medicatie
3. Verminderde maagdarmfunctie of ziekte van het maagdarmsstelsel wat de absorptie van LEE011 en MEK162 significant kan beïnvloeden
4. Verminderde hartfunctie of klinisch significante hartziekten inclusief:
 - * Linker Ventrikel Ejectie Fractie (LVEF) * 50%.
 - * Congenitaal verlengde QT syndroom of bekend met een familiäre geschiedenis van plotselinge hartstilstand.
 - * QTcF of QTcB >450 ms (mannen) en >470 ms (vrouwen) bij screening,
 - * Angina pectoris of een acute myocardl infarct * 3 maanden voor start studiemedicatie, klinisch significante bradycardie, bekend met of aanwezigheid van ventriculaire arritmien, instabiele atrium fibrillatie, compleet linker bundeltakblok, pacemaker of een implanteerbare defibrillator
4. Behandeling met middelen waarvan bekend is dat deze de QTc-tijd kunnen verlengen
5. Behandeling met middelen waarvan het metabolisme voornamelijk door CYP3A4 geschiedt en die een nauw therapeutisch window hebben. Middelen waarvan bekend is dat zij sterke remmers of induceerders zijn van CYP3A4 zijn verboden. Anti-epileptica die enzyminductie veroorzaken zijn niet toegestaan.
6. Patiënten met ernstige of niet goed controleerbare medische condities.
7. Grote operaties <2 weken voor start studiemedicatie.
8. Bekend met HIV of hepatitis C
9. Een vermoeden van ziekten/afwijken aan het netvlies, bekend met centraal sereuze retinopathie (CSR) of occlusie van de vena centralis retinae (RVO) of andere oogafwijkingen welke een risico kunnen vormen voor het ontstaan van CSR/RVO.
10. Zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	25-07-2013
Aantal proefpersonen:	10
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Niet van toepassing
Generieke naam:	binimetinib
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Niet van toepassing
Generieke naam:	Niet van toepassing

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-03-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-07-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-08-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-08-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-04-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-06-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-10-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-11-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-02-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-02-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-03-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-04-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-05-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-06-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	15-06-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-07-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-08-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-10-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-11-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-02-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-02-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-05-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-06-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	12-08-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-08-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-11-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-11-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-12-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-01-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-06-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-06-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-11-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	

Datum: 12-12-2017
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

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	EUCTR2012-004104-35-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01781572
CCMO	NL43662.091.13