

Een dosis-escalatie fase I/II studie bij patiënten met RAS-gemuteerde, gemetastaseerde colorectale kanker om de veiligheid en klinische activiteit van de drievoudige combinatie te onderzoeken van MEK-remmer binimetinib, pan-EGFR-remmer lapatinib en de microtubule targeting agent (MTA) vinorelbine.

Gepubliceerd: 21-04-2020 Laatste bijgewerkt: 24-08-2024

Primair: Fase I dosis escalatie Onderzoeken van de veiligheid en verdraagbaarheid van de combinatie van de 3 middelen lapatinib, binimetinib en vinorelbine en het vast stellen van de aanbevolen doseringen voor deel 2 van de studie. Fase II Het...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON54073

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

RASTRIC

Aandoening

- Maagdarmsysteemneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

RAS-gemuteerd uitgezaaide dikke darmkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Utrecht

Overige ondersteuning: Oncode

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: drievoudige combinatie, RAS-gemuteerd, uitgezaaide dikke darmkanker

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Voor het fase I dose escalatie deel:

Het primaire eindpunt is de incidentie van 'dose limiting toxicities' (DLTs)

die leiden tot de aanbevolen fase 2 dosering. Deze dosering zal de maximaal getolereerde dosis zijn, die gedefinieerd wordt als de dosis die gegeven kan worden aan 6 proefpersonen, waarbij er maar 1 van hen een DLT krijgt.

Voor het fase II deel:

Het primaire eindpunt is de beste overall response (OR), gedefinieerd als

complete response (CR) + gedeeltelijke response (PR) binnen 6 maanden gebaseerd op RECIST 1.1

Secundaire uitkomstmaten

Veiligheid en verdraagzaamheid wordt onderzocht door:

- de incidentie en de ernst van bijwerkingen die gescoord worden volgens het

National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria

for Adverse Events (CTCAE), version 5.0

- de incidentie van dosis onderbrekingen, dosis aanpassingen en het stoppen met de medicatie door adverse events.

Het farmacokinetiek profiel van lapatinib, binimetinib en vinorelbine.

Het hebben van klinische voordeel, beschreven als CR+PR + stabiele ziekte (SD) voor minimaal 6 maanden.

Progressie vrije overleving (PFS), wordt gedefinieerd als het moment van de datum van randomisatie tot de datum waarop de RECIST meting gedaan wordt of dood ongeacht de oorzaak.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Het RAS gen is een stukje van het DNA, het erfelijk materiaal dat in elke cel zit. Bij veel verschillende soorten kanker heeft het RAS gen in de tumorcellen een verandering (mutatie) ondergaan, waardoor RAS als het ware steeds *aan staat*. Hierdoor kunnen de kankercellen ongeremd delen en kan de tumor ongeremd door groeien. Bij ongeveer de helft van de patiënten met dikkedarmkanker is dit RAS gen veranderd en is er een mutatie aanwezig. Patiënten met een RAS gemuteerd, gemetastaseerde dikke darmkanker hebben een slechtere overall overleving en minder therapeutische opties in vergelijking met patiënten met een wild-type RAS gemetastaseerde dikke darmkanker. RAS gemuteerde tumoren zijn resistent voor de behandeling met anti-EGFR therapie.

Het is nog niet mogelijk gebleken om actief RAS direct te remmen. Wel blijkt dat verschillende signalen rondom RAS geremd kunnen worden door een combinatie van 2 remmers in tablet vorm; een zogenaamde MEK-remmer (binimetinib) en een *brede* HER/EGFR-remmer (lapatinib). Deze combinatie is al onderzocht voor uitgezaaide dikkedarmkanker met een verandering in RAS. Deze combinatie liet

bij een deel van de patiënten stabilisatie van de ziekte zien maar geen afname van de tumor en/of uitzaaiingen. Laboratoriumonderzoek waarbij gebruik wordt gemaakt van speciaal gekweekte dikkedarmtumoren van patiënten (organoiden), bevestigt ook dat de combinatie van deze 2 middelen onvoldoende is om de tumor cellen te doden. De toevoeging van een derde middel, vinorelbine, aan dit organoidenonderzoek leidde wel tot de dood van de tumorcellen. Vinorelbine is een vorm van chemotherapie dat als infuus wordt toegediend. In het laboratorium onderzoek veroorzaakt de combinatie van deze 3 middelen zeer effectieve celdood van de tumorcellen en voorkomt deze combinatie dat de tumor cellen verder kunnen groeien.

Doel van het onderzoek

Primair:

Fase I dosis escalatie

Onderzoeken van de veiligheid en verdraagbaarheid van de combinatie van de 3 middelen lapatinib, binimetinib en vinorelbine en het vast stellen van de aanbevolen doseringen voor deel 2 van de studie.

Fase II

Het beoordelen van de effectiviteit van de combinatie van de drie middelen door middel van een tumor metingen volgens RECIST 1.1.

Secundair

Fase I dosis escalatie

- Het beschrijven van de veiligheid en verdraagzaamheid van de combinatie van de 3 middelen.
- Het beschrijven van het farmacokinetiek profiel van de lapatinib, binimetinib en vinorelbine.

Fase II

- Het beschrijven van de veiligheid en verdraagzaamheid van de combinatie van de 3 middelen.
- Het evalueren van andere parameters van anti-tumor activiteit zoals: clinical benefit en progressie vrije overleving.
- Het beschrijven van het farmacokinetiek profiel van de lapatinib, binimetinib en vinorelbine. Het vergelijken van de concentratiemetingen in het bloed met concentratiemetingen in het biopt na twee weken behandeling.

Verkenkend:

Verkenkende farmacodynamiek (inhibitie van downstream targets en cel dood) en het gebruik van organoids als voorspellende biomarker wordt onderzocht.

Daarnaast worden hartbiomarkers onderzocht die mogelijk het ontstaan van schade aan het hart door deze behandeling kunnen voorspellen en wordt er bloed verzameld om in de toekomst te kunnen kijken naar markers in het bloed die de gevoeligheid, maar ook het ontstaan van ongevoeligheid voor deze behandeling

kunnen voorspellen.

Onderzoeksopzet

Dit een monocentrum dose escalatie fase I/II studie, die de combinatie van een MEK inhibitor binimetinib, the pan EGFR inhibitor lapatinib met vinorelbineonderzoek in RAS-gemuteerde, gemetastaseerde dikke darm kanker. De studie bestaat uit een fase 1 waarin de aanbevolen fase II dosering bepaald wordt in een klassiek 3+3 ontwerp. In het fase II deel van de studie wordt de responspercentage en veiligheid geevalueerd volgens een Simon two stage ontwerp. De patienten van het fase I deel die behandeld zijn met de maximaal tolereerbare dosis worden geincludeerd in de analyse van fase II. In totaal worden tussen de 47-50 patienten geincludeerd in de studie afhankelijk van de dosis escalatie fase.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Er wordt initieel gezocht naar een goede dosis in een rustweek schema waarbij de individuele middelen goed getitreerd kunnen worden. Daarna wordt overgegaan op een elke-week schema om de effectiviteit van de behandeling te optimaliseren. Rustweek schema: De behandeling bestaat uit cycli van 21 dagen. Lapatinib en binimetinib worden oraal ingenomen, respectievelijk 1 en 2x per dag, in een 5 dagen op en 2 dagen af schema gedurende de eerste en de tweede week van elke cyclus. Vinorelbine wordt op dag 3 en 10 intraveneus toegediend. De derde week is een rust week. Elke-week schema: De behandeling bestaat uit cycli van 21 dagen. Lapatinib en binimetinib worden oraal ingenomen, respectievelijk 1 en 2x per dag, in een 5 dagen op en 2 dagen af schema gedurende elke week van elke cyclus. Vinorelbine wordt op dag 3, dag 10 en dag 17 intraveneus toegediend. Aangepast elke-week schema: De behandeling bestaat uit cycli van 21 dagen. Lapatinib en binimetinib worden oraal ingenomen, respectievelijk 1 en 2x per dag, in een 5 dagen op en 2 dagen af schema gedurende elke week van elke cyclus. Vinorelbine wordt op dag 3 en dag 10 intraveneus toegediend.

Inschatting van belasting en risico

De combinatie van onderzoeksmiddelen kan bijwerkingen geven. Tijdens het bezoek aan de het ziekenhuis wordt de patient regelmatig onderzocht. Ook krijgt deze duidelijke instructies mee wanneer er gebeld moet worden met het ziekenhuis. De belasting binnen deze studie zijn de bezoeken aan het ziekenhuis die vragen om een grotere tijdsbesteding en de extra onderzoeken en testen.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Heidelberglaan 100
Utrecht 3584 CX
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Heidelberglaan 100
Utrecht 3584 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)

- Histologisch of cytologisch aangetoonde dikke darmkanker
- Na het falen van minimaal 2 eerdere behandellijnen. Vorige lijnen van behandeling: minimaal 2 lijnen systeem therapie gehad voor gemetastaseerde ziekte, die tenminste 5-FU, oxaliplatin en irinotecan gebaseerde behandelingen bevanten (tenzij er een contra indicatie is voor oxaliplatin en/of irinotecan), adjuvante behandeling afgerond < 6 maanden voor de ontwikkeling van gemetastaseerde ziekte moet geteld worden als 1ste lijn voor gemetastaseerde ziekte.
- gedocumenteerde RAS mutatie
- 18 jaar of ouder
- in staat en bereid tot het geven van schriftelijk informed consent

- meetbare ziekte volgens RECIST 1.1
- WHO performance status 0-1
- in staat tot slikken van orale medicatie en niet bekend met malabsorptie (oa door operatie, malabsorptie syndroom of ileostoma)
- mogelijkheid en akkoord tot afnemen van bloed
- mogelijkheid en akkoord tot het afnemen van tumor weefsel voor start en na 2 weken behandeling
- Herstel van eerdere bijwerkingen tot CTCAE graad 1 (met uitzondering van alopecia)
- levensverwachting van minimaal 3 maanden
- vrouwen die de mogelijkheid hebben om zwanger te worden moeten < 14 weken voor start een negatieve zwangerschapstest hebben
- adequate orgaanfunctie:
 Absolute neutrofiële granulocyten $\geq 1.5 \times 10^9/L$
 Hemoglobine $\geq 6.0 \text{ mmol/L}$
 Trombocyten $\geq 100 \times 10^9/L$
 PT/INR en aPTT normaal (tenzij gebruik van anti-coagulantia)
 bilirubine $\leq 1.5 \times \text{ULN}$
 ASAT en ALAT $\leq 2.5 \times \text{ULN}$ of $\leq 5 \times \text{ULN}$ bij levermetastasen.
 Albumine $\geq 30.0 \text{ g/L}$
 Lactaat dehydrogenase $\leq 2 \times \text{ULN}$
 Serum kreatinine $\leq 1.5 \times \text{ULN}$ of berekende klaring van $\geq 50 \text{ mL/min}$
 Linker ventrikel ejectie fractie met echo of MUGA van $\geq 50\%$

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Behandeling met een experimenteel geneesmiddel binnen 30 dagen of 5-maal de halfwaarde tijd voor de eerste dag van de eerste kuur.
2. Aanwezigheid van een andere maligniteit, met uitzondering van: patiënten die 3 jaar ziekte vrij zijn na een in opzet curatieve behandeling, patiënten met niet-melanoma huidkanker die volledig verwijderd is of een in situ carcinoma van de cervix, of patiënten met een andere indolente compleet verwijderde maligniteit.
3. Symptomatische of onbehandelde leptomeningeale metastasen.
4. Symptomatische hersenmetastasen.
5. Eerdere combinatie behandeling met geneesmiddelen die gericht zijn op de: EGFR, HER-2, HER-3, HER-4 of MAPK- en PI3K-pathway, waaronder PTEN, PI3K, AKT, mTOR, BRAF, MEK en ERK remmers. Mono-therapie gericht tegen deze signaalroutes is toegestaan voor inclusie in fase I.
 Exclusie criterium in fase II: patiënten die in een eerdere lijn behandeld zijn met geneesmiddelen die gericht zijn op: EGFR, HER-2, HER-3, HER-4 of MAPK- en PI3K-pathway, waaronder PTEN, PI3K, AKT, mTOR, BRAF, MEK en ERK remmers. Zowel als monotherapie en in combinatie.
6. Geschiedenis van interstitiele longziekte of longontsteking.

7. Vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven
8. Het gebruik van onbetrouwbare anti-conceptie.
9. Behandeling met radiotherapie, immunotherapie of chemotherapie binnen 4 weken voor de eerste dag van de eerste kuur. Palliatieve radiotherapie is toegestaan.
10. Patienten die < 3 weken een grote operatie hebben ondergaan of nog niet voldoende hersteld zijn van eerdere operatie.
11. Ongecontroleerde infectie ziekten of bekende HIV-1 of HIV-2 positiviteit
12. Patienten met actieve hepatitis B of C.
13. Patienten met retina degeneratie of een voorgeschiedenis van uveitis, retina vene occlusie, centrale retinopathie of retina loslating.
14. Patienten met een linker ventrikel ejectie fractie < 50%
15. Voorgeschiedenis of aanwijzingen voor een cardiovasculair risico waaronder: QTc >480 msec, klinisch significante ongecontroleerde ritmestoornissen, acuut coronair syndroom, dotter behandeling, klasse II hartfalen, therapie resistente hypertensie (>150/90 mmHg ondanks maximale anti-hypertensiva), patiënten met een geïmplanteerde defibrillator.
16. Enig andere ernstige, acute of chronische medische of psychiatrische conditie of labafwijking welke een risico kan vormen voor deelname aan de studie volgens beoordeling van de onderzoeker.
17. Bekende overgevoeligheid voor een van de studiemiddelen.
18. Toediening levend vaccin binnen 4 weken voor kuur 1 dag 1.
19. Gebruik van niet toegestane co-medicatie of kruiden welke niet gestaakt kunnen worden binnen 7 dagen voor kuur 1 dag 1 (zie paragraaf 8.8.1)

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestart

(Verwachte) startdatum: 11-08-2020

Aantal proefpersonen: 50

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Registratie:	Geen registratie
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Mektovi
Generieke naam:	Binimetinib
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Navelbine
Generieke naam:	Vinorelbine
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Tyverb
Generieke naam:	Lapatinib
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-04-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-05-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-11-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-11-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	

Datum:	28-05-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-06-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-02-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-03-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-12-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-01-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-07-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-08-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-07-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	

Datum: 12-08-2024
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC NedMec

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	EUCTR2019-004987-23-NL
CCMO	NL72638.041.20