

Fase Ib onderzoek met PDR001 in combinatie met regorafenib bij volwassenen met al eerder behandelde gemetastaseerde microsatelliet stabiele (MSS) colorectale kanker

Gepubliceerd: 07-06-2017 Laatste bijgewerkt: 12-04-2024

Primair: Dosisescalatie deel: Bepalen van de MTD en/of RP2D van PDR001 in combinatie met regorafenib bij proefpersonen met gemetastaseerde MSS CRC. Expansiegedeelte: Beoordeling van de werkzaamheid gemeten aan het totale overlevingspercentage (ORR)...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON45600

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

PDR001 met regorafenib in MSS colorectaal kanker

Aandoening

- Maagdarmselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

Dikke darm kanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Novartis

Overige ondersteuning: Farmaceutisch bedrijf Novartis

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Colorectaal carcinoom, Fase 1b, PDR001, regorafenib

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Incidentie van DLT gedurende de eerste 8 behandelweken.

Secundaire uitkomstmaten

ORR (Overall Response Rate), bijwerkingen, PK parameters, Antilichamen tegen het geneesmiddel, OS (Overall Survival)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Regorafenib is een orale multikinase remmer die de activiteit van diverse proteïnekinasen blokkeert, waaronder de kinasen die betrokken zijn bij de regulering van de vaatnieuwvorming van de tumor, de oncogenese en de micro-omgeving van de tumor (PDGFR en FGFR). Aangetoond is, dat regorafenib de totale overleving verbetert middels een vermindering van het overlijdensrisico met 33% in vergelijking met placebo bij patiënten met voorbehandelde gemetastaseerde colorectale kanker (CRC).

Ondanks de verbeteringen dankzij geregistreerde middelen, is er nog steeds behoefte aan onderzoek naar behandelingen, die de balans van voor- en nadelen verder kunnen verbeteren door een langere ziektestabiliteit en tumorrespons in combinatie met een aanvaardbaar veiligheidsprofiel.

Daarnaast zal de subgroep van patiënten met een subtype als CMS4 waarschijnlijk niet reageren op de beschikbare behandelingen, omdat deze groep per definitie een slechte prognose heeft.

Daarom kunnen nieuwe behandelingschema's die zowel de afweer stimuleren als de vaatnieuwvorming tegengaan, mogelijk de activiteit bevorderen van checkpoint blokkade bij het herstel van de werking van het immuunsysteem.

Dit is een fase Ib studie naar de veiligheid en werkzaamheid van de combinatie van PDR001 en regorafenib bij eerder behandelde proefpersonen met

gemetastaseerde microsatelliet stabiele (MSS) CRC. De studie bestaat uit een dosisesescalatie gedeelte (tot 2 dosisstappen regorafenib in combinatie met PDR001 (in een vaste dosering) en een expansie gedeelte.

Doel van het onderzoek

Primair:

Dosisescalatie deel: Bepalen van de MTD en/of RP2D van PDR001 in combinatie met regorafenib bij proefpersonen met gemetastaseerde MSS CRC.

Expansiegedeelte: Beoordeling van de werkzaamheid gemeten aan het totale overlevingspercentage (ORR) van PDR001 in combinatie met regorafenib.

Secundair:

Werkzaamheid. Veiligheid en verdraagbaarheid. Farmacokinetisch (PK) profiel en immunogeniciteit. Totale overleving (OS)

Onderzoeksopzet

Multicenter fase Ib open-label studie met een dosisesescalatiegedeelte en een dosisexpansiegedeelte. Behandeling met maximaal 2 dosishoogten van regorafenib in combinatie met PDR001 in een vaste dosering tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit.

Follow-up voor veiligheid (5 maanden) en survival (overleving) follow-up.

Totaal ca. 72 proefpersonen (12 dosisesescalatiegedeelte, 60 expansiegedeelte).

Onderzoeksproduct en/of interventie

Behandeling met regorafenib in combinatie met PDR001 PDR001 (intraveneus) - 400mg per 4 weken Regorafenib (oraal): startdosering 120mg/ dag. Volgende dosisniveau: 160mg/dag.

Inschatting van belasting en risico

Risico: Bijwerkingen van regorafenib in combinatie met PDR001.

Belasting: Kuren van 4 weken. Kuur 1: 3 bezoeken, kuur 2: 2 bezoeken, vanaf kuur 3: 1 bezoek per kuur.

PDR001: 1 infuus (100 ml) per kuur.

Lichamelijk onderzoek: Elk bezoek

Bloedonderzoek (ca. 5-15 ml/keer): elk bezoek tot follow-up (kuur 1: 4 keer).

Extra bloedafnames voor PK en antilichamen (ca. 76 ml) en biomarkers (ca. 225 ml).

Urineonderzoek elk bezoek tot follow-up.

Zwangerschapstest elke kuur en elk bezoek tijdens de safety follow-up

ECG: 5 keer en elke 2e kuur.

CT-/MRI scan: baseline, daarna elke 8 weken.

Echocardiografie: 2 keer.

Optional examinations: Pharmacogenetische substudie (6 ml bloed). Cytokine

substudie in geval van bijwerkingen (20 ml bloed). Tumorbiopsie tijdens de studiebehandeling.

Contactpersonen

Publiek

Novartis

Raapopseweg 1
Arnhem 6824 DP
NL

Wetenschappelijk

Novartis

Raapopseweg 1
Arnhem 6824 DP
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)

1. Gemetastaseerd microsatelliet stabiele colorectaal adenocarcinoom.
2. Proefpersoon moet een vers biopt uit de primaire tumor afstaan, waarop de diagnose colorectale kanker gesteld kan worden of archiefmateriaal (met voldoende weefsel van

voldoende kwaliteit).

3. Proefpersoon moet een vers biopt uit een metastase afstaan.

4. Minstens 1 meetbare laesie.

5. Twee eerdere behandelingen conform de standaardbehandeling en progressief geworden.
ECOG performance status 0-1

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Hoog frequent microsatelliet instabiele(MSI-H)

2. Gemetastaseerde ziekte die in aanmerking komt voor resectie met een potentieel curatief doel.

3. Chemotherapie, bestraling of behandeling met biologicals in de laatste 14 dagen voor de eerste toediening van de studie behandeling.

4. Eerder behandeld met anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PDL2, anti-CTLA-4 antilichamen of andere checkpoint remmers.

5. Elke onbehandelde CNS laesie. Uitzonderingen: zie protocol pagina 39.

6. Gebruik van levende vaccins tegen infectieziekten in de laatste 4 weken voor de start van de studiebehandeling.

7. Gebruik van G-CSF en vergelijkbare middelen, zie protocol pagina 39 voor details.

8. Systemische chronische behandeling met steroïden (* 10mg/dag prednison of vergelijkbaar) of een immunosuppressieve therapie 7 dagen voor de start van de studiebehandeling.

9. Bekend met ernstige overgevoeligheidsreactie op andere monoklonale antilichamen, zie protocol pagina 39 voor details.

10. HIV positief, HBsAg positief, hepatitis positieve test.

11. Bekend met een actieve auto-immuunziekte of verdenking daarop of een auto-immuunziekte gehad, zie protocol pagina 40 voor details.

Onderzoekopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status:	Zal niet starten
Aantal proefpersonen:	6
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Stivarga
Generieke naam:	regorafenib
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-06-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-06-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-07-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-08-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-08-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-11-2017
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-06-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)

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	EUCTR2017-000466-30-NL
ClinicalTrials.gov	NCT03081494
CCMO	NL61135.058.17