

Een multicenter, fase Ib/II studie met LEE011 in combinatie met LGX818 in volwassen patiënten met BRAF gemuteerde melanoma

Gepubliceerd: 17-09-2013 Laatste bijgewerkt: 24-04-2024

Primair doel: Fase Ib (zie studieopzet): Bepaling van de MTD en/of RP2D van LEE011 in combinatie met LGX818. Fase II (zie studieopzet): Werkzaamheid van de combinatie van LEE011 en LGX818 versus LGX818 alleen bij BRAF remmer naïeve patiënten....

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

Samenvatting

ID

NL-OMON40426

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

LEE011 en LGX818 in BRAF gemuteerde melanoma

Aandoening

- Huidneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

BRAF gemuteerd huidkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Novartis

Overige ondersteuning: Farmaceutische industrie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: BRAF melanoma, Fase Ib/II, LEE011, LGX818

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire variabele:

Dosis Limiterende Toxiciteiten, Fase II dosering, Overall Response Rate,

Progressie Vrije Overleving, Duur van de Response.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire variabelen:

Bijwerkingen, Farmacokinetiek.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Hoewel klinische studies met selectieve BRAF en MEK remmers wezenlijke activiteit hebben laten zien bij patiënten met een melanoom met BRAF mutatie, kregen deze patiënten uiteindelijk een relaps en reageerden niet meer op de behandeling. Daarom zou een focus op zowel het RAS/RAF/MEK/ERK systeem als verderop in het CCND1/CDK systeem de respons kunnen verbeteren en een effectieve verbreding kunnen vormen van het therapeutische arsenaal voor deze groep patiënten met een gevorderd melanoom met een heel slechte prognose en een on vervulde medische behoefte.

Het belangrijkste doel van het fase IB deel van dit onderzoek is de bepaling van de maximum tolerated dose(s) en/of de aanbevolen dosis voor fase II van de combinatie van LEE011 en LGX818 bij patiënten met een melanoom met BRAF mutatie. In het fase II gedeelte wordt de combinatie onderzocht bij patiënten die niet eerder een BRAF remmer gehad hebben en bij patiënten die progressief geworden zijn op een eerdere BRAF-remmer. Op deze manier wordt de eerdere indruk verkregen over de antitumoractiviteit van LEE011 in combinatie met LGX818 bij deze patiëntengroep.

LEE011 is een zeer selectieve CDF4/6 remmer, waarvan de in vitro en in vivo activiteit is aangetoond in modellen van het BRAF mutante melanoom, zowel als monotherapie als in combinatie met LGX818.

LGX818 is een zeer potente en selectieve BRAF remmer. Preklinische gegevens

geven aan dat LGX818 een meer aanhoudende klinische respons zou kunnen geven bij patiënten met een gevorderd of gemetastaseerd melanoom met een BRAF V600 mutatie dan andere BRAF remmers. In de eerste studie bij de mens toonde LGX818 een duidelijke antitumorwerking als monotherapie bij patiënten die niet eerder een BRAF remmer gehad hadden. In patiënten met een resistentie tegen eerdere BRAF remming werd een meer dan bescheiden respons waargenomen. Eind september 2012 werden voorlopige werkzaamheidsgegevens gerapporteerd van 24 BRAF remmer naïeve patiënten. De overall respons rate was 71% en de DCR 100%.

Op basis van voorlopige gegevens is de combinatie van LEE011 en LGX818 in potentie een aanwinst voor patiënten met een melanoom met BRAF mutatie. De tweevoudige remming van Mitogen-activated protein kinase en celproliferatiesystemen kan resulteren in meer tumoractiviteit en kan de resistentie tegen BRAF remming kunnen omkeren.

De werkzaamheid van LGX818 als monotherapie is vergelijkbaar met die van andere BRAF remmers bij de behandeling van BRAF remmer naïeve patiënten. Daarom is het gebruik van monotherapie LGX818 verdedigbaar bij deze groep. Deze antitumoractiviteit als monotherapie wordt vergeleken met die van de combinatie (LEE011 + LGX818) bij deze patiëntengroep. Patiënten met een resistentie tegen BRAF remmers krijgen alleen de combinatie, omdat de werkzaamheid van monotherapie gering of onbekend is.

Doel van het onderzoek

Primair doel: Fase Ib (zie studieopzet): Bepaling van de MTD en/of RP2D van LEE011 in combinatie met LGX818. Fase II (zie studieopzet): Werkzaamheid van de combinatie van LEE011 en LGX818 versus LGX818 alleen bij BRAF remmer naïeve patiënten. Werkzaamheid van de combinatie van LEE011 en LGX818 bij patiënten met resistentie tegen eerdere BRAF remmer.

Secundaire doelen: Fase Ib: veiligheid en verdraagbaarheid, farmacokinetiek.

Fase II: veiligheid en verdraagbaarheid, klinische werkzaamheid, farmacokinetiek.

Onderzoeksoptzet

Open-label onderzoek met 2 delen met fase Ib dosisescalatie deel (vaste op verhoogde dosering MEK162 en opklimmende dosering LEE011), gevolgd door fase II deel bij MTD/RP2D. Ca. 145 patiënten.

Screening op aanwezigheid van BRAF V600 mutatie.

Fase Ib (n=15): Dosisescalatie. Cohorten van maximaal 6 patiënten.

Dosis LEE011 wordt geëscaleerd. Dosis LGX818 blijft gelijk of wordt verhoogd.

Fase II (n=130): BRAF remmer naïeve patiënten (n=90) worden gerandomiseerd naar (2:1):

- LEE011 + LGX818
- LGX818.

Patiënten met resistentie tegen eerdere BRAF remmer (n=40) worden behandeld met LEE011 + LGX818.

Kuren van 4 weken.

LEE011 capsules, gedurende 1e 3 weken van een kuur.

LGX818 capsules, elke dag.

Behandeling tot ziekteprogressie of onacceptabele toxiciteit.

Patiënten zonder ziekteprogressie op moment van staken van onderzoeksmedicatie worden elke 2 maanden vervolgd voor progressie (CT/MRI) tot ziekteprogressie of start van nieuwe behandeling.

Follow-up voor overleving (alleen fase II).

Onderzoeksproduct en/of interventie

LEE011 in combinatie met LGX818 of LGX818 alleen

Inschatting van belasting en risico

Risico: bijwerkingen van de onderzoeksmedicatie.

Belasting:

Kuren van 4 weken (LGX818) en 3 weken (LEE011) met 2 orale behandelingen.

6 bezoeken tijdens kuur 1, 3 tijdens kuur 2 en 2 tijdens de daarop volgende kuren. Duur 1-8 (fase Ib) of 1-4 (fase II) uur.

4 keer bloedprikken tijdens kuur 1, 2 keer tijdens kuur 2 en een keer tijdens de daarop volgende kuren. 15 ml bloed/keer.

Extra PK: fase Ib 2 sessies van 8 uur (6 monsters van 2,5 ml), fase II: 2 sessies van 4 uur (4 monsters).

4 keer ECG tijdens kuur 1, 2 keer tijdens kuur 2 en een keer tijdens de daarop volgende kuren.

Echocardiogram of MUGA-scan bij screening en bij einde behandeling.

Huidonderzoek (routine onderzoek) kuur 3, 5, 7 enzovoort.

Oogonderzoeken (spleetlamp, gezichtsscherpte en gezichtsveld, oogdrukmeting, oogspiegelen) bij screening en elke 4 maanden.

Tumorevaluaties bij screening:

- Fase Ib, fase II (alleen BRAF remmer naïeve patiënten): archiefmonster; vers biopt als onvoldoende/geen archiefmateriaal.
- Fase II (resistent tegen eerdere BRAF remmer): archiefmonster van direct na ziekteprogressie onder laatste BRAF remmer; vers biopt als onvoldoende of geen weefsel van dat moment aanwezig is.

Bij staken onderzoeksbehandeling op een moment dat de ziekte nog niet progressief is, wordt de patiënt 2 maandelijks gecontroleerd op progressie (CT/MRI) tot het moment van progressie of start van nieuwe behandeling.

Follow-up voor overleving (elke 3 maanden, alleen fase II).

Contactpersonen

Publiek

Novartis

Raapopseweg 1
Arnhem 6824 DP
NL

Wetenschappelijk

Novartis

Raapopseweg 1
Arnhem 6824 DP
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. Volwassene met histologisch bevestigde diagnose van lokaal gevorderd of uitgezaaide melanoom met een gedocumenteerde BRAF V600 mutatie.
2. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status van 0 - 2.
3. De tumor van de patiënten moeten meetbaar en evalueerbaar zijn volgens RECIST v1.1.
4. (archief) tumor weefsel moet aanwezig zijn voor moleculaire tests:
5. Er moet voldoende tijdsinterval zitten met eerdere therapieën: Cytotoxische chemotherapie ≥ 2 weken, biologische therapie ≥ 4 weken.
6. Een negatieve serum β HCG test ≤ 72 uur voor start van de studie behandeling voor premenopauzale vrouwen en vrouwen < 1 jaar na het begin van de menopauze

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Symptomatische hersen metastases. Asymptomatische stabiele metastases zijn toegestaan.
2. Symptomatische of onbehandelde leptomeningeale ziekte.
3. Abnormale lab waarden tijdens screening, zie protocol voor specifieke informatie: absolute neutrofielen, Hb, trombocyten, serum creatine, serum totale bilirubine, ASAT en ALAT
4. Verminderde werking van gastro-intestinale functie of GI ziekte die van invloed kan zijn op de absorptie.
5. In de fase II-BRAFi naïef armen (1a / b): eerdere blootstelling aan een CDK4/6-remmer.
6. Hartfunctiestoornis of significante hartaandoeningen, waaronder: LVEF $\leq$ 45%, QTcF $>$ 450 ms. voor mannen en $>$ 470 ms. voor vrouwen.
7. Behandeling met met QTc-tijd verlengers.
8. Geschiedenis van trombo-embolische of cerebrovasculaire aandoeningen in de laatste 6 maanden,
9. Conflicterende ernstige en / of ongecontroleerde medische aandoeningen
10. Conflicterende maligniteit op dit moment of in het verleden.
11. Een grote operatie $<$ 2 weken voor aanvang van de studie.
12. Niet willen of kunnen voldoen aan het protocol
13. Diagnose van human immunodeficiency virus (HIV) of hepatitis C
14. Zwanger of borstvoeding gevende (lacterende) vrouwen
15. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd, tenzij zeer effectieve methoden van anticonceptie gebruikt worden of postmenopauzaal. Seksueel actieve mannen moeten gebruik maken van een condoom tijdens geslachtsgemeenschap.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 27-02-2014

Aantal proefpersonen: 14

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-09-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-02-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-03-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-05-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-06-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-09-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-09-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-07-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 03-02-2016

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	EUCTR2012-004551-36-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01777776
CCMO	NL43491.041.13