

Neoadjuvante behandeling van dabrafenib gecombineerd met trametinib om volledige chirurgische resectie mogelijk te maken bij patiënten met BRAF gemuteerd, voorafgaand niet-resectabel stadium III of IV melanoom

Gepubliceerd: 24-09-2013 Laatst bijgewerkt: 22-04-2024

Primaire doelstellingen: Om met behulp van neoadjuvante therapie met dabrafenib + trametinib melanoomtumormassa's te verkleinen, om R0-resectie mogelijk te maken. Secundaire doelstellingen: Bepalen van de ziektevrije overleving, tijd tot de...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON38944

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Neoadjuvante MAPK remming in stadium III-IV melanoom, REDUCTOR

Aandoening

- Huidneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

huidkanker, kwaadaardig melanoom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Nederlands Kanker Instituut

Overige ondersteuning: GlaxoSmithKline

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Dabrafenib, Melanoom, Neoadjuvant, Trametinib

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt van deze studie is het percentage patiënten bij wie een R0-resectie kan worden uitgevoerd. Dit wordt bepaald door de patholoog die het resectiemateriaal beoordeeld (geen positieve marge, R0-resectie) en negatieve CT-scans. Patiënten die een CR ontwikkelen door de systemische behandeling worden uiteraard meegenomen in de analyse. Het doel van de studie is om R0-resectie mogelijk te maken.

Secundaire uitkomstmaten

Het secundaire eindpunt progressievrije overleving zal elke 3 maanden worden geëvalueerd met lichamelijk onderzoek en CT-scan gedurende 2 jaar, daarna om de 6 maanden gedurende nog 2 jaar, en een keer in jaar 5. Daarna met lichamelijk onderzoek alleen. Dit zal alleen zo zijn bij patiënten die radicale chirurgie ondergaan hebben. Voor patiënten die geen operatie hebben ondergaan, zal PFS worden beoordeeld.

De tijd tot de volgende behandeling wordt gedefinieerd als het moment dat de studiebehandeling begint tot het begin van elke volgende behandeling (chirurgie, RT of systemische behandeling) van nieuwe laesies. Dit wordt bepaald bij alle patiënten, maar patiënten worden wel gestratificeerd tussen

wel of niet geopereerd. Totale overleving wordt bepaald met behulp van Kaplan-Meier methode, voor de totale groep patiënten, maar ook gestratificeerd voor patiënten die wel of juist geen operatie ondergaan hebben.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Voor patiënten met macroscopisch regionaal gemetastaseerd melanoom wordt volledige chirurgische resectie beschouwd als de standaardbehandeling, in sommige gevallen gevolgd door locoregionale radiotherapie om lokale controle te behouden. Echter, ongeveer 5% van deze patiënten hebben een of enkele locoregionale tumoren die zo groot zijn dat de tumor niet-resectabel wordt beschouwd. Door deze tumor kleiner te maken met behulp van neoadjuvante therapie, kan volledige chirurgische resectie bij deze patiënten mogelijk worden gemaakt.

Klinische studies met patiënten met BRAF V600-gemuteerde stadium IV ziekte hebben een indrukwekkende objectieve respons laten zien van ongeveer 50%, na behandeling met selectieve remmers van gemuteerde BRAF. Nog eens 30% van de patiënten kunnen baat hebben bij minder dan 30% afname van de totale grootte van de tumor. BRAF-remmers werken zeer snel na de start van de behandeling en metabole responsen zijn al aangetoond op PET-scans vanaf 2 weken na het starten van de behandeling. In de overgrote meerderheid van de patiënten werd al na 6 weken na starten van de behandeling een respons geregistreerd met CT-scan. De combinatie van BRAF- en MEK-remming kan de werkzaamheid verbeteren. Voorlopige resultaten van een fase II-studie waarin dabrafenib en MEK inhibitor trametinib gecombineerd zijn laten een verbeterde werkzaamheid (hogere respons, waaronder meer patiënten een complete remissie), en minder toxiciteit zien vergeleken met ieder geneesmiddel op zich. Daarom is het gebruik van dabrafenib (GSK2118436) en trametinib (GSK1120212) een uitstekende combinatie om te worden gebruikt als een pre-operatieve modaliteit in het primair niet-resectabel stadium III / IV melanoom. Vanwege de vroege respons-inductie, verwachten we dat het in een periode van 8 weken, duidelijk zal zijn of de tumor genoeg is geslonken, om een operatie met curatieve intentie mogelijk te maken. Daarom is het primaire doel van deze studie om R0-resectie mogelijk te maken. Onze hypothese is dat de haalbaarheid van deze behandeling in een klein tweestaps fase II-onderzoek (n=25 ptn) kan worden getest.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstellingen: Om met behulp van neoadjuvante therapie met dabrafenib + trametinib melanoomtumormassa's te verkleinen, om R0-resectie mogelijk te

maken.

Secundaire doelstellingen: Bepalen van de ziektevrije overleving, tijd tot de volgende behandeling, en de totale overleving.

Onderzoeksopzet

De studie is ontworpen als een tweestaps fase II studie waarin in totaal 25 patiënten worden behandeld, als de respons van de eerste 14 patiënten voldoende is.

Patiënten met primair niet-resectabel stadium III of IV ziekte komen in aanmerking voor deze studie. Criteria om deze patiënten te beoordelen zijn niet gestandaardiseerd, dus worden patiënten geselecteerd aan de hand van een gedocumenteerd multi-chirurgisch besluit (MSD).

Als een patient eenmaal in aanmerking komt volgens het MSD, het ICF is ondertekend, en de patiënt voldoet aan de in-exclusiecriteria, dan ondergaat de patient een biopsie en bloedafname voor verder translationeel onderzoek. Een PET-CT-scan wordt uitgevoerd en de patiënt zal beginnen met dabrafenib (dosis 150 mg tweemaal daags) + trametinib (dosis van 2 mg eenmaal daags). Op t=2 wkn en t=8 wkn wordt nogmaals een biopsie en een PET-CT-scan uitgevoerd. Op t-8 weken zal de patient een chirurgische resectie ondergaan indien de tumor voldoende afgenomen is. Als resectie niet mogelijk is dan zal de behandeling met dabrafenib/trametinib voortgezet worden tot progressie van de ziekte.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten zullen voorafgaand aan inclusie een PET-CT-scan en een MRI-scan ondergaan als nulmeting. Een biopt wordt genomen vóór aanvang van de behandeling. Patiënten worden behandeld met dabrafenib (GSK2118436), 150 mg BID en trametinib (GSK1120212), 2 mg QD gedurende 8 weken. Op tijdstip 2 weken zal een PET-CT-scan worden gemaakt en een 2e biopt zal worden afgenomen. Na 4 weken zullen de patiënten worden onderzocht door een chirurg. Op tijdstip 8 weken zullen de patiënten nog een PET-CT-scan ondergaan, en indien nodig een MRI-scan, om de respons te meten. Als de tumorgrootte voldoende is afgenomen en er geen nieuwe laesie is gevonden, zal de operatie worden gepland binnen 2-3 weken. Als de tumor nog niet voldoende is afgenomen, zal de patiënt de behandeling met dabrafenib + trametinib tot ziekteprogressie voortzetten. Bij deze patiënten zal op tijdstip 8 weken een 3e biopt worden genomen.

Inschatting van belasting en risico

De prognose voor patiënten met niet-resectabel stadium III melanoom is vergelijkbaar met die van patiënten met stadium IV ziekte. De mediane totale overleving (OS) voor de totale groep is waarschijnlijk nog steeds minder dan een jaar. Sinds kort is gebleken dat bij patiënten met een BRAF V600 gemuteerd melanoom (ongeveer 50% van de patiënten), de mediane OS meer dan een jaar is (13,4 maanden voor met vemurafenib behandelde patiënten in de BRIM3 studie). Op

basis van een kleine fase I/II studie onder BRAF-gemuteerde melanoompatiënten die werden behandeld met de combinatie van dabrafenib en trametinib met een PFS van 9,4 maanden, kan worden verwacht dat de mediane OS verder wordt verbeterd. Bij patiënten met niet-resectabel stadium III ziekte of beperkte stadium IV ziekte kan een krachtige behandelcombinatie, die de ziekte van niet-resectabel een resectabele ziekte maakt, leiden tot verdere verbetering van de totale overleving. Deze patiëntenpopulatie is echter klein, waarschijnlijk niet meer dan 5% van de totale patiëntenpopulatie met stadium III of beperkte stadium IV melanoom.

Vergeleken met enkele medicamenteuze behandelingen is de toxiciteit van deze geneesmiddelencombinatie vrij mild, met koorts als een van de frequentst gemelde bijwerking. Koorts is echter goed te behandelen (gebaseerd op eerdere studies). Bovendien zouden deze patiënten buiten deze studie ook in aanmerking komen voor een studie met een BRAF inhibitor al of niet gecombineerd met een MEK-remmer, zodat ze toch zullen worden blootgesteld aan een of twee geneesmiddelen. De extra belasting voor de patiënten zijn de biopsieën en extra bloedmonsters die worden genomen vóór en na 2 weken, en voor sommige patiënten na 8 weken na aanvang van de behandeling, en PET-scans die tijdens deze studie worden gedaan. Wij achten deze interventies aanvaardbaar, vooral in relatie tot de ernst van deze ziekte.

Contactpersonen

Publiek

Nederlands Kanker Instituut

Plesmanlaan 121
Amsterdam 1066CX
NL

Wetenschappelijk

Nederlands Kanker Instituut

Plesmanlaan 121
Amsterdam 1066CX
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)

1. De patient heeft informed consent ondertekend.
2. De patient heeft niet-resectabel stadium III melanoom (gedocumenteerd en gebaseerd op MSD) of stadium IV melanoom met ≤ 3 resectabele uitzaaiingen/orgaan.
3. De patient heeft een pathologisch bevestigd BRAF-mutatie-positieve (V600E / K) melanoom zoals bepaald door lokale testen met een BRAF mutatiekit.
4. Patient is niet eerder behandeld voor niet-resectabel melanoom.
5. Patienten voor wie de beoogde operatie wordt beschouwd als een kans op genezing of aanzienlijke palliatie.
6. De patient heeft door CT/MRI of PET aangetoonde ziekte met ≤ 3 metastasen/orgaan.
7. Leeftijd ≥ 18 jaar oud.
8. Patient is in staat om te slikken en orale medicatie in te nemen.
9. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd en mannen met reproductief vermogen moeten bereid zijn om acceptabele methoden van anticonceptie te gebruiken tijdens de studie.
10. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten een negatieve zwangerschapstest hebben binnen 14 dagen voorafgaand aan de eerste dosis van de studiebehandeling.
11. De patient heeft een Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status van 0-1.
12. De patient moet een adequate orgaanfunctie hebben zoals gedefinieerd in het protocol. Behandeling met transfusie of groeifactoren om aan de criteria te voldoen, wordt niet toegestaan**.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Patiënten met bekende oculaire of primaire mucosale melanoom.
2. Patiënten die een anti-kanker of andere drugs in studieverband gebruikt hebben binnen 28 dagen of 5 halfwaardetijden (afhankelijk van welke langer is) voorafgaand aan de eerste dosis dabrafenib + trametinib.
3. Patiënten die momenteel een (volgens protocol) verboden medicatie gebruiken of bij wie

wordt verwacht dat zij een van deze medicijnen tijdens de behandeling met dabrafenib en trametinib nodig hebben.

4. Patiënten die een grote operatie, radiotherapie of immunotherapie gehad hebben in de laatste 4 weken.
5. Patiënten met gastro-intestinale ziekte of andere aandoening die de absorptie van geneesmiddelen aanzienlijk kan verhinderen.
6. Patiënten die een glucose-6-fosfaatdehydrogenase (G6PD) deficientie hebben (gehad).
7. Patiënten die andere maligniteiten hebben (gehad), en die 5 jaar ziektevrij zijn geweest, of patiënten met een voorgeschiedenis van een compleet verwijderd niet-kwaadaardig huidkanker of in situ carcinoom.
8. Patiënten met een geschiedenis van alcohol- of drugsmisbruik binnen 6 maanden voorafgaand aan de screening.
9. Patiënten met psychologische, familiale, sociologische of geografische omstandigheden die de naleving van het protocol kunnen verhinderen, of patiënten met een onwil of onvermogen om de in het protocol omschreven procedures te volgen.
10. Patiënten met cardiale afwijkingen, zoals gedefinieerd in het protocol.
11. Zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven.
12. Patiënten die metastasen hebben in het centrale zenuwstelsel.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	15-08-2014
Aantal proefpersonen:	25
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
--------	--------------

Merknaam:	Mekinist
Generieke naam:	trametinib
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Tafinlar
Generieke naam:	dabrafenib

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-09-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-12-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

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	EUCTR2013-002616-28-NL
CCMO	NL45261.031.13