

Gerandomiseerd dubbelblind placebogecontroleerd fase III onderzoek naar de effecten van de combinatie van PDR001, dabrafenib en trametinib in vergelijking met de effecten van placebo, dabrafenib en trametinib bij niet eerder behandelde patiënten met een inoperabel of uitgezaaid melanoom met de BRAF V600 mutatie

Gepubliceerd: 20-12-2016 Laatste bijgewerkt: 12-04-2024

* Safety Run inVaststellen van geschikte dosering van PDR001 in combinatie met dabrafenib en trametinib , tbv het gerandomiseerde gedeelte* Biomarker cohorthet evalueren van veranderingen in immuun microomgeving en biomarker modulatie bij...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Diverse en niet plaatsgespecificeerde neoplasmata, benigne
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON54792

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CPDR001F2301

Aandoening

- Diverse en niet plaatsgespecificeerde neoplasmata, benigne

- Huidneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

Melanoom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Novartis

Overige ondersteuning: Novartis Pharma

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: dabrafenib, Melanoom, PDR001, trametinib

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

Safety Run deel

- indicentie van DLTs geassocieerd met PDR001 in combinatie met dabrafenib en trametinib, gedurende de eerste 8 weken tijdens de behandeling van elk doseringsschema

Biomarker deel

Beschrijvende statistiek van immuun microenvironment en biomarker modulatie waarden en veranderingen vanaf baseline, per visite.

gerandomiseerd gedeelte

PFS volgens RECIST 1.1, vastgesteld door de onderzoeker

Secundaire uitkomstmaten

Deel 1:

- veiligheid: incidentie en graad van AEs en SAEs, inclusief veranderingen in laboratorium waarden, ECOG, vitale functies, lever en cardiale parameters
- verdraagzaamheid: dosisaanpassingen, onderbrekingen en dosis intensiteit
- PFS, OS, ORR, DCR door de onderzoeker volgens RECIST 1.1 bepaald

Deel 2:

geen

Deel 3:

- ORR, DOR, DCR, door de onderzoeker volgens RECIST 1.1 bepaald
- veiligheid: incidentie en graad van AEs en SAEs, inclusief veranderingen in laboratorium waarden, ECOG, vitale functies, lever en cardiale parameters
- verdraagzaamheid: dosisaanpassingen, onderbrekingen en dosis intensiteit
- veranderingen van EORTC QLQ-C30, EQ-5D, and FACT-M melanoma subscale, gemeten vanaf baseline

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

PDR001 is een gehumaniseerd anti-PD-1 IgG4 antilichaam met een hoge affiniteit dat de verbinding van PD-L1 en PD-L2 met PD-1 blokkeert. PDR001 toont een functionele activiteit in vitro en ex vivo. De first in human studie loopt nog. Eind december 2015 waren in totaal 58 proefpersonen in de studie behandeld met doseringen van 1, 3 and 10 mg/kg elke 2 weken en 3 en 5 mg/kg elke 4 weken. Er zijn geen dose limiting toxicities waargenomen en het bijwerkingenprofiel lijkt gelijk te zijn aan dat van geregistreerde remmers van PD-1. PK gegevens ondersteunen een uniforme dosering van PDR001 van 400 mg elke 4 weken.

Middelen die de antitumor immuniteit stimuleren werken niet bij elke vorm van kanker. De respons houdt meestal niet aan en veel patiënten hebben weinig of geen voordeel van de behandeling. Remmers van de PD-1/PD-L1 interactie worden goed verdragen en zijn actief in een reeks van kankersoorten. Waarschijnlijk wordt dit soort middelen een bestanddeel van toekomstige combinatiebehandelingen die een beter responspercentage en langere duur van het effect moeten gaan leveren.

Doel van het onderzoek

*** Safety Run in**

Vaststellen van geschikte dosering van PDR001 in combinatie met dabrafenib en trametinib , tbv het gerandomiseerde gedeelte

*** Biomarker cohort**

het evalueren van veranderingen in immuun microomgeving en biomarker modulatie bij behandeling van PDR001 in combinatie met dabrafenib en trametinib

*** gerandomiseerd, gedeelte**

Het vergelijken van de ant-tumor activiteit van PDR001 in combinatie met dabrafenib en trametinib ten opzichte van placebo in combinatie met dabrafenib en trametinib, gemeten met PFS volgens bepaling door de onderzoekers op basis van RECIST 1.1.

Onderzoeksopzet

Deze studie is opgezet als een fase 3, multicentrum onderzoek, bestaand uit 3 delen:

- deel 1: safety run in
- deel 2: biomarker cohort
- deel 3: dubbel blind, gerandomiseerd, placebo gecontroleerd deel

Nederlandse centra nemen geen deel aan Deel 1

Onderzoeksproduct en/of interventie

Alle deelnemers worden behandeld met Dabrafenib, oraal, 150mg BID Trametinib, oraal, 2 mg QD Biomarker gedeelte Combinatie met dabrafenib en trametinib en PDR001 infuus 400 mg. Afhankelijk van de aangeraden dosering uit het safety gedeelte, wordt voorzien dat dit infuus eens per 4 weken, of eens per 8 weken zal zijn gerandomiseerd gedeelte. • Arm 1: PDR001 infuus in combinatie met trametinib en dabrafenib • Arm 2: placebo in combinatie met dabrafenib en trametinib

Inschatting van belasting en risico

Risico: Bijwerkingen van behandeling: dabrafenib en trametinib, met placebo of PDR001

Belasting: Kuren van 4 weken. Kuur 1,2,3 : 2 bezoeken, vanaf kuur 4 1 bezoek. infuus met PDR001, gedurende 30 minuten

Lichamelijk onderzoek: 1 keer per kuur.

bloedonderzoek : minimaal 1 keer per kuur, vaker tijdens PK dagen (max 3)

ECG: elke kuur tm kuur 3. tijdens kuur 1 2 maal ECG12Lead, 1 ECG12lead tijdens kuur 2 en 3, daarna elke 3e kuur

MUGA: tijdens screening, kuur 1 en elke 12 weken daarna

0-3 tumor biopsies: afhankelijk van het studiedeel. Optionele biopsies zijn mogelijk.

CT/MRI: tijdens screening, kuur 4, elke 8 weken daarna tijdens de eerst e6 maanden. Daarna elke 12 weken.

Huid fotos in het geval van huisleasies

Questionnaires EORTC QLQ-C30, EQ-5D-5L, FACT-M : screening, kuur 3, elke 8 weken daarna tijdens het eerste jaar.,Daarna elke 3 maanden

oogonderzoeken: tijdens screening en Kuur 2 Dag1

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)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Deel 1: Safety run-in

- Histologisch bevestigd, inoperabel of gemetastaseerd melanoom met BRAF V600 mutatie
- Aspartaat transaminase (AST) < 2.5× ULN en Alanine transaminase (ALT) < 2.5× ULN
- ECOG performance score ≤ 1

Deel 2: Biomarker cohort

- Histologisch bevestigd, inoperabel of gemetastaseerd melanoom met BRAF V600 mutatie
- Tenminste twee cutane of subcutane of klier laesies voor tumor biopsy
- ECOG performance score ≤ 2

Deel 3: Dubbel-blind, gerandomiseerd, placebo gecontroleerd

- Histologisch bevestigd, inoperabel of gemetastaseerd melanoom met BRAF V600 mutatie
- ECOG performance score ≤ 2

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen

(Exclusiecriteria)

Deel 1: Safety run-in

- Deelnemers met uveaal of mucosaal melanoom
- Geschiedenis met CNS metastasen
- Patiënten die eerder een systemische antikanker behandeling hebben gehad tbv gemetastaseerd melanoom
- Voorafgaande locoregionale behandeling voor inoperabele of gemetastaseerd melanoom in de afgelopen 6 maanden
- Patiënten die binnen 6 maanden behandeld zijn met adjuvante of neoadjuvant therapie voor melanoom
- Radiotherapie tijdens de 4 weken voorafgaand aan de start van de studiebehandeling
- Actieve, bekende, vermoedelijke of gedocumenteerde geschiedenis van auto-immuunziekten, Deel 2 en 3: biomarker cohort en dubbel-blind, gerandomiseerd, placebo gecontroleerd
- Deelnemers met uveaal of mucosaal melanoom
- Klinisch actieve cerebrale melanoom metastase
- Patiënten die eerder een systemische antikanker behandeling hebben gehad tbv gemetastaseerd melanoom
- Voorafgaande locoregionale behandeling voor inoperabele of gemetastaseerd melanoom in de afgelopen 6 maanden
- Patiënten die binnen 6 maanden behandeld zijn met adjuvante of neoadjuvant therapie voor melanoom
- Radiotherapie tijdens de 4 weken voorafgaand aan de start van de studiebehandeling
- Actieve, bekende, vermoedelijke of gedocumenteerde geschiedenis van auto-immuunziekten

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland
Status: Werving gestopt
(Verwachte) startdatum: 13-12-2017
Aantal proefpersonen: 8
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Mekinist
Generieke naam: trametinib
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: PDR001
Generieke naam: PDR001
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Tafinlar
Generieke naam: dabrafenib
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 20-12-2016
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO
Datum: 26-04-2017
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO
Datum: 09-05-2017
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Brabant (Tilburg)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-05-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-07-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-07-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-10-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-10-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-10-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-11-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-01-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-02-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	22-03-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-03-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-05-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-06-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-07-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-07-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-07-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-08-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-12-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	09-01-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-01-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-04-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-04-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-05-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-09-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-10-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-12-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-06-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	28-07-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-09-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-09-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-04-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-04-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-10-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-10-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-03-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-03-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	04-04-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-09-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-09-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-01-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-01-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-01-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-02-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-04-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-05-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	29-09-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-11-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)

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	EUCTR2016-002794-35-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02967692
CCMO	NL59819.028.16