

<b>Studientitel, Nr., Akronym</b>	<b>LOXO-TRK-15002</b> <b>Eine Phase-II-Basket-Studie des oralen TRK-Inhibitors LOXO 101 bei Probanden mit NTRK-Fusion-positiven Tumoren</b>	
<b>Leiter der Klinischen Prüfung</b>	Prof. Leyvraz, S.	
<b>Prüfarzt</b>	Prof. Leyvraz, S., Charité Universitätsmedizin Berlin	
<b>Kontakt Studienzentrale</b>	Anschrift	Charité Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin, Medizinische Klinik III, Onkologische Studienzentrale, Hindenburgdamm 30, 12203 Berlin
	Tel.	<b>030-450 513 470</b> Fax 030-450 751 3944
<b>Kontakt Cancer-Hotline</b>	Tel.: ++49 30 450 564 222 Email: <a href="mailto:cccc@charite.de">cccc@charite.de</a>	
<b>Studienziel</b>	<p>Ermittlung der Gesamtansprechrate (Overall Response Rate, ORR) von Patienten im Alter ab 18 Jahren mit einer fortgeschrittenen Krebserkrankung mit einer Fusion, an der der humane neurotrophe Tyrosinkinase-Rezeptor (NTRK)1, NTRK2 oder NTRK3 beteiligt sind (zusammen als NTRK-Fusionen bezeichnet),</p> <p>pro tumorspezifischer Kohorte nach Behandlung mit Larotrectinib (LOXO-101), gemäß Beurteilung durch ein unabhängiges radiologisches Komitee und bestimmt anhand des Anteils an Patienten, die als bestes Ansprechen gemäß RECIST v1.1-Kriterien (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) oder RANO-Kriterien (Response Assessment in Neuro-Oncology) ein komplettes (CR) oder partielles Ansprechen (PR) erreichen.</p>	
<b>Behandlung</b>	<p>Es handelt sich hierbei um eine multizentrische, unverblindete Studie der Phase II bei Patienten im Alter ab 18 Jahren mit einer fortgeschrittenen Krebserkrankung mit einer Fusion von <i>NTRK1</i>, <i>NTRK2</i> oder <i>NTRK3</i>.</p> <p>Patienten mit <i>NTRK1</i>-, <i>NTRK2</i>-, oder <i>NTRK3</i>-Fusion-positiven Krebserkrankungen werden anhand von molekularen Assays identifiziert, die routinemäßig in CLIA- (Clinical Laboratory Improvement Amendments of 1988) oder ähnlich zertifizierten Laboratorien durchgeführt werden.</p> <p>Die Studie besteht aus einem Screening-Zeitraum, einem Behandlungszeitraum, einem Nachbeobachtungstermin zur Beurteilung der Sicherheit und Terminen im Rahmen einer langfristigen Nachbeobachtung.</p> <p>Während des langfristigen Nachbeobachtungszeitraums werden die Sicherheit, das Überleben und Folgetherapien der Krebserkrankung dokumentiert.</p>	

Wichtigste Einschlusskriterien	
Kohorte 1: Nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom (NSCLC)	<p>Patienten, die im Verlauf der Erkrankung als Kandidaten für platinbasierte Chemotherapie eingestuft wurden, müssen zuvor eine platinbasierte Doublette mit oder ohne Erhaltungstherapie (kontinuierlich oder Switch-Maintenance) erhalten haben</p> <p>Patienten mit aktivierenden Mutationen des EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) oder Fusionen der anaplastischen Lymphomkinase (ALK) müssen je nach Verfügbarkeit mindestens eine vorhergehende Linie einer zielgerichteten Therapie erhalten haben</p>
Kohorte 2: Schilddrüse	<p><u>Undifferenziertes bzw. anaplastisches Schilddrüsenkarzinom</u>: Keine zusätzlichen Behandlungskriterien</p> <p><u>Differenziertes Schilddrüsenkarzinom (papillär, follikulär) und medulläres Schilddrüsenkarzinom</u></p> <p>Die Patienten müssen Radiojod-refraktär sein. Sofern verfügbar, müssen die Patienten eine Therapie mit einem Kinasehemmer erhalten haben</p>
Kohorte 3: Sarkom	<p><u>Weichgewebesarkome abgesehen von gastrointestinalen Stromatumoren (GIST)</u>: Patienten, die zum Zeitpunkt der Beurteilung für eine Chemotherapie geeignet wären, müssen eine geeignete anthrazyklinhaltige Chemotherapie als Mono- oder Kombinationstherapie erhalten haben</p> <p><u>GIST</u>: Patienten mit aktivierenden c-kit- und PDGFR-Mutationen (Plateletderived Growth Factor) müssen eine Therapie mit einem Kinasehemmer erhalten haben</p>
Kohorte 4: Kolorektal	<p>Patienten, die zum Zeitpunkt der Beurteilung für eine Chemotherapie geeignet wären, müssen eine geeignete fluoropyrimidin-, oxaliplatin- oder irinotecanhaltige Therapie mit oder ohne Anti-VEGF- oder Anti-EGFRTherapie erhalten haben (VEGF: (Vascular Endothelial Growth Factor)</p>
Kohorte 5: Speicheldrüse	Keine zusätzlichen Behandlungskriterien
Kohorte 6: Gallenblase	Patienten, die zum Zeitpunkt der Beurteilung für eine Kombinations-Chemotherapie infrage kommen, sollten gegebenenfalls die Kombination aus Gemcitabin und einem Platin erhalten haben
Kohorte 7: Primäre ZNSTumoren	Keine zusätzlichen Behandlungskriterien
Kohorte 8: Sonstige nicht anderweitig spezifizierte Tumoren	<p><u>Brust</u> Die Patienten müssen eine für ihre Erkrankung im fortgeschrittenen Stadium geeignete vorhergehende Anthrazyklin-, Taxan-, human EGFRTyp 2 (HER2-) -basierte Therapie und/oder eine hormonelle Therapie erhalten haben</p> <p><u>Nieren</u> Die Patienten müssen eine für ihre Erkrankung geeignete vorhergehende Therapie mit einem Kinasehemmer erhalten haben, falls verfügbar</p> <p>Plattenepithelkarzinome im Kopf-Hals-Bereich Die Patienten müssen eine für ihre Erkrankung geeignete vorhergehende platinbasierte Chemotherapie erhalten haben</p>

<p>Kohorte 9:</p>	<p><u>Melanom</u>          Die Patienten müssen eine vorhergehende Anti-BRAF-Therapie (bei BRAFMutation) sowie eine vorhergehende Immuntherapie erhalten haben, falls verfügbar</p> <p><u>Eierstockkarzinom</u>          Die Patienten müssen eine für ihre Erkrankung geeignete vorhergehende platinbasierte Chemotherapie erhalten haben und platinresistent sein</p> <p>Wie für die Kohorten 1 bis 8 angegeben, wobei die NTRK-Fusion durch ein Labor dokumentiert wurde, für das der Sponsor zum Zeitpunkt der Einwilligung keine CLIA- oder vergleichbare Zertifizierung bestätigen kann.</p> <p><b>Einschlusskriterien, Fortsetzung:</b></p> <p>3. Die Patienten müssen mindestens eine messbare Läsion gemäß RECIST v1.1 aufweisen (<a href="#">Eisenhauer, Therasse et al. 2009</a>). Patienten mit soliden Tumoren ohne messbare Erkrankung gemäß RECIST v1.1 (z. B. nur evaluierbare Erkrankung) können unabhängig von der Tumorart in die Kohorte 8 eingeschlossen werden. Patienten in Kohorte 7 (primäre ZNS-Tumoren) sollten die folgenden Kriterien erfüllen:</p> <p>a. Vorhergehende für die entsprechende ZNS-Tumorart empfohlene oder geeignete Behandlung, einschließlich Strahlen- und/oder Chemotherapie, wobei die Bestrahlung &gt; 12 Wochen vor Zyklus 1 Tag 1 (Z1T1) der Therapie abgeschlossen sein muss.</p> <p>b. <math>\geq 1</math> zweidimensional messbarer Erkrankungsherd (bestätigt durch Bildgebung mittels MRT [Magnetresonanztomografie] und evaluierbar anhand der RANO-Kriterien), wobei die Größe mindestens einer der messbaren Läsionen <math>\geq 1</math> cm in jeder Dimension beträgt und in mehr als einem Schnittbild sichtbar ist.</p> <p>c. Erfolgte Bildgebung innerhalb von 28 Tagen vor der Aufnahme. Im Falle einer Steroidtherapie muss die Dosis seit mindestens 5 Tagen unmittelbar vor und während der Bildgebung stabil sein.</p> <p>4. Mindestalter von 18 Jahren.</p> <p>5. ECOG-Score (Eastern Cooperative Oncology Group) <math>\leq 3</math>. Für in Kohorte 7 eingeschlossene Patienten, Karnofsky-Performance-Index (KPS) <math>\geq 50</math> (siehe <a href="#">Anhang B</a>).</p> <p>6. Archiviertes Tumorgewebe. Falls kein archiviertes Gewebe verfügbar ist, sollte im Rahmen der Studie eine Tumorbiopsie erfolgen, sofern diese sicher durchgeführt werden kann.</p> <p>7. Ausreichende Organfunktion, wie durch die folgenden Kriterien definiert:</p> <p>a. Serum-Aspartat-Aminotransferase (AST) und Serum-Alanin-Aminotransferase (ALT) <math>&lt; 2,5</math> x obere Normgrenze (Upper Limit of Normal, ULN), oder AST und ALT <math>&lt; 5</math> x ULN, falls Auffälligkeiten der Leberfunktion auf die zugrundeliegende maligne Erkrankung zurückzuführen sind.</p>
-------------------	--

	<p>b. Gesamtbilirubin &lt; 2,5 x ULN, außer bei biliärer Obstruktion. Patienten mit bekanntem vorhergehendem Morbus Meulengracht und einer isolierten Erhöhung des indirekten Bilirubins sind geeignet.</p> <p>c. Serum-Kreatinin &lt; 2,0 x ULN ODER geschätzte glomeruläre Filtrationsrate <math>\geq 30</math> ml/Minute unter Verwendung der Cockcroft-Gault-Formel: (140 - Alter) x Körpergewicht (kg) x 0,85 (bei Frauen) Serum-Kreatinin (mg/dl) x 72, wobei beide Ergebnisse für den Einschluss akzeptabel sind.</p> <p>8. Fähigkeit zur Einhaltung der ambulanten Behandlung, der Laboruntersuchungen und der erforderlichen Kliniktermine während der Dauer der Studienteilnahme.</p> <p>9. Bereitschaft von fortpflanzungsfähigen Männern und Frauen, zwei wirksame Verhütungsmethoden anzuwenden, d. h., während der Dauer der Behandlung und über 3 Monate nach Abschluss der Studie wendet der Patient/die Patientin eine Methode und der Partner/die Partnerin eine andere Methode an. Ein postmenopausaler Status muss durch die Bestimmung des Follikelstimulierenden Hormon-Levels (FSH) bestätigt sein.</p>
--	--