

Een fase 1/2-studie van orale LOXO-292 bij patiënten met gevorderde solide tumoren, inclusief RET-fusie-positieve solide tumoren, medullaire schildkliercarcinoom en andere tumoren met RET-activatie (LIBRETTO-001)

Gepubliceerd: 03-09-2018 Laatste bijgewerkt: 12-04-2024

Primaire doelstelling: De maximaal getolereerde dosering (MTD)/aanbevolen dosering bepalen voor verder onderzoek naar orale LOXO 292 bij patiënten met gevorderde solide tumoren, inclusief niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC) met RET-fusie,...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Metastasen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON48590

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

LOXO-RET-17001

Aandoening

- Metastasen
- Zenuwstelselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd NEG

Synoniemen aandoening

gevorderde solide tumoren, inclusief niet-kleincellig longcarcinoom met RET-fusie, medullair schildkliercarcinoom en andere tumoren met verhoogde RET-activiteit

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Loxo Oncology, Inc.
Overige ondersteuning: Loxo Oncology Inc.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Colontumor, Neoplasma longen, Niet-kleincellig longcarcinoom, Schildklieraandoeningen

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primair eindpunt:

* MTD/aanbevolen dosis voor verder onderzoek: incidentiecijfer en categorie DLT*s tijdens de eerste 28-daagse cyclus van behandeling met LOXO-292.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten:

* Bijwerkingen van het geneesmiddel en ernstige bijwerkingen van het geneesmiddel, hematologische veranderingen en veranderingen in bloedchemiewaarden, beoordeling van lichamelijk onderzoek, vitale functies en ECG*s.

* Plasmaconcentratie LOXO-292 en PK-parameters met inbegrip van, maar niet beperkt tot AUC₀₋₂₄ (area under the curve van 0 tot 24 uur), C_{max} (maximale geneesmiddelconcentratie), T_{max} (tijd tot maximale plasmaconcentratie), T_{1/2} (terminale eliminatiehalfwaardetijd) en mate van accumulatie.

* ORR (CR+PR), DOR, percentage patiënten met tumorregressie als beste respons, CBR, PFS, OS.

Verkennde eindpunten:

- * Veranderingen in de serum-tumormarkers CEA en calcitonine (alleen patiënten met MTC).
- * Identiteit van RET-genfusies en -mutaties en mutaties in tumorbiopten en circulerend tumor-DNA.
- * Identiteit van gelijktijdig geactiveerde oncogene pathways in nieuwe tumorbiopten die voor de behandeling zijn afgenomen.
- * Veranderingen identificeren in de moleculaire status van de tumor in nieuwe tumorbiopten en circulerend tumor-DNA die tijdens de behandeling en na progressie op LOXO-292 zijn verkregen.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

LOXO-292 is een zeer krachtige en specifieke remmer van de RET RTK, met minimale remming van andere kinase- en niet-kinasedoelen en kan daarom van nut zijn voor patiënten met tumoren (zoals NSCLC, MTC, PTC en darmkanker of borstkanker) die RET-veranderingen herbergen en/of afhankelijk zijn van RET-activiteit. Deze fase 1 studie van LOXO-292 is vereist om de PK, veiligheid en maximaal getolereerde dosis (MTD) voor LOXO-292 bij patiënten te begrijpen en om de voorlopige beoordeling van de werkzaamheid mogelijk te maken.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling:

De maximaal getolereerde dosering (MTD)/aanbevolen dosering bepalen voor verder onderzoek naar orale LOXO 292 bij patiënten met gevorderde solide tumoren, inclusief niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC) met RET-fusie, medullair schildklier carcinoom (MTC) en andere tumoren met verhoogde RET-activiteit.

Secundaire doelstellingen:

- * Het veiligheidsprofiel en de verdraagbaarheid van LOXO-292 bepalen, inclusief acute en chronische toxiciteit.
- * De farmacokinetische (PK) eigenschappen van LOXO-292 beschrijven.

- * In ieder vermeederingscohort de voorlopige antitumoractiviteit van LOXO-292 beoordelen na toediening bij patiënten met tumoren die afwijkingen in RET vertonen, door het bepalen van:
- * Totaleresponspercentage (Overall Response Rate, ORR) volgens RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, versie 1.1) of de RANO-criteria (Response Assessment in Neuro-Oncology), afhankelijk van het type tumor
- * Responsduur (Duration of Respons, DOR) bij patiënten met de beste totale respons bestaande uit complete respons (CR) of partiële respons (PR)
- * Beste verandering in tumorgrootte ten opzichte van baseline
- * Mate van klinisch voordeel (Clinical Benefit Rate, CBR) op basis van het percentage patiënten met de beste totale respons bestaande uit CR, PR of stabiele ziekte (Stable Disease, SD) die minstens 6 maanden of langer na het begin van de behandeling met LOXO-292 aanhoudt
- * Duur van progressievrije overleving (Progression-Free Survival, PFS) na aanvang met LOXO-292
- * Duur van totale overleving (Overall Survival, OS) na aanvang met LOXO-292

Exploratieve doeleinden:

- * De relatie bepalen tussen PK en de effecten van het geneesmiddel, inclusief de werkzaamheid en veiligheid.
- * De serum-tumormarkers carcino-embryonaal antigeen (CEA) en calcitonine voor, tijdens en aan het eind van de behandeling met LOXO-292 evalueren (uitsluitend bij patiënten met MTC).
- * RET-genfusies en -mutaties beschrijven door middel van moleculaire analyses inclusief next generation sequencing (NGS) uit tumorbipten en circulerend tumor-DNA.
- * Gelijktijdig geactiveerde oncogene pathways beschrijven in bipten die voor de behandeling zijn afgenomen ter verduidelijking van RET-biologie en elementen die de respons op LOXO-292 beïnvloeden.
- * Veranderingen in de moleculaire status van de tumor beoordelen in tumorbipten en circulerend tumor DNA die tijdens behandeling en na progressie met LOXO-292 zijn verkregen, om meer inzicht te krijgen in RET-biologie, elementen die de respons beïnvloeden en mechanismen van verworven resistentie tegen LOXO-292.

Onderzoeksopzet

Dit is een open-label, multicentrische fase 1-studie bij patiënten met gevorderde solide tumoren, inclusief NSCLC met RET-fusie, MTC en andere tumoren met verhoogde RET-activiteit (bijv. fusies, mutaties of ander bewijs van verhoogde RET-activiteit). Deze studie bestaat uit twee delen: dosisescalatie en dosisuitbreiding. Patiënten met RET-afwijkingen worden geïdentificeerd door middel van moleculaire analyses, zoals uitgevoerd voor klinische evaluatie. De RET-afwijking moet bevestigd worden door een laboratorium met CLIA-certificering (Clinical Laboratory Improvement Amendments), ISO/IEC-certificering (International Organization for Standardization/Independent Ethics Committee), CAP-certificering (College of American

Pathologists) of gelijkwaardige certificering. Testresultaten van laboratoria die niet duidelijk door middel van een dergelijke certificering hun geschiktheid kunnen aantonen, moeten met de sponsor besproken worden.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten starten op C1D1 met de dosering die overeenkomt met het cohort waaraan ze zijn toegewezen. Tijdens dosisescalatie duren de DLT-periode en cycli 28 dagen; tijdens dosisuitbreiding duren de cycli 28 dagen. Individuele patiënten gaan door met de dosering LOXO-292 tot ziekteprogressie, onaanvaardbare toxiciteit of andere redenen om de behandeling stop te zetten. Patiënten met gedocumenteerde ziekteprogressie (Disease Progression, PD) kunnen toestemming krijgen om door te gaan met de behandeling met LOXO-292 indien de patiënt de behandeling verdraagt en de studiearts van mening is dat de patiënt klinisch voordeel heeft bij voortzetting van de studiebehandeling en de voortzetting door de sponsor wordt goedgekeurd.

Inschatting van belasting en risico

Risico's: mogelijke bijwerkingen van de onderzoeksmedicatie en onderzoeksprocedures
Lasten: bloedmonsters

Contactpersonen

Publiek

Loxo Oncology, Inc.

Tresser Boulevard, 9th Floor 281
Stamford, CT 06901
US

Wetenschappelijk

Loxo Oncology, Inc.

Tresser Boulevard, 9th Floor 281
Stamford, CT 06901
US

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)

Adolescenten (16-17 jaar)

Volwassenen (18-64 jaar)

65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Inclusiecriteria voor dosisesescalatie:

1. Patiënten met een lokaal gevorderde of gemetastaseerde solide tumor die:

- * Na standaardbehandeling progressie vertoonden of
- * Niet voldoende reageerden op standaardbehandeling, of
- * Waarvoor geen standaardbehandeling bestaat, of
- * Patiënten die standaardbehandeling weigeren, of
- * Die volgens de onderzoeker niet geschikt zijn voor standaardbehandeling, of die standaardbehandeling waarschijnlijk niet zullen verdragen of er geen significant klinisch voordeel van zullen hebben.

2. Elk aantal eerdere TKI*s met anti-RET-activiteit is toegestaan. Zie bijlage A voor voorbeelden van multikinaseremmers (MKI*s) met anti-RET-activiteit. Voor alle kinaseremmers waaraan de patiënt is blootgesteld, moeten specifieke middel(en), behandelingsduur, klinisch voordeel en reden voor stopzetting (bijv. ziekteprogressie, toxiciteit van het geneesmiddel of intolerantie) gedocumenteerd worden.

3. Bewijs van een RET-genverandering in tumor en/of bloed (bijv. genherschikking en/of mutatie, met uitzondering van synonieme, frameshift- of nonsense mutaties), die voor klinische evaluatie uitgevoerd zijn met behulp van moleculaire analyse. De RET-verandering moet bevestigd zijn door een CLIA-, ISO/IEC-, CAP- of gelijkwaardig gecertificeerd laboratorium. Testresultaten van laboratoria die niet duidelijk door middel van dergelijke certificering hun geschiktheid kunnen aantonen, moeten met de sponsor besproken worden. Opmerkingen:

- * Tijdens dosisesescalatie zijn RET-genveranderingen in eerste instantie niet vereist. Preklinische gegevens van de sponsor geven aan dat een plasmagehalte van 70 ng/ml LOXO-292 gelijk is aan 50 % van de remmende concentratie (IC50) voor RET (gecorrigeerd voor humaan plasma-eiwitbinding). Dus, zodra er een dosisniveau wordt bereikt dat: (1) in verband gebracht wordt met een DLT-percentages van minder dan 33 %; (2) veilig geacht wordt door de SRC; en (3) in verband gebracht wordt met een minimum concentratie (Cmin) van meer dan 70 ng/ml in steady-state bij ten minste 70 % van de patiënten in hetzelfde doseringscohort (bijv. 3/3, 3/4, 4/5, 5/6 patiënten enz.), mogen tijdens dosisesescalatie alleen

patiënten in het volgende dosisniveau worden geïnccludeerd met: (1) NSCLC met RET-fusie; (2) MTC; (3) een gevorderde solide tumor die een RET-genenverandering vertoont (bijv. genherschikking en/of mutatie, met uitzondering van synonieme, frameshift- of nonsense mutaties); of (4) met voorafgaande goedkeuring van de sponsor, een gevorderde solide tumor met ander bewijs van verhoogde RET-activiteit, bijv. verhoogde RET-expressie zonder mutatie, met sterk preklinisch/klinisch bewijs voor RET-afhankelijkheid.

* Een positieve kiembaan-DNA-test voor een RET-mutatie is toegestaan voor patiënten met MTC.

* Lokale tests door een CLIA-, ISO/IEC-, CAP- of ander gelijkwaardig gecertificeerd laboratorium is voldoende.

* In alle gevallen moet er tijdens de screening een geanonimiseerd/gecensureerd moleculair pathologieverslag, of een ander soort verslag(en) met een analyse van de RET-mutatie (en andere mutaties) van de tumor bij de sponsor of vertegenwoordiger worden ingediend.

4. Meetbare en niet-meetbare ziekte volgens RECIST 1.1 of RANO afhankelijk van het type tumor.

5. Ten minste 18 jaar oud.

* Voor landen en locaties waar dit is toegestaan, kunnen patiënten vanaf 12 jaar oud worden opgenomen.

6. ECOG-prestatiescore (Eastern Cooperative Oncology Group) van 0, 1 of 2 zonder plotselinge verslechtering in de 2 weken voorafgaand aan de eerste dosis van de studiebehandeling.

7. Een levensverwachting van ten minste 3 maanden.

8. Bewaard weefselmonster van de tumor beschikbaar.

Opmerkingen:

* Bij patiënten die niet over voldoende bewaard weefsel van de tumor beschikken (zie rubriek 7.8.4.1 voor de specifieke vereisten voor bewaard weefsel) moet, indien dit veilig wordt geacht, voor behandeling een nieuw tumorbipt worden afgenomen.

* Indien er niet voldoende bewaard weefsel (zie rubriek 7.8.4.1 voor de specifieke vereisten voor bewaard weefsel) van de tumor beschikbaar is en een nieuw bipt niet veilig kan worden afgenomen, kan de patiënt na voorafgaande goedkeuring van de sponsor nog steeds in aanmerking komen.

* Indien tumorweefsel bij de patiënt is afgenomen voorafgaand aan progressie tijdens behandeling met de laatste TKI met anti-RET-activiteit, kan, indien dit veilig wordt geacht, voor behandeling een nieuw tumorbipt worden afgenomen.

9. Toereikende hematologische status, gedefinieerd als:

* Absolute neutrofielentelling (ANC) $\geq 1.0 \times 10^9/l$ waarvoor in de 7 dagen voor de behandeling geen ondersteuning van groeifactor nodig was, en

* Aantal bloedplaatjes $\geq 75 \times 10^9/l$ waarvoor in de 7 dagen voor de behandeling geen ondersteuning met transfusie nodig was, en

* Hemoglobine (Hb) ≥ 9 mg/dl waarvoor in de 7 dagen voor de behandeling geen ondersteuning met transfusie of erytropoëetine nodig was, en

10. Toereikende leverfunctie, gedefinieerd als:

* ALAT of ASAT $\leq 2,5 \times$ de bovengrens van normaal (Upper Limit of Normal, ULN) of $\leq 5 \times$ ULN met gedocumenteerde aantasting van de lever (zoals levermetastase of primaire galwegtumor) en

* Totaal bilirubine $\leq 1,5 \times$ ULN of $\leq 3 \times$ ULN met gedocumenteerde aantasting van de lever (patiënten met gilbertsyndroom kunnen na goedkeuring van de sponsor worden

geïnccludeerd).

11. Toereikende nierfunctie, met een geschatte glomerulaire filtratiesnelheid van *30 ml/minuut.

12. In staat capsules door te slikken en aanwezig te zijn voor de poliklinische behandeling, laboratoriumcontroles en vereiste klinische bezoeken gedurende de gehele deelname aan de studie.

13. Bereidheid van mannen en vrouwen in de vruchtbare leeftijd om gedurende de behandeling en tot minstens 3 maanden na de laatste dosis van de studiebehandeling een algemeen aanvaarde, betrouwbare vorm van anticonceptie toe te passen. Deze kan bestaan uit barrièremethodes zoals een condoom of pessarium met zaaddodende gel.

Opmerkingen:

* Een vrouw na de menopauze wordt gedefinieerd als een vrouw die zonder andere medische oorzaak gedurende 12 maanden niet meer heeft gemenstrueerd. Steriliteit bij de man wordt enkel gedefinieerd als mannen die chirurgisch gesteriliseerd zijn. Mannelijke patiënten van wie de partner zwanger is, dienen als anticonceptie een condoom te gebruiken. Mannelijke patiënten met een niet-zwangere partner in de vruchtbare leeftijd en vrouwen in de vruchtbare leeftijd wordt aanbevolen een van de volgende vormen van anticonceptie te gebruiken met een faalpercentage van minder dan 1 % per jaar, indien consistent en correct toegepast:

a. Oraal, intravaginaal of transdermaal toegediende gecombineerde oestroprogestatieve hormonale anticonceptie voor ovulatieremming

b. Oraal, via prikpil of implantaat toegediende hormonale anticonceptie die alleen progestagenen voor ovulatieremming bevatten

c. Intra-uteriene hulpmiddelen (IUD)

d. Hormoonafgevend intra-uteriene systemen (IUS)

e. Bilaterale tubaocclusie

f. Partner heeft vasectomie ondergaan

g. Seksuele onthouding

* Anticonceptiemethoden die voor deze klinische studie niet zijn toegestaan:

Periodieke onthouding (kalendermethode, sympto-thermale methode of gebaseerd op de a. menstruatiecyclus)

b. Terugtrekken (coïtus interruptus)

c. Alleen spermaciden

d. Lactatieamenorroe methode; Inclusiecriteria voor dosisuitbreiding:

1. Patiënten met een lokaal gevorderde of gemetastaseerde solide tumor die:

* Na standaardbehandeling progressie vertoonden of

* Niet voldoende reageerden op standaardbehandeling, of

* Waarvoor geen standaardbehandeling bestaat, of

* Patiënten die standaardbehandeling weigeren, of

* Die volgens de onderzoeker niet geschikt zijn voor standaardbehandeling, of die standaardbehandeling waarschijnlijk niet zullen verdragen of er geen significant klinisch voordeel van zullen hebben.

2. Patiënten met een lokaal gevorderde of gemetastaseerde solide tumor met een aantoonbare RET genverandering in de tumor en/of het bloed (bijv. genherschikking en/of mutatie, met uitzondering van synonieme, frameshift- of nonsense mutaties), zoals vastgesteld aan de hand van moleculaire analyses, uitgevoerd voor klinische evaluatie. De RET-verandering moet bevestigd zijn door een CLIA-, ISO/IEC-, CAP- of gelijkwaardig

gecertificeerd laboratorium. Testresultaten van laboratoria die niet duidelijk door middel van dergelijke certificering hun geschiktheid kunnen aantonen, moeten met de sponsor besproken worden.

Opmerkingen:

- * Alleen patiënten met een aantoonbare RET-genverandering in de tumor (d.w.z. niet alleen in het bloed) zoals gedefinieerd in tabel 2 (tabel 3-3 in het hoofdprotocol) mogen in cohorten 1, 2, 3 en 4 worden opgenomen. Echter, voor patiënten met MTC is positief op RET-genmutatie getest kiembaan-DNA zoals gedefinieerd in tabel 2 (tabel 3-3 in het hoofdprotocol) bij gebrek aan tumorweefseltests toegestaan.

- * Patiënten met een tumor die RET-genveranderingen vertoont die niet in tabel 2 (tabel 3-3 in het hoofdprotocol, met uitzondering van synonieme, frameshift- of nonsense mutaties) zijn gedefinieerd, kunnen in cohort 5 worden geïnccludeerd.

- * Patiënten met ander bewijs voor verhoogde RET-activiteit, bijv. verhoogde RET-expressie zonder mutatie, met sterk preklinisch/klinisch bewijs voor RET-afhankelijkheid, kunnen met voorafgaande toestemming van de sponsor in cohort 5 worden geïnccludeerd.

- * cfDNA-positieve patiënten (d.w.z. met een RET-genverandering) met negatief tumorweefsel of een tumor die afwijkt of niet verder kan worden geëvalueerd kunnen in cohort 5 worden geïnccludeerd.

- * Tijdens dosisuitbreiding kunnen MTC-patiënten met een tumor die negatief test op een RET-genverandering met voorafgaande toestemming van de sponsor in cohort 5 worden geïnccludeerd, aangezien beschikbare genotyperingstests voor RET mogelijk niet alle exons omvatten waarin eerder klinisch relevante, activerende mutaties zijn geïdentificeerd.

- * Lokale tests door een CLIA-, ISO/IEC-, CAP- of ander gelijkwaardig gecertificeerd laboratorium zijn voldoende.

- * In alle gevallen moet er tijdens/voor deelnamegeschiktheid een geanoniseerd/gecensureerd moleculair pathologieverslag, of een ander soort verslag(en) met een analyse van de RET-mutatie (en andere mutaties) van de tumor bij de sponsor of vertegenwoordiger worden ingediend.

3. Voor patiënten met MTC: Radiografische ziekteprogressie in de voorafgaande 14 maanden. Opmerking: Patiënten zonder radiografische ziekteprogressie in de voorafgaande 14 maanden kunnen na goedkeuring van de sponsor worden geïnccludeerd.

4. Elk aantal eerdere TKI*s met anti-RET-activiteit is toegestaan. Zie bijlage A voor voorbeelden van MKI*s met anti-RET-activiteit. Voor alle kinaseremmers waaraan de patiënt is blootgesteld, moeten specifieke middel(en), behandelingsduur, klinisch voordeel en reden voor stopzetting (bijv. ziekteprogressie, toxiciteit van het geneesmiddel of intolerantie) gedocumenteerd worden.

Opmerking: Patiënten met NSCLC met RET-fusie of MTC met RET-mutant die eerder behandeld zijn met TKI(*s) worden respectievelijk opgenomen in cohort 1 of 3. TKI-naïeve patiënten met NSCLC met RET-fusie of MTC met RET-mutant worden respectievelijk opgenomen in cohort 2 of 4.

5. Ten minste één meetbare, niet eerder bestraalde laesie zoals gedefinieerd door RECIST 1.1 of RANO, afhankelijk van het type tumor. Patiënten met een ziekte die niet meetbaar is volgens RECIST 1.1 of RANO, kunnen eventueel geïnccludeerd worden in cohort 5.

6. Ten minste 18 jaar oud.

- * Voor landen en locaties waar dit is toegestaan, kunnen patiënten vanaf 12 jaar oud worden geïnccludeerd.

7. ECOG-prestatiescore van 0, 1 of 2 zonder plotselinge verslechtering in de 2 weken

voorafgaand aan de eerste dosis van de studiebehandeling.

8. Een levensverwachting van ten minste 3 maanden.

9. Bewaard weefselmonster van de tumor beschikbaar.

Opmerkingen:

* Bij patiënten die niet over voldoende bewaard weefsel van de tumor beschikken (zie rubriek rubriek 7.8.4.1 voor de specifieke vereisten voor bewaard weefsel) moet, indien dit veilig wordt geacht, voor behandeling een nieuw tumorbipt worden afgenomen.

* Indien er niet voldoende bewaard weefsel (zie rubriek 7.8.4.1 voor de specifieke vereisten voor bewaard weefsel) van de tumor beschikbaar is en een nieuw bipt niet veilig kan worden afgenomen, kan de patiënt na voorafgaande goedkeuring van de sponsor nog steeds in aanmerking komen.

* Indien tumorweefsel bij de patiënt is afgenomen voorafgaand aan progressie tijdens behandeling met de laatste TKI met anti-RET-activiteit, kan, indien dit veilig wordt geacht, voor behandeling een nieuw tumorbipt worden afgenomen.

10. Toereikende hematologische status, gedefinieerd als:

* ANC $\geq 1.0 \times 10^9/l$ waarvoor in de 7 dagen voor de behandeling geen ondersteuning van groeifactor nodig was, en

* Aantal bloedplaatjes $\geq 75 \times 10^9/l$ waarvoor in de 7 dagen voor de behandeling geen ondersteuning met transfusie nodig was, en

* Hb ≥ 9 mg/dl waarvoor in de 7 dagen voor de behandeling geen ondersteuning met transfusie of erytropoëtine nodig was, en

11. Toereikende leverfunctie, gedefinieerd als:

* ALAT of ASAT $\leq 2,5$ de $\times$ ULN of $\leq 5 \times$ ULN met gedocumenteerde aantasting van de lever (zoals levermetastase of primaire galwegtumor) en

* Totaal bilirubine $\leq 1,5 \times$ ULN of $\leq 3 \times$ ULN met gedocumenteerde aantasting van de lever (patiënten met gilbertsyndroom kunnen na goedkeuring van de sponsor worden geïnccludeerd).

12. Toereikende nierfunctie, met een geschatte glomerulaire filtratiesnelheid van ≥ 30 ml/minuut.

13. In staat capsules door te slikken en aanwezig te zijn voor de poliklinische behandeling, laboratoriumcontroles en vereiste klinische bezoeken gedurende de gehele deelname aan de studie.

14. Bereidheid van mannen en vrouwen in de vruchtbare leeftijd om gedurende de behandeling en tot minstens 3 maanden na de laatste dosis van de studiebehandeling een algemeen aanvaarde, betrouwbare vorm van anticonceptie toe te passen.

Opmerkingen:

* Een vrouw na de menopauze wordt gedefinieerd als een vrouw die zonder andere medische oorzaak gedurende 12 maanden niet meer heeft gemenstrueerd. Steriliteit bij de man wordt enkel gedefinieerd als mannen die chirurgisch gesteriliseerd zijn. Mannelijke patiënten van wie de partner zwanger is, dienen als anticonceptie een condoom te gebruiken. Mannelijke patiënten met een niet-zwangere partner in de vruchtbare leeftijd en vrouwen in de vruchtbare leeftijd wordt aanbevolen een van de volgende vormen van anticonceptie te gebruiken met een faalpercentage van minder dan 1 % per jaar, indien consistent en correct toegepast:

a. Oraal, intravaginaal of transdermaal toegediende gecombineerde oestroprogestatieve hormonale anticonceptie voor ovulatieremming

b. Oraal, via prikpil of implantaat toegediende hormonale anticonceptie die alleen

progestagenen voor ovulatieremming bevatten

- c. Intra-uteriene hulpmiddelen (IUD)
- d. Hormoonafgevende intra-uteriene systemen (IUS)
- e. Bilaterale tubaocclusie
- f. Partner heeft vasectomie ondergaan
- g. Seksuele onthouding

* Anticonceptiemethoden die voor deze klinische studie niet zijn toegestaan:

- a. Periodieke onthouding (kalendermethode, sympto-thermale methode of gebaseerd op de menstruatiecyclus)
- b. Terugtrekken (coïtus interruptus)
- c. Alleen spermaciden
- d. Lactatieamenorroemethode

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Exclusiecriteria voor dosisescalatie en dosisuitbreiding:

1. Nog een bekende oncogene driver bij patiënten met NSCLC. Voorbeelden zijn onder meer richtbare EGFR-mutatie, richtbare herschikking met ALK of ROS1, of KRAS (alleen dosisuitbreiding). Dergelijke patiënten kunnen met voorafgaande toestemming van de sponsor in cohort 5 worden geïnccludeerd.
2. Onderzoeksmedicatie of andere behandeling tegen kanker binnen 5 halfwaardetijden of 2 weken (welke korter is) voorafgaand aan de geplande aanvang met LOXO-292. Daarnaast zijn gelijktijdige experimentele therapieën niet toegestaan.

Opmerkingen:

- * Zie rubriek 6.3.2 van het hoofdprotocol voor toegestane gelijktijdige therapieën.
 - * LOXO-292 kan met voorafgaande toestemming van de sponsor binnen minder dan 5 halfwaardetijden of 2 weken na eerdere therapie worden gestart indien de onderzoeker van mening is dat dit veilig en in het belang van de patiënt is.
3. Zware chirurgische ingreep (exclusief het plaatsen van vaattoegang) binnen 4 weken voor de geplande aanvang met LOXO-292.
 4. Radiotherapie met een beperkt stralingsveld voor palliatie binnen 1 week voor de eerste dosis studiebehandeling, met uitzondering van patiënten bij wie meer dan 30 % van het beenmerg wordt bestraald of die met een breed stralingsveld worden bestraald, dat ten minste 4 weken voorafgaand aan de eerste dosis van de studiebehandeling moet zijn voltooid.
 5. Alle onopgeloste toxiciteiten van eerdere therapie hoger dan CTCAE-graad 1 op het moment van aanvang van de studiebehandeling met uitzondering van alopecia en graad 2 neuropathie die in verband kan worden gebracht met eerdere behandeling met platina.
 6. Symptomatische primaire tumor of metastasen in het centrale zenuwstelsel (CZS); symptomatische leptomeningeale carcinose; onbehandelde ruggenmergcompressie.
- Uitzondering: Patiënten met een primaire tumor in het CZS, hersenmetastasen of behandelde ruggenmergcompressie komen in aanmerking als de neurologische symptomen in de 14 dagen voor de eerste dosis LOXO-292 stabiel zijn geweest, de dosis steroïden in de 14 dagen voor de eerste dosis LOXO-292 niet verhoogd hoefde te worden om CZS-symptomen onder

controle te houden en het CZS gedurende 28 dagen niet is bestraald of geopereerd (14 dagen na de laatste bestraling met stereostatistische radiochirurgie [SRS])

7. Klinisch significante, actieve cardiovasculaire aandoening of met een voorgeschiedenis van myocardinfarct binnen de 6 maanden voorafgaand aan de geplande aanvang met LOXO-292 of verlenging van het QT-interval gecorrigeerd voor de hartfrequentie (QTcF) langer dan 470 msec op ten minste 2 van de 3 opeenvolgende ECG*s, en een gemiddelde QTcF >470 msec op alle 3 de ECG*s tijdens screening. Indien klinisch veilig kan naar goeddunken van de onderzoeker geprobeerd worden de vermoedelijke door medicatie veroorzaakte QTcF-verlenging te corrigeren.

8. Actieve ongecontroleerde systemische bacteriële, virale infectie of schimmelinfectie, waardoor het volgens de onderzoeker onwenselijk wordt dat de patiënt aan het onderzoek deelneemt. Er hoeft niet op chronische aandoeningen gescreend te worden.

9. Klinisch significant, actief malabsorptiesyndroom of andere aandoening die van invloed kan zijn op de gastrointestinale absorptie van het studiegeneesmiddel.

10. Ongereguleerde, symptomatische hyperthyreoïdie of hypothyreoïdie.

11. Ongereguleerde, symptomatische hypercalciëmie of hypocalciëmie.

12. Onder behandeling met bepaalde krachtige cytochroom P450 3A4 (CYP3A4)-remmers of -inductoren (zie bijlage C in het hoofdprotocol).

13. Onder behandeling met protonpompremmers (Proton Pump Inhibitors, PPIs) (zie bijlage F van het hoofdprotocol)

Opmerking:

* De behandeling met PPIs moet minstens 1 of meer weken voor de eerste dosis LOXO-292 worden gestopt. Voor aanbevolen alternatieven, zie rubriek 6.3.3 in het hoofdprotocol).

14. Zwangerschap en borstvoeding.

15. Actieve tweede maligniteit anders dan lichte behandeling van indolente tumoren.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Zal niet starten
Aantal proefpersonen:	3

Type: Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: -

Generieke naam: LOXO-292

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 03-09-2018

Soort: Eerste indiening

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 10-05-2019

Soort: Eerste indiening

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

EudraCT

ClinicalTrials.gov

ID

EUCTR2017-000800-59-NL

NCT03157128

Register

CCMO

ID

NL65249.031.18