

Een open label, uit drie delen bestaand, fase I/II onderzoek om de veiligheid, farmacokinetiek, farmacodynamiek en klinische activiteit te onderzoeken van de MEK-remmer GSK1120212, BRAF-remmer GSK2118436 en de anti-EGFR antistof Panitumumab bij patiënten met BRAF-mutatie V600E positieve dikke darm kanker

Gepubliceerd: 12-04-2013 Laatste bijgewerkt: 24-04-2024

Deel 1 primaire doelstelling: Het bepalen van de veiligheid, verdraagbaarheid en reeks van verdraagbare doseringen in patiënten met BRAF-V600E mutatie positieve colorectale kanker in 2 doses groepen: * dabrafenib + panitumumab * trametinib + ...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON47621

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

MEK116833

Aandoening

- Overige aandoening

- Maagdarmstelselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

dikke darm kanker

Aandoening

Colorectal Cancer

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Novartis

Overige ondersteuning: GlaxoSmithKline group of companies

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: dikke darm kanker

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Deel 1 primaire doelstelling:

Het bepalen van de veiligheid, verdraagbaarheid en reeks van verdraagbare doseringen in patienten met BRAF-V600E mutatie positieve colorectale kanker

in 2 doses groepen:

- * dabrafenib + panitumumab
- * trametinib + dabrafenib + panitumumab

Deel 2 primaire doelstellingen:

Het bevestigen van de veiligheid, verdraagbaarheid in patienten met BRAF-V600E mutatie positieve colorectale kanker in 2 doses groepen:

- * dabrafenib + panitumumab
- * trametinib + dabrafenib + panitumumab

Het bepalen van de klinische activiteit in patiënten met BRAF-V600E mutatie
positieve colorectale kanker in 2 doses groepen:

- * dabrafenib + panitumumab
- * trametinib + dabrafenib + panitumumab

Secundaire uitkomstmaten

Deel 1 secundaire doelstellingen:

- * Het beschrijven van de farmacokinetiek van gecombineerde therapie met dabrafenib, trametinib en panitumumab.
- * Het onderzoeken van aanwijzingen voor klinische activiteit van oraal toegediende dabrafenib in combinatie met panitumumab.
- * Het onderzoeken van aanwijzingen voor klinische activiteit van oraal toegediende trametinib in combinatie met dabrafenib en panitumumab.

Deel 2 secundaire doelstellingen:

- * Het onderzoeken van de farmacokinetiek van gecombineerde therapie met dabrafenib, trametinib en panitumumab.
- * Het onderzoeken van de duur van response van oraal toegediende dabrafenib in combinatie met panitumumab.
- * Het onderzoeken van de duur van response van oraal toegediende trametinib in combinatie met dabrafenib en panitumumab.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Het onderzoek is ontworpen om de behandel dosis te bepalen voor het duet (dabrafenib/panitumumab) en het triplet (dabrafenib/trametinib/panitumumab) in deel 1, een eerste signaal van klinische activiteit te herkennen in deel 2 en om in deel 3 een gerandomiseerde vergelijking te maken van experimentele armen met een chemotherapie vergelijkende arm (een behandeling met FOLFOX of FOLFIRI met of zonder panitumumab of bevacizumab). Extrapolerend uit de ervaring met BRAF V600E of V600K -mutatie positieve melanomen, wordt verwacht dat het triplet combinatie zeer waarschijnlijk de meeste voordelen heeft voor patiënten. In dat geval dient de toevoeging van het duet combinatie als controle om de belangrijke *bijdrage van componenten* vraag te beantwoorden. Echter een ander mogelijk uitslag is dat het duet combinatie meer voordelen heeft (bijv. door slechte verdraagbaarheid van het triplet combinatie). Deze uitslag zal in dit onderzoek ook adequaat worden geëvalueerd.

Doel van het onderzoek

Deel 1 primaire doelstelling:

Het bepalen van de veiligheid, verdraagbaarheid en reeks van verdraagbare doseringen in patiënten met BRAF-V600E mutatie positieve colorectale kanker in 2 doses groepen:

- * dabrafenib + panitumumab
- * trametinib + dabrafenib + panitumumab

Deel 2 primaire doelstellingen:

Het bevestigen van de veiligheid, verdraagbaarheid in patiënten met BRAF-V600E mutatie positieve colorectale kanker in 2 doses groepen:

- * dabrafenib + panitumumab
- * trametinib + dabrafenib + panitumumab

Het bepalen van de klinische activiteit in patiënten met BRAF-V600E mutatie positieve colorectale kanker in 2 doses groepen:

- * dabrafenib + panitumumab
- * trametinib + dabrafenib + panitumumab

Onderzoeksopzet

Dit onderzoek zal de veiligheid, verdraagbaarheid en werkzaamheid van de combinatie van dabrafenib/panitumumab en de combinatie van trametinib/dabrafenib/panitumumab evalueren bij patiënten met BRAF- mutatie V600E positief CRC. Deel 1 bevat een 3+3 dosis escalatie die verdraagbare combinaties zal uitwijzen van beide combinaties. De veiligheid en verdraagbaarheid van deze combinatie doses zal worden bevestigd in een expansie cohort deel 2, gevolgd door een gerandomiseerde evaluatie van the effectiviteit en veiligheid van de combinaties in deel 3.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patienten zullen in een van de twee doserings groepen instromen: > dabrafenib in combinatie met panitumumab > trametinib in combinatie met dabrafenib + panitumumab

Inschatting van belasting en risico

Zie C4.

Contactpersonen

Publiek

Novartis

Lichtstr. 35
Basel 4056
CH

Wetenschappelijk

Novartis

Lichtstr. 35
Basel 4056
CH

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)

- * BRAF V600E mutatie positieve colorectaal kanker (CRC), zoals vast gesteld door lokale genetisch tests.
- * Beschikbaarstelling van opgeslagen weefsel; als opgeslagen weefsel niet beschikbaar is of geen tumor weefsel bevat, is een nieuwe biopsie noodzakelijk.
- * Bereidheid om zich te houden aan vereisten voor anticonceptie.
- * ECOG 0 of 1.
- * LVEF *LLN, of 50% indien niet gedefinieerd door de instelling.
- * Orgaan functie zoals vermeld in tabel 17:
- * ANC $*1.2 \times 10^9/L$
- * Hemoglobine $*9 \text{ g/dL}$ of 5.6 mmol/L
- * Bloedplaatjes $*75 \times 10^9/L$
- * PT/INR en PTT $*1.5 \times \text{ULN}$ (bovenste normaalwaarde)
- * Mg^{++} * LLN (onderste normaalwaarde)
- * Albumine $*2.5 \text{ g/dL}$ of 25 g/L
- * Totale bilirubine $*1.5 \times \text{ULN}$ (bovenste normaalwaarde)
- * Creatinine $*1.5 \text{ ULN}$ of berekend Creatinine klaring $* 50 \text{ mL/min}$

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- * Eerdere maligniteit, anders dan colorectaal kanker.
- * Eerdere blootstelling aan BRAF of MEK remmers.
- * Alleen Deel 2 * voor blootstelling aan EGFR antilichamen of remmers.
- * KRAS mutatie positief.
- * Een in onderzoek zijnde of goedgekeurde anti-kanker middel gekregen binnen 4 weken, of binnen 5 half waarde tijden (hetgeen welke korter is) vóór de eerste dosis van onderzoeksmiddel(en). Er moeten ten minste 14 dagen zitten tussen de laatste dosis van het voorgaande onderzoeksmiddel en de eerste dosis van het huidige onderzoeksmiddel.
- * RVO, CSR of factoren voor genetisch aanleg voor RVO of CSR. Oogonderzoek is vereist bij screening, en intra oculaire druk mag niet meer zijn dan 21mm Hg.
- * Hersen metastasen moeten stabiel zijn *90 dagen van operatieve behandeling of stereotactische radiochirurgie.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	18-09-2013
Aantal proefpersonen:	16
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Dabrafenib
Generieke naam:	Dabrafenib
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Trametinib
Generieke naam:	Trametinib
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Vectibix
Generieke naam:	panitumumab
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-04-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-07-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-08-2013
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-09-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-01-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-04-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-04-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-07-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-08-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-10-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-11-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-01-2015
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-03-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-05-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-06-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-12-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-03-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-03-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-04-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-06-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-06-2016
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-10-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-10-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-07-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-08-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-02-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-03-2019
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	EUCTR2012-004802-81-NL
ClinicalTrials.gov	NCT#01750918
CCMO	NL43976.031.13