

Open-label, multicenter, fase I dose finding onderzoek met oraal toegediend TNO155 bij patiënten met gevorderde solide tumoren

Gepubliceerd: 18-01-2017 Laatste bijgewerkt: 10-01-2025

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-508925-29-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Primair Veiligheid en verdraagbaarheid van TNO155 en nazartinib vaststellen van de aanbevolen dosis en inname schema voor...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON54714

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CTNO155X2101

Aandoening

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

Synoniemen aandoening

kanker in het hoofd-halsgebied en andere solide tumoren, Longkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Novartis

Overige ondersteuning: Farmaceutische industrie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Hoofd- hals tumoren, Niet-kleincellig longcarcinoom, Solide tumoren, Tyrosine kinase

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Bijwerkingen, DLT (Dose Limiting Toxicity), onderbreking van doseringen / dosis
reductie

Secundaire uitkomstmaten

De hoeveelheid overall response, controle van de ziekte, duur van de response,
progressie vrije overleving, PK, veranderingen van de baseline van PD markers

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Een directe remming van afwijkend geactiveerde RTKs (Receptor Tyrosine Kinase) leidt bij vele menselijke tumoren tot ziektecontrole, maar bij gevorderde ziekte ontstaat altijd resistentie tegen dergelijke behandelingen. Ook hebben sommige solide tumoren veranderingen in meerdere RTK systemen, hetgeen de werkzaamheid van de remming van een enkele RTK kan beperken.

In dit onderzoek bestuderen we het nieuwe geneesmiddel TNO155, alleen of in combinatie met nazartinib. In lichaamscellen bestaat een belangrijk systeem dat receptor tyrosine kinase (afgekort RTK) heet. Dit systeem helpt de cellen om goed te werken. Als het RTK-systeem zelf niet goed werkt, kunnen lichaamscellen zich op een ongecontroleerde manier vermenigvuldigen. Dit kan uiteindelijk kanker veroorzaken. Uit dieronderzoek is gebleken dat door TNO155 tumoren kleiner kunnen worden of dat TNO155 de tumorgroei kan afremmen bij dieren met veranderingen van het RTK-systeem. Waarschijnlijk werkt TNO155 alleen maar als de tumor afhankelijk is van RTK. Dit is het eerste onderzoek met TNO155 bij mensen.

Nazartinib is een middel dat een aangepast of gemuteerde variant van een RTK, specifiek de epidermale groei factor receptor (EGFR) kan blokkeren. Uit onderzoek is gebleken dat nazartinib in patiënten met longkanker met dit type

mutatie de grootte van de tumor heeft laten afnemen. Andere middelen, zoals osimertinib, die op een vergelijkbare manier werken zijn reeds goedgekeurd in Nederland voor de behandeling van patiënten met EGFR-mutant longkanker. Echter ontstaat er vaak na enige tijd resistentie tegen de behandeling met osimertinib en begint de tumor weer te groeien (progressie). De combinatie met TNO155 helpt mogelijk om het ontstaan van deze resistentie te voorkomen of uit te stellen.

Deze fase I studie moet de maximum verdraagbare dosering en de aanbevolen dosering en het schema van TNO155 opleveren en moet een eerste indruk geven van de activiteit van TNO155 bij proefpersonen met gevorderde niet kleincellige longkanker met een EGFR mutatie, het plaveiselcelcarcinoom in het hoofdhalsg gebied, een gastro-intestinale stromatumor (GIST), of andere gevorderde solide tumoren zonder activerende RAS of BRAF mutaties.

Ook wordt TNO155 in combinatie met nazartinib bij patiënten met EGFR-mutant NSCLC getest om een veilig dosis in de combinatie te vinden en eventueel een effect van de combinatie therapie te detecteren.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-508925-29-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Primair

Veiligheid en verdraagbaarheid van TNO155 en nazartinib vaststellen van de aanbevolen dosis en inname schema voor toekomstige studies.

Secondair:

Eerste tekenen van anti-tumor activiteit vaststellen

Farmacokinetiek

Farmacodynamiek

Onderzoeksopzet

Multicenter, fase I, open label, dose finding studie met een dosis escalatie deel en een expansie deel.

TNO155 en/of nazartinib wordt oraal toegediend tot progressie van ziekte of onacceptabele toxiciteit.

Er is een substudie naar het effect van voedsel op TNO155 bij ongeveer 15 patiënten, deze studie wordt niet in de twee Nederlandse centra uitgevoerd.

Totaal aantal patiënten gepland wereldwijd: 255

Onderzoeksproduct en/of interventie

TNO155 oraal toegediend. Verschillende doseringen en innameschema's zullen worden onderzocht Nazartinib oraal toegediend, verschillende doseringen en innameschema's

mogelijk.

Inschatting van belasting en risico

RISICO:

Mogelijke bijwerkingen van TNO155 en/of nazartinib

Risico's en ongemakken van de onderzoeken zoals CT-scan - bloedafnames, tumorbiopsie en huidbiopsie

Belasting

Visites: Kuren van 3 of 4 weken. Cycle 1: 6 visites, cycle 2: 2 visites, Daarna 1 visite per cycle. Duur meestal 1-4 uur.

Lichamelijk onderzoek 1x per cycle.

Bloed onderzoeken (15 ml/keer). Extra bloed afnames voor PK (totaal 50 ml) en biomarkers (Cycle 1: ongeveer 140 ml

- Cycle 2 t/m cycle 5: 30 tot 60 ml bloed per cycle en ongeveer 20 ml extra bloed voor immunologisch onderzoek)

Urine onderzoek bij screening.

iedere cyclus zwangerschapstest

ECG: 1x per cycle

CT-/MRI scan: baseline, iedere 8 weken.

MUGA scan (pf echocardiografie): screening, 1x cycle 1, 2x cycle 2 en 1x cycles 3, 4, 6 and 8. Daarna om de 3 cycli

Screening: oogonderzoeken

3 tumor biopsies (incl. prescreening), 1 optionele biopsie.

Contactpersonen

Publiek

Novartis

Haaksbergweg 16
Amsterdam 1101 BX
NL

Wetenschappelijk

Novartis

Haaksbergweg 16
Amsterdam 1101 BX
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. ≥ 18 jaar.
 2. Mogelijkheid tot doen van tumorbiopsie.
 3. ECOG performance status 0, 1, 2.
 4. Minimaal 1 meetbare laesie (RECIST v1.1).
 5. Dosisescalatie deel:
 - Gevorderde NSCLC (met een activerende EGFR mutatie), gevorderd Hoofd-/halscarcinoom, gevorderd GIST, etc na progressie na standaardbehandeling of voor wie geen effectieve therapie bestaat. Zie protocol pagina 49 voor details. The requirement for HRAS mutation testing may be waived following documented discussion with Novartis when local testing for HRAS mutations is not feasible.
 - d. Group 4:
 6. Dosisexpansie gedeelte:
 - Groep 1: gevorderde RAS/BRAF wild type NSCLC.
 - Groep 2: gevorderde RAS/BRAF wild type HNSCC.
 - Groep 3: gevorderde RAS/BRAF wild type andere maligniteiten met afhankelijkheid van RTK. Patiënten met NSCLC of een hoofd/hals carcinoom moeten progressief zijn na (of intolerant voor), platinum-houdende therapie.
 - Groep 4: gevorderde RAS/BRAF wild type andere maligniteiten (CRC is uitgesloten), na progressie op standaardbehandeling. Patiënten met NSCLC of een hoofd/hals carcinoom moeten progressief zijn na (of intolerant voor), platinum-houdende therapie.
- Voor de eerste 4 groepen zal het testen op HRAS mutatie niet worden gedaan indien er discussie heeft plaatsgevonden met Novartis dat het lokaal testen voor HRAS mutatie niet mogelijk is.
- Groep 5: Gevorderd KRAS G12C gemuteerde niet-kleincellig longkanker, na progressie op standaardtherapie of het niet verdragen van standaard therapie.,
- Groep 6: geavanceerde NRAS/BRAF WT melanoom.

Zie protocol pagina 49-50 voor meer details.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Tumoren met bekende KRAS, NRAS, HRAS, BRAF of PTPN11 (SHP2) mutaties, met uitzondering van KRAS G12C-gemuteerd CRC in de dosis escalatie fase en KRAS G12C-gemuteerd niet-kleincellig longcarcinoom in de dosis expansie fase.
2. Eerdere en tegelijkertijd lopende anti-kanker behandelingen zoals radiotherapie, operaties en immunotherapie, cytotoxische middelen, chemotherapie binnen de half-waarde tijden zoals beschreven in het protocol pagina 38.
 - 2A. Geen herstel van alle klinisch significante toxiciteit na eerdere systemische antikanker therapie, met uitzondering van wat elders in het protocol vermeld en haaruitval).
 - 2B. Andere maligniteiten dan beschreven in het protocol. Uitzondering: maligniteiten die curatief behandeld zijn en niet binnen 2 jaar na de latste behandeling zijn teruggekomen; volledig verwijderde basaalcel carcinoom en plaveiselcel carcinoom van de huid.
3. Bekend met of een recente vastgestelde occlusie van de vena retinae of op moment van inclusie risicofactoren voor occlusie van de vena retinae.
4. Aanwezigheid van actieve diarree, die behandeld moet worden.
5. Alle primaire CNS tumoren of symptomatische neurologisch instabiele CNS metastasen of metastasen waarvoor toenemende doseringen steroïden nodig geweest zijn in de 4 weken voorafgaand aan de start van de onderzoeksmedicatie. Zie protocol pagina 38-39 voor meer details.
6. Klinisch relevante hartziekte. LVEF < 50% (of de normaalwaarde van de instelling), ongecontroleerde hypertensie, aanwezigheid van significante ritmestoornissen, QTcF > 450 msec voor mannen en >460 msec voor vrouwen - Zie protocol pagina 39 voor details.
7. Onvoldoende beenmerg functie, lever- of nierfunctie gedefinieerd door lab waarden. Zie protocol pagina 39 en 40 voor details.
8. De volgende lab waarden moeten vallen binnen de normaal waarden van de instelling (of kunnen niet gecorrigeerd worden met behulp van supplementen): Kalium, magnesium, fosfaat, totaal calcium en nuchter glucose.
9. Behandeling met verboden medicatie. Zie appendix 2 voor details.
10. Zwangerschap, borstvoeding, onvoldoende anticonceptie voor vrouwen die zwanger kunnen worden. Mannen die geen condoom gebruiken.
11. Vaccinatie tegen infectieziekten binnen 4 weken voor eerste behandeling

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blindering: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestart

(Verwachte) startdatum: 29-06-2017

Aantal proefpersonen: 33

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: nvt

Generieke naam: nazartinib

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 18-01-2017

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 13-03-2017

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 03-04-2017

Soort: Amendement

Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-04-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-10-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-10-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-03-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-03-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-07-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-07-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	17-10-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-10-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-11-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-12-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-04-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-05-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-12-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-01-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek

(Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 09-04-2020

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 20-07-2020

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 10-12-2020

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 18-03-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 24-04-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 06-05-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 21-10-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 28-10-2021

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	01-02-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	28-03-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	01-04-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	23-07-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	17-08-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	29-10-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	04-01-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-01-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-07-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-07-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-12-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

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
CTIS	CTIS2023-508925-29-00
EudraCT	EUCTR2016-001861-10-NL

Register

ClinicalTrials.gov

CCMO

ID

NCT03114319

NL60195.056.16