

Een fase I/II, open label, dosis escalatie onderzoek om de veiligheid, farmacokinetiek en pharmacodynamiek van RAF 265, oraal toegediend in patienten met lokaal gevorderd of gemetastaseerd melanoom te onderzoeken.

Gepubliceerd: 06-04-2009 Laatste bijgewerkt: 06-05-2024

- Het vinden van de maximaal tolereerbare dosis van RAF265 patiënten met lokaal gevorderd of gemetastaseerd melanoom. (fase 1)- Het bepalen van het veiligheidsprofiel van RAF265 (fase 1 en 2).- Het bepalen van de plasma PK spiegels (fase 1 en 2).-...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON33745

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Fase I/II studie met RAF265 in lokaal gevorderd of gemetastaseerd melanoom.

Aandoening

- Huidneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

huidkanker, melanoom

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Novartis

Overige ondersteuning: Novartis Pharma (industrie)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Fase I/II onderzoek, melanoom, RAF265

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- Het aantal DLTs (fase 1 van de studie)
- veiligheidsprofiel (frequentie van AEs en de ernst daarvan, lab resultaten, ECG, ECHO, vitale functies en gewicht) van oraal toegediende RAF265 bij patiënten met lokaal gevorderd of gemetastaseerd melanoom. (fase 1 en 2)
- plasma PK spiegels van RAF265 (inclusief maar niet gelimiteerd tot, *area under the curve*, halfwaardetijd, de maximale plasma concentratie, het tijdstip van de maximale plasma concentratie en de pre-dose plasma concentratie) (fase 1 en 2)
- Beste response van de tumor volgens RECIST.

Secundaire uitkomstmaten

- Progressie vrije overleving
- Voor patiënten met respons op de therapie wordt de duur van de response berekend.
- De relatie tussen anti-tumor activiteit, BRAF, NRAS, c-KIT, p53, CDKN2A en

PTEN mutatie status (indien geanalyseerd), farmacodynamiek markers en het niveau van beschikbaarheid van de medicatie in het lichaam wordt onderzocht.

- De mate van response bij de maximaal tolereerbare dosis (of OBD) wordt samengevat voor patiënten met en zonder de BRAF mutatie.
- De veranderingen van K-trans (permeabiliteit) vanaf baseline worden samengevat.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Melanoom is een zeer invasieve vorm van huidkanker. De incidentie in de wereld neemt snel toe. Het verloop van de ziekte is afhankelijk van de uitgebreidheid van de ziekte op het moment van de diagnose. Er is een goede overleving voor patiënten met stadium 1 van de ziekte (ongeveer 90% na 5 jaar). Daarentegen is de kans op overleving bij patiënten met metastases (stadium IV) zeer slecht (tussen 6,7% en 18% na 5 jaar) met een mediane overleving van 6 tot 9 maanden. Dit lijkt te komen doordat gemetastaseerde melanoom ongevoelig zijn voor chemobehandeling.

Door recente inzichten in de genetische basis van melanoom is er een ontwikkeling op gang gekomen van nieuwe doelgerichte therapieën. Meer recent nog is ontdekt dat in veel menselijke tumoren, en in het bijzonder bij melanoom, er een activering is van een somatische mutatie in het BRAF gen. Somatische mutaties in BRAF worden vastgesteld in ongeveer tweederde van de melanomen. BRAF is onderdeel van de Ras/Raf/MEK/ERK *pathway*. Dit pathway speelt een belangrijke rol in de sturing van essentiële celfunctie zoals groei, proliferatie en celoverleving.

Deze kennis suggereert dat inhibitie van het Ras/Raf/MEK/ERK *pathway* een gunstig therapeutisch effect zou kunnen bij patiënten met melanoom. In het bijzonder de veel voorkomende BRAF (V600E) mutatie in patiënten met melanoom heeft geleid tot de ontwikkeling van medicijnen die zich richten op deze mutatie. RAF265 is een nieuwe, oraal actieve, *small molecule* met actieve inhibitie van de kinase van de BRAF mutatie en daarnaast heeft het medicijn ook anti-angiogene activiteit doordat het VEGF receptor 2 inhibeert.

Doel van het onderzoek

- Het vinden van de maximaal tolereerbare dosis van RAF265 patiënten met lokaal gevorderd of gemetastaseerd melanoom. (fase 1)

- Het bepalen van het veiligheidsprofiel van RAF265 (fase 1 en 2).
- Het bepalen van de plasma PK spiegels (fase 1 en 2).
- Het bepalen van de effectiviteit van RAF265 (fase 2).
- Het primaire doel van Arm 4 is het bevestigen van de veiligheid en verdraagbaarheid van de tablet vorm van RAF265 op de dosering van de MTD. Daarnaast wordt gekeken of de beschikbaarheid van de medicatie in het lichaam hetzelfde is bij de vloeibare toedieningsvorm als bij de tablet vorm.

Onderzoeksopzet

De studie heeft 4 behandelarmen.

Patiënten die binnen het originele protocol behandeld zijn worden geschaard onder Arm 1. Deze Arm is gestopt omdat uit de farmacokinetische data bleek dat bij de 1e twee patiënten RAF265 een lange halfwaardetijd heeft.

Arm 2 van de studie bestaat uit 2 fases: een *dose escalation* fase en een MTD of OBD expansie fase. In Nederland zullen de patiënten alleen geïnccludeerd worden in de MTD of OBD expansie fase (fase II). In fase II wordt uitgebreid onderzoek gedaan naar de veiligheid, farmacokinetiek en dynamiek en de tumor respons bij 40 tot 80 patiënten. De patiënten in fase II worden gestratificeerd over 2 groepen (groep met BRAF mutatie en met *wild-type* BRAF) op basis van gearhiveerd of eventueel nieuw verkregen tumorweefsel wanneer geen tumorweefsel beschikbaar is.

Arm 3 bestaat ook uit 2 fases: een *dose escalation* en expansie fase. In deze arm krijgen de patiënten 1 dosis RAF265 per week. In deze arm zullen patiënten geïnccludeerd worden wanneer het doseringsschema van Arm 2 slecht getolereerd wordt op de potentiële therapeutische dosering.

Nadat de MTD is bepaald in Arm 2 zullen er patiënten geïnccludeerd worden in Arm 4 om de veiligheid en verdraagbaarheid van RAF265 in tabletvorm te onderzoeken.

Onderzoeksproduct en/of interventie

In deze studie krijgen patiënten met lokaal gevorderd of gemetastaseerd melanoom RAF265 in orale vorm toegediend.

Inschatting van belasting en risico

Mogelijke bijwerkingen van RAF265.

Er zullen extra bezoeken plaatsvinden, er wordt extra bloed afgenomen worden, ECGs en een hartecho gemaakt en mogelijk PET scans en extra bipten

Contactpersonen

Publiek

Novartis

Raapopseweg 1
6824 DP Arnhem
NL

Wetenschappelijk

Novartis

Raapopseweg 1
6824 DP Arnhem
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)

Leeftijd > 18 jaar; Histologisch bevestigde diagnose van lokaal gevorderd of gemetastaseerd melanoom (voor cutaan melanoom IIIb tot IV, voor non-cutaan melanoom stadium III en IV volgens AJCC criteria).; Aanwezigheid van afgenomen tumor materiaal of tumor welke gebiopteerd kan worden voor de bepaling van gemuteerd of wild type BRAF.; Aanwezigheid van meetbare ziekte.; ECOG 0-1

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Eerdere behandeling met de volgende 'targeted therapies': MEK remmers, VEGF of VEGFR remmers, RAF remmers.;Patienten met een primaire tumor van het centraal zenuwstelsel of uitzaaingen in de hersenen of die symptomen hebben die gewijt kunnen worden aan uitzaaingen in de hersenen en die geen radiologisch onderzoek hebben ondergaan om de aanwezigheid van uitzaaingen in de hersenen uit te sluiten.;Klinisch significante hartziekten, inclusief hartfalen.;Eerdere of bestaande maligniteit met uitzondering van adequaat behandeld basaal cel of plaveiselcelcarcinoom, in situ carcinoma van de cervix, of andere solide tumor die curatief behandeld zijn en zonder aanwijzing van relapse in de laatste 3 jaar voorafgaand aan de start van deze studie.;Chronische anti stollingstherapie met acecylsalicyl zuur, warfarine, natrium of heparine.;Historie van thrombo-embolische of cerebrovasculaire events in de afgelopen 12 maanden, inclusief TIA, CVA. diep veneuze trombose of longembolie.;Eerdere acute of chronische alvleesklierontsteking, ongeacht de oorzaak van deze ontsteking.;Eerdere obstructie in of rondom de lever in de afgelopen 12 maanden of een maligne obstructie welke een stent behoeft, tenzij stabiel behandeld en zonder obstructie of blokkade van de stent in de voorgeschiedenis.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving nog niet gestart

(Verwachte) startdatum: 15-06-2009

Aantal proefpersonen: 20

Type: Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Registratie: Geen registratie

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum:	06-04-2009
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-05-2009
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-07-2009
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-05-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-06-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-08-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-09-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

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	EUCTR2007-005367-10-NL
ClinicalTrials.gov	NCT00304525
CCMO	NL25147.091.09