

Fase Ib/II multicenter, open label, dosisescalatie onderzoek met WNT974, LGX818 en cetuximab bij patiënten met BRAFV600-mutante KRAS wild-type uitgezaaide colorectale kanker met mutaties van het Wnt systeem

Gepubliceerd: 08-12-2014 Laatste bijgewerkt: 21-04-2024

Fase 1b: Schatten van de MTD(s) en/of RP2D(s) van de tripelcombinatie WNT974, LGX818 en cetuximab bij patiënten met BRAFV600 gemuteerde CRC met veranderingen van het Wnt systeem. Fase II: Maken van een voorlopige inschatting over de antitumor...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON45070

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CWNT974X2102C

Aandoening

- Maagdarmselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

colorectale kanker; kanker van de dikke darm

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Array Biopharma

Overige ondersteuning: Array BioPharma Inc

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: cetuximab, colorectale kanker, LGX181, WNT974

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Fase 1b: DLTs.

Fase II: overall response rate (ORR).

Secundaire uitkomstmaten

Fase 1b: ORR.

Beide fasen: totale overleving, tijd tot en duur van respons, progressievrije overleving, percentage ziektecontrole, bijwerkingen, aantal dosismodificaties,

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Patiënten met gemetastaseerde BRAF gemuteerde colorectale kanker (CRC) hebben een erg slechte prognose, met een mediane overleving van slechts 10 maanden. De eerste studies met een BRAF remmer bij deze ziekte waren teleurstellend, met slechts een enkele objectieve respons. Op basis van preklinische gegevens die het belang bewezen van een EGFR feedback lus voor resistentie tegen een BRAF remmer en synergie met de combinatie van BRAF en EGFR remmers in BRAF gemuteerde CRC modellen, werden studies gestart met BRAF remmers en EGFR antilichamen. De eerste klinische gegevens over de werkzaamheid van LGX818 en cetuximab wezen op veelbelovende activiteit met 4 bevestigde en 3 onbevestigde partiële responses bij 27 evalueerbare patiënten (26%).

Naast de BRAFV600 mutaties en EGFR activatie, zijn waarschijnlijk ook veranderingen in het Wnt systeem (inactiverende mutaties van RNF43 en RSPO fusies) belangrijke oncogene drivers bij BRAF gemuteerde CRC. Deze veranderingen activeren Wnt signalen en zijn markers van WNT974 gevoeligheid in preklinische modellen. Preklinische studies met de tripelcombinatie van

WNT974+LGX818+cetuximab bij BRAF gemuteerden, RNF43 gemuteerden of RSPO-fusie positieven tonen, met behulp van CRC xenograft modellen, een toegenomen antitumor activiteit in vergelijking met de combinaties van LGX818 met cetuximab of LGX818 met WNT974.

Deze gegevens wijzen erop dat remming van het Wnt systeem in aanvulling op remming van BRAF en EGFR signalen extra klinisch voordeel kan bieden voor patiënten met BRAF gemuteerde CRC.

Daarom zijn de belangrijkste doelen van deze fase Ib/II studie 1) de bepaling van veilige en verdraagbare doseringen van WNT974+LGX818+cetuximab en 2) het verkrijgen van een indruk van de antitumoractiviteit van deze tripelcombinatie.

Doel van het onderzoek

Fase 1b: Schatten van de MTD(s) en/of RP2D(s) van de tripelcombinatie WNT974, LGX818 en cetuximab bij patiënten met BRAFV600 gemuteerde CRC met veranderingen van het Wnt systeem.

Fase II: Maken van een voorlopige inschatting over de antitumor activiteit van RP2D(s) van WNT974 in combinatie met LGX818 en cetuximab bij patiënten met BRAFV600 gemuteerde CRC met veranderingen van het Wnt systeem.

Secundair: Beoordeling van andere parameters van klinische activiteit van WNT974 in combinatie met LGX818 en cetuximab en van de veiligheid en verdraagbaarheid. Bepaling van de farmacokinetiek van WNT974, de actieve metaboliet LHA333 en LGX818 toegediend in combinatie met cetuximab.

Onderzoeksopzet

Multicenter fase 1b dosisescalatiestudie van de tripelcombinatie van WNT974, LGX818 en cetuximab, gevolgd door een open, niet vergelijkend fase II gedeelte. De studiemedicatie wordt toegediend in kuren van 4 weken. WNT974 en LGX818 worden dagelijks oral toegediend. Cetuximab wordt wekelijks i.v. toegediend, in lijn met de SPC tekst.

Behandeling tot ziekteprogressie of onaanvaardbare bijwerkingen. Patiënten die stoppen om een andere reden dan ziekteprogressie worden vervolgd tot ziekteprogressie en alle patiënten worden gevolgd voor overleving.

Ca. 60 patiënten.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Behandeling met WNT974, LGX818 en cetuximab.

Inschatting van belasting en risico

Risico's: bijwerkingen van de combinatie van de studiemedicatie: WNT974, LGX818 en cetuximab. Deze bijwerkingen zijn nog niet bekend.

Het kan zijn dat de patiënt geen direct voordeel heeft van deelname aan deze studie. Verder de risico's verbonden aan de onderzoeken: bloedafnames, infuus,

huid- en tumorbiopsie, oogonderzoeken en radiologische onderzoeken.

Belasting: The patient needs to go to the hospital more often and will undergo more tests such as ECG, echocardiogram or MUGA, eye exams, more (frequent) blood sampling and imaging scans. The visits may take more time (1-8 hours). Cycles of 4 weeks. Cycle 1: 6 visits, from cycle 2 onwards: 4 visits.

Duration mostly 1-4 hours. Some visits 8-9 hours.

Other disadvantages are the inconveniences of the several tests such as extra blood sampling, intravenous administration of cetuximab, eye exams and skin- and tumorbiopsy.

Contactpersonen

Publiek

Array Biopharma

Walnut Street, 3200
Boulder CO 80301
US

Wetenschappelijk

Array Biopharma

Walnut Street, 3200
Boulder CO 80301
US

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)

- Histologisch of cytologisch bevestigde gemetastaseerde colorectale kanker.
- Schriftelijk vastgelegde KRAS-wild-type status en BRAFV600 mutatie met RNF43 mutaties en/of RSPO fusies. Zie protocol pagina 37 voor details.
- Ziekteprogressie na minimaal 1 eerdere standaardbehandeling of intolerantie voor behandelingen met irinotecan. Zie protocol pagina 37 voor details.
- Meetbare ziekte.
- ECOG performance status 0, 1, 2.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Alleen fase II: Eerdere behandeling met RAF remmers, Wnt systeemremmers, cetuximab, panitumumab en/of andere EGFR remmers.
- Symptomatische hersenmetastasen. Zie protocol pagina 38 voor details.
- Gebruik van sterke remmers of stimulators van CYP3A4/5 of kruiden. Zie protocol pagina 38 voor details.
- Acute en chronische pancreatitis, klinisch significante hartziekte. Zie protocol pagina 38 voor details.
- Thombo-embolische gebeurtenis of CVA in de laatste 6 maanden.
- Bestraling van >30% van de beenmergreserve, chemotherapie, behandeling met biologicals (bijv. antilichamen) in de laatste 4 weken (6 weken voor nitrosourea, mitomycin-C) of behandeld met continue of intermitterende behandeling met kleine moleculen of geneesmiddelen in ontwikkeling (minder dan 5 halfwaardetijden).
- Zwangerschap, borstvoeding, onvoldoende veilige anticonceptie (mannen en vrouwen). Zie protocol pagina 39 voor details.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blindering: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland
Status: Werving gestart
(Verwachte) startdatum: 18-12-2014
Aantal proefpersonen: 4
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Erbitux
Generieke naam: cetuximab
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Nog niet van toepassing
Generieke naam: encorafenib
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Nog niet van toepassing
Generieke naam: Nog niet van toepassing

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 08-12-2014
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 10-02-2015
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 13-02-2015
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van

Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 26-02-2015

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 29-07-2015

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 13-08-2015

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 19-08-2015

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 26-10-2015

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 29-10-2015

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 02-02-2016

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 13-06-2016

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	01-07-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	06-09-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	15-09-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	10-11-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	11-11-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	09-05-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	11-05-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

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	EUCTR2014-002826-11-NL
CCMO	NL51259.031.14