

# Een fase I/II studie naar de veiligheid en effectiviteit van ribociclib (LEE011) in combinatie met trametinib (TMT212) in patiënten met gemetastaseerde of gevorderde solide tumoren

Gepubliceerd: 25-04-2016 Laatste bijgewerkt: 16-04-2024

PRIMAIR- Fase Ib: Definiëren van de maximaal verdraagbare dosering (MTD) en/of het aanbevolen schema voor fase 2 (RP2R) van ribociclib en trametinib bij proefpersonen met solide tumoren- Fase II: Beoordeling van het totale responsepercentage (ORR)...

|                             |                                                            |
|-----------------------------|------------------------------------------------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO                                            |
| <b>Status</b>               | Werving gestopt                                            |
| <b>Type aandoening</b>      | Maagdarmsstelselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Interventie onderzoek                                      |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON47396

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

Ribociclib (LEE011) en trametinib (TMT212) in solide tumoren

### Aandoening

- Maagdarmsstelselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

### Synoniemen aandoening

dikke darm kanker, pancreas carcinoom

### Betreft onderzoek met

Mensen

## Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Novartis

**Overige ondersteuning:** Farmaceutische industrie

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** Colorectaal, Pancreas, ribociclib (LEE011), trametinib (TMT212)

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

Primaire variabele:

Maximaal verdraagbare dosis (MTD), Recommended Phase 2 Regimen (RP2R), Overall Response Rate (ORR)

Secundaire variabelen:

Veiligheid en verdraagbaarheid, farmacokinetiek, Duur van de Response (DOR), "Disease Control Rate" (DCR), Tijd tot Overall Response (TTR), Overall Survival (OS), Progressievrije overleving (PFS), "Clinical Benefit Rate"(CBR).

### Secundaire uitkomstmaten

Secundaire variabelen:

Veiligheid en verdraagbaarheid, farmacokinetiek, Duur van de Response (DOR), "Disease Control Rate" (DCR), Tijd tot Overall Response (TTR), Overall Survival (OS), Progressievrije overleving (PFS), "Clinical Benefit Rate"(CBR).

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

Het RAS/RAF/MEK/ERK of het MAPK systeem is speelt een kritische rol in de

signaal-transductie bij normale celgroei en bij de ongecontroleerde groei van vele menselijke tumoren. Maligniteiten met een RAS-mutatie hebben een slechte prognose. In tegenstelling tot tumoren met andere activerende mutaties, zoals BRAF, ALK of EGFR, is doelgerichte therapie voor maligniteiten met een RAS-mutatie nog geen succes geweest.

Van monotherapie met signaaltransductie remmers is weinig klinisch voordeel te verwachten bij kanker met een RAS-mutatie. Daarom is gekozen voor een combinatie van middelen. Farmacologische remming van MEK activeert de apoptose, maar niet het arrest van de celcyclus. Dit resulteert daarom in stabilisering, maar niet in regressie van de tumorgroei. Deze eigenschap wordt aan CDK4 toegeschreven. Gelijktijdige remming van MEK en CDK4/6 lijkt een synergistisch remmend effect te hebben op de tumorgroei door de verschillende werkingsmechanismen van twee middelen (TMT212 en LEE011).

Ribociclib (LEE011) is een oraal beschikbare remmer van CDK4 en CDK6 en remt de Rb eiwit fosforylering. Deze remming roept de celcyclus een halt toe in de G1 fase en onderdrukt DNA synthese en remt de celgroei. Ribociclib wordt momenteel in combinatie met endocriene therapie onderzocht in 3 fase III studies bij patiënten met uitgezaaide borstkanker.

Trametinib is een reversibele zeer selectieve allosterische remmer van MEK1 en MEK2. Trametinib, blokkeert MEK rechtstreeks en voorkomt de activering ervan door BRAF, waardoor de groei en uitzaaiing van de kanker worden vertraagd. Trametinib is geregistreerd voor behandeling melanoom welke wordt veroorzaakt door de BRAF V600-mutatie. Preklinische en voorlopige klinische uitslagen wijzen op een synergistische remming van de tumorgroei van gecombineerde remming van CDK4/6 en MEK.

Gebruikte afkortingen:

ALK (anaplastic lymphoma kinase)

CDK (cyclin-dependent kinasen)

EGFR (epidermal growth factor receptor)

ERK (extracellular signal-regulated kinase)

MEK (mitogen-activated extracellular signal-regulated kinase)

RAS (v-ras oncogene homolog GTPase)

RAF (v-raf murine leukemia viral oncogene homolog serine/threonine protein kinase)

## **Doel van het onderzoek**

### **PRIMAIR**

- Fase Ib: Definiëren van de maximaal verdraagbare dosering (MTD) en/of het aanbevolen schema voor fase 2 (RP2R) van ribociclib en trametinib bij proefpersonen met solide tumoren

- Fase II: Beoordeling van het totale responsepercentage (ORR) bij de combinatie van ribociclib en trametinib bij proefpersonen met:

Gevorderd of gemetastaseerd adenocarcinoom van de pancreas en gevorderd of gemetastaseerd KRAS-mutant colorectaal carcinoom (CRC)

### **SECUNDAIR**Fase Ib en II:

- Beoordeling van de veiligheid en verdraagbaarheid van ribociclib in combinatie met trametinib
- Karakterisering van de farmacokinetiek (PK) van ribociclib (en metaboliet LEQ803) en trametinib

Fase Ib: Beoordeling van de voorlopige antitumoractiviteit van ribociclib in combinatie met trametinib

Fase II: Beoordeling van de responsduur (DOR), percentage ziektecontrole (DCR), tijd tot respons (TTR), totale overleving (OS), progressievrije overleving (PFS) en percentage klinisch voordeel (CBR) van ribociclib in combinatie met trametinib

## Onderzoeksopzet

Internationale multicenter fase I/II open-label dose finding studie met een dosisesescalatie gedeelte (fase1) en een dosisexpansie gedeelte (fase 2).

In het fase Ib deel wordt de MTD/RP2R (Maximal Tolerated Dose / Recommended Phase 2 Dose) bepaald van ribociclib in combinatie met trametinib op basis van het aantal DLT's (Dose Limiting Toxicities) in de eerste cycle van de behandeling. In het eerste cohort werd trametinib 1x daags gegeven (28-dagen) en ribociclib dagelijks gedurende 3 weken (dag 1-21) gevolgd door 7 dagen geen inname.

Aangepaste studie opzet gebaseerd op de veiligheidsdata uit het eerste cohort. Er zullen verschillende inname schema's worden onderzocht.

- \* Schema 1: Inname trametinib 1x daags op dag 1-14. Geen inname trametinib op dag 15-21. Geen inname ribociclib op dag 1 - 7. Inname ribociclib op dag 8 -21 (21 dagen durende cycle)
- \* Schema 2: Inname trametinib en ribociclib 1x daags op dag 1-14. Geen inname op dag 15-21 (21 dagen durende cycle)
- \* Wanneer de MTD in Schedule 1 is bereikt al die dosering het uitgangspunt worden voor Schema 2

Wanneer de RP2D van ribociclib en trametinib is vastgesteld in het fase Ib deel wordt begonnen met de inclusie van patiënten in het fase 2 deel.

In het fase II deel zal de veiligheid en het klinisch effect van de combinatie ribociclib en trametinib verder onderzocht worden in patiënten met gevorderd of gemetastaseerd pancreas carcinoom of KRAS gemuteerder colorectaal carcinoom.

## Onderzoeksproduct en/of interventie

Ribociclib (LEE011) + Trametinib (TMT212) Beide middelen orale inname Dosering Ribociclib: 200 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg of 600 mg. Indien 200mg niet verdragen wordt is dosisreductie naar 150mg. Dagelijks inname (1x per dag) 2 weken inname en 1 week geen

inname of 1 week geen inname gevolgd door 2 weken inname Dosering trametinib: 1.5 mg en 2.0 mg. Diverse inname schema's in combinatie met ribociclib worden onderzocht: Dagelijks inname (1x per dag) 2 weken inname en 1 week geen inname

## **Inschatting van belasting en risico**

Risico:

Bijwerkingen van de combinatie van ribociclib en trametinib 9nog niet bekend)

Risico's als gevolg van onderzoeken: CT-scan, Botsan , MUGA (straling), pijn en bloeding als gevolg van tumorbiopsie, pijn en nabloeden na bloedafname.

Belasting: Kuren van 4 weken. Kuur 1: 8 bezoeken, 2-3: 2 bezoeken per kuur, vanaf kuur 4: 1 bezoek per kuur. Duur meestal 1-4 uur (1-2 bezoeken van ruim 8 uur).

Lichamelijk onderzoek: 1 keer per kuur. Bloeddruk, pols elk bezoek.

Bloedonderzoek (10-55 ml/keer): kuur 1: 4 keer, kuur 2-3 2 keer, kuur 4 e.v. 1 keer. Nuchter indien lipiden gemeten worden.

ECG: 1 keer per kuur.

Echocardiogram/MUGA om de kuur.

Oogonderzoek 2 keer.

CT-/MRI scan: elke 6-8 weken gedurende 1,5 jaar, daarna elke 12 weken.

Bijhouden dagboekje inname van medicatie.

Tumorbiopsie 3 keer.

## **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. Patiënt heft histologisch of cytologische bevestigde maligniteit:

Fase I: Gevorderde en uitgezaaide solide tumoren, na minimaal 1 eerdere lijn met een systemische behandeling en geen standaardbehandeling

Fase II: Gevorderd of gemetastaseerd adenocarcinoom van de pancreas, na minimaal 1 eerdere lijn met een systemische behandeling (Arm 1) en gevorderd of gemetastaseerd KRAS-mutant colorectaal carcinoom (CRC), na minimaal 2 eerdere lijnen met een systemische behandeling (Arm 2) en geen standaardbehandeling.

2. Fase 2: Minimaal 1 meetbare laesie.

3. ECOG performance status 0 of 1.

4. Adequate beenmerg en orgaan functies (zie protocol 5.2 inclusie criterium 7)

5. ECG: QTcF interval bij screening (gemiddelde van 3 ECGs) <450 msec (Fridericia's correctie) en hartslag (in rust) 50-90 pmin

Voor een gedetailleerdere beschrijving van de inclusie criteria verwijzen wij u naar protocol sectie 4.2 pagina's 46 en 47

### Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Fase II: eerdere behandeling met een MEK remmer of een CDK4/6 remmer.

Fase 1b en fase II

2. Radiotherapie \* 4 weken, of \* 2 weken palliatieve radiotherapie voor Cycle 1 dag 1, en hiervan niet hersteld zijn (graad 1).

3. Locale behandeling van de lever \* 3 maanden voor C1D1, Locale behandeling houdt in: operatie, inclusief resectie, radiotherapie en/of embolisatie/ablatie.

4. Bekend met een van de volgende leverziekten: cirrhose -autoimmuun hepatitis - actieve virale hepatitis - portale hypertensie - lever steatosis veroorzaakt door medicijnen

5. Eerdere systemische anti-kanker behandeling binnen 28 days voor Cycle 1 Dag 1, of chemotherapie zonder late toxiciteit binnen 2 weken voor de eerste dosis en geen AEs erger dan graad 1.
  6. Warfarine of een ander coumarinederivaat voor de behandeling, profylaxe of anderszins. Behandeling met heparine, laag moleculaire heparine of fondaparinux is toegestaan.
  7. Bekend met diep veneuze thrombose of een longembolie binnen 6 maanden voor de screening.
  8. CZS betrokkenheid tenzij aan ALLE of criteria zoals vermeld in protocol punt 12, is voldaan.
  9. Verminderde gastro-intestinale functie of ziekte van het maagdarmsstelsel dat de absorptie van de studiemedicatie significant zou kunnen beïnvloeden.
  10. Bekend met HIV infectie
  11. Anamnese met interstitiële longziekte of pneumonitis.
  12. Ieder andere ernstige of niet \*controleerbare ziekte.
  13. Relevante en significante ongecontroleerde hartziekte en/of repolarisatieafwijking van het hart. Zie details in protocol punt 17.
  14. Huidig gebruik van een van de middelen die onder punt 19 in het protocol genoemd worden en die niet minimaal 7 dagen voor de eerste toediening van de studiemedicatie gestopt kunnen worden.
  15. Huidig gebruik van systemische corticosteroïden binnen 2 weken voor de start van de studiemedicatie of nog niet geheel hersteld van de bijwerkingen van deze behandeling.
  16. Anamnese met occlusie van vena retinae.
- Voor de gedetailleerde exclusie criteria verwijzen wij u naar protocol sectie 4.3, pagina's 65 - 68

## Onderzoeksopzet

### Opzet

**Type:** Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

### Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 04-07-2016

Aantal proefpersonen: 12

Type: Werkelijke startdatum

## In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

|                 |                                                  |
|-----------------|--------------------------------------------------|
| Soort:          | Geneesmiddel                                     |
| Merknaam:       | Mekinist                                         |
| Generieke naam: | trametinib                                       |
| Registratie:    | Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering |
| Soort:          | Geneesmiddel                                     |
| Merknaam:       | NvT                                              |
| Generieke naam: | ribociclib                                       |

## Ethische beoordeling

|                     |                                                     |
|---------------------|-----------------------------------------------------|
| Goedgekeurd WMO     |                                                     |
| Datum:              | 25-04-2016                                          |
| Soort:              | Eerste indiening                                    |
| Toetsingscommissie: | METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                     |
| Datum:              | 24-05-2016                                          |
| Soort:              | Eerste indiening                                    |
| Toetsingscommissie: | METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                     |
| Datum:              | 17-06-2016                                          |
| Soort:              | Amendement                                          |
| Toetsingscommissie: | METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                     |
| Datum:              | 15-08-2016                                          |
| Soort:              | Amendement                                          |
| Toetsingscommissie: | METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                     |
| Datum:              | 03-10-2016                                          |
| Soort:              | Amendement                                          |
| Toetsingscommissie: | METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                     |
| Datum:              | 04-01-2017                                          |
| Soort:              | Amendement                                          |
| Toetsingscommissie: | METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht) |

|                     |                                                     |
|---------------------|-----------------------------------------------------|
| Goedgekeurd WMO     |                                                     |
| Datum:              | 17-03-2017                                          |
| Soort:              | Amendement                                          |
| Toetsingscommissie: | METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                     |
| Datum:              | 29-03-2017                                          |
| Soort:              | Amendement                                          |
| Toetsingscommissie: | METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                     |
| Datum:              | 31-05-2017                                          |
| Soort:              | Amendement                                          |
| Toetsingscommissie: | METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                     |
| Datum:              | 14-06-2017                                          |
| Soort:              | Amendement                                          |
| Toetsingscommissie: | METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                     |
| Datum:              | 15-06-2017                                          |
| Soort:              | Amendement                                          |
| Toetsingscommissie: | METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                     |
| Datum:              | 27-09-2017                                          |
| Soort:              | Amendement                                          |
| Toetsingscommissie: | METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                     |
| Datum:              | 13-10-2017                                          |
| Soort:              | Amendement                                          |
| Toetsingscommissie: | METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                     |
| Datum:              | 19-10-2017                                          |
| Soort:              | Amendement                                          |
| Toetsingscommissie: | METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                     |
| Datum:              | 12-12-2017                                          |
| Soort:              | Amendement                                          |
| Toetsingscommissie: | METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                     |

|                     |                                                     |
|---------------------|-----------------------------------------------------|
| Datum:              | 20-12-2017                                          |
| Soort:              | Amendement                                          |
| Toetsingscommissie: | METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                     |
| Datum:              | 11-01-2018                                          |
| Soort:              | Amendement                                          |
| Toetsingscommissie: | METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                     |
| Datum:              | 15-03-2018                                          |
| Soort:              | Amendement                                          |
| Toetsingscommissie: | METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                     |
| Datum:              | 19-03-2018                                          |
| Soort:              | Amendement                                          |
| Toetsingscommissie: | METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                     |
| Datum:              | 16-05-2018                                          |
| Soort:              | Amendement                                          |
| Toetsingscommissie: | METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                     |
| Datum:              | 28-05-2018                                          |
| Soort:              | Amendement                                          |
| Toetsingscommissie: | METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                     |
| Datum:              | 09-08-2018                                          |
| Soort:              | Amendement                                          |
| Toetsingscommissie: | METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                     |
| Datum:              | 20-08-2018                                          |
| Soort:              | Amendement                                          |
| Toetsingscommissie: | METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                     |
| Datum:              | 24-12-2018                                          |
| Soort:              | Amendement                                          |
| Toetsingscommissie: | METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                     |

|                           |                                                     |
|---------------------------|-----------------------------------------------------|
| Datum:                    | 07-01-2019                                          |
| Soort:                    | Amendement                                          |
| Toetsingscommissie:       | METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht) |
| Goedgekeurd WMO<br>Datum: | 30-01-2019                                          |
| Soort:                    | Amendement                                          |
| Toetsingscommissie:       | METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht) |
| Goedgekeurd WMO<br>Datum: | 18-02-2019                                          |
| Soort:                    | Amendement                                          |
| Toetsingscommissie:       | METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht) |
| Goedgekeurd WMO<br>Datum: | 25-03-2019                                          |
| Soort:                    | Amendement                                          |
| Toetsingscommissie:       | METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht) |
| Goedgekeurd WMO<br>Datum: | 18-04-2019                                          |
| Soort:                    | Amendement                                          |
| Toetsingscommissie:       | METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht) |
| Goedgekeurd WMO<br>Datum: | 24-05-2019                                          |
| Soort:                    | Amendement                                          |
| Toetsingscommissie:       | METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht) |
| Goedgekeurd WMO<br>Datum: | 20-06-2019                                          |
| Soort:                    | Amendement                                          |
| Toetsingscommissie:       | METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht) |

## 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            | EUCTR2015-005019-34-NL |
| ClinicalTrials.gov | NCT02703571            |
| CCMO               | NL57106.041.16         |