

Een fase 2-onderzoek van LY2606368 bij patiënten met kleincellig longkanker in een uitgebreid stadium

Gepubliceerd: 18-02-2016 Laatste bijgewerkt: 20-04-2024

Primair:* Groep 1: De ORR schatten als een dosis van 105 mg/m² LY2606368 om de 14 dagen wordt toegediend aan patiënten met ED-SCLC die een platinagevoelige ziekte hebben* Groep 2: De ORR schatten als een dosis van 105 mg/m² LY2606368 om de 14 dagen...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON43518

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

I4D-MC-JTJH

Aandoening

- Ademhalingsorgaan- en mediastinale neoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

Longkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Eli Lilly

Overige ondersteuning: Eli Lilly (sponsor van het onderzoek)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Fase 2, LY2606368, Vergeevorderde SCLC

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- * De beste totale respons (PR+CR), zoals bepaald met RECIST versie 1.1

Secundaire uitkomstmaten

- * De geëvalueerde veiligheidspunten bestaan onder andere uit: AE*s, SAE*s, klinische laboratoriumtests, ecg*s, vitale functies en lichamelijke onderzoeken.
- * Plasmaconcentratie van LY2606368
- * DCR: beste totale respons (CR, PR) en SD bepaald met RECIST, versie 1.1
- * DoR: tijd vanaf de datum van een objectieve respons tot PD, conform RECIST 1.1 of de datum van overlijden door welke oorzaak ook, zonder PD
- * PFS: tijd vanaf inschrijving bij onderzoek tot eerste radiografische documentatie van progressie of overlijden door welke oorzaak ook, zonder PD
- * OS: tijd vanaf inschrijving bij onderzoek tot overlijden door welke oorzaak ook
- * Symptomen van longkanker (minder eetlust, vermoeidheid, hoesten, dyspneu, hemoptoë en pijn), som van de items (symptomatische distress, activiteitsniveau en algehele kwaliteit van leven), totaal LCSS en ASBI

Tertiar/verkennend

- * Biomarkeronderzoek op genetische en circulerende factoren wordt mogelijk uitgevoerd op tumorweefsel, vol bloed en plasmamonsters, tenzij de lokale wetgeving dit verbiedt.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

LY2606368 is een adenosine-5'-trifosfaat-competitieve remmer van CHK1. LY2606368 remt de enzymatische activiteit van CHK1 met een halfmaximale remmende concentratie (IC50) van < 1 nM en van CHK2 met een IC50 van 8 nM in in-vitroassays (King et al., 2015). In niet-klinische onderzoeken induceerde LY2606368 DNA-schade bij meting met pH2A.x, een marker van dubbelstrengs DNA-breuken en een 'replicatiecatastrofe'. LY2606368 remde de tumorgroei in kanker xenografts, met inbegrip van SCLC-modellen, als monotherapie en in combinatie met andere middelen (Wu et al., 2012; McNeely et al., 2014; King et al., 2015; Sen et al., 2015). Uit in-vitrogegevens van screenings op de levensvatbaarheid van cellen in een groot panel van tumorlijnen die verschillende tumorhistologieën vertegenwoordigden, bleek een toegenomen gevoeligheid voor remming van de groei door LY2606368 bij SCLC, vergeleken met andere longsubtypes en een algeheel toegenomen gevoeligheid in tumorcellijnen met amplificatie van het MYC-gen (niet-gepubliceerde gegevens). In een panel van 39 SCLC-lijnen bleek bij proteoomanalyse dat gevoeligheid voor LY2606368 gepaard ging met een verhoogde basale expressie van totaal en fosfor-cMYC ($p = 0,01$) (Sen et al., 2015).

LY2606368 is geëvalueerd in klinische trials met mensen als monotherapie voor patiënten met solide tumoren (onderzoek I4D-MC-JTJA [JTJA], NCT01115790) en in combinatie met chemotherapie of gerichte middelen (I4D-MC-JTJF, NCT02124148). In deze fase 1-onderzoeken had LY2606368 een aanvaardbaar veiligheids-/verdraagbaarheidsprofiel.

Doel van het onderzoek

Primair:

- * Groep 1: De ORR schatten als een dosis van 105 mg/m² LY2606368 om de 14 dagen wordt toegediend aan patiënten met ED-SCLC die een platinagevoelige ziekte hebben
- * Groep 2: De ORR schatten als een dosis van 105 mg/m² LY2606368 om de 14 dagen wordt toegediend aan patiënten met ED-SCLC die een platinaresistente/-refractaire ziekte hebben.

Secundair:

- * Het veiligheids- en toxiciteitsprofiel van LY2606368 karakteriseren
- * De PK van LY2606368 karakteriseren
- * Metingen van de secundaire werkzaamheid schatten, waaronder DCR, DoR, PFS en OS

* Het verband evalueren tussen de beste tumorrespons en de verandering ten opzichte van de baseline in de specifieke symptomen van longkanker, symptomatische distress, activiteitsstatus, algehele kwaliteit van leven, totale LCSS-score en ASBI voor patiënten die een platinagevoelige of platinaresistente/-refractaire SCLC hebben

Tertiair/verkenkend

* Biomarkers verkennen die in verband worden gebracht met de werkzaamheid en veiligheid van LY2606368, de blootstelling (PK) aan LY2606368, het werkingsmechanisme van CHK1, responspathways of stroomafwaartse effecten van DNA-schade, markers van de celcyclus, immuunfunctie of pathobiologie van de kanker

* Verkennen of continue meting van krimp van de tumor (zoals veranderingen in de tumorgrootte) correleert met metingen van de werkzaamheid

Onderzoeksopzet

Onderzoek I4D-MC-JTJH (JTJH) is een niet-gerandomiseerd fase 2-onderzoek naar LY2606368 met parallelle groepen in meerdere centra bij patiënten met ED-SCLC die een platinagevoelige of platinaresistente/-refractaire ziekte hebben.

Een open-label, niet-gerandomiseerd onderzoek met één groep zonder controlegroepen is geschikt voor patiënten met ED-SCLC in de tweede lijn of hoger. Er bestaat momenteel geen uniforme standaardbehandeling voor patiënten met een resistente/refractaire ziekte, en klinische trials worden aanbevolen (Fruhet et al., 2013; Kalemkerian et al., 2013). De gemelde historische responspercentages zijn ongeveer 10% en we kunnen dus grote verbeteringen voor deze opties detecteren in onderzoeken met één groep. Hoewel topotecan de standaardbehandeling is voor patiënten met een platinagevoelige ziekte, zijn de responspercentages (ongeveer 20%-25%) goed gedocumenteerd op basis van historische controlegroepen (von Pawel et al., 1999; Fruh et al., 2013; Kalemkerian et al., 2013).

Onderzoeksproduct en/of interventie

De patiënten in beide groepen krijgen 105 mg/m² LY2606368 als intraveneuze infusie van ongeveer 60 (+10) minuten op dag 1 van een cyclus van 14 dagen. De maximaal verdraagbare dosis van LY2606368 als monotherapie toegediend eenmaal in de 14 dagen is bepaald op 105 mg/m². Deze dosis en dit schema werden geselecteerd als de aanbevolen fase 2-dosis voor monotherapie op basis van verscheidene factoren, waaronder: het blootstellingsbereik voor de maximale tumorrespons voorspeld in het niet-klinische farmacokinetische (PK)/farmacodynamische model van LY2606368 als monotherapie dat overeenkomt met de waargenomen klinische farmacokinetische gegevens; simulaties van de farmacodynamiek bij de mens die op een farmacodynamisch profiel duiden dat in een voorspeld werkzaamheidsbereik ligt; en een aanvaardbaar veiligheidsprofiel.

Inschatting van belasting en risico

De bijwerkingen die zeer vaak voorkomen en geacht worden verband te houden met het gebruik van LY2606368 worden hieronder vermeld. Deze bijwerkingen zijn voorgekomen bij meer dan 10% van de patiënten (15 patiënten of meer):

- * een daling van het aantal witte bloedcellen; hierdoor neemt de kans toe dat zich infecties ontwikkelen die ernstig genoeg zijn om ziekenhuisopname noodzakelijk te maken of die levensbedreigend worden
- * daling van het aantal rode bloedcellen (anemie); dit kan vermoeidheid veroorzaken en kan ernstig genoeg zijn om een bloedtransfusie of ziekenhuisopname noodzakelijk te maken, of levensgevaarlijk worden
- * een daling van het aantal bloedplaatjes; dit kan het risico op kneuzingen of bloedingen verhogen. Als er een ernstige bloeding optreedt (zoals een ernstige neusbloeding), kan een transfusie van bloed en/of bloedplaatjes en in sommige gevallen ziekenhuisopname noodzakelijk zijn.
- * vermoeidheid of gebrek aan energie
- * onpasselijkheid of misselijkheid
- * koorts die optreedt als het aantal witte bloedcellen sterk is gedaald (febriele neutropenie); hiervoor is vaak ziekenhuisopname noodzakelijk; het kan gepaard gaan met een ernstige infectie en levensgevaarlijk zijn.

Gezien de grote on vervulde behoefte aan aanvullende therapieën voor patiënten met eerder behandelde ED-SCLC, de mechanistic rationale die een rol voor remming van CHK1 ondersteunt bij de verbetering van de uitkomsten voor patiënten met SCLC, de niet-klinische gegevens met LY2606368 als monotherapie in niet-klinische modellen (met inbegrip van SCLC) en het klinisch veiligheidsprofiel van LY2606368, ondersteunt de evaluatie van de risico's en baten een beoordeling van LY2606368 als monotherapie in de voorgestelde patiëntenpopulatie

Contactpersonen

Publiek

Eli Lilly

Papendorpseweg 83
Utrecht 3528 BJ
NL

Wetenschappelijk

Eli Lilly

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)

De patiënten komen uitsluitend in aanmerking voor opname in het onderzoek als ze voldoen aan alle onderstaande criteria:

- [1] Een histologische of cytologische diagnose van ED-SCLC hebben (Edge et al., 2010) en eerder een behandelingschema op basis van platina hebben gekregen
- Groep 1: een objectieve respons hebben gehad op een eerdere therapie op basis van platina met daaropvolgende progressie * 90 dagen na de laatste dosis platina
 - Groep 2: ofwel geen objectieve respons hebben gehad op een eerdere therapie op basis van platina ofwel progressie hebben vertoond < 90 dagen na de laatste dosis platina. Als een patiënt meer dan één lijn platinatherapie heeft gehad, moet de gevoeligheid voor platina worden bepaald op basis van de laatste blootstelling aan platina.;
- [2] Een performancestatus van 0 tot 1 op de schaal van de Eastern Cooperative Oncology Group hebben (Oken et al., 1982);
- [3] Alle eerdere behandelingen voor kanker hebben gestaakt en zijn hersteld van de acute effecten van de therapie. Patiënten moeten eerdere behandelingen hebben gestaakt, zoals hieronder weergegeven::
- Periode sinds vorige behandeling vóór eerste dosis LY2606368
 - Cytotoxische therapieën of gerichte middelen die kleinmoleculeremmers zijn -14 dagen
 - Biologische middelen * 14 dagen
 - Immunotherapie * 14 dagen
 - Radiotherapie * 14 dagen
 - Grote chirurgische ingreep, met uitzondering van biopsie, * 14 dagen;
- [4] Ten minste 1 meetbare laesie hebben bij gebruik van standaardtechnieken en conform RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) 1.1 (Eisenhauser et al., 2009);
- [5] Schriftelijk geïnformeerde toestemming hebben gegeven vóór onderzoeksspecifieke procedures worden uitgevoerd;
- [6] Een aanvaardbare leeftijd hebben om geïnformeerde toestemming te geven

overeenkomstig de lokale voorschriften en ten minste 18 jaar oud zijn;[7] Een adequate orgaanfunctie hebben, zoals hieronder gedefinieerd;Laboratoriumwaarde systeem

Bloed

ANC $\times 1,5 \times 10^9/l$

Bloedplaatjes $\times 100 \times 10^9/l$

Hemoglobine $\times 8 \text{ g/dl}$ of $\times 5 \text{ mmol}$

Transfusies om het hemoglobinegehalte van de patiënt te verhogen teneinde te voldoen aan de opnamecriteria zijn niet toegestaan in de 14 dagen vóór de eerste dosis onderzoeksmiddel.

Lever

Direct bilirubine $\times 1,5 \times \text{ULN}$

ALAT en ASAT $\times 2,5 \times \text{ULN}$ OF $\times 5 \times \text{ULN}$ als de lever door de tumor is aangetast

Nieren

Serumcreatinine OF

gemeten creatinineklaring OF

berekende creatinineklaring

(met de CKP-EPI-vergelijking * zie Bijlage 6) $\times 1,5 \times \text{ULN}$ OF

$\times 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$;Afkortingen: CKP-EPI = Chronic Kidney Disease Epidemiology

Collaboration; ALAT = alanineaminotransferase; ANC = Absolute neutrophil count (absoluut aantal neutrofielen); ASAT = aspartaataminotransferase; ULN = upper limit of normal

(bovengrens van normaal);[8] Mannen moeten steriel zijn of ermee instemmen een doeltreffende anticonceptiemethode of een uiterst doeltreffende anticonceptiemethode te gebruiken tijdens het onderzoek en gedurende ten minste 12 weken na de laatste dosis LY2606368

Zie Bijlage 1 van het protocol voor definities van doeltreffende anticonceptiemethoden en uiterst doeltreffende anticonceptiemethoden.;[9] Vrouwen die een kind kunnen krijgen moeten:

- a. een negatieve serumzwangerschapstest hebben bij het baselinebezoek
- b. een negatieve urinezwangerschapstest hebben binnen 7 dagen vóór de eerste dosis LY2606368
- c. ermee instemmen een uiterst doeltreffende anticonceptiemethode te gebruiken tijdens het onderzoek en gedurende 12 weken na de laatste dosis LY2606368
- d. geen borstvoeding geven

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

De patiënten worden uitgesloten uit dit onderzoek als ze aan een van de volgende criteria voldoen:

[10] Meer dan 2 eerdere therapieën voor ED-SCLC hebben gehad (met inbegrip van immunotherapie, gerichte therapieën of chemotherapie)

Elke behandelingslijn is voorafgegaan door ziekteprogressie. Stopzetting van een behandelingschema zonder progressie (bijvoorbeeld vanwege toxiciteit) of verandering van middel binnen dezelfde geneesmiddelenklasse (bijvoorbeeld van cisplatine naar carboplatine) binnen een behandelingschema vanwege toxiciteit geldt niet als de start van een nieuwe

behandelingslijn.

Een onderhoudsbehandeling (voortzetting of verandering van onderhoudsbehandeling) wordt evenmin beschouwd als een nieuwe behandelingslijn.;[11] Symptomatische maligniteit of metastase in het centrale zenuwstelsel (CZS) hebben. Asymptomatische patiënten met behandelde metastasen in het CZS moeten minimaal 14 dagen klinisch beoordeeld stabiel zijn. Patiënten moeten geen corticosteroïden gekregen hebben voor de behandeling van metastasen in het CZS binnen 14 dagen na inname van de eerste dosis studiemedicatie.;[12] Een tweede primaire maligniteit hebben die naar het oordeel van de onderzoeker en Lilly de interpretatie van resultaten zou kunnen beïnvloeden;[13] Momenteel zijn ingeschreven bij een klinisch onderzoek met een experimenteel product of een ander soort medisch-wetenschappelijk onderzoek dat wetenschappelijk of medisch niet compatibel met dit onderzoek wordt geacht;[14] Eerder dit onderzoek of een ander onderzoek waarin LY2606368 of een CHK1-remmer wordt onderzocht, hebben afgerond of zich daaruit hebben teruggetrokken;[15] Gelijktijdig een bekende ernstige systemische aandoening hebben (bijvoorbeeld een actieve infectie of hartziekte) die, naar de mening van de onderzoeker, het vermogen van de patiënt om zich te houden aan het protocol zou beïnvloeden;[16] Een symptomatische infectie met hiv (humaan immunodeficiëntievirus) of symptomatische geactiveerde/gereactiveerde hepatitis A, B, of C hebben (screening is niet noodzakelijk). Wanneer de medische geschiedenis, symptomen, en/of lab waarden aangeven dat de patient mogelijk HIV of hepatitis A, B of C heeft, moet er geschikte tests worden gedaan om te beoordelen of de patient gexcludeerd moet worden uit het onderzoek.;[17] Een ernstige hartaandoening hebben, zoals:

- * symptomatische decompensatio cordis
- * hartziekte New York Heart Association klasse III/IV
- * onstabiele angina pectoris
- * symptomatische of slecht onder controle zijnde hartaritmie
- * myocardinfarct binnen de laatste 3 maanden
- * een QT-interval met gebruikmaking van Frederica's correctie (QTcF) van > 470 msec op meer dan één screeningselektrocardiogram (ecg)
- * een familiegeschiedenis van een lange-QT-intervalsyndroom

Beperkingen levensstijl

Er gelden geen specifieke beperkingen voor de levensstijl in dit protocol

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland
Status: Werving gestopt
(Verwachte) startdatum: 21-10-2016
Aantal proefpersonen: 6
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: LY2606368
Generieke naam: LY2606368

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 18-02-2016
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO
Datum: 21-06-2016
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO
Datum: 30-08-2016
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO
Datum: 31-08-2016
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO
Datum: 09-06-2017

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO Datum:	23-06-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO Datum:	12-09-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO Datum:	11-06-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO Datum:	22-06-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO Datum:	06-02-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO Datum:	13-02-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

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	EUCTR2015-005069-21-NL
CCMO	NL56474.100.16