

Fase I/II studie met de combinatie van dacomitinib en PD-0325901 bij gemetastaseerd KRAS mutatie positief niet-kleincellig longkanker

Gepubliceerd: 27-09-2013 Laatste bijgewerkt: 24-04-2024

Primaire doelen: Fase I deel: Vaststellen van de aanbevolen fase II dosering van dacomitinib + PD-0325901 bij patiënten met KRAS gemuteerd NSCLC Fase II deel: Vaststellen van de progressievrije overleving van de dacomitinib/PD-0325901 combinatie in...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Metastasen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON47225

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Fase I/II studie met dacomitinib + PD-0325901 bij KRASm longtumoren

Aandoening

- Metastasen

Synoniemen aandoening

niet-kleincellig longkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

Overige ondersteuning: Farmaceutische industrie, Pfizer

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Dacomitinib, kanker, KRAS, PD-0325901

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Fase I: incidentie van dosis limiterende toxiciteiten

Fase II: progressievrije overleving

Secundaire uitkomstmaten

incidentie van bijwerkingen

overall response rate

duur van respons

tijd tot respons

overall respons

plasma concentraties van dacomitinib, PD-0325901 en relevante metabolieten

Moleculaire status van potentiële voorspellende markers voor tumor respons bij

baseline (BRAF, HRAS, KRAS, NRAS, PTEN, PIK3CA etc.)

genetische veranderingen bij progressie ten opzichte van baseline in

tumorweefsel

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Recent laboratoriumonderzoek in het Nederlands Kanker Instituut heeft een nieuwe behandelstrategie opgeleverd voor KRAS gemuteerde (KRAS^m) tumoren. In het verleden is geprobeerd KRAS^m tumoren te behandelen met zogenaamde MEK-remmers. Dit zijn tyrosinekinase remmers die *downstream* aangrijpen van het gemuteerde KRAS eiwit. Deze strategie bleek echter onwerkzaam te zijn. In preklinisch onderzoek is nu aangetoond dat KRAS^m tumorcellen ongevoelig zijn

voor behandeling met een MEK remmer vanwege primaire resistentie door middel van upregulatie van voornamelijk HER3 en HER2 receptoren. Deze ongevoeligheid kan echter volledig worden opgeheven als de tumorcellen worden behandeld met een combinatie van een pan-HER-remmer en een MEK-remmer. De effectiviteit van deze combinatie is zowel in vitro als in xenograft modellen aangetoond bij humane cellen afkomstig van colorectaal carcinoom (CRC), niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC) en pancreas tumoren. Hiermee is er preklinisch *proof of principle* bereikt dat een MEK-remmer gecombineerd met een pan-HER-remmer onafhankelijk van de onderliggende histologie van het tumorweefsel werkzaam is tegen KRAS gemuteerde tumorcellen.

Doel van het onderzoek

Primaire doelen:

Fase I deel: Vaststellen van de aanbevolen fase II dosering van dacomitinib + PD-0325901 bij patiënten met KRAS gemuteerd NSCLC

Fase II deel: Vaststellen van de progressievrije overleving van de dacomitinib/PD-0325901 combinatie in vergelijking tot standaardbehandelingen bij patiënten met KRAS gemuteerd NSCLC

Secundaire doelen:

- Karakteriseren van de veiligheid en tolerabiliteit van dacomitinib + PD-0325901
- Onderzoeken van de anti-tumor activiteit van dacomitinib + PD-0325901 (response rate, duration of response, overall survival etc.)
- Vaststellen van het farmacokinetisch profiel van zowel dacomitinib als PD-0325901 wanneer deze twee middelen samen gegeven worden.
- Onderzoeken van genetische markers voor response
- Onderzoeken van farmacodynamische biomarkers
- Onderzoeken van potentiële resistentiemechanismen tegen dacomitinib + PD-0325901

Onderzoeksopzet

Dit is een fase I/II multi-center open-label proof of concept study, bestaande uit een fase I farmacologische dose-finding studie en een gerandomiseerde fase II studie. In het fase I deel wordt de aanbevolen fase II dosering vastgesteld van dacomitinib en PD-0325901 waarna in het fase II deel de anti tumor activiteit van deze experimentele combinatiebehandeling wordt vergeleken met de tweedelijns standaard-of gebruikelijke behandelingen voor NSCLC met docetaxel.

Onderzoeksproduct en/of interventie

In het fase I deel worden alle patiënten behandeld met dacomitinib en PD-0325901. De startdoseringen zijn dacomitinib 30 mg eenmaal daags en PD-0325901 2 mg tweemaal daags gedurende de eerste 21 dagen van elke 28 daagse kuur. Op geleide van de toxiciteit van

deze behandeling kan de dosering verhoogd worden in nieuwe cohorten patiënten om zo de aanbevolen fase II doseringen vast te stellen. In het fase II deel worden patiënten gerandomiseerd en starten met de aanbevolen fase II dosering van dacomitinib + PD-0325901 zoals bepaald in het fase I deel van deze studie, of met één van de standaardbehandelingen waarmee vergeleken wordt. Op het moment dat er sprake is van progressieve ziekte bij behandeling met dacomitinib + PD-0325901 vindt er cross-over plaats naar de standaardbehandeling voor dat specifieke tumortype en vice versa.

Inschatting van belasting en risico

De mogelijke nadelen van de bloedafname door middel van een venapunctie zijn verwaarloosbaar klein. Patiënten kunnen een gevoelig plekje krijgen op de plaats van de venapunctie en er kan een hematoom ontstaan. De mogelijke nadelen van het afnemen van een tumorbiopsie zijn eveneens relatief klein. Patiënten kunnen een licht prikkelend gevoel ervaren tijdens het inspuiten van lokale verdoving. Daarnaast kan lichte pijn worden ervaren als de naald het weefsel raakt en kan na het nemen van het biopsie de plek van afname pijnlijk aanvoelen en gevoelig zijn gedurende een aantal dagen. Bij een biopsie uit het longweefsel bestaat er een zeer geringe kans op een klaplong.

Dacomitinib en PD-0325901 zijn beide niet-geregistreerde middelen. Bijwerkingen die relatief vaak voorkwamen in eerder onderzoek wanneer deze middelen als monotherapie gegeven worden zijn: diarree, misselijkheid, vermoeidheid en bijwerkingen aan de huid.

Docetaxel is geregistreerd voor de behandeling van niet-kleincellig longcarcinoom. Bijwerkingen die relatief vaak voorkomen zijn: stomatitis, diarree, misselijkheid, braken, haaruitval, huidafwijkingen en hematologische afwijkingen (anemie, leukopenie, trombopenie)

Contactpersonen

Publiek

Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

Plesmanlaan 121
Amsterdam 1066 CX
NL

Wetenschappelijk

Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

Plesmanlaan 121
Amsterdam 1066 CX
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. Histologisch of cytologisch bewijs van gemetastaseerd niet-kleincellig longkanker
2. Schriftelijke documentatie van een pathogene KRAS (exon 2 of 3) mutatie en PIK3CA wildtype
3. Leeftijd ≥ 18 jaar
4. In staat en bereid om 'informed consent' te geven
5. WHO performance status van 0, 1 of 2
6. In staat en bereid om bloedafnames te ondergaan voor PK en PD analyse
7. In staat en bereid om tumor bipten te ondergaan
8. Alle toxiciteiten gerelateerd aan voorgaande behandeling moeten zijn afgenomen tot CTCAE graad 1 of minder (exclusief alopecia)
9. Levensverwachting van ≥ 3 maanden
10. Meetbare ziekte volgens RECIST 1.1 criteria
11. Adequate orgaan functies

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Eerdere behandeling met experimentele therapie binnen 30 dagen voor inname van de studiemedicatie.
2. Additionele primaire tumoren
3. Symptomatisch of onbehandelde leptomeningeale ziekte

4. Symptomatische hersenmetastasen
5. Patienten die behandeld zijn met een combinatie van gerichte geneesmiddelen waarvan bekend is dat zij interfereren met EGFR, HER-2, HER-3, HER-4 or MAPK- and PI3K-pathway components, including inhibitors of PTEN, PI3K, AKT, mTOR, BRAF, MEK and ERK
6. Voorgeschiedenis van interstitiele long ziekte of pneumonitis
7. Stoornis aan maagdarmkanaal die de absorptie van dacomitinib/PD-0325901 significant zou kunnen beïnvloeden (vb. ulceratieve ziekten, ongecontroleerde misselijkheid, braken, diarree, malabsorptie syndroom, dunne darm resectie)
8. Zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven
9. Onbetrouwbare anticonceptie methoden.
10. Radio-, immuno of chemotherapie binnen 4 weken voor de eerste dosis studiemedicatie. Palliatieve radiatie (1x8Gy) is toegestaan
11. Patienten die een grote chirurgische ingreep hebben ondergaan binnen 2 weken voor start van de studiemedicatie of patienten die niet volledig zijn hersteld van eerdere chirurgie.
12. Ongecontroleerde infectieziekte of HIV-1 of HIV-2 geïnfecteerde patienten.
13. Patienten met een voorgeschiedenis met hepatitis B of C

Onderzoekopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Cross-over
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	02-04-2014
Aantal proefpersonen:	132
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	niet van toepassing

Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	niet van toepassing
Generieke naam:	dacomitinib
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	niet van toepassing
Generieke naam:	docetaxel
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	niet van toepassing
Generieke naam:	niet van toepassing

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-09-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-01-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-03-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-03-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-04-2014

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	24-04-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	30-04-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	15-07-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	12-08-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	09-10-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	13-10-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	09-01-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-01-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-10-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-10-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-10-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-10-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-01-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-01-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-12-2016
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-01-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-08-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-10-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-08-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-08-2018
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	EUCTR2013-003299-10-NL
CCMO	NL45985.031.13