

Fase I, verkennend, intrapatient dosis escalatie onderzoek om te bestuderen van veiligheid, farmacokinetiek en anti-tumor effect van pasireotide (SOM230) s.c gevolgd door pasireotide LAR bij patiënten met een gemetastaseerd melanoom of een gemetastaseerd Merkelcelcarcinoom

Gepubliceerd: 07-05-2014 Laatste bijgewerkt: 20-04-2024

Primair Bepalen van het veiligheidsprofiel van pasireotide s.c. in deze groep patiënten gedurende de eerste 8 weken van de studiebehandeling
Secondair Bepalen van het veiligheidsprofiel van pasireotide s.c. in deze groep patiënten aan het einde van de...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Huidneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON40385

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

pasireotide sc. in gemetastaseerd melanoom

Aandoening

- Huidneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

Huidkanker, Melanoom

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Novartis

Overige ondersteuning: Farmaceutische industrie (Novartis Pharma B.V.)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: fase 1, melanoom, Merkel Cell Melanoom, pasireotide

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Frequentie van AEs, laboratorium uitslagen, vitale functies, ECG

abnormaliteiten. Veranderingen in laboratorium uitslagen, ECGs en vitale functies

Secundaire uitkomstmaten

DCR (CR, PR,SD) volgens RECIST 1.0

Voor elke kuur, PK parameters op Dag 1 en dag 8

Veranderingen van melanoma biomarkers (S100B) vanaf baseline en correlatie met iedere dosering.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Dit onderzoek richt zich op 2 ziektebeelden, namelijk gemetastaseerd Melanoom (zonder NRAS of BRAF mutatie) en Merkel Cel Carcinoom.

Merkel cel carcinoom is een zeldzame tumor, die minder dan 1% van alle huidmaligniteiten uitmaakt. een recente studie heeft aangetoond dat de

indicentie over 15 jaar is toegenomen van 0,15 gevallen per 100000 mensen in 1986 naar 0,44 per 100000 in 2001. De 2-jaars overleving is 30-50%. Tot op heden is er geen standaard protocol voor de behandeling van MCC; chirurgische behandeling van grote tumoren, met name in hoofd /hals gebied, leidt makkelijk tot zichtbare verminkingen. Er is derhalve een urgente nood voor nieuwe therapieën.

Pasireotide s.c. formulering is getest in gezonde vrijwilligers en in patienten met acromegalie, gemetastaseerde carcinoïde tumoren en Cushings disease.

Het is aangetoond dat SSTRs (aangrijpingspunt van pasireotide) tot hoge expressie worden gebracht in tumorweefsel van melanoom. Preklinische studies hebben in vitro en in vivo aangegeven dat SSAs (sandostatine analogen zoals pasireotide) melanoom groei kunnen remmen.

De MAPK signaalroute controleert celgroei, differentiatie en cel overleving. Deregulering van MAPK signalering is veel voorkomend in humane kankers waaronder melanoom. Van somatostatine is het bekend dat dit MAPK kan activiteit kan remmen. Het is aangetoond dat BRAF en NRAS mutaties kunnen resulteren in een continue activatie van MAPK en zodoende bijdrage aan proliferatie en differentiatie van kankercellen. Omdat SSAs hoog aangrijpen via SSTR in de signaalroute, wordt de MAPK activiteit door SSAs minder of zelfs niet geremd, als deze lager voortdurend wordt geactiveerd door BRAF of NRAS. Patienten met deze mutaties zijn dan ook uitgesloten van deelname

Doel van het onderzoek

Primair

Bepalen van het veiligheidsprofiel van pasireotide s.c. in deze groep patienten gedurende de eerste 8 weken van de studiebehandeling

Secondair

Bepalen van het veiligheidsprofiel van pasireotide s.c. in deze groep patienten aan het einde van de studiebehandeling

Bepalen van de tumorresponse per DCR

Bepalen van de PK van pasireotide s.c.

bepalen van het effect van pasireotide s.c. bij elke dosering op de S100b biomarker

bepalen van het effect van pasireotide s.c. op de potentiële respons en secretie

Onderzoeksopzet

Open label, 1 arm, multi centrum, intra patient dosis escalatie, fase 1 studie

er zijn 3 fasen:
screening (28dagen)
intra-patient dosis-escalatie (4*2 weken)
follow-up fase (6 maanden)

Onderzoeksproduct en/of interventie

pasireotide s.c. intrapatient escalating gedurende 8 weken: 2 weken 300 ug TID, 2 weken 600ug TID, 2 weken 900ug TID, 2 weken 1200ug, plus 2 extra weken tijdens opbouw LAR spiegel pasireotide LAR i.m. aansluitend aan de periode van 8 weken 6 maanden behandeling met 80 mg elke 28dagen of lagere dosis, in verband met toxiciteiten

Inschatting van belasting en risico

Bijwerkingen ten gevolge van de studiemedicatie pasireotide. Zie hiervoor een uitgebreid overzicht in de patienteninformatie.

Overige risico's:

- pijn, bloedingen, lokale bloeduitstortingen of thrombose als gevolg van bloedafnames.
- blootstelling aan straling (CT-scan, röntgenstraling, MUGA-scan, FDG-PET). De blootstelling aan straling zal niet hoger zijn dan de maximale waarden die in NL zijn vastgesteld.
- allergische reactie op gebruikte contrastmiddels

Contactpersonen

Publiek

Novartis

Raapopseweg 1
Arnhem 6824DP
NL

Wetenschappelijk

Novartis

Raapopseweg 1
Arnhem 6824DP
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)

1. Volwassen (>18jaar) mannen of vrouwen
2. VRuchtbare vrouwen moeten een negatieve zwangerschapstest hebben tijdens screening
3. Histologisch of cytologisch bevestigde, niet resectabel, (stage III) en/of gemetastaseerde (stage IV) melanoom of niet resectabel en/of gemetastaseerd Merkel Cell carcinoom
4. Geen mutaties in het BRAF of NRAS gen (melanoom patiënten)
5. Biopteerbare leasies
6. Aanwezigheid van meetbare of niet meetbare leasies volgens RECIST
7. ECOG performance status van 0 of 1
8. Adequate orgaanfunctie:
 - * WBC * $2.5 \times 10^9/L$
 - * ANC * $1.5 \times 10^9/L$
 - * bloedplaatjes * $100 \times 10^9/L$
 - * Hemoglobine * 9 g/dL
 - * Serum creatinine * 1.5 mg/dL
 - * Serum lipase * 1.5 ULN
9. Levensverwachting van ten minste 12 weken

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Patiënten met een onbekende BRAF of NRAS mutatie status (alleen bij melanoom)
2. Primair oogmelanoom
3. Patiënten met symptomatische hersenmetastasen die niet neurologisch stabiel zijn of toenemende steroïden nodig hebben ten behoeve hiervan
4. Voorgaande behandeling met somatostatine analogen of radiogelabelde somatostatine analogen

5. Patiënten voor standaard behandeling beschikbaar is of geïndiceerd in verband met snel progressieve of agressieve ziekte
6. Patiënten die meer dan 3 lijnen systemische therapie hebben gehad
7. Een antikanker behandeling tijdens de 4 weken voorafgaand aan de baseline
8. Patiënten met een galblaas of galwegziekte, acute of chronische pancreatitis
9. Patiënten met een abnormale coagulatie (PT of PTT 30% verhoogd)
10. Patiënten op een continue anticoagulatie behandeling
11. Patiënten die niet biochemisch euthyroid zijn
12. QT-gerelateerde exclusie criteria
 - * Baseline QTcF >450 ms
 - * Geschiedenis van syncope of een familiegeschiedenis van idiopathische plotsklaps overleiden
 - * Bekend met verlengd QT syndroom
 - * Blijvende of klinisch significante hart arrhythmias
13. Patiënten met een ernstige of ongecontroleerde medische aandoening of andere aandoeningen die deelname aan de studie kunnen verstoren
14. Zwangere of borstvoedende vrouwen
15. Vruchtbare vrouwen, tenzij ze
 - * Geen seks hebben met mannen
 - * Partner hebben die effectief is gesteriliseerd
 - * Gebruikmaken van zeer effectieve anticonceptiemiddelen
16. Baseline ALT of AST > 3 x ULN
17. Baseline totale bilirubine > 1.5x ULN
18. Aanwezigheid van HbsAg (Hepatitis B oppervlakte antigeen)
19. Aanwezigheid van hepatitis C antigeen (anti-HCV)
20. Geschiedenis of huidige alcohol misbruik in de 12 maanden voorafgaand aan de baseline

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Zal niet starten

Aantal proefpersonen: 4

Type: Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Signifor
Generieke naam:	pasireotide
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-05-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-07-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-08-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-09-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-10-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

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	EUCTR2013-004573-27-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01652547
CCMO	NL47322.041.14