

Een fase Ib, multicenter, open-label dosis escalatie en expansie platform studie van geselecteerde drukcombinaties bij volwassen patiënten met gevorderde of gemetastaseerde BRAF V600 colorectale kanker.

Gepubliceerd: 02-04-2020 Laatste bijgewerkt: 08-04-2024

Het belangrijkste doel van dit onderzoek is om te bepalen welke dosering van de volgende middelen: dabrafenib (DRB436) samen met LTT462, of deze twee middelen samen met één van de volgende middelen: LXH254, TNO155, trametinib (TMT212), spartalizumab...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Maagdarmsstelselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON52799

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CADPT01C12101 (CRC)

Aandoening

- Maagdarmsstelselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

gevorderd of gemetasteerde darmkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Novartis

Overige ondersteuning: Farmaceutische industrie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: BRAF, Colorectaal, Fase Ib, metastasen

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het aantal en de ernst van (S)Ae's, inclusief wijzigen in labwaarden, bloeddruk/hartslag en ECG's.

Het aantal dosis-limiting-toxiciteiten (DLTs) in de eerste cyclus en de aard hiervan.

Verdraagbaarheid: het onderbreken van de therapie, dosis reducties en de dosis hoogte.

Secundaire uitkomstmaten

Serum/plasma concentratie en PK van elk middel in combinatie

Best overall response (BOR), progressie vrije overleving (PFS), overall response rate (ORR), ziekte controle rate (DCR) als gemeten met RECIST v1.1

Veranderingen vanaf baselin van de farmacodynamische (PD) makers in tumorweefsel.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Het doel van dit onderzoek is bepalen of vermindering van werking van het MAPK-pad in BRAFV600 gemuteerd gevorderd of gemetastaseerd darmkanker verbeterd kan worden. De combinatie van onderzoeksmiddelen die worden gebruikt in deze

studie complementeren naar verwachting elkaars werken en verhogen daarmee mogelijk de anti-tumor werking van de middelen wanneer individueel gebruikt. Eerder onderzoek heeft laten zien dat gecombineerde behandelingen met dabrafenib meer effect hebben in deze patiënten populatie dan de behandeling met dabrafenib alleen.

Doel van het onderzoek

Het belangrijkste doel van dit onderzoek is om te bepalen welke dosering van de volgende middelen: dabrafenib (DRB436) samen met LTT462, of deze twee middelen samen met één van de volgende middelen: LXH254, TNO155, trametinib (TMT212), spartalizumab (PDR001) of tislelizumab (VDT482) veilig kan worden toegediend. Ook wordt de combinatie dabrafenib, trametinib en TNO155 onderzocht.

Wanneer de veilig dosis is bepaald zal tevens gekeken worden naar:

- het vaststellen van het farmacokinetische profiel van ieder middel in de verschillende behandelarmen.
- het evalueren van eventuele anti-tumor activiteit van de verschillende behandelarmen op overall response, progressie vrije en totale overleving.
- evalueren van het farmacodynamische effect van de verschillende behandelingen op biomarkers.

Onderzoeksopzet

Het betreft een fase 1b, multi-centre, open-label studie met meerdere behandelarmen. Het open, platform ontwerp van de studie staat toe dat de studie kan worden aangepast aan nieuwe gegevens en eventueel kan worden geupdate naar aanleiding van nieuwe inzichten.

De studie bestaat uit een dosis escalatie en dosis expansie sectie voor elke combinatie behandeling.

De studie zal initieel patiënten in de dabrafenib + LTT462 behandelarm includeren (dosis escalatie). De dosis escalatie cohorten van de combinaties: dabrafenib + LTT462 met LXH254, trametinib, TNO155, PDR001 of VDT482, of dabrafenib, trametinib met TNO155 zullen starten wanneer de eerste dosis van de combinatie dabrafenib + LTT462 als veilig en verdraagbaar is beoordeeld. Voorwaarden hiervoor is dat patiënten op het 1e dosis level minstens twee cycli hebben voltooid en er schriftelijke bevestiging is ontvangen dat ook het 2e dosis level van dabrafenib + LTT462 is ge-evalueerd.

Wanneer in een behandelarm een maximale tolereerbare dosis wordt vastgesteld zal deze doorgaan naar het dosis expansie deel van de studie. Ook is het mogelijk dat zonder het vast stellen van de maximale tolereerbare dosis, de dosis expansie van een specifieke combinatie therapie wordt geopend, in dat geval zal een lagere, aanbevolen dosis worden gebruikt in de dosis expansie.

In de dosis expansie zal verder worden onderzocht wat de verdraagzaamheid van de combinatie therapie is, tevens zal naar het PK- en PD-profiel van de combinatie therapie worden gekeken en eventuele anti-tumor activiteit worden beoordeeld.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Behandeling met: dabrafenib + LTT462 of dabrafenib + LTT462 + LXH254 of dabrafenib + LTT462 + trametinib dabrafenib + LTT462 + TNO155 dabrafenib + LTT462 + PDR001 dabrafenib + trametinib + TNO155 dabrafenib + LTT462 + VDT482

Inschatting van belasting en risico

Risico's en bijwerkingen geassocieerd met de behandelingen met dabrafenib + LTT462 en LXH254, TNO155, spartalizumab, tislelizumab of trametinib.

En risico's van de onderzoeken zoals bloedafnames, beeldvormende onderzoeken en tumor biopt.

Belasting:

Kuren van 4 weken:

Kuur 1 : 5-6 bezoeken afhankelijk van de combinatie therapie

Kuur 2 en 3: 2-3 bezoeken, afhankelijk van de combinatie therapie

vanaf kuur 3: 1 bezoek.

Duur van de bezoeken: meestal 1-2 uur tenzij er bloed afgenomen wordt voor farmacokinetiek. Afhankelijk van de gegeven combinatie therapie duurt een bezoek in dat geval minimaal 2 tot 9 uur.

Tijdens bezoeken worden o.a. de volgende handelingen uitgevoerd, frequentie en aantal hiervan is afhankelijk van het type bezoek en de gegeven combinatie therapie: lichamelijk onderzoek, bloedafname, ECG, beeldvormend onderzoek. zwangerschapstest, tumorbiopt.

Contactpersonen

Publiek

Novartis

Haaksbergweg 16
Amsterdam 1101 BX
NL

Wetenschappelijk

Novartis

Haaksbergweg 16
Amsterdam 1101 BX
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)

Patiënten moeten minstens 18 jaar oud zijn,
ECOG status ≤ 1 .

Patiënten moeten een tumor hebben welke conform de richtlijnen van de
instelling biopteerbaar is.

Patiënten moeten een BRAFV600 mutatie hebben, bevestigd met locale analyse

Patiënten moeten irresectabel gevorderd of uitgezaaid BRAFV600 mutant
darmkanker hebben, welke meetbaar is volgens de richtlijnen van RECIST v1.1

Voor verdere details zie protocol sectie 5.1

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Verstoring van de functie van het maagdarm stelsel waardoor absorptie van de
studiemedicatie gehinderd wordt.

Patiënten met metastasen in het centrale zenuwstelsel, tenzij > 2 weken na
voltooiing van lokale behandeling, een stabiele metastasen, die niet behandeld
wordt met steroïden of met een stabiele dosis steroïden < 10 mg/dag voor

minstens twee weken.

Afwijkende laboratorium waarden:

Hemoglobine (Hgb) < 9.0 g/dL

Platelets < 75 x 10⁹/L

Serum total bilirubin > 1.5 x hoogste waarde van normaal (ULN),

Aspartaat aminotransferase (AST) > 3 x ULN

Alanine aminotransferase (ALT) > 3 x ULN

Serum creatinine > 1.5 x ULN of Kreatinine klaring < 60 mL/min

Andere exclusie criteria zijn van toepassing, zie hiervoor protocol sectie 5.2

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 28-07-2021

Aantal proefpersonen: 21

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: N/A

Generieke naam: Spartalizumab

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: Tafenlar

Generieke naam: Dabrafenib
Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-04-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-06-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-08-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-09-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-09-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-10-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-11-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-12-2020
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-01-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-02-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-03-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-03-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-04-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-04-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-04-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-05-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-06-2021
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-06-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-06-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-06-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-09-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-09-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-09-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-02-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-03-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-03-2022
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-03-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-04-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-06-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-06-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-09-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-10-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-11-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-11-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-12-2022
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-01-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-01-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-01-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-02-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-02-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-03-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-03-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-05-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-05-2023
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-08-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-10-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-10-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-11-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-11-2023
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

EudraCT

CCMO

ID

EUCTR2019-004688-27-NL

NL73014.031.20