

Fase I multicenter open-label onderzoek met LGH447 capsules bij patiënten met acute myeloïde leukemie of myelodysplastisch syndroom met hoog risico (CLGH447X2102)

Gepubliceerd: 24-12-2013 Laatste bijgewerkt: 24-04-2024

Primair: Bepaling van de MTD en/of RDE van LGH447 als monotherapie bij proefpersonen met AML of MDS met hoog risico en in combinatie met midostaurin bij proefpersonen met AML. Secundair: 1. Karakterisering van veiligheid en verdraagbaarheid van...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Hematologische aandoeningen NEG
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON44931

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CLGH447X2102

Aandoening

- Hematologische aandoeningen NEG

Synoniemen aandoening

acute myeloïde leukemie en myelodysplastisch syndroom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Novartis Pharma BV

Overige ondersteuning: Novartis Pharma BV

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: AML, LGH447, MDS, midostaurin

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Incidentie van dose limiting toxicities tijdens de eerste kuur met LGH447 met of zonder midostaurin

Secundaire uitkomstmaten

Klinische respons, bijwerkingen, therapie-onderbrekingen, dosisreducties en dosis-intensiteit.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Op dit moment behoort intensieve remissiebehandeling en consolidatiebehandeling, inclusief stamceltherapie tot de behandeling van AML (acute myeloïde leukemie). Ca. 60-70% van de volwassenen met AML bereikt een complete remissie na een adequate inductietherapie. Meer dan 25% van de volwassenen met AML overleeft 3 of meer jaren en geneest. De remissiepercentages zijn omgekeerd gecorreleerd aan leeftijd. Gegevens wijzen erop dat de bereikte remissie korter duurt naarmate de patiënt ouder is. Ondanks de verbeteringen in de behandeling (chemotherapie en ondersteunende zorg) is er behoefte aan werkzaamere behandelopties om de overleving te verbeteren.

MDS (myelodysplastisch syndroom) is een heterogene groep van chronische myeloïde afwijkingen met blijvende cytopenie in het perifere bloed en een toegenomen prevalentie van leukemische transformaties. Patiënten worden op basis van prognostische factoren onderverdeeld in 5 risicogroepen. Omdat de ziekte kan ontaarden in AML, worden AML-behandelingen toegepast. Maar, net als bij een recidief AML, reageren patiënten met een getransformeerd MDS slecht op standaardbehandeling en zijn er dus nieuwe opties nodig.

Verhoogde PIM1 en PIM2 concentraties worden waargenomen bij diverse hematologische maligniteiten. Deregulatie van de PIM genexpressie houdt vaak verband met vaak voorkomende genetische veranderingen. Men verwacht dat de daaruit resulterende verhoogde PIM-kinaseactiviteit bijdraagt tot ziekteprogressie. Er zijn aanwijzingen dat aanzienlijke PIM2-overexpressie vaker voorkomt bij hematologische maligniteiten dan bij solide tumoren. LGH447 is een potente, selectieve en oraal beschikbare remmer van het PIM-kinase. In vitro vertoont LGH447 proliferatieremming van cellijnen uit een veelheid van hematologische maligniteiten, zoals het multiple myeloom (MM), AML en B-Cel Non-Hodgkin lymfoom. In vivo is LGH447 werkzaam in muismodellen van het MM en AML.

In september 2016 is een protocolamendement verschenen. Tot nu toe zijn er 41 proefpersonen met AML of MDS in het onderzoek opgenomen. Het doel vna dit amendement is om te beoordelen of een behandeling gericht op Pim kinase en FMS-like tyrosine kinase 3 (FLT-3) tezamen leidt tot een grotere langdurige vermindering van de tumorlast in vergelijking met monotherapie van een van beide bij proefpersonen met AML. Daarom wordt nu voorgesteld om de combinatie van LGH477 en de multikinaseremmer midostaurin verder te onderzoeken bij proefpersonen met AML. OM meer inzicht te krijgen in de eventuele immunomoduleren de eigenschappen van de combineate wordt extra bloed- en weefselonderzoek op dat gebied verricht.

Doel van het onderzoek

Primair:

Bepaling van de MTD en/of RDE van LGH447 als monotherapie bij proefpersonen met AML of MDS met hoog risico en in combinatie met midostaurin bij proefpersonen met AML.

Secundair:

1. Karakterisering van veiligheid en verdraagbaarheid van LGH447 als monotherapie en in combinatie met midostaurin bij de MTD en/of RDE.
2. Beoordeling van anti-tumoractiviteit van LGH447 als monotherapie en in combinatie met midostaurin.
3. Beoordeling van PD effecten van LGH447 als monotherapie en in combinatie met midostaurin.
4. Beoordeling van de PK effecten van LGH447 als monotherapie en in combinatie met midostaurin en -indien van toepassing- de metabolieten..

Onderzoekopzet

Fase I dosis-escalatiedeel om de MTD/RDE voor LGH447 als monotherapie en in combinatie met midostaurin vast te stellen, gevolgd door een expansiedeel om de veiligheid en werkzaamheid van LGH447 als monotherapie en in combinatie met midostaurin verder vast te leggen.

41 proefpersonen zijn ingesloten in het monotherapiegedeelte. In het

combinatietherapiegedeelte worden 52 proefpersonen ingesloten (12 in de dosisescalatie en 40 in de dosisexpansie).

Onderzoeksproduct en/of interventie

Behandeling met LGH447 met of zondere midostaurin.

Inschatting van belasting en risico

Risico:

Bijwerkingen van LGH447, dat nog in een heel vroeg stadium van ontwikkeling is.

Belasting:

Kuur 1-2: 5 bezoeken, vervolgens 2 bezoeken/kuur. 2 afsluitende bezoeken.

Lichamelijk onderzoek 1-3x per kuur.

Bloedonderzoek ca. 5 ml screening, tijdens kuur 1 en 2 elk bezoek, vanaf kuur 3 2x .

2 lange PK-meetdagen tot 8 uur na toediening van LGH447.

Beenmergaspiratie/-biopsie screening, 1x tijdens kuur 1 en 1x tijdens kuur 3.

Zwangerschapstest (z.n.) screening en v.a. kuur 2 1x/kuur.

ECG (3 registraties met 5-10 min. tussenruimte) screening en kuur 1-6 1x/kuur.

CT-/MRI-scan bij extramedulaire manifestaties tijdens screening met mogelijkheid tot herhaling tijdens de studie.

Contactpersonen

Publiek

Novartis Pharma BV

Raapopseweg 1
Arnhem 6824 DP
NL

Wetenschappelijk

Novartis Pharma BV

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)

1. Mannen en vrouwen *18 years.met refractaire/recidief AML (zie protocol pagina 44 voor details).
2. Patiënten met actieve CZS ziekte kunnen meedoen en kunnen gelijktijdig behandeld worden met intrathecale (of intra- Ommaya) chemotherapie.
3. Patiënten kunnen meedoen, mits de vroegere en bijkomende geneesmiddelen overeenkomen met de lijst van toegestane geneesmiddelen (zie protocol appendix 5 voor details).
4. ECOG performance status 0-2.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Systemische antineoplastische of experimentele behandeling in de 7 dagen of 5 halfwaardetijden (wat het langste duurt) voor de eerste dosis LGH447 met of zonder midostaurin (zie protocol pagina 45 voor verdere details).
2. Radiotherapie (breed veld) in de 28 dagen of radiotherapie (smal veld) voor palliatie in de 7 dagen voor de eerste dosis LGH447 met of zonder midostaurin.
3. CZS bestraling voor menigeale leukemie, tenzij de radiotherapie > 3 maanden tevoren plaatsvond.
4. Voortgezette systemische behandeling met corticosteroïden >10 mg prednison of vergelijkbaar per dag.
5. Niet gecontroleerde cardiovasculaire aandoening in de laatste 6 maanden.
6. Actieve infectie met systemische behandeling of andere ernstige infectie in de 2 weken voor de eerste dosis LGH447.
7. Huidige behandeling met hydroxyureum ter controle van leukemische blasten in het perifere bloed, die niet gestopt kan worden gedurende tenminste 48 uur voor de afname

- tijdens de screening van de monsters voor PD biomarkers.
8. Andere verboden medicatie (zie protocol pagina 27 voor details).
 9. Zwangerschap, borstvoeding..
 10. Onvoldoende anticonceptie bij vrouwen die kinderen kunnen krijgen (zie protocol pagina 46 voor details).
 11. Seksueel actieve mannen moeten een condoom gebruiken tijdens de geslachtsgemeenschap tijdens het gebruik van de studiemedicatie en in de 96 dagen daarna. Zij mogen in deze periode geen kind verwekken.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 20-03-2014

Aantal proefpersonen: 5

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: LGH447

Generieke naam: LGH477

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: Midostaurin

Generieke naam: Midostaurin

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum:	24-12-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-03-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-11-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-02-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-04-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-10-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-10-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-04-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-06-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	

Datum:	20-09-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-03-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-06-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-11-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-11-2018
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	ID
Ander register	clinicaltrials.gov; registratienummer n.n.b.
EudraCT	EUCTR2013-003756-20-NL

Register

CCMO

ID

NL46781.029.13