

Studientitel, Nr., Akronym	LOXO-TRK-15002 Eine Phase-II-Basket-Studie des oralen TRK-Inhibitors LOXO 101 bei Probanden mit NTRK-Fusion-positiven Tumoren	
Leiter der Klinischen Prüfung	Prof. Leyvraz, S.	
Prüfarzt	Prof. Leyvraz, S., Charité Universitätsmedizin Berlin	
Kontakt Studienzentrale	Anschrift	Charité Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin, Medizinische Klinik III, Onkologische Studienzentrale, Hindenburgdamm 30, 12203 Berlin
	Tel.	030-450 513 470 Fax 030-450 751 3944
Kontakt Cancer-Hotline	Tel.: ++49 30 450 564 222 Email: cccc@charite.de	
Studienziel	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), 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.	
Behandlung	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> . 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. Die Studie besteht aus einem Screening-Zeitraum, einem Behandlungszeitraum, einem Nachbeobachtungstermin zur Beurteilung der Sicherheit und Terminen im Rahmen einer langfristigen Nachbeobachtung. Während des langfristigen Nachbeobachtungszeitraums werden die Sicherheit, das Überleben und Folgetherapien der Krebserkrankung dokumentiert.	

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	<p>Keine zusätzlichen Behandlungskriterien</p>
Kohorte 6: Gallenblase	<p>Patienten, die zum Zeitpunkt der Beurteilung für eine Kombinations-Chemotherapie infrage kommen, sollten gegebenenfalls die Kombination aus Gemcitabin und einem Platin erhalten haben</p>
Kohorte 7: Primäre ZNSTumoren	<p>Keine zusätzlichen Behandlungskriterien</p>
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>Einschlusskriterien, Fortsetzung: 3. Die Patienten müssen mindestens eine messbare Läsion gemäß RECIST v1.1 aufweisen (Eisenhauer, Therasse et al. 2009). 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: a. Vorhergehende für die entsprechende ZNS-Tumorart empfohlene oder geeignete Behandlung, einschließlich Strahlen- und/oder Chemotherapie, wobei die Bestrahlung > 12 Wochen vor Zyklus 1 Tag 1 (Z1T1) der Therapie abgeschlossen sein muss. b. ≥ 1 zweidimensional messbarer Erkrankungsherd (bestätigt durch Bildgebung mittels MRT [Magnetresonanztomografie] und evaluierbar anhand der RANO-Kriterien), wobei die Größe mindestens einer der messbaren Läsionen ≥ 1 cm in jeder Dimension beträgt und in mehr als einem Schnittbild sichtbar ist. 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. 5. ECOG-Score (Eastern Cooperative Oncology Group) ≤ 3. Für in Kohorte 7 eingeschlossene Patienten, Karnofsky-Performance-Index (KPS) ≥ 50 (siehe Anhang B).</p> <p>6. Archiviertes Tumorgewebe. Falls kein archiviertes Gewebe verfügbar ist, sollte eine Tumorbiopsie erfolgen, sofern diese sicher durchgeführt werden kann.</p> <p>7. Ausreichende Organfunktion, wie durch die folgenden Kriterien definiert: a. Serum-Aspartat-Aminotransferase (AST) und Serum-Alanin-Aminotransferase (ALT) $< 2,5$ x obere Normgrenze (Upper Limit of Normal, ULN), oder AST und ALT < 5 x ULN, falls Auffälligkeiten der Leberfunktion auf die zugrundeliegende maligne Erkrankung zurückzuführen sind.</p>
-------------------	---

	<p>b. Gesamtbilirubin < 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 < 2,0 x ULN ODER geschätzte glomeruläre Filtrationsrate ≥ 30 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>
--	--