

MoTriColor: Fase II studie met vinorelbine in uitgebreid BRAF-like colon carcinoom

Gepubliceerd: 01-12-2016 Laatste bijgewerkt: 15-04-2024

Bepalen van de anti-tumor activiteit van vinorelbine in patiënten met BRAF-like colon carcinoom, gedefinieerd als verdubbeling van de progressie vrije overleving.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Maagdarmsstelselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON47411

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Vinorelbine in BRAF-like colon carcinoom

Aandoening

- Maagdarmsstelselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

colon carcinoom, darmkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

Overige ondersteuning: EU

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: BRAF-like, coloncarcinoom, colonkanker, vinorelbine

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Bepalen van de anti-tumor activiteit van vinorelbine in patienten met BRAF-like colon carcinoom, gedefinieerd als verdubbeling van de progressie vrije overleving. Dit betekent dat de progressie rate op 6 weken moet dalen tot 25% na behandeling met vinorelbine.

Secundaire uitkomstmaten

- veiligheid van vinorelbine in deze patientpopulatie
- effectiviteit van vinorelbine, gemeten door respons rate, responsduur, tijd tot respons en totale overleving
- Vergelijken van de effectiviteit van vinorelbine in KRASmt,BRAFwt, BRAF-like darmkanker en KRASwt, BRAFmt, BRAF-like darmkanker.
- Onderzoeken van genetische determinanten van respons op en resistentie tegen vinorelbine in deze patientpopulatie

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

8-10% van de colon kanker patienten heeft een BRAF-mutatie. Dit subtype wordt geassocieerd met een slechte prognose en resistentie voor behandeling. Popovici et al en Sun et al. lieten zien dat BRAF colon carcinomen een karakteristische genexpressie hebben. Tumoren met dit expressie patroon worden BRAF-like genoemd en hebben dezelfde slechte prognose als tumoren met een BRAF mutatie.

Door het gebruik van een short hairpin RNA (shRNA) dat de genen opspoorde die passen bij het BRAF-signatuur hebben Vecchione et al RANPB2 geïdentificeerd.

Dit blijkt een lethaal gen te zijn voor BRAF gemuteerde colorectaal carcinoom cellijnen. RANBP2 is betrokken bij mitotische webformatie, chromosoom scheiding, mitose progressie en kinetochoor functie. Bij een RANBP2 depletie ontstaan abnormale chromosoom scheiding, incomplete mitose progressie en catastrofe tijdens mitose. Vecchione et al hebben laten zien dat suppressie van RANBP2 resulteert in mitose defecten in alleen BRAF-like colon cellen, waardoor celdood werd geïnduceerd.

Vinorelbine voorkomt microtubules polymerisatie leidend tot verlies van dynamische stabiliteit en afname van normale microtubulus functie, met celdood tot gevolg.

Ook werd gevonden dat BRAF gemuteerde en BRAF-like colorectaal kanker cellijnen 10-100000 keer gevoeliger zijn voor vinorelbine dan wildtype colorectaal kanker cellijnen. BRAF-like colorectaal kanker cellijnen hebben een IC50 voor vinorelbine die gelijk is aan borstkanker en longkanker cellijnen, 2 solide tumoren waarvoor vinorelbine geregistreerd is als standaard behandeling.

Deze preklinische data representeren een sterke rationale om het anti-tumor effect van vinorelbine in patiënten met uitgebreid BRAF-like (zowel BRAF gemuteerd als BRAF wildtype) colorectaal carcinoom te onderzoeken.

Uit een recente fase II studie uitgevoerd in Italië in 20 patiënten wordt minimale anti-tumoractiviteit gezien van vinorelbine in patiënten met een BRAF mutatie. Daarom worden in de huidige studie 2 cohorten behandeld, te weten KRASmt, BRAFwt, BRAF-like darmkanker en KRASwt, BRAFmt, BRAF-like darmkanker. Zodat deze twee patientengroepen met elkaar kunnen worden vergeleken.

Doel van het onderzoek

Bepalen van de anti-tumor activiteit van vinorelbine in patiënten met BRAF-like colon carcinoom, gedefinieerd als verdubbeling van de progressie vrije overleving.

Onderzoeksopzet

Twee-fase double cohort, multi-centrum open-label fase II studie met 82 patiënten met BRAF-like signatuur colorectaal carcinoom die worden behandeld met vinorelbine 30 mg/m² day 1, 8, Q day 21.

Inschatting van belasting en risico

- bloed afnames voor onderzoek naar farmacokinetiek, farmacodynamiek en farmacogenetica.
- tumor biopsen voor start, gedurende en aan het eind van de behandeling voor analyse van biomarkers, genetica en immuuninfiltratie
- de patiënt wordt gevraagd een dagboek bij te houden om hun voeding te noteren en de inname van studiemedicatie.

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. schriftelijk informed consent gegeven
2. schriftelijke documentatie van BRAF-like signatuur colorectaal carcinoom, inclusief BRAF gemuteerd en BRAF wildtype, vastgesteld met de gevalideerde assay van Agendia
3. schriftelijke documentatie van KRAS en BRAF mutatie status
4. leeftijd $\geq$ 18 jaar
5. histologisch bewezen en meetbaar (RECIST criteria v1.1) gemetastaseerd adenocarcinoom van het colon

6. WHO performance status van 0-1
7. levensverwachting > 3 maanden
8. negatieve zwangerschapstest voor vrouwen in de vruchtbare leeftijd

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. elke behandeling met studie medicijnen, inclusief BRAF-remmers, binnen 28 dagen voor start met de eerste dosis van de onderzoeksmedicatie
2. symptomatische of onbehandelde leptomeningeale metastasen
3. symptomatische hersenmetastasen. Patientten die eerder behandelde of onbehandelde hersenmetastasen hebben die asymptomatisch zijn in de afwezigheid van corticosteroid behandeling mogen deelnemen. Hersenmetastasen moeten stabiel zijn op beeldvorming. Patientten mogen geen enzym-inducerende anti-epileptica of corticosteroiden gebruiken.
4. verminderde gastrointestinale functie of een gastro-intestinale aandoening
5. Andere ongecontroleerde ziekte, inclusief serieuze ongecontroleerde intercurrente infecties.
6. Bekende allergy of bijwerking van de studiemedicatie of hulpstoffen
7. Vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven.
8. onbetrouwbare contraceptie methoden. Zowel mannen als vrouwen in deze studie moeten instemmen met het gebruik van een betrouwbare anticonceptie methode.
9. patientten die een operatie hebben ondergaan binnen 2 weken voor start met de studiemedicatie of die nog herstellende zijn van een eerdere operatie.
10. ongecontroleerde infectieziekten of patientten bekend met HIV1/HIV2
11. patientten bekend met hepatitis B of C
12. Bekende hypersensitiviteit voor de studie medicatie of hulpstoffen.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	25-10-2018
Aantal proefpersonen:	30
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	vinorelbine
Generieke naam:	vinorelbine ditartraat
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-12-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-02-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-03-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-03-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-08-2018
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	30-08-2018
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	EUCTR2016-002364-13-NL
CCMO	NL59133.031.16

Resultaten

Einddatum onderzoek:	17-03-2020
Totaal aantal deelnemers:	0

Samenvatting resultaten

Trial is ongoing in other countries