

Een fase 1/2-onderzoek naar de selectieve anaplastische lymfoomkinase (ALK)-remmer NVL-655 bij patiënten met gevorderde NSCLC en andere solide tumoren.

Gepubliceerd: 09-03-2023 Laatste bijgewerkt: 18-01-2025

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-514266-39-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Fase 1 Primaire doelstelling(en):-om de algehele veiligheid en verdraagbaarheid van NVL-655 te evalueren-het bepalen van de RP2D...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON56594

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ALKOVE-1

Aandoening

- Diverse en niet plaatsgespecificeerde neoplasmata, benigne

Synoniemen aandoening

Longkanker, niet-kleincellige longkanker (NSCLC)

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Nuvalent, Inc.,

Overige ondersteuning: Nuvalent Inc.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Gevorderde niet-kleincellige longkanker, NVL-655 als toegevoegde behandeling, selectieve anaplastische lymfoomkinase (ALK)-remmer

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Fase I

Incidentie en ernst van TEAE*s en veranderingen daarin

klinisch relevante laboratoriumparameters.

RP2D en, indien van toepassing, de MTD zoals bepaald door

incidentie van DLT's tijdens cyclus 1, algemene veiligheid

profiel, PK, farmacodynamiek en voorlopig

doeltreffendheid.

Fase II

ORR: Gedefinieerd als het percentage patiënten met een CR of

PR volgens RECIST 1.1 per BICR

Secundaire uitkomstmaten

Fase I

PK-parameters van NVL-655: C_{max}; C_{max} - dosis

genormaliseerd; C_{tau}; C_{avg}; T_{max}; AUC_{tau}; AUC_{tau} - dosis

genormaliseerd; AUC₀₋₂₄; AUC₀₋₂₄ - dosis genormaliseerd;

AUCinf; AUCinf - dosis genormaliseerd; CL/F; Vz/F; en t1/2 ORR: Gedefinieerd

als het percentage patiënten met een CR of

PR volgens RECIST 1.1 per onderzoeker

onderzoek

DOR: In responders, gedefinieerd als de tijd vanaf de eerste keer

Door de onderzoeker beoordeelde reactie volgens RECIST 1.1 tot

radiografische ziekteprogressie of overlijden

IC-ORR: bij patiënten met meetbaar gemetastaseerd centraal zenuwstelsel

ziekte bij baseline, gedefinieerd als het percentage patiënten

met een bevestigde intracraniale respons (IC-CR of IC PR) per onderzoeker,

gebaseerd op een beoordeling van maximaal 5

intracraniale doellaesies volgens RECIST 1.1

principes.

IC-DOR: Bij patiënten met intracraniale respons, gedefinieerd

als de tijd vanaf de eerste door de onderzoeker beoordeelde IC-reactie

per RECIST 1.1 op radiografische IC-ziekteprogressie

of de dood

CBR: Gedefinieerd als het percentage patiënten met a

bevestigde CR of PR, of SD van minimaal 24 weken

duur volgens RECIST 1.1 per onderzoeker

onderzoek

Tijd tot respons: Gedefinieerd als de tijd vanaf de eerste dosis tot

eerste bevestigde radiografische respons volgens

RECIST 1.1 per beoordeling door de onderzoeker

PFS: Gedefinieerd als de tijd vanaf de eerste dosis tot de röntgenfoto
ziekteprogressie volgens RECIST 1.1 gebaseerd op
Beoordeling door onderzoeker of overlijden

Fase II

DOR: In responders, gedefinieerd als de tijd vanaf de eerste keer
BICR-beoordeelde respons volgens RECIST 1.1 tot
radiografische ziekteprogressie of overlijden

CBR: Gedefinieerd als het percentage patiënten met a
bevestigde CR of PR, of SD van minimaal 24 weken
duur volgens RECIST 1.1 per BICR

Tijd tot respons: Gedefinieerd als de tijd vanaf de eerste dosis tot
eerste bevestigde radiografische respons volgens
RECIST 1,1 per BICR-beoordeling

PFS: Gedefinieerd als de tijd vanaf de eerste dosis tot de röntgenfoto
ziekteprogressie volgens RECIST 1.1 op basis van BICR
beoordeling of overlijden

OS: Gedefinieerd als de tijd vanaf de eerste dosis tot het overlijden als
gevolg van
welke oorzaak dan ook

IC-ORR: bij patiënten met meetbaar gemetastaseerd centraal zenuwstelsel
ziekte bij baseline, gedefinieerd als het percentage patiënten
met een bevestigde intracraniale respons (IC-CR of IC PR) per BICR, gebaseerd

op een beoordeling van maximaal 5

intracraniale doellaesies volgens RECIST 1.1

principes.

IC-DOR: Bij patiënten met intracraniale respons, gedefinieerd

als de tijd vanaf de eerste BICR-beoordeelde IC-respons per

RECIST 1.1 op radiografische IC-ziekteprogressie of

dood

Tijd tot IC-respons: bij patiënten met meetbare

gemetastaseerde CZS-ziekte, gedefinieerd als de tijd vanaf het begin

dosis tot eerste bevestigde radiografische IC-respons

volgens RECIST 1.1-principes per BICR

De incidentie van het CZS als de eerste plaats van ziekte

progressie, alleen of met gelijktijdig extra-CZS

progressie

Incidentie en ernst van TEAE*s en veranderingen daarin

klinisch relevante laboratoriumparameters

PK-parameters van NVL-655: C_{max}, C_{max} - dosis

genormaliseerd, C_{tau}, C_{avg}, T_{max}, AUC_{tau}, AUC_{tau} - dosis

genormaliseerd, AUC₀₋₂₄, AUC₀₋₂₄ - dosis genormaliseerd,

AUC_{inf}, AUC_{inf} - dosis genormaliseerd, CL/F, Vz/F, t_{1/2}

Veranderingen in PRO's voor alle patiënten: beoordeeld door de

Europese Organisatie voor Onderzoek en Behandeling van

Vragenlijst over de kwaliteit van leven van kanker bij kankerpatiënten (EORTC

QLQ-C30) kernvragenlijst (voor alle patiënten)

Veranderingen in PRO*s voor patiënten met longkanker:

Beoordeeld door de Europese Organisatie voor Onderzoek en

Behandeling van kanker kwaliteitsvragenlijst Longkanker

(EORTC QLQ-LC29) modulevragenlijst (voor patiënten

alleen met longkanker).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Dit klinisch onderzoek bestaat uit twee delen, fase 1 en fase 2.

In fase 1 van het klinisch onderzoek wordt de veiligheid van NVL-655 getest met verschillende dosisniveaus, bij ongeveer 54 patiënten. De eerste drie patiënten die zich inschrijven voor het onderzoek krijgen de laagste dosis NVL-655; en afhankelijk van hoe het geneesmiddel wordt verdragen, krijgen de volgende patiëntengroepen geleidelijk verhoogde doses, tot een dosis wordt gevonden die voorlopige anti-tumoractiviteit met verdraagbare bijwerkingen vertoont. Een veiligheidscommissie bestaande uit medische artsen, waaronder de eigen arts en andere wetenschappers, zal de gegevens van elke dosis bekijken om na te gaan of de dosis veilig kan worden verhoogd, of zij kunnen aanbevelen om de dosis voor volgende patiënten op hetzelfde niveau of lager te houden. Het doel is om uit te zoeken welke effecten NVL-655, goede en/of slechte, heeft op de ziekte.*

Zodra een dosisniveau is geselecteerd voor verder onderzoek, gaat het onderzoek door naar fase 2, dat volgens de planning ongeveer 160 patiënten zal omvatten. Een aantal verschillende groepen (gedefinieerd op basis van eerdere behandelingen en tumortype) zullen worden behandeld met NVL-655 met de dosis die in het fase 1-gedeelte van het onderzoek werd geselecteerd, om verder te onderzoeken hoe veilig NVL-655 is voor de patiënten en hoe goed het werkt.*

In het fase 2-gedeelte van het onderzoek krijgen alle patiënten dezelfde dosis onderzoeksmiddel, tenzij er bijwerkingen zijn waarvoor de dosis voor bepaalde patiënten moet worden verlaagd.*

Dit is de eerste keer dat NVL-655 bij mensen wordt getest.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-514266-39-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Fase 1 Primaire doelstelling(en):

- om de algehele veiligheid en verdraagbaarheid van NVL-655 te evalueren
- het bepalen van de RP2D en, indien van toepassing, de MTD van NVL-655 in patiënten met gevorderde ALK-positieve solide tumoren

Fase 2 Primaire doelstelling(en):

- Om de werkzaamheid van NVL-655 bij de RP2D te evalueren bij patiënten met geavanceerde ALK-positieve NSCLC, inclusief die met ALK-resistentie mutaties en andere solide tumoren.

Fase 1 Secundaire doelstelling(en):

- Om het PK-profiel van NVL-655 te karakteriseren
- Om de voorlopige antitumoractiviteit van NVL-655 te evalueren bij patiënten met gevorderde ALK-positieve solide tumoren

Fase 2 Secundaire doelstelling(en):

- Om aanvullende metingen van klinische werkzaamheid te beoordelen bij patiënten met ALK-positieve NSCLC, inclusief patiënten met ALK-resistentiemutaties, en andere solide tumoren
- Om de intracraniale antitumoractiviteit van NVL-655 bij de RP2D te evalueren bij patiënten met gevorderde ALK-positieve NSCLC en andere solide tumoren
- Om de veiligheid en verdraagbaarheid van NVL-655 bij de RP2D te karakteriseren
- Om het PK-profiel van NVL-655 op de RP2D te bevestigen
- Om behandelingsgerelateerde symptomen en algemene gezondheidstoestand te beoordelen met behulp van gevalideerde instrumenten van door de patiënt gerapporteerde uitkomsten (PRO's) bij patiënten behandeld met NVL-655.

Onderzoeksopzet

Opzet van het onderzoek: Dit is een voor het eerst bij mensen uitgevoerd, fase 1/2, open-label, dosis-verhogings- en uitbreidingsonderzoek in meerdere centra, bedoeld om de veiligheid en verdraagbaarheid van NVL-655 te beoordelen, de RP2D en, indien van toepassing, de MTD te bepalen en de anti-tumoractiviteit te beoordelen bij patiënten met gevorderde ALK-positieve NSCLC en andere gevorderde ALK-positieve solide tumoren. Het onderzoek zal in 2 fasen worden uitgevoerd.

Fase 1

De fase 1-dosisverhoging omvat patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde solide tumoren met een ALK-herschikking of activerende ALK-mutatie. Patiënten met ALK-fusie-positieve NSCLC moeten eerder ≥ 1 ALK TKI hebben ontvangen, waarvan er één TKI van de 2e of 3e generatie (ceritinib, alectinib, brigatinib of lorlatinib) moet zijn, terwijl degenen met andere solide tumoren eerder ≥ 1 eerdere systemische kankerbehandeling moeten hebben ontvangen of degenen zijn voor wie geen bevredigende standaardbehandeling bestaat. Het fase 1-gedeelte van het onderzoek is opgezet om de RP2D en, indien van toepassing, de MTD te bepalen en om de veiligheid van NVL-655 te beoordelen.

Het fase 1-gedeelte van het onderzoek zal gebruikmaken van een BOIN-opzet met een 3+3 inloop ter beoordeling van de dosisverhoging. De DLT-observatieperiode wordt gedefinieerd vanaf de eerste dosis op C1D1 tot het einde van de eerste cyclus (cyclusperiode van 21 dagen). Nadat elke groep patiënten op een bepaald dosisniveau is behandeld en gedurende 21 dagen is gevolgd, zullen de beschikbare gegevens (waaronder, maar niet beperkt tot, de incidentie van DLT's/andere AE's en voorlopige PK) door de CSR worden beoordeeld. De start van de volgende doseringsgroep zal afhangen van het optreden van DLT, de uitkomst van de BOIN-analyse en de aanbeveling van de SRC in overleg met de sponsor, rekening houdend met het algehele veiligheidsprofiel. De BOIN-dosisverhoging zal voltooid worden verklaard wanneer het aantal evalueerbare patiënten dat bij de huidige dosis wordt behandeld 12 bereikt en er besloten wordt bij de huidige dosis te blijven, of wanneer de maximale steekproefomvang is bereikt. Als er echter een optimale biologische dosis of maximaal haalbare dosis wordt bereikt voorafgaand aan de voltooiing van de BOIN-dosisverhoging, kan de RP2D worden verklaard na overeenstemming tussen de sponsor en SRC. Patiënten met een DLT, zoals gedefinieerd in protocol sectie 9.6.3, worden niet vervangen. Patiënten die niet beoordeelbaar zijn voor DLT (krijgen geen ≥ 16 dagen van de beoogde dosering en/of voltooiën de observatieperiode van 21 dagen niet om andere redenen dan DLT tijdens de eerste cyclus) kunnen worden vervangen.

Nadat een DLT is opgetreden, kan, indien de onderzoeker bepaalt dat voortzetting van de behandeling met NVL-655 in het belang van de patiënt is, de behandeling met NVL-655 worden hervat in een verlaagde dosis na overleg met en goedkeuring van de sponsor.

Tijdens de dosisverhoging kunnen, wanneer er gegevens beschikbaar zijn ter ondersteuning van de veiligheid, PK en klinische activiteit van een bepaald dosisniveau, extra patiënten (maximaal in totaal 12 patiënten, waaronder patiënten die al zijn opgenomen in de BOIN-dosisverhoging) worden ingeschreven op dat dosisniveau op basis van een beslissing van de sponsor en SRC. Deze patiënten worden gecontroleerd op DLT en opgenomen in de evaluatie voor de uitvoering van de BOIN-dosisverhoging. In totaal kunnen tot ongeveer 54 patiënten worden behandeld in de fase 1-dosisverhoging.

De selectie van de RP2D vindt plaats nadat voldoende patiënten zijn ingeschreven en de eerste beoordeling van beeldvorming/werkzaamheid hebben voltooid en de gegevens zijn beoordeeld door de SRC. De RP2D is naar verwachting een MTD of een lagere optimale biologische dosis of een maximaal haalbare dosis, en zal het dosisniveau zijn dat volgens onderzoekers en

sponsors geschikt wordt geacht voor testen in het fase 2-gedeelte van het onderzoek. De selectie van de RP2D wordt door de sponsor in overleg met de SRC gemaakt, met behulp van de totaliteit van de gegevens verkregen uit fase 1, en omvat de evaluatie van beschikbare klinische PK, farmacodynamiek, veiligheid en voorlopige anti-tumoractiviteit.

Fase 2

Het fase 2-onderzoeksgedeelte zal 4 cohorten omvatten:

- Cohort 2a: Patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde NSCLC met een ALK-herschikking die 1 eerdere 2e generatie ALK-TKI (ceritinib, alectinib of brigatinib) hebben ontvangen (ongeveer 40 patiënten)
- Cohort 2b: Patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde NSCLC met een ALK-herschikking, die 2-3 eerdere 1e of 2e-generatie ALK-TKI's (crizotinib, ceritinib, alectinib of brigatinib) hebben ontvangen (ongeveer 40 patiënten)
- Cohort 2c: Patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde NSCLC met een ALK-herschikking, die 2-3 eerdere ALK-TKI's hebben ontvangen, met lorlatinib in de 2e of 3e lijn (ongeveer 40 patiënten)
- Cohort 2d: Patiënten met andere solide tumoren met een ALK-herschikking of activerende ALK-mutatie, waaronder patiënten met NSCLC die niet in aanmerking komen voor cohorten 2a-c, die ≥ 1 eerdere systemische antikankerbehandeling hebben gekregen, of voor wie geen bevredigende standaardbehandeling bestaat (ongeveer 40 patiënten)

Het fase 2-gedeelte van het onderzoek is opgezet om de ORR en de bijbehorende 95% BI te schatten voor de volgende patiëntenpopulaties: alle behandelde patiënten met ALK-positieve NSCLC samengevoegd over cohorten 2a, 2b en 2c; elke afzonderlijke cohort 2a, 2b en 2c; en patiënten met ALK-resistentiemutaties van belang (d.w.z. elke ALK-resistentiemutatie; de ALK G1202R-mutatie, ongeacht of ze voorkomen met of zonder andere ALK-mutaties samengevoegd over cohorten 2a, 2b en 2c.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Daily intake of NVL-655 tablets.

Inschatting van belasting en risico

NVL-655 kan bijwerkingen veroorzaken die we op dit moment nog niet kennen.

Biopsieën:*

De risico's in verband met tumorbiopsieën variëren aanzienlijk, afhankelijk van waar het biopt wordt genomen. D

Bloedafnames:

Tijdens het onderzoek wordt bloed afgenomen. De risico's van bloedafname zijn onder meer flauwvallen, pijn, bloeding en/of blauwe plekken. In zeldzame gevallen kan er een klein bloedstolsel of infectie optreden op de plaats waar is geprikt.*

CT-scans:

Blootstelling aan straling van de CT-scan. Het risico in verband met de hoeveelheid blootstelling aan straling door dit onderzoek, wordt als laag beschouwd en is vergelijkbaar met de dagelijkse risico's. Omdat je met je hoofd en hals in de smalle scannerbuis moet liggen, kan je bovendien ook angstig en bang (claustrofobisch) worden in deze afgesloten ruimte van de CT-scan.

MRI-scans:

MRI's maken gebruik van krachtige magneten om beelden te maken. Er zijn geen stralingsrisico's bekend in verband met MRI. Patiënten met metalen implantaten, zoals chirurgische klemmen of een pacemaker, mogen echter geen MRI ondergaan. Personen die zich ongemakkelijk voelen in besloten ruimten (claustrofobie) kunnen zich ongemakkelijk voelen in de smalle buis. Bij het maken van de beelden wordt een luid dreunend geluid geproduceerd. De MRI kan op jouw verzoek op elk gewenst moment worden stopgezet, maar de scan is dan mogelijk niet voltooid.*

Voor CT en MRI kan het gebruik van *contrastmiddel* vereist zijn. Dit is een stof die intraveneus wordt toegediend zodat organen duidelijker in beeld worden gebracht. Toediening van contrastmiddel kan gepaard gaan met een gevoel van warmte in het lichaam en/of de lies, een metaalsmaak in de mond, misselijkheid, huiduitslag of jeuk.*

Zwangerschap (ook bij partner) tijdens de behandeling met NVL-655 voorkomen.

Please see protocol version 5.0.1 for further details.

Contactpersonen

Publiek

Nuvalent, Inc.,

One Broadway, 14th floor
Cambridge, Massachusetts 02142
US

Wetenschappelijk

Nuvalent, Inc.,

One Broadway, 14th floor
Cambridge, Massachusetts 02142
US

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (16-17 jaar)

Volwassenen (18-64 jaar)

65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Leeftijd ≥ 18 jaar

A. Alleen fase 2 cohort 2f: leeftijd ≥ 12 jaar en een gewicht >40 kg.

(Patiënten van 12 tot 17 jaar worden alleen ingeschreven in landen en op locaties

waar de regelgeving dit toestaat)

2. Ziektecriteria

A. Fase 1: Histologisch of cytologisch bevestigd, lokaal gevorderd of metastatische solide tumor met een gedocumenteerde ALK-herschikking of activerende ALK-mutatie gedetecteerd door gecertificeerde assay (d.w.z. CLIA in de VS).

Om in aanmerking te komen, moet het rapport van deze test worden ingediend.

B. Fase 2-cohorten behalve 2f: histologisch of cytologisch bevestigd lokaal gevorderd of gemetastaseerd NSCLC (exclusief patiënten met gedocumenteerde transformatie naar niet-NSCLC-histologie) met een gedocumenteerde

ALK-herschikking gedetecteerd door gecertificeerde assay (dwz CLIA in de VS). De Om in aanmerking te komen, moet een rapport van deze test worden ingediend.

C. Fase 2 Cohort 2f: Alle andere histologisch of cytologisch bevestigde gevallen lokaal gevorderde of gemetastaseerde solide tumor met een gedocumenteerde ALK herschikking of activerende ALK-mutatie gedetecteerd door gecertificeerde test, inclusief maar niet beperkt tot inflammatoire myofibroblastische tumoren, slokdarm plaveiselcelcarcinoom, medullair niercarcinoom, nier celcarcinoom, borstkanker, colorectale kanker, eierstokkanker, papillair schildkliercarcinoom, cholangiocarcinoom, spitzoïdtumoren, neuroblastoom, en anaplastische schildklierkanker. Het rapport van deze test is vereist ingediend om in aanmerking te komen

3. Eerdere behandeling tegen kanker:

A. Fase 1: Patiënten met ALK-fusiepositief NSCLC moeten dit hebben eerder ≥ 1 ALK TKI ontvangen, waarvan er één een 2e of 3e moet zijn generatie TKI (ceritinib, alectinib, brigatinib of lorlatinib). Patiënten met andere solide tumoren moeten eerder ≥ 1 systemische behandeling hebben gekregen antikankertherapie of degenen voor wie geen bevredigende standaard bestaat therapie bestaat.

B. Fase 2 Cohort 2a: 1 eerdere ALK-TKI van de 2e generatie (ceritinib, alectinib of brigatinib) als de enige eerdere ALK-TKI; geen voorafgaande onderzoeksagenten die zich richten op ALK; ≤ 2 eerdere chemotherapielijnen en/of immunotherapie.

C. Fase 2 Cohort 2b: 2-3 eerdere ALK TKI*s (crizotinib, ceritinib, alectinib, brigatinib of lorlatinib; met uitzondering van patiënten die lorlatinib als behandeling kregen 1e ALK-TKI); geen eerdere onderzoeksagenten die zich op ALK richtten; ≤ 2 eerder lijnen van chemotherapie en/of immunotherapie.

D. Fase 2 Cohort 2c: Lorlatinib als de enige eerdere ALK TKI; geen voorafgaande onderzoeksagenten gericht op ALK. Maximaal 1 eerdere lijn chemotherapie en/of immunotherapie voorafgaand aan lorlatinib is toegestaan.

e. Fase 2 Cohort 2d: Behandeling die naïef is voor ALK TKI-therapie. Tot 1 eerder lijn van chemotherapie en/of immunotherapie is toegestaan.

F. Fase 2 Cohort 2e: Een willekeurig aantal eerdere ALK-TKI's, chemotherapie en/of immunotherapie; komen niet in aanmerking voor andere Fase 2-cohorten.

G. Fase 2 Cohort 2f: ≥ 1 eerdere systemische antikankertherapie, of voor wie er bestaat geen bevredigende standaardtherapie

4. Fase 1: Er moet een evalueerbare ziekte zijn (doelwit of niet-doelwit) volgens RECIST 1.1. Fase 2: Moet meetbare ziekte hebben, gedefinieerd als ≥ 1 radiologisch meetbare doellaesie volgens HERSTEL 1.1. Let op: Patiënten met een ziekte die uitsluitend het CZS betreft, komen in aanmerking, op voorwaarde dat dat de ziekte evalueerbaar (Fase 1) of meetbaar (Fase 2) is en voldoet niet aan uitsluitingscriterium #11

5. Tumorweefsel vóór de behandeling (gearchiveerd, indien beschikbaar, of een nieuwe biopsie)

ingediend voor centrale analyse. Het verdient de voorkeur dat de tumor wordt ingediend

weefsel kan worden verkregen tijdens of na de meest recente ziekteprogressie. Als er geen geschikt weefsel beschikbaar is en als een biopsie niet als veilig wordt beschouwd

en medisch haalbaar is voor de onderzoeker, kan de patiënt worden goedgekeurd voor inschrijving na overleg met de Medische Monitor van de Sponsor

6. ECOG PS van 0 of 1

7. Voldoende orgaanfunctie en beenmergreserve zoals aangegeven door de volgende laboratoriumwaarden bij de laatste beoordeling voorafgaand aan de eerste dosis

van het onderzoeksgeneesmiddel: Beenmergfunctie: ANC $\geq 1500/\mu\text{L}$; aantal bloedplaatjes $> 75.000/\mu\text{L}$;
hemoglobine $\geq 8 \text{ g/dl}$ (zonder transfusie)
B. Nierfunctie: geschatte creatinineklaring $\geq 60 \text{ ml/min}$
C. Leverfunctie: bilirubine $< 1,5 \times \text{ULN}$, tenzij bewijs van Gilbert Syndroom, waarbij de patiënt een totaal bilirubine $< 3,0 \text{ mg/dl}$ moet hebben; ASAT en ALAT $\leq 3,0 \times \text{ULN}$ ($\leq 5,0 \times \text{ULN}$ bij betrokkenheid van levermetastasen)
8. Alle klinisch relevante toxiciteiten gerelateerd aan eerdere antikankertherapie moet hersteld zijn tot graad ≤ 1 of baseline (behalve alopecia of ototoxiciteit)
9. WOCBP moet operatief steriel zijn of bereid zijn zich te onthouden van seksuele handelingen activiteit of gebruik een zeer effectieve anticonceptiemethode (CTFG 2020). vanaf het moment van ondertekening van de ICF tot ten minste zes maanden na de laatste toediening van het onderzoeksgeneesmiddel (of langer, indien vereist door lokale of landspecifieke richtlijnen). Mannelijke patiënten met zwangere of niet-zwangere WOCBP partners moeten vanaf het moment van ondertekening mannelijke anticonceptie (condoom) gebruiken de ICF tot ten minste vier maanden na de laatste studieafname geneesmiddel (of langer, indien vereist door lokale of landspecifieke richtlijnen).
Voor criteria #10 verwijzen wij u naar het protocol.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. De kanker van de patiënt heeft een andere bekende oncogene driver-verandering dan ALK. Onderzoekers moeten de inschrijving met de sponsor bespreken co-mutaties.
2. Bekende allergie/overgevoeligheid voor hulpstoffen van NVL-655.
3. Grote operatie binnen 4 weken na de eerste dosis onderzoeksgeneesmiddel. Minderjarige chirurgische ingrepen (bijvoorbeeld het inbrengen van een poort) zijn toegestaan, maar met voldoende tijd voor wondgenezing zoals klinisch passend wordt geacht.
4. Lopende of recente antikankertherapie binnen het volgende tijdsbestek voorafgaand aan de eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel (NVL-655 kan binnen bepaalde grenzen worden gestart). voor een eerdere TKI of chemotherapie, indien dit door de onderzoeker wordt overwogen veilig en in het beste belang van de patiënt, met voorafgaande toestemming van

de Sponsor):

A. TKI of een ander antikankermiddel dat geen chemotherapie/niet-immunotherapie is

Behandeling met middelen die niet vermeld zijn in uitsluitingscriteria 4b of 4c hieronder: <5 halfwaardetijden of <7 dagen, afhankelijk van wat langer is.

B. Chemotherapie, ADC's of andere antilichamen <21 dagen

C. Immunotherapie of cellulaire therapie <28 dagen

5. Lopende of recente bestralingstherapie binnen het volgende tijdsbestek vóór de eerste dosis onderzoeksgeneesmiddel:

A. Radiotherapie (behalve palliatieve straling om botpijn te verlichten) <14 dagen

B. Palliatieve bestraling om botpijn te verlichten <48 uur

C. Stereotactische of kleinveldebstraling van de hersenen <7 dagen

D. Bestraling van de hele hersenen <14 dagen

6. Eerdere chemotherapie met een hoge dosis waarvoor stamcelredding nodig is.

7. Ongecontroleerde, klinisch relevante bacteriële of schimmelinfectie vereist systemische therapie.

8. Heeft actieve tuberculose of actieve Hepatitis B of C gekend. Actief Hepatitis B wordt gedefinieerd als een bekende kwantitatieve HBV-DNA-uitslag groter is

dan de onderste detectielimieten van de test. Actieve Hepatitis C is gedefinieerd door bekende kwantitatieve HCV-RNA-resultaten groter dan de laagste detectielimieten van de test.

9. Patiënt heeft een QTcF >450 msec (herhaalde demonstratie op meer dan één beoordeling). Patiënt heeft een voorgeschiedenis van verlengd QT-syndroom

of Torsades de pointes.

10. Patiënten met klinisch significante hart- en vaatziekten, als volgt:

A. Binnen 3 maanden na inschrijving: hersenbloeding/beroerte; hartinfarct; instabiele angina; Graad ≥ 3 atriumfibrilleren.

B. Geschiedenis van congestief hartfalen (New York Heart Association Classificatie Klasse $\geq II$); tweedegraads of derdegraads atrioventriculair blok (tenzij gestimuleerd) of een atrioventriculair blok met consistent PR >220 msec; of aanhoudende hartritmestoornissen van NCI-CTCAE graad ≥ 2 (exclusief atriale fibrillatie).

11. Patiënt heeft metastasen in het centrale zenuwstelsel of een primaire tumor in het centrale zenuwstelsel

geassocieerd met progressieve neurologische symptomen of behoeften toenemende doses corticosteroïden om de ziekte van het centrale zenuwstelsel onder controle te houden. Als een patiënt corticosteroïden nodig heeft voor de behandeling van CZS-ziekte, de De dosis moet stabiel zijn geweest gedurende de twee weken voorafgaand aan C1D1. Asymptomatische leptomeningeale carcinomatose is toegestaan.

12. Symptomatische compressie van het ruggenmerg.

13. Patiënten met matige tot ernstige cognitieve stoornissen of psychiatrische stoornissen die het vermogen van de patiënt daartoe in gevaar brengen

naar het oordeel van de onderzoeker aan de studievereisten voldoen.

14. Bewijs van actieve maligniteit (anders dan huidige ALK-positief solide maligniteit) waarvoor systemische therapie nodig was in de voorafgaande 2 jaar.

Uitzonderingen: niet-melanoom huidkanker, in situ melanoom, in situ baarmoederhalskanker

kanker, papillaire schildklierkanker of gelokaliseerde en vermoedelijk genezen borsten

of prostaatkanker. Patiënten die langdurige antihormonale therapie krijgen voor a

eerdere maligniteiten zijn toegestaan **als de maligniteit niet actief is geweest

binnen de voorgaande 2 jaar.

15. Gelijktijdig gebruik (binnen 12 dagen na de eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel) van

sterke CYP3A4-inductoren of sterke CYP3A4-remmers.

16. Manifestatie van malabsorptie als gevolg van eerdere gastro-intestinale problemen

een operatie, ziekte of andere ziekte die de orale absorptie kan beïnvloeden, distributie, metabolisme of uitscheiding van het onderzoeksgeneesmiddel.

17. Patiënt is zwanger of geeft borstvoeding. WOCBP moet negatief zijn serumzwangerschapstest bij screening en negatieve serum- of urinetest voorafgaand aan de eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel.

18. Patiënt krijgt actief een systemische behandeling of directe medische behandeling

interventie in een ander therapeutisch klinisch onderzoek.

19. Enig bewijs van huidige ILD of pneumonitis of een voorgeschiedenis van ILD of niet-infectieuze pneumonitis.

20. Elke medische aandoening of laboratoriumafwijking die naar de mening is van de onderzoeker of sponsor een risico zou vormen voor de onderzookspatiënt of het vermogen om onderzoeksresultaten te interpreteren verstoren.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland
Status: Werving gestart
(Verwachte) startdatum: 07-06-2024
Aantal proefpersonen: 18
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Registratie: Geen registratie
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: NVL-655-01
Generieke naam: NVL-655-01

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 09-03-2023
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 21-12-2023
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 05-02-2024
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 15-04-2024
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 07-05-2024
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 01-07-2024

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

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	CTIS2024-514266-39-00
EudraCT	EUCTR2022-000122-21-NL
ClinicalTrials.gov	NCT05384626
CCMO	NL83206.042.23