

Een fase I, open-label, dosis-escalatie studie van LDK378 bij pediatrische patiënten met maligniteiten die een genetische verandering hebben in anaplastisch lymfoom kinase (ALK)

Gepubliceerd: 08-05-2013 Laatst bijgewerkt: 24-04-2024

Primaire doelstelling: De bepaling van de MTD en / of RDE van LDK378 als monotherapie bij orale toediening aan pediatrische patiënten met ALK-geactiveerde tumoren zowel in nuchtere als niet-nuchtere toestand
Secundaire doelstellingen: Doelstelling 1:...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON46950

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CLDK378X2103

Aandoening

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

Synoniemen aandoening

kinderkanker, maligniteiten met een ALK-gen afwijkingen

Aandoening

Alle maligniteiten met een ALK mutatie.

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Novartis

Overige ondersteuning: Novartis Pharma BV

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: ALK gen afwijkingen, Fase I, LDK378, pediatrisch

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primair eindpunt: incidentie van dosis-limiterende toxiciteit (DLT) tijdens de eerste cyclus van LDK378 behandeling.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten:

Eindpunt 1: (ernstige) bijwerkingen, veranderingen in laboratoriumwaarden, evaluaties van lichamelijke onderzoeken, vitale functies en ECG's waargenomen.

Eindpunt 2: Plasmaconcentratie tijdprofielen, PK parameters, waaronder maar niet beperkt tot AUClast, AUCtau, Cmin, Cmax, Tmax, RACC en T1 / 2, acc

Eindpunt 3: Totale responspercentage (ORR) en duur van de respons (DOR), progressie-vrije overleving (PFS) als per RECIST 1,1 bij patiënten met een neuroblastoom en andere solide tumoren, en door International Working Group (IWG) criteria bij patiënten met een lymfoom . MIBG bij patiënten met neuroblastoom. Resolutie van beenmerg ziekte bij patiënten met neuroblastoom.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

LDK378 is een nieuwe remmer van ALK die actief is in een breed scala van ALK-geactiveerde tumormodellen, met inbegrip van modellen gedreven door gemuteerde ALK versies waarvan bekend is dat zijn resistent zijn tegen crizotinib, en bij ALK genamplificatie. Het primaire doel van deze studie is het vaststellen van de maximum getolereerde dosis (MTD) en / of aanbevolen dosis voor uitbreiding (RDE) bij kinderen, en een klinische dosis voor gebruik in toekomstige pediatrie studies. Deze studie zal ook de veiligheid, verdraagbaarheid zowel in nuchtere als niet-nuchtere toestand, PK en preliminair bewijs van de antitumor activiteit van LDK378 bij pediatrie patiënten met neuroblastoom en andere ALK-geactiveerde tumoren.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling: De bepaling van de MTD en / of RDE van LDK378 als monotherapie bij orale toediening aan pediatrie patiënten met ALK-geactiveerde tumoren zowel in nuchtere als niet-nuchtere toestand

Secundaire doelstellingen:

Doelstelling 1: het kenmerken van de veiligheid en de verdraagbaarheid van LDK378 bij pediatrie patiënten zowel in nuchtere als niet-nuchtere toestand

Doelstelling 2: het karakteriseren van de farmacokinetiek bij enkelvoudige en meervoudige doses van LDK378 bij pediatrie patiënten zowel in nuchtere als niet-nuchtere toestand

Doelstelling 3: Beoordeel de anti-tumor activiteit van LDK378 zowel in nuchtere als niet-nuchtere toestand

Onderzoeksopzet

Dit is een tweedelijge, fase 1 studie met een dosisesescalatie gedeelte gevolgd door een expansiedeel. Het expansiedeel zal starten nadat de MTD / RDE is bepaald, zowel in nuchtere als niet-nuchtere toestand. Het expansiedeel omvat twee groepen patiënten een beperkt zich tot patiënten met ALK-geactiveerde neuroblastoom en een tweede groep waaronder patiënten met alle andere ALK-geactiveerde tumoren. Inclusie zal in parallel lopen. LDK378 wordt oraal, eenmaal daags gegeven.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Kinderen zullen behandeld met oraal LDK378 zolang zij daar baat bij hebben. De response beoordeling is elke 21 dagen.

Inschatting van belasting en risico

Risico:

Bijwerkingen van de studie medicijnen (zie ook graag de dose-limiting toxicities beschreven op pagina 35, tabel 6-2), bloedafnames en de weefsel biopsieën. Het afnemen van bloed kan een blauwe plek, een bloeding op de plek of een stolsel veroorzaken. Deze verdwijnen meestal vanzelf.

Belasting:

- studiebezoeken 2 keer per 21 dagen gedurende 2 jaar na te zijn geïncludeerd na de screening.
- bloedprikken voor laboratoriumtests elk bezoek
- andere testen zoals weefsel biopsies, ECG's en radiologie tests.

Contactpersonen

Publiek

Novartis Pharma B.V.

Raapopseweg 1
Arnhem 6824 DP
NL

Wetenschappelijk

Novartis Pharma B.V.

Raapopseweg 1
Arnhem 6824 DP
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)
Adolescenten (16-17 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- Gediagnosticeerd met een lokaal gevorderde of gemetastaseerde maligniteit die is gevorderd, ondanks standaard therapie, of waarvoor geen effectieve standaard therapie bestaat;- Leeftijd ≥ 12 maanden en <18 jaar;- De tumor moeten een genetische verandering van ALK hebben ondervonden;- Patiënten moeten een evalueerbare of meetbare ziekte;- Patiënten moeten een evalueerbare of meetbare ziekte hebben zoals gedefinieerd in een van de volgende criteria: RECIST v1.1 voor patiënten met niet-hematologische maligniteiten (Appendix 5); MIBG-scan voor patiënten met neuroblastoom, International Working Group (IWG) criteria voor patiënten met lymfoom;- Prestatie status: Karnofsky score $\geq 60\%$ voor patiënten > 12 jaar en Lansky score $\geq 50\%$ voor patiënten ≤ 12 jaar. ; - Geschreven toestemming / instemming voor elke studie-specifieke moleculaire pre-screening en screening procedures. Voor pediatrische patiënten (zoals gedefinieerd door de lokale normen), zal toestemming worden verkregen bij de patient, beide ouder (s) of wettelijke voogd(en) op basis van de wettelijke richtlijnen.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Patiënten met symptomatische centrale zenuwstelsel (CZS) metastasen die neurologisch onstabiel zijn of toenemende doses van steroiden of lokale CZS-gerichte therapie (zoals radiotherapie, chirurgie of intrathecale chemotherapie) nodig hebben om hun CZS ziekte te controleren;- Patiënten met een klinisch significante, ongecontroleerde hart-en vaatziekten of gecorrigeerde QT-interval (QTc) > 480 milliseconden, met behulp van de Fredericia correctiemethode (QTcF);- Patiënten met de volgende laboratoriumwaarden bij de screening:
* Creatinine $> 1,5 \times$ ULN voor de leeftijd
* Totaal bilirubine $> 1,5 \times$ ULN voor de leeftijd, behalve bij patiënten met het syndroom van Gilbert, die kunnen worden opgenomen indien het totaal bilirubine $\leq 3,0 \times$ ULN en direct bilirubine $\leq 1,5 \times$ ULN is.
* Alanine aminotransferase (ALT) $> 3 \times$ ULN voor de leeftijd, behalve bij patiënten die tumor betrokkenheid hebben van de lever, welke een waarde $\leq 5 \times$ ULN kan hebben.
* Serum aspartaat aminotransferase (AST) $> 3 \times$ ULN voor de leeftijd, behalve bij patiënten die tumor betrokkenheid hebben van de lever, welke een waarde $\leq 5 \times$ ULN kan hebben.
* Absoluut aantal neutrofielen (ANC) $<0,75 \times 10^9 / L$ zonder gebruik van granulocyt groeifactor voor ≤ 14 dagen
* Aantal trombocyten $<50 \times 10^9 / L$
* Hemoglobine (Hb) $<8 g / dl$;- Het lichaamsoppervlak (BSA) $<0,35 m^2$;- Vermindering van de gastro-intestinale (GI) functie of GI ziekte die de absorptie van LDK378 aanzienlijk kunnen veranderen (bv. colitis ziekten, ongecontroleerde misselijkheid, braken, diarree of malabsorptie syndroom);-Bewijs van actieve virale hepatitis, met inbegrip van hepatitis A, B

of C (het testen op virale hepatitis is niet verplicht);- Bekende diagnose van het humaan immunodeficiëntie virus (HIV) infectie (HIV-testen is niet verplicht);- Aanwezigheid van * CTCAE graad 2 toxiciteit (behalve alopecia, perifere neuropathie, ototoxiciteit en lymfopenie, die niet zijn uitgesloten als klasse 3 of minder) door voorafgaande kankertherapie;-Maligne ziekte anders dan behandeld in deze studie. Uitzonderingen op deze exclusie criteria zijn de volgende: maligniteiten die curatief werden behandeld en zijn niet teruggekomen binnen 3 jaar voorafgaand aan het onderzoek; volledig gereseceerd basale cel en plaveiselcel huidkanker, en volledig gereseceerd carcinoma in situ van elk type;-Patiënten bekend met institiële longziekte of interstitiële pneumonitis, inclusief klinisch relevante radiatie pneumonitis (die bijvoorbeeld van invloed zijn op de dagelijkse activiteiten of waarvoor therapeutische interventie noodzakelijk is);- Patiënten die systemische therapie tegen kanker hebben ontvangen binnen 3 weken na de eerste dosis van LDK378. Patiënten, bij wie de directe eerdere behandeling een ALK-remmer was, kunnen beginnen met LDK378 binnen een week na de laatste dosis van de ALK-remmer;- Radiotherapie van de longen minder of gelijk aan 4 weken voor de start van de studiebehandeling of patiënten die niet zijn hersteld van radiotherapie gerelateerde toxiciteiten. Bestraling op alle andere anatomische plaatsen minder of gelijk aan 2 weken voor start van de studiebehandeling.;- Uitgebreide operatie binnen 2 weken van de eerste dosis LDK378. Het inbrengen van een maagsonde (G-buis), nasogastrische sonde (NG-buis), en centrale veneuze toetreding worden niet beschouwd als een uitgebreide operatie;- Patiënten die medicijnen innemen die bekend staan **als sterke remmers of inductoren van CYP3A4 / 5 die niet kunnen worden gestaakt binnen 1 week voor aanvang van de behandeling met LDK378 en voor de duur van de studie;- Patiënten die geneesmiddelen innemen die voornamelijk worden gemetaboliseerd door CYP3A4 / 5 of CYP2C9 en een lage therapeutische index hebben die niet kunnen worden gestaakt binnen 1 week voor het starten van de behandeling met LDK378 en voor de duur van de studie;- Zwangere of zogende (borstvoeding) vrouwen, waarbij de zwangerschap wordt gedefinieerd als de toestand van een vrouwelijke na de bevruchting en tot de beëindiging van de zwangerschap, bevestigd door een positieve *-hCG laboratoriumtest.;- Vrouwen van vruchtbare leeftijd, gedefinieerd als alle vrouwen fysiologisch in staat om zwanger te worden, tenzij ze zeer effectieve methoden van anticonceptie gebruiken gedurende de dosering en gedurende 30 dagen na het stoppen van de dosering. Zeer effectieve anticonceptie methoden omvatten:

* Totale onthouding (indien dit in overeenstemming is met de gewenste en de gebruikelijke levensstijl van de patiënt). Periodieke onthouding (bijvoorbeeld, een agenda, ovulatie, Symptothermale, post-ovulatie methoden) en de onthouding zijn geen aanvaardbare methoden van anticonceptie

* Sterilisatie van de vrouw (hebben een chirurgische bilaterale ovariëctomie met of zonder hysterectomie gehad) of afbinden van de eileiders ten minste zes weken voor de behandeling met LDK378. Bij ovariëctomie, alleen wanneer de reproductieve status van de vrouwelijke is bevestigd door volgen hormoon niveaubepaling

* Sterilisatie van de man (ten minste 6 maanden voor screening). Voor vrouwelijke patiënten in de studie van de gesteriliseerde mannelijke partner moet dit de enige partner voor die patiënt zijn.

* Combinatie van twee van de volgende (a + b of a + c of b + c):

a. Het gebruik van orale, ingespoten of ingebracht hormonale methoden van anticonceptie of andere vormen van hormonale anticonceptie, dat een vergelijkbare werkzaamheid (kans op mislukken <1%) heeft als bijvoorbeeld hormoon een vaginale ring of transdermale

hormoonanticonceptie.

b. Plaatsing van een spiraaltje (IUD) of intra-uterien systeem (IUS)

c. Barrière methoden van anticonceptie: Condoom of occlusieve dop (diafragma of cervicale / kuis caps) met zaaddodend schuim / gel / film / crème / vaginale zetpil

Bij gebruik van orale anticonceptie moeten vrouwen minimaal 3 maanden stabiel zijn op dezelfde pil voordat met de LDK378 behandeling gestart wordt.;- Seksueel actieve mannen, tenzij ze gebruik maken van een condoom tijdens het vrijen tijdens het gebruik van LDK378 en tot 3 maanden na het stoppen van de behandeling LDK378, mogen niet een kind verwekken in deze periode. Een condoom is nodig om ook gebruikt worden door gesteriliseerde mannen om de levering van het geneesmiddel te voorkomen via zaadvloeistof;- Andere ernstige acute of chronische medische of psychiatrische aandoening of laboratoriumafwijking die kunnen interfereren met de interpretatie van onderzoeksresultaten. Naar het oordeel van de onderzoeker zou de patiënt niet geschikt voor de studie.;Patiënt heeft een voorgeschiedenis van pancreatitis of een voorgeschiedenis van verhoogde amylase of lipase als gevolg van een ziekte van de alvleesklier

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	12-09-2013
Aantal proefpersonen:	6
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	ceritinib
Generieke naam:	zykadia

Registratie:

Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 08-05-2013

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 11-07-2013

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 06-08-2013

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 25-03-2014

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 14-05-2014

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 20-06-2014

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 08-08-2014

Soort: Amendement

Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-08-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-11-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-01-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-05-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-06-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-08-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-09-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	22-09-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-12-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-01-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-05-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-09-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-11-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-12-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-01-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

(Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 27-06-2017

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 15-08-2017

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 05-09-2017

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 06-06-2018

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 07-08-2018

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 13-08-2018

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 15-08-2018

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 30-08-2018

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	17-10-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	20-11-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

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	EUCTR2012-002074-31-NL
CCMO	NL43465.078.13