

Fase 1 onderzoek naar de juiste dosering van LTT462 bij volwassen proefpersonen met gevorderde solide tumoren met veranderingen in het MAPK systeem

Gepubliceerd: 11-10-2016 Laatste bijgewerkt: 16-04-2024

Primair: Beoordeling van veiligheid en verdraagbaarheid van LTT462 en vaststelling van de aanbevolen dosis en toedieningsfrequentie voor toekomstige studies bij volwassenen met solide tumoren met veranderingen van het MAPK systeem Secundair:...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON46853

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Fase I studie met LTT462 in tumoren met veranderingen in het MAPK systeem

Aandoening

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

Synoniemen aandoening

solide tumoren, uitgezaaid kanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Novartis

Overige ondersteuning: Farmaceutische industrie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: ERK remmer, Fase I, LTT462, MAPK systeem

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire variabele:

Veiligheid: ernst en voorkomen van bijwerkingen en Dose Limiting Toxicities (DLTs).

Verdraagbaarheid: onderbreking en/of verlaging van de dosering LTT462

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire variabelen:

Totaal responspercentage, percentage ziektecontrole, responsduur, progressievrije overleving, totale overlevingspercentage, PK, verandering in vergelijking met baseline van marker DUSP6 in weefsel en bloed.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Het MAPK (mitogen activated protein kinase) systeem is vaak geactiveerd bij kanker bij de mens. RAS genen (KRAS, NRAS en HRAS) zijn de meest gemuteerde oncogenen in alle vormen van kanker (meer dan 30%). KRAS mutaties hebben de hoogste prevalentie in 20% van alle vormen van kanker. Er bestaat echter geen effectieve behandeling voor kanker met een KRAS mutatie.

Remmers van BRAF of MEK onderdrukken de MAPK signalering. Hun werkzaamheid in tumoren met een BRAF mutatie is aangetoond, maar de effecten zijn meestal van korte duur door diverse verworven resistentiemechanismen, die doorgaans de ERK 1/2 signalering reactiveren. In deze omstandigheden verhindert de remming van ERK1/2 (dat zijn de kinasen die het meest *ver* in het MAPK systeem verschijnselen) op een effectieve manier de MAPK signalering. Dit levert antitumor effecten in preklinische studies. De ERK 1/2 remmer LTT462 bleek

werkzaam in vele menselijke MAPK gedreven kankercellijnen en in vivo tumorxenografts, met inbegrip van modellen met activerende laesies in KRAS, NRAS, MEK en BRAF oncogenen. Daarom wordt verwacht dat LTT462 antitumoractiviteit zal vertonen bij volwassenen met gevorderde solide tumoren met vastgestelde veranderingen van het MAPK systeem.

Het doel van deze eerste studie bij de mens is de beoordeling van veiligheid en verdraagbaarheid van LTT462 en de vaststelling van de aanbevolen dosis en toedieningsfrequentie voor toekomstige studies bij volwassenen met solide tumoren met veranderingen van het MAPK systeem.

Doel van het onderzoek

Primair:

Beoordeling van veiligheid en verdraagbaarheid van LTT462 en vaststelling van de aanbevolen dosis en toedieningsfrequentie voor toekomstige studies bij volwassenen met solide tumoren met veranderingen van het MAPK systeem

Secundair:

Voorlopige antitumor activiteit, farmacokinetisch en farmacodynamisch profiel.

Onderzoeksopzet

Multicenter fase I open-label dose finding studie met een dosisescalatie gedeelte en een dosisexpansie gedeelte. Behandeling met LTT462 tot progressie van de ziekte of onaanvaardbare bijwerkingen.

Voedseleffect substudie bij een gedeelte van de proefpersonen in het dosisexpansiedeel.

Follow-up voor overleven in het dosisexpansie deel van de studie.

21 proefpersonen in escalatie deel en 50 in het dosis expansie deel. Zo nodig verhoging van het aantal proefpersonen tot maximaal 250.

Onderzoeksproduct en/of interventie

LTT462 Dagelijks oraal toegediend. Vaste dosering per dag. Verschillende toedieningsschema's mogelijk.

Inschatting van belasting en risico

Risico's:

- Bijwerkingen van LTT462. Eerste studie bij de mens met dit middel.
- Risico's van de onderzoeken zoals straling bij CT-scans. Risico's van bloedafnames en tumorbiopsie.

Belasting: Kuren van 4 weken. Kuur 1: 7 bezoeken, kuur 2: 4 bezoeken, kuur 3-6: 2 bezoeken per kuur, vanaf kuur 7 bezoek per kuur. Duur meestal 1-4 uur. Twee bezoeken tijdens kuur 1 duren 7-9, resp. 11-13 uur.

- Lichamelijk onderzoek: 1 keer per kuur en einde behandelperiode.

- Bloedonderzoek voor veiligheid (ongeveer 10-40 ml/keer): vrijwel elk bezoek. Extra bloedafnames voor PK en biomarkers.
- ECG: Meerdere keren voor en na inname van LTT462 gedurende de eerste 6 kuren en op einde studie.
- Echocardiogram (MUGA-scan) 3 keer in totaal.
- Oogheelkundig onderzoek bij screening, kuur 1, 2, 3, 4 en einde behandelperiode.
- CT-/MRI-scan: elke 8 weken.
- Maximaal 3 tumorbipten.
- Optionele opslag en gebruik van het restmateriaal van bloed en weefsel voor toekomstig onderzoek.

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)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. ≥ 12 jaar (in Nederland: ≥ 18 jaar).
2. Progressie na standaardbehandeling of volgens de onderzoeker ontbreken van een werkzame, verdaagbare of toepasbare standaardbehandeling.
3. ECOG performance status 0, 1.
4. Minimaal 1 meetbare laesie (RECIST v1.1).
5. Archief tumor materiaal of een vers biopt bij screening.
6. Patiënten moeten bereid zijn om biopsiën te ondergaan.;Dosisescalatie gedeelte:
 - Gevorderde solide tumoren met minmaal een verandering van het MAPK systeem.;Dosisexpansie gedeelte:
 - Groep 1: bevestigde NSCLC met KRAS en/of BRAF mutatie.
 - Groep 2: bevestigde ovariumkanker met KRAS en/of BRAF mutatie.
 - Groep 3: melanoom met BRAFV600 mutatie. In aanvang een reactie of stabiele ziekte gedurende minstens 6 maanden op een BRAF en/of MEK remmer met vervolgens progressie. BRAF en/of MEK remmer als laatste behandellijn vóór toetreding tot de studie of uitsluitend één immunotherapeutikum (zoals anti-CTLA-4, anti PD-1, anti-PD-L1) na falen van de BRAF en/of MEK remmer.
 - Groep 4: andere gevorderde solide tumoren met vastgestelde verandering(en) van het MAPK systeem, anders dan de voor groep 1, 2 of 3 gedefinieerde. ;Andere criteria kunnen ook van toepassing zijn. Zie protocol pagina 39-40 voor meer details.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Eerdere behandeling met ERK remmers.
2. Anamnese met of huidig bewijs van occlusie van de vena retinae of op moment van inclusie risicofactoren voor occlusie van de v. retinae.
3. Behandeling met sterke remmers en/of stimulators van CYP3A en CYP2C8; substraten van CYP3A met een smalle therapeutische breedte en gevoelige substraten van CYP3A, die niet 7 dagen voor de start van de studiemedicatie gestopt kunnen worden.
4. Protonpompremmers die niet 3 dagen voor de start van de studiemedicatie gestopt kunnen worden.
5. Klinisch relevante hartziekte.
6. Niet adequate beenmerg functie bij screening (absolute) neutrofielen $< 1.5 \times 10^9/L$, hemoglobine < 9.0 g/dL, trombocyten $< 75 \times 10^9/L$
7. Niet adequate lever en nierfunctie: totaal bilirubine $> 1.5 \times$ bovenste waarde van normal (ULN), AST of ALT $> 3 \times$ ULN or $> 5.0 \times$ ULN bij lever metastasen, kreatinine $> 1.5 \times$ ULN
8. Zwangerschap, borstvoeding, onvoldoende anticonceptie voor vrouwen die zwanger kunnen worden.;Andere criteria kunnen ook van toepassing zijn. Zie protocol pagina 40-43 voor meer details.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving nog niet gestart

(Verwachte) startdatum: 01-12-2016

Aantal proefpersonen: 6

Type: Verwachte startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 11-10-2016

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 22-12-2016

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 27-01-2017

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 13-07-2017

Soort: Amendement

Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-08-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-09-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-10-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-11-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-01-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-06-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-07-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	30-08-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-10-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

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	EUCTR2015-003614-24-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02711345
CCMO	NL57739.031.16