

Fase 1 onderzoek naar de beste dosering van LXH254 (als tablet) bij volwassenen met een gevorderde vorm van kanker met veranderingen in het MAPK-systeem.

Gepubliceerd: 21-12-2015 Laatste bijgewerkt: 20-04-2024

Primair: Karakterisering van de veiligheid en verdraagbaarheid van alleen LXH254 en vaststelling van de aanbevolen doseringen voor toekomstige studies bij volwassenen met gevorderde solide tumoren met veranderingen in het MAPK systeem....

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Diverse en niet plaatsgespecificeerde neoplasmata, benigne
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON50657

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CLXH254X2101

Aandoening

- Diverse en niet plaatsgespecificeerde neoplasmata, benigne

Synoniemen aandoening

gevorderde kankervormen met veranderingen in het MAPK-systeem

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Novartis Pharma BV

Overige ondersteuning: Novartis Pharma BV

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: BRAF (Rapid accelerating fibrosarcoma type B oncogen), CRAF, LXH254, MAPK (mitogeen-geactiveerde eiwit kinase), PDR001

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Bijwerkingen en DLTs.

Secundaire uitkomstmaten

Totale responspercentage, percentage ziektecontrole, progressievrije overleving, responsduur, totale overleving. PK parameters voor LXH254 en PDR001, DUSP6 (als PD marker) voor alleen LXH254, Verschijning van anti-PDR001 antilichamen: aanwezigheid en/of concentratie van anti-PDR001 antilichamen, biobeschikbaarheid vergelijken tussen LXH254 100mg en 200mg.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Ontregeling van het MAPK systeem is een veel voorkomende bevinding bij vele maligniteiten. RAS genen behoren tot de meest gemuteerde oncogenen (9-30%). KRAS mutaties hebben de hoogste prevalentie (86%) van alle RAS-geïnduceerde vormen van kanker. BRAF remmers, die werkzaam zijn bij melanomen met de BRAF V600E mutatie, zijn niet werkzaam bij kanker met een RAS mutatie. Van MEK remming bij tumoren met een RAS mutatie is geen robuust bewijs van klinische werkzaamheid verkregen. Bij diverse tumoren met een(K)RAS mutatie blijft er dus een grote on vervulde medische behoefte bestaan.

CRAF blijkt een cruciale mediator bij de ontwikkeling van KRAS mutaties bij vele vormen van kanker, waaronder niet-kleincellige longkanker (NSCLC), en speelt een onmisbare rol bij het ontstaan van paradoxale activatie na BRAF remming.

LXH254 is een pan-RAF remmer. De gepubliceerde gegevens over het belang van CRAF bij de regulering van het MAPK systeem en de veelbelovende antitumorwerking in in vitro en in vivo modellen, leveren een sterke onderbouwing voor onderzoek naar de veiligheid, verdraagbaarheid en eerste tekenen van werkzaamheid van LXH254 bij volwassenen met gevorderde solide

tumoren met bewezen veranderingen in het MAPK systeem, inclusief RAS en/of BRAF gemuteerde NSCLC, ovariumkanker en het BRAF gemuteerde melanoom, dat resistent is tegen BRAF en/of MEK remming.

Doel van het onderzoek

Primair:

Karakterisering van de veiligheid en verdraagbaarheid van alleen LXH254 en vaststelling van de aanbevolen doseringen voor toekomstige studies bij volwassenen met gevorderde solide tumoren met veranderingen in het MAPK systeem.

Karakterisering van de veiligheid en verdraagbaarheid van LXH254 in combinatie met PDR001 en vaststelling van een aanbevolen dosering en regime voor toekomstige studies bij volwassenen met gevorderde niet-kleincellige longkanker met KRAS mutaties.

Secundair:

Schatten van de eerste tekenen van antitumoractiviteit van LXH254 alleen en in combinatie met PDR001.

Onderzoeken van PK-profiel van LXH254 alleen en in combinatie met PDR001.

Onderzoeken van PD effect LXH254 alleen en in combinatie met PDR001.

Onderzoeken van verschijning van anti-PDR001 antilichamen na een of meerdere i.v. infusen met PDR001.

Onderzoeksofzet

Multicenter fase I open-label dosisesescalatie- en dosisexpansiestudie met LXH254.

Het dosisesescalatie gedeelte wordt uitgevoerd bij proefpersonen met gevorderde solide tumoren met een gedocumenteerde verandering in het MAPK systeem.

Er wordt een eenmaal daagse toediening onderzocht. Zo nodig wordt ook een tweemaal daags schema onderzocht.

Voor enkele patiënten zal de biobeschikbaarheid van de te onderzoeken LXH254 100 mg tov LXH254 200mg worden onderzocht.

De studiebehandeling wordt oraal toegediend in tabletvorm in kuren van 28 dagen. De tabletten worden op de nuchtere maag ingenomen. In de dosisexpansiefase wordt echter ook het effect van een vetrijke en calorierijke maaltijd onderzocht bij de eerste proefpersonen (n=12 evalueerbare proefpersonen), in de periode voor de start van de behandelfase. Als er een voedeffect gevonden wordt, wordt het effect van een vetarme maaltijd ook onderzocht.

Als de MTD/RP2D van LXH254 bereikt is, start het dosisexpansie gedeelte bij 3 indicaties: melanoom, NSCLC en ovariumkanker. NSCLC patiënten kunnen behandeld worden met LXH254 in combinatie met PDR001. De bedoeling is om in het dosisexpansie gedeelte ook zeldzame veranderingen in het MAPK systeem bij andere gevorderde solide tumoren te bestuderen.

De behandeling wordt beëindigd in geval van ziekteprogressie of onaanvaardbare

bijwerkingen.

Follow-up voor overleving in het dosisexpansie gedeelte.

Ca. 36 proefpersonen in het dosisescalatie deel en 50 (max. 171) in het dosisexpansie deel.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Behandeling met LXH254 of LXH254+PDR001

Inschatting van belasting en risico

-Risico: Bijwerkingen van LXH254.

Het voorkomen van polyneuropathie en gelijke gebeurtenissen in een subset van deelnemers na het (tijdelijk) stoppen van LXH254 behandeling. Bijwerkingen van PDR001: Risico op Stevens-Johnson Syndroom (SJS)

- Eerste studie bij de mens met LXH254.

-Belasting: Kuren van 4 weken. Kuur 1 7 bezoeken, kuur 2 4 bezoeken, kuur 3-6 2 bezoeken per kuur, vanaf kuur 1 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: 4 keer tijdens kuur 1 (2 keer meerdere ECGs), 2 keer tijdens kuur 2 en 1 keer tijdens kuur 3-6 en einde behandelperiode.

-Echocardiogram (MUGA-scan) 3 keer in totaal.

-Oogheelkundig onderzoek tijdens kuur 2, 3, 4 en einde behandelperiode.

-2-3 tumorbipten.

-CT-/MRI-scan: elke 8 weken.

-Optionele opslag en gebruik van het restmateriaal van bloed en weefsel voor toekomstig onderzoek.

- neurologisch onderzoek bij screening

Contactpersonen

Publiek

Novartis Pharma BV

Haaksbergweg 16
Amsterdam 1101 BX
NL

Wetenschappelijk

Novartis Pharma BV

Haaksbergweg 16
Amsterdam 1101 BX
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)

** 18 jaar.

*Progressie na standaardbehandeling of (volgens de onderzoeker) geen werkzame, verdraagbare of toepasbare standaardbehandeling.

*Dosisescalatie gedeelte: Gevorderde solide tumoren met minstens 1 verandering in het MAPK systeem (zie protocol Tabel 5-1) wanneer ingesloten in cohorten waarin LXH254 alleen wordt onderzocht of niet-kleincellige longkankerpatienten en patienten met NRAS-gemuteerd melanoom met specifieke MAPK veranderingen in cohorten waarin LXH254 in combinatie met PDR001 wordt onderzocht..

*Dosisexpansie gedeelte: gevorderde solide tumoren met een andere gedocumenteerde verandering in het MAPK systeem (protocol Tabel 5-1). Daartoe behoren onder andere:

-Bevestigde KRAS en/of BRAF-gemuteerde NSCLC.

-Bevestigde KRAS en/of BRAF-gemuteerde ovariumkanker.

-BRAF V600 mutant melanoom patienten refractair of relapsed met voorgaande BRAFi/MEKi combinatie therapie. Zie protocol pagina 36 voor details.

LXH254 in combinatie met PDR001: niet-kleincellige longkanker patienten met specifieke mutaties in het MAPK reactiepad en patienten met NRAS-mutant melanoom.

-NRAS-gemuteerde solide tumoren,

*ECOG performance status 0-1

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

*Eerdere behandeling met een BRAF-, MEK- en/of pan-RAF remmer bij patiënten met bevestigde KRAS- en/of BRAF-gemuteerde NSCLC en ovariumkanker in het dosisexpansie gedeelte.

*Eerdere behandeling met een van de volgende: bestraling, chemotherapie, cytotoxische middelen met wezenlijke vertraagde toxiciteit, grote chirurgie, immunotherapie. Zie protocol pagina 37 voor details incl. tijdsintervallen.

*In het verleden of nu tekenen van vena retina trombose of op dit moment risicofactoren hiervoor.

*Syndroom van Gilbert of andere erfelijke aandoeningen op het gebied van het galmetabolisme.

*Klinisch relevante hartziekte. Zie protocol pagina 38 voor details.

*Laboratoriumwaarden die buiten de normaalwaarden vallen. Zie protocol pagina 38-39 voor details.

*Seksueel actieve mannen, tenzij de ze een condoom gebruiken tijdens de samenleving.

*Zwangerschap, borstvoeding, onvoldoende anticonceptie voor vrouwen die zwanger kunnen worden.

Onderzoekopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blindering: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 29-03-2016

Aantal proefpersonen: 20

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	spartalizumab
Generieke naam:	nog niet bekend

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-12-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-01-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-03-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-04-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-06-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-07-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-07-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-10-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-11-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-11-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-02-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-02-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-06-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-06-2017
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-06-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-07-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-08-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-10-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-12-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-01-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-02-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	24-04-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-05-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-06-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-07-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-08-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-09-2018
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:	21-11-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

(Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 21-05-2019

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 18-06-2019

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 24-06-2019

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 16-07-2019

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 18-11-2019

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 02-12-2019

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 22-01-2020

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 10-03-2020

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	16-03-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	02-04-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	04-05-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	25-06-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	06-07-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	18-08-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	03-09-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-09-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-10-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-11-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-12-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-12-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-06-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-07-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-09-2021
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-12-2021
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	EUCTR2015-003421-33-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02607813
CCMO	NL55506.078.15