

BRIM 3: een gerandomiseerde, open-label-, gecontroleerde, multicentrische fase III-studie bij tevoren onbehandelde patiënten met niet-resectabel stadium IIIC- of stadium IV-melanoom met V600E BRAF-mutatie, die Vemurafenib (RO5185426) of dacarbazine krijgen.

Gepubliceerd: 13-11-2009 Laatste bijgewerkt: 04-05-2024

Primair: Het evalueren van de werkzaamheid van RO5185426 als monotherapie in vergelijking met dacarbazine met betrekking tot de progressievrije overleving (*progression-free survival*, PFS), en de totale overleving (*overall survival*, OS) bij...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON39219

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

BRIM 3

Aandoening

- Huidneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

(uitgezaaide) huidkanker, kwaadaardige moedervlekken

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Hoffmann-La Roche

Overige ondersteuning: farmaceutische industrie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Melanoom, Niet-resectabel stadium, Onbehandelde patiënten

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De co-primaire effectiviteitseindpunten zijn progressievrije overleving

(*progression-free survival*, PFS) en totale overleving (*overall survival*, OS)

PFS en OS zijn gedefiniëerd volgens RECIST 1.1 criteria (voor definities zie protocol pag. 70 en 71).

Secundaire uitkomstmaten

Secundair:

- * De werkzaamheid van RO5185426 in vergelijking met dacarbazine nader beoordelen aan de hand van het beste totale responspercentage (*best overall response rate*, BORR), de tijd tot de respons, de duur van de respons en de tijd tot therapiefalen.
- * Het evalueren van het verdraagbaarheids- en veiligheidsprofiel van RO5185426 met behulp van de NCI CTCAE (versie 4.0).
- * Het nader karakteriseren van het farmacokinetische (PK) profiel van RO5185426.
- * Een bijdrage leveren aan de Roche Companion Diagnostic (CoDx) cobas® 4800

BRAF V600E-test voor de detectie van BRAF-mutaties in DNA dat uit met formaline

gefixeerde, in paraffine ingebedde tumormonsters is geëxtraheerd.

Definities volgens RECIST criteria 1.1 (zie protocol pag. 71 en verder).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Er zijn slechts een beperkt aantal behandelingen voor uitgezaaide melanomen beschikbaar. En het respons op deze behandelingen zijn matig. In de EU is dacarbazine het enige goedgekeurde middel met 10% tot 20% respons waarvan erg gelimiteerde langdurige respons.

RO5185426 heeft in vroege fase studies positief resultaat geboekt bij melanoma patiënten. Waardoor de verwachting bestaat dat RO5185426 kan leiden tot een verbetering van de PFS (progression-free survival) of de OS (overall survival) in deze patiënten populatie.

Doel van het onderzoek

Primair:

Het evalueren van de werkzaamheid van RO5185426 als monotherapie in vergelijking met dacarbazine met betrekking tot de progressievrije overleving (*progression-free survival*, PFS), en de totale overleving (*overall survival*, OS) bij tevoren onbehandelde patiënten met gevorderd melanoom dat de BRAF V600E-mutatie bezit.

Onderzoeksopzet

Een gerandomiseerde, open-label-, gecontroleerde, met actieve behandeling gecontroleerde fase III-studie waarin de werkzaamheid en veiligheid van vemurafenib (RO5185426) versus dacarbazine worden geëvalueerd bij tevoren niet behandelde patiënten met histologisch bevestigd, gemetastaseerd melanoom (niet-resectabel stadium IIIC of stadium IV) dat de BRAF V600E-mutatie bezit.

Data van deze studie wordt gevolgd door een Data Safety Monitoring Board (DSMB). Op advies van deze DSMO kunnen patiënten in Arm B (controle groep), die dacarbazine krijgen, omgezet worden naar Arm A (experimenteel) om RO5185426 te krijgen.

De patiënten worden gerandomiseerd naar ofwel:

* de experimentele arm A: oraal RO5185426, tweemaal daags (b.i.d.) toegediend

in een dosis van 960 mg,

* de controlearm B: dacarbazine, intraveneus toegediend in een dosis van 1000 mg/m² op dag 1 van elke 3 weken (3-weekse cyclus).

De randomisatie naar de behandelingsgroepen vindt plaats in een verhouding van 1:1 voor de RO5185426- en de dacarbazinearm.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Regime onderzoeksmiddel: De patiënten krijgen 960 mg RO5185426 b.i.d. oraal. Regime vergelijkingsmiddel: Dacarbazine 1000 mg/m² intraveneus toegediend gedurende maximaal 60 minuten op dag 1 van elke 3 weken.

Inschatting van belasting en risico

BIJWERKINGEN VAN RO5185426

Bij een onderzoek met gezonde vrijwilligers de meest voorkomende bijwerkingen: hoofdpijn, duizeligheid/licht gevoel in het hoofd, jeukende uitslag, slaperigheid, verlaagd aantal witte bloedcellen en misselijkheid.

Bij een onderzoek met kankerpatiënten:

Bij ten minste 30% van de patiënten: vermoeidheid, misselijkheid, diarree, uitslag, jeuk, haarverlies, overgevoeligheid voor zonlicht, zonnebrand, droge huid, gewrichts- of spierpijn, huidpapilloom (goedaardige huidtumor), hyperkeratose (verdikking van de buitenste laag van de huid).

Bij 25% van de patiënten: ontwikkeling van een plaveiselcelcarcinoom van de huid.

Bij ten minste 10% van de patiënten: schilferende huid, droge huid, huidreactie aan de handen of voeten (tintelend of branderig gevoel in handen en voeten), verminderde eetlust en gewichtsverlies, hoofdpijn, veranderde smaak.

Andere minder vaak voorkomende bijwerkingen (bij < 10% van de patiënten): behandelbare huidkanker (basocellulair carcinoom), het plotseling stoppen met de werking van de nieren (acuut nierfalen), gewrichtsontsteking (artritis), blokkering van de bloedstroom naar een deel van het oog (retinavene occlusie), ontsteking/infectie van de huid (cellulitis), probleem met zenuwen waardoor pijn, verlies van gevoel of spierzwakte kunnen optreden (perifere neuropathie), verwarring (delirium), een bepaalde vorm van hartritmestoornis (daarzijnde verlenging van het QTc-interval op een ECG), afwijkende leverfunctiewaarden (waarden die erop kunnen wijzen dat uw lever niet op de juiste manier werkt), koorts, gevoelige rode bultjes of knobbeltjes.

Overige risico*s: In een ander onderzoek ontwikkelden patiënten die werden behandeld met vemurafenib voor een kwaadaardige huidkanker (een melanoom), een

nieuw primair melanoom.

De overige, minder voorkomende bijwerkingen en risico's van PCC zijn in meer detail beschreven in de patienteninformatie.

RISICO'S VAN HET GEBRUIK VAN DACARBAZINE

De meest voorkomende bijwerkingen: roodheid van het gelaat, gevoelloosheid of tintelen, gebrek aan eetlust, metaalachtige smaak in de mond, spierpijn of zwakheid, misselijkheid, tijdelijk haarverlies en overgeven.

Minder vaak voorkomende bijwerkingen zijn: diarree, uitslag, galbulten, moeite met ademen, benauwdheid op de borst, zwelling van mond, gezicht, lippen of tong, donkere urine, koorts, koude rillingen, zere keel, gewrichtspijn, maagpijn, opmerkelijke blauwe plekken of bloeden, opmerkelijke vermoeidheid of zwakheid, geel worden van huid of ogen en overgevoeligheid voor licht.

RISICO'S VAN ONDERZOEKSPROCEDURES

Huidbiopsie en/of huidtumorverwijdering: tot de risico's behoren pijn, ongemak, irritatie, roodheid, zwelling, bloeden, blauwe plekken en/of drainage op de plaats van de biopsie, abnormale wondgenezing, koorts, infectie of allergische reactie op de verdoving van de huid op de plaats van de biopsie. ECG: de huid kan licht geïrriteerd raken, een beetje rood worden en jeuken op de plekken waar de registratieplakkers worden aangebracht. Bloedonderzoek: bij de meeste mensen veroorzaakt een prik met een naald ten behoeve van bloedonderzoek geen ernstige problemen. Een dergelijke prik kan echter de oorzaak zijn van flauwvallen, bloeden, blauwe plekken, ongemak, duizeligheid, infecties en/of pijn op de plaats van de injectie.

Contactpersonen

Publiek

Hoffmann-La Roche

Beneluxlaan 2a
Woerden 3446 GR
NL

Wetenschappelijk

Hoffmann-La Roche

Beneluxlaan 2a
Woerden 3446 GR

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. Mannelijke of vrouwelijke patiënten (≥ 18 jaar).
2. Patiënten met histologisch bevestigd, gemetastaseerd melanoom (chirurgisch incurabel en niet-resectabel stadium IIIC of stadium IV, AJCC). Het niet-resectabele stadium IIIC van de ziekte moet door een chirurg- oncoloog zijn bevestigd.
3. Therapienaïeve patiënten (d.w.z. GEEN eerdere systemische antikankerbehandeling voor gevorderde ziekte; stadium IIIC en IV). Alleen eerdere adjuvante immunotherapie is toegestaan.
4. De patiënten moeten positief zijn voor de BRAF V600E-mutatie, vóór toediening van studie medicatie vastgesteld met de Roche CoDx BRAF- mutatietest.
5. ECOG-performancestatus van 0 of 1.
6. Levensverwachting > 3 maanden.
7. Meetbare ziekte (middels de RECIST-criteria versie 1.1) vóór de toediening van studie medicatie.
8. De patiënten moeten ten minste 14 dagen voor de eerste dosis van de studiemedicatie zijn hersteld van de effecten van een grote operatie of substantieel traumatisch letsel.
9. Cutane SCC-laesies die bij aanvang van de studie worden geïdentificeerd, moeten worden geëxcideerd. Vóór inclusie moet(en) de wond(en) goed zijn genezen. Bij aanvang van de studie moet bij alle patiënten een huidonderzoek plaatsvinden.
10. Binnen 28 dagen voor toediening van de eerste dosis moet een goede hematologische, renale en leverfunctie zijn vastgesteld, zoals gedefinieerd op basis van de laboratoriumwaarden:
 - absoluut aantal neutrofielen (ANC) $\geq 1,5 \times 10^9/l$;
 - aantal bloedplaatjes $\geq 100 \times 10^9/l$;
 - hemoglobine ≥ 9 g/dl;
 - serumcreatinine $\leq 1,5 \times$ ULN (bovengrens van normaal);

- AST en ALT $\leq 2,5 \times \text{ULN}$;
 - bilirubine $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ (voor patiënten met het syndroom van Gilbert bilirubine $\leq 3 \times \text{ULN}$);
 - alkalische fosfatase $\leq 2,5 \times \text{ULN}$ (≤ 5 keer ULN voor patiënten met concomitante levermetastasen).
11. Negatieve serumzwangerschapstest binnen 10 dagen voor de start van de medicatietoediening bij premenopauzale vrouwen. Vrouwen die niet zwanger kunnen worden, mogen worden geïnccludeerd indien zij ofwel operatief zijn gesteriliseerd, ofwel ≥ 1 jaar postmenopauzaal zijn.
 12. Vruchtbare mannen en vrouwen moeten een effectieve anticonceptiemethode toepassen tijdens de behandeling en tot minstens 6 maanden na beëindiging van de behandeling, zoals aangegeven door hun behandelend arts (conform de lokale eisen).
 13. Afwezigheid van psychische, familiale, sociologische of geografische omstandigheden die eventueel belemmeren dat de patiënt zich aan het studieprotocol en follow-upschema houdt; dergelijke omstandigheden dienen vóór opname in de studie met de patiënt te worden besproken.
 14. Vóór opname in de studie moet schriftelijke geïnformeerde toestemming van de patiënt zijn verkregen, voordat welke studiegerelateerde verrichting dan ook plaatsvindt.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Patiënten met actieve CZS-laesies (d.w.z. patiënten met radiografisch instabiele, symptomatische laesies) worden uitgesloten. Patiënten die met een stereotactische ingreep of operatie zijn behandeld, komen echter wel in aanmerking, indien zij ≥ 3 maanden geen tekenen van ziekteprogressie in de hersenen hebben. Tevens mogen zij ≥ 3 weken niet met corticosteroïden zijn behandeld. Radiotherapie van de gehele hersenen is niet toegestaan, behoudens bij patiënten bij wie een definitieve resectie of stereotactische behandeling van alle radiologisch detecteerbare parenchymlaesies heeft plaatsgevonden.
2. Geschiedenis van carcinomateuze meningitis.
3. Regionale infusie van een extremiteit of perfusietherapie.
4. Verwachte en actuele toediening van andere antikankermedicatie dan in deze studie wordt gegeven.
5. Vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven.
6. Refractaire misselijkheid en braken, malabsorptie, externe biliaire shunt of een grote dunne-darmresectie die voorkomt dat RO5185426 goed wordt geabsorbeerd. De patiënten moeten in staat zijn om pillen te slikken.
7. Gemiddeld QTc-interval ≥ 450 msec bij de screening.
8. Graad 3-bloeding volgens NCI CTCAE versie 4.0 binnen 4 weken voor de start van de studiemedicatie.
9. Een van de volgende aandoeningen binnen 6 maanden voor toediening van de studiemedicatie: myocardinfarct, ernstige/onstabiele angina, bypass van coronaire/perifere arterie, symptomatisch congestief hartfalen, ernstige cardiale aritmie waarvoor medicatie nodig is, hypertensie die niet onder controle is, cerebrovasculair accident of *transient ischemic attack*, of symptomatische pulmonale embolie.

10. Bekende, klinisch relevante, actieve infectie.
11. Geschiedenis van allogene beenmergtransplantatie of orgaantransplantatie.
12. Andere ernstige, acute of chronische medische of psychiatrische aandoeningen of laboratoriumafwijkingen die het risico dat met deelname aan de studie of toediening van de studiemedicatie verband houdt, zouden kunnen vergroten, of die de interpretatie van de studieresultaten zouden kunnen verstoren, en die de patiënt naar het oordeel van de onderzoeker ongeschikt maken voor opname in deze studie.
13. Patiënten met een eerdere maligniteit binnen de laatste 5 jaar zijn uitgesloten, behoudens patiënten met een basaal- of squameuze-celcarcinoom (SCC) van de huid, melanoma in situ, en carcinoma in situ van de cervix. Een geïsoleerde PSA-verhoging zonder radiografische tekenen van gemetastaseerde prostaatkanker is toegestaan.
14. Patiënten die eerder met een BRAF-remmer zijn behandeld.
15. Bekende hiv-positiviteit of een aidsgerelateerde aandoening, of actieve HBV en actieve HCV.
16. Patiënten die eerder naar deze studie zijn gerandomiseerd in een andere deelnemend centrum.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Cross-over
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	01-12-2009
Aantal proefpersonen:	26
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

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

Merknaam:	Dacarbazine
Generieke naam:	-
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	vemurafenib
Generieke naam:	-
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 13-11-2009

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 25-01-2010

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 25-01-2010

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 19-03-2010

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 16-08-2010

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum:	20-08-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-10-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-11-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-03-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-11-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-02-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-03-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-08-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van

Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 24-10-2012

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 28-02-2013

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 13-03-2013

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 23-08-2013

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 18-10-2013

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 24-03-2014

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 08-08-2014

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 12-08-2014

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	24-10-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	10-12-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	12-03-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	26-03-2015
Soort:	Amendement
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

EudraCT

ClinicalTrials.gov

CCMO

ID

EUCTR2009-012293-12-NL

NCT01006980

NL30253.031.09