

Een open label, enkel armig, fase II multicentrisch onderzoek om de effectiviteit van vemurafenib bij patiënten met uitgezaaide melanoom en hersenmetastases te evalueren

Gepubliceerd: 09-08-2011 Laatste bijgewerkt: 29-04-2024

Het primaire onderzoeksdoel is: Het evalueren van de werkzaamheid van vemurafenib behulp van Best Overall Responspercentage (BORR), zoals beoordeeld door een onafhankelijke Review Committee (IRC) met behulp van Response Beoordelingscriteriën in solide...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON37956

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

MO25743

Aandoening

- Metastasen

Synoniemen aandoening

kwaadaardige huidkanker, uitgezaaid melanoom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Roche Nederland B.V.

Overige ondersteuning: Roche

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: BRAF, hersenmetastases, melanoom, vemurafenib

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het evalueren van de werkzaamheid van vemurafenib behulp van Best Overall

Responspercentage (BORR), zoals beoordeeld door een onafhankelijke

Review Committee (IRC) met behulp van Response Beoordelingscriteria

in solide tumoren, versie 1.1 (RECIST, v1.1) in de hersenen van

gemetastaseerd melanoom patiënten met niet eerder behandeld hersenen

metastasen.

Secundaire uitkomstmaten

Het evalueren van de werkzaamheid van vemurafenib met BORR in de

hersenen van patiënten met eerder behandeld of onbehandelde hersenmetastasen

beoordeeld door een IRC met behulp van RECIST v1.1 criteria

- Het evalueren van de werkzaamheid van vemurafenib met BORR in de

hersenen van patiënten met eerder behandelde hersenmetastasen als

beoordeeld door een IRC met behulp van RECIST v1.1 criteria

- Om de veiligheid en verdraagbaarheid van vemurafenib te evalueren in

patiënten met een melanoom gemetastaseerd naar de hersenen, zoals beoordeeld

door het National Cancer Institute gemeenschappelijke terminologie

Criteria voor bijwerkingen, Versie 4.0 (NCI CTCAE, v4.0)

- Om BORR te evalueren buiten de hersenen zoals beoordeeld door een IRC, de duur van de respons (DOR) in en buiten de hersenen, progressie-vrije overleving (PFS), tijd tot ontwikkeling van nieuwe hersenmetastasen bij patiënten die responderen, en de totale overleving (OS) bij patiënten met melanoom gemetastaseerd naar de hersenen
- Om de effectiviteit van het gebruik van vemurafenib met BORR te evalueren in de hersenen en buiten de hersenen van patiënten met niet eerder behandelde en / of eerder behandelde hersenmetastasen als beoordeeld door de onderzoeker.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Patiënten met gemetastaseerd melanoom in de hersenen hebben weinig bevredigende behandeling opties. Huidige eerste-lijsbehandelingen hebben slechts lage respons percentages opgeleverd en er is geen bewijs van het effect op de overleving. Daarnaast veroorzaken hersenmetastates vaak ernstige pijn en progressieve neurologische verslechtering. Er is hierdoor een grote klinische vraag naar mogelijke behandelingen voor gemetastaseerd melanoom in de hersenen. Het is gebleken dat een mutatie (V600E) in het BRAF gen een belangrijke rol speelt in een groot deel van de patiënten met een melanoom. Vemurafenib is een selectieve remmer van het oncogene BRAF-kinase.

Resultaten uit fase I, II en III studies hebben aangetoond dat vemurafenib een goede respons induceert bij patiënten met een gemetastaseerd melanoom die de V600E BRAF mutatie dragen. Deze gegevens duiden erop dat vemurafenib een effectieve behandelingsoptie zou kunnen zijn bij patiënten met gemetastaseerd

melanoom naar de hersenen.

Doel van het onderzoek

Het primaire onderzoeksdoel is:

Het evalueren van de werkzaamheid van vemurafenib behulp van Best Overall Responspercentage (BORR), zoals beoordeeld door een onafhankelijke Review Committee (IRC) met behulp van Response Beoordelingscriteria in solide tumoren, versie 1.1 (RECIST, v1.1) in de hersenen van gemetastaseerd melanoom patiënten met niet eerder behandeld hersenen metastasen.

Onderzoeksopzet

Dit is een open-label, single-arm, fase II, multicenter studie bij volwassen patiënten met een histologisch bevestigde gemetastaseerd melanoom met de BRAF V600 mutatie (zoals vastgesteld door de Cobas ® 4800 BRAF V600 mutatie test) en met hersenen metastasen.

De studie bevat twee cohorten die gelijktijdig zullen beginnen:

- Cohort 1: Patiënten die niet eerder behandeld zijn voor hersenmetastasen, dat wil zeggen; hebben nog nooit SRT van de hersenen, WBRT, chirurgie, of een andere behandeling voor hun hersenmetastasen gehad. Voorafgaande systemische therapie voor gemetastaseerde melanoom is toegestaan.

- Cohort 2: Patiënten die eerder behandeld zijn met SRT van de hersenen, WBRT, of chirurgie voor hun hersenmetastasen en progressief zijn geworden na deze behandeling.

Patiënten behandeld met SRT, of chirurgie moeten een nieuwe RECIST-waardeerbare hersenlesie ontwikkeld hebben na deze therapie.

Patiënten met of zonder symptomen te wijten aan hun hersenen uitzaaiingen zijn toegestaan in zowel cohorten.

Patiënten die steroïden gebruiken voor het starten van vemurafenib behandeling moeten een stabiele of afnemende dosis van steroïden gebruiken voor ten minste een week (7 dagen). Anti-epileptica zijn toegestaan.

Het onderzoek zal bestaan uit een een screeningsvisite, een behandeling fase (elke 28 dagen), en een einde van de studie / follow-up visite.

Screening

Alle patiënten moeten schriftelijk informed consent geven voordat studie specifieke evaluaties of procedures worden uitgevoerd. Patiënten zullen worden beoordeeld op hun geschiktheid voor deelname aan deze studie. Tumorweefsel zal dienen te worden opgestuurd voor BRAF mutatie screening van alle patiënten tijdens de screening periode. In de Meeste gevallen zal dit tumor weefsel reeds

beschikbaar zijn en zal geen nieuw biopt afgenomen hoeven worden.

Behandeling Fase

Geschikte patiënten zullen elke 28 dagen naar het ziekenhuis komen om de veiligheid van de patient in de gaten te houden. Twee maal daags zal de patient oraal vemurafenib (960 mg) dienen in te nemen tot de ontwikkeling van progressieve ziekte binnen of buiten de hersenen, onaanvaardbare toxiciteit, intrekken van Informed consent of overlijden.

Einde van de studie en follow-up fase

Patiënten die stoppen met de studie zal worden gevraagd nog een bezoek aan het ziekenhuis te brengen. Evaluaties die zullen worden uitgevoerd tijdens het follow-up bezoek zijn: monitoring van bijwerkingen en follow-up voor SCC (huid onderzoek door een dermatoloog, hoofd en nek onderzoek, en CT-thorax).

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten nemen oraal 2x daags 4 tabletten vemurafenib

Inschatting van belasting en risico

De volgende verrichtingen worden gedaan welke niet standaard zorg zijn: ECG, uitgebreid dermatologisch onderzoek.

Ook wordt volgens standaardzorg bloed afgenomen, CT/MRI scans gemaakt, lichamelijk onderzoek gedaan.

Wanneer een biopt nog niet voor deelname aan de studie is afgenomen volgens standaardzorg zal dit worden afgenomen voor BRAF mutatie analyse.

Er werden meer dan 500 volwassen patiënten met BRAF V600-mutatiepositief gemetastaseerd melanoom behandeld in een groot fase III-onderzoek en in een fase II-onderzoek. De meest voorkomende bijwerkingen die optraden bij ten minste 10% van de patiënten (zeer vaak), 1-10% van de patiënten (vaak), 0,1-1% van de patiënten (soms) zijn:

Zeer vaak

($\geq 1/10$)

Plaveiselcelcarcinoom van de huid, seborroïsche keratose, huidpapilloom

Verminderde eetlust

Hoofdpijn, dysgeusie (verandering in de smaakwaarneming)

Hoesten

Diarree, braken, misselijkheid, obstipatie (verstopping)

Actinische keratose (schilferige huid), maculopapulaire huiduitslag, papulaire

huiduitslag, fotosensitiviteitsreactie (gevoeligheid voor licht), pruritus

(jeuk), hyperkeratose, erytheem, alopecia (haaruitval), droge huid,

zonverbranding

Artralgie (gewrichtspijn), myalgie (spierpijn), pijn in de ledematen, pijn van

het skeletspierstelsel, pijn in de rug
Vermoeidheid, pyrexie (koorts), perifeer oedeem (zwellings van weefsels in de onderste ledematen), asthenie (gebrek aan lichamelijke kracht en vitaliteit)
Verhoogde GGT-waarde (verhoging van een levertest)

Vaak

($\geq 1/100$ - $< 1/10$)

Folliculitis (ontsteking van haarzakjes)

Basaalcelcarcinoom (een vorm van huidkanker)

Verlamming van de 7e zenuw (verlamming van de gezichtszenen)

Uveïtis (ontsteking van het oog)

Erythema nodosum, keratosis pilaris, palmoplantaire-erythrodysesthesie-syndroom (hand-voetsyndroom, roodheid, vervellende huid of blaarvorming op de handen en voeten)

Artritis (ontsteking van de gewrichten)

Verhoogde waarden van ALT, alkalische fosfatase, bilirubine (verhoging van levertesten), gewichtsafname

Soms

($\geq 1/1000$ - $< 1/100$)

Perifere neuropathie (probleem met de zenuwen dat kan zorgen voor pijn, verlies van gevoelswaarneming en/of spierzwakte)

Oclusie van een netvliesader (blokkering van de bloedtoevoer naar een deel van het oog)

Vasculitis (ontsteking van bloedvaten)

Stevens-johnson-syndroom en toxische epidermale necrolyse (allergische reactie)

Verhoogde AST-waarde (verhoging van een levertest)

In klinische onderzoeken zijn nieuwe primaire kwaadaardige melanomen gemeld. Bij patiënten behandeld met RO5185426 zijn vermoedens van tweede primaire melanomen (mogelijk bijkomend kankergezwell) gemeld. De gevallen werden behandeld door uitsnijding en de behandeling van de patiënten werd zonder dosis aanpassing voortgezet.

Twee patiënten die meer dan 300 dagen werden behandeld met vemurafenib terwijl ze aan een ander klinisch onderzoek deelnamen, kregen plaveiselcelcarcinoom in het hoofd-halsgebied (een kwaadaardige vorm van hoofd-halskanker). Daarom zullen er ook regelmatig onderzoeken van uw hoofd en hals en CT-scans van uw borstkas bij u worden uitgevoerd.

Twee patiënten die meer dan 2 jaar werden behandeld met vemurafenib kregen darmpoliepen (vlezige goedaardige tumorgezwellen die voorkomen op het slijmvlies van het maag-darmkanaal).

De studiemedicatie kan verder ook leiden tot een wijziging van de hartactiviteit (verlenging van het QTc-interval). Dit is een verlenging van de hartcyclus en kan worden herkend in het elektrocardiogram (ECG). Het is niet duidelijk of een dergelijke verlenging ernstige bijwerkingen kan veroorzaken wat betreft de activiteit van het hart, bijv. onregelmatige hartslag

(dysarrhythmia). Deze bijwerking kan versterkt worden als u ook andere medicijnen gebruikt die ook een invloed hebben op het QTc-interval. Daarom zal uw hartactiviteit nauwlettend gevolgd worden tijdens de studie. U dient bij uw onderzoeksarts te melden welke medicijnen u nog meer gebruikt naast de studiemedicatie, zodat uw onderzoeksarts kan ingrijpen om de mogelijke interacties tussen geneesmiddelen te voorkomen.

Tevens is er kans op onbekende bijwerkingen

Risico*s van bloedafname

Tijdens dit onderzoek zal een kleine hoeveelheid bloed worden afgenomen uit een ader. Met dit bloed worden tests uitgevoerd zodat uw artsen uw gezondheid kunnen controleren. Bloedafname kan pijn veroorzaken op de plaats waar de naald wordt ingebracht en er is een klein risico van blauwe plekken en/of infectie op de plaats waar de naald wordt ingebracht. Sommige mensen krijgen last van duizeligheid, maagklachten of flauwvallen wanneer hun bloed wordt afgenomen.

Biopsie

Tot de risico*s behoren pijn, ongemak, gevoeligheid, roodheid, zwelling, bloeding, blauwe plekken en/of vochtafvoer op de biopsieplaats, afwijkende wondgenezing, koorts, infectie of allergische reactie op de medicatie die is gebruikt om de huid boven de biopsieplaats te verdoven.

ECG

Er kan lichte irritatie, roodheid en jeuk ontstaan op de plaats op uw huid waar de elektroden zijn geplaatst.

De effecten van vemurafenib op het ongeboren kind zijn onbekend en kunnen mogelijk een schadelijk effect hebben. Het is daarom noodzakelijk dat de proefpersonen goede voorbehoedsmiddelen gebruiken.

Contactpersonen

Publiek

Roche Nederland B.V.

Beneluxlaan 2a
Woerden 3446 GR
NL

Wetenschappelijk

Roche Nederland B.V.

Beneluxlaan 2a
Woerden 3446 GR
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)

- Volwassen patiënten, ≥ 18 jaar;
- gemetastaseerd melanoom (stage IV, American Joint Committee on Cancer) met BRAF V600 mutatie (Cobas 4800 BRAF V600 mutatie Test);
- Meetbare hersenmetastasen, behandeld of onbehandeld;
- Patiënten kunnen al dan niet eerder behandeld zijn met systemische therapie voor uitgezaaide melanomen en ofwel a) hebben geen voorafgaande behandeling ontvangen voor hersenmetastasen of b) hebben behandeling ontvangen voor hersenmetastasen en zijn progressief;
- Patiënten kunnen wel of geen symptomen hebben in verband met hun hersenmetastasen;
- Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status 0-1;
- Patiënten moeten hersteld zijn van bijwerkingen van hun meest recente systemische of lokale behandeling voor gemetastaseerd melanoom

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Verhoging van de corticosteroïden dosis gedurende de 7 dagen voorafgaand aan de eerste dosis van het studiegeneesmiddel;

- betrokkenheid van het leptomeningeaal bij patiënten die niet eerder gehandeld zijn voor hersenmetastases (cohort 1).

Betrokkenheid van het

leptomeningeaal is alleen toegestaan bij patiënten die eerder behandeld zijn voor hersenmetastases (cohort 2).

- Eerdere maligniteit waarvoor actieve behandeling in de afgelopen 2 jaar, behalve voor behandeld en gecontroleerd basale of plaveiselcelcarcinoom van de huid, of carcinoma in situ van de baarmoederhals;
- Gelijktijdige toediening van anti-kanker therapieën anders dan die toegediend in de studie;
- Behandeling met cytotoxische, experimenteel geneesmiddel of gerichte therapie ≤ 4 weken vóór de eerste dosis van studiemedicatie. Bestralingstherapie ≤ 1 weken vóór de eerste dosis onderzoeksmedicatie en stereotactische radiotherapie ≤ 1 dag voor eerste dosis onderzoeksmedicatie. ;
- Voorafgaande behandeling met BRAF of MEK-remmers;
- Klinisch significante cardiovasculaire aandoening of een evenement binnen de 6 maanden voorafgaand aan de eerste dosis onderzoeksmedicatie;
- Geschiedenis of de aanwezigheid van klinisch significante hartritmestoornissen;
- gecorrigeerde QT-interval ≥ 450 ms of een voorgeschiedenis van aangeboren lange QT-syndroom;
- Zwangere of borstvoedinggevende vrouwen

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	06-12-2011
Aantal proefpersonen:	14
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	nvt
Generieke naam:	Vemurafenib

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 09-08-2011

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 17-10-2011

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 17-11-2011

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 13-02-2012

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 07-03-2012

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 17-04-2012

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 12-06-2012

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 25-07-2012

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 22-11-2012

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-01-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-02-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-03-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-08-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-11-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-12-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-03-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-03-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-06-2014

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-10-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-03-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-05-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-06-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

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	EUCTR2011-000954-46-NL
CCMO	NL37057.042.11