

Een open-label, multicentrisch onderzoek naar de veiligheid van RO5185426 bij patiënten met metastatisch melanoom

Gepubliceerd: 31-01-2011 Laatste bijgewerkt: 27-04-2024

Het doel van deze studie is om RO5185426 beschikbaar te stellen aan patiënten die geen bevredigende behandelingsopties hebben. De primaire doelstelling is om de veiligheid en verdraagbaarheid van RO5185426 te evalueren bij patiënten met...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON39617

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

MO25515/BRAF

Aandoening

- Huidneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

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, Melanoom, RO5185426

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Evalueren van veiligheid en verdraagzaamheid van RO5185426

Secundaire uitkomstmaten

ORR (overall response rates)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Patiënten met gemetastaseerd melanoom hebben weinig bevredigende behandeling opties. Huidige eerste-lijnsbehandelingen hebben slechts lage respons percentages opgeleverd en er is geen bewijs van het effect op de overleving. 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. RO5185426 is een selectieve remmer van het oncogene BRAF-kinase. Resultaten uit fase I en II studies hebben aangetoond dat RO5185426 een goede respons induceert bij patiënten met een gemetastaseerd melanoom die de V600E BRAF mutatie dragen. Deze gegevens duiden erop dat RO5185426 een effectieve behandelingsoptie zou kunnen zijn in deze patiëntenpopulatie.

Doel van het onderzoek

Het doel van deze studie is om RO5185426 beschikbaar te stellen aan patiënten die geen bevredigende behandelingsopties hebben. De primaire doelstelling is om de veiligheid en verdraagbaarheid van RO5185426 te evalueren bij patiënten met gemetastaseerde melanoom met de BRAF V600 mutatie. De secundaire doelstelling is het evalueren van de werkzaamheid van RO5185426 (ORR)

Onderzoeksopzet

Dit is een open-label, multicenter, internationale, safety studie van RO5185426 bij patiënten met BRAF V600 gemuteerd gemetastaseerd melanoom die hebben gefaald op minstens een eerdere behandeling. Het onderzoek zal bestaan uit 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 bipt 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 RO5185426 (960 mg) dienen in te nemen tot de ontwikkeling van progressieve ziekte (volgens oordeel van de onderzoeker), onaanvaardbare toxiciteit, intrekken van Informed consent, overlijden, of stopzetting van het onderzoek door de sponsor.

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 ongeveer 1 maand na de laatste dosis onderzoeksmedicatie. Evaluaties die zullen worden uitgevoerd tijdens het follow-up bezoek zijn: monitoring van bijwerkingen en follow-up voor de huid en niet cutane SCC (huid onderzoek door een dermatoloog, hoofd en nek onderzoek, bekken analyse voor vrouwen, anale onderzoek voor alle patiënten en CT-thorax). Zes maanden na het stoppen van de studiemedicatie of als een andere anti-neoplastische therapie wordt gestart, zal nogmaals een CT-scan van de borst en een hoofd-nek onderzoek worden gedaan voor de evaluatie van niet-cutaan SCC en een dermatologische evaluatie voor cutaan SCC.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten nemen oraal 2x daags 4 tabletten RO5185426.

Inschatting van belasting en risico

De volgende verrichtingen worden gedaan welke niet standaard zorg zijn: ECG, uitgebreid dermatologisch onderzoek en gynaecologisch en anaal onderzoek. Ook wordt volgens standaardzorg bloed afgenomen, CT scans gemaakt, lichamelijk onderzoek gedaan.

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

Bij kankerpatiënten behandeld met RO5185426 zijn de meest voorkomende bijwerkingen hieronder opgesomd:
vermoeidheid;

misselijkheid;
diarree;
verhoogde hoeveelheid bilirubine in het bloed (een uitslag die kan wijzen op letsel of beschadiging van lever- of rode bloedcellen);
verhoogde hoeveelheid alanineaminotransferase in het bloed (een uitslag die kan wijzen op letsel of beschadiging van levercellen);
huiduitslag;
cutaan plaveiselcelcarcinoom (SCC)
schilferende huid;
jeuk;
haaruitval;
gevoeligheid voor licht van de huid;
zonnebrand;
droge huid;
gewrichts- of spierpijn;
tintelend of brandend gevoel in handen en voeten;
verlies van eetlust en gewichtsverlies;
hoofdpijn;
veranderde smaakwaarneming.

De volgende bijwerkingen zijn in zeldzame gevallen gemeld:
basaalecelcarcinoom (een te genezen vorm van huidkanker);
hand-voetreactie (tintelend of brandend gevoel in handen en voeten);
pancreatitis (ontsteking of infectie in de alvleesklier);
uveïtis anterior (ontsteking in de middelste laag van het oog);
acuut nierfalen (de nieren stoppen plotseling met werken);
dysfagie (slikproblemen);
arthritis (gewrichtsontsteking).

In klinische onderzoeken zijn nieuwe primaire kwaadaardige melanomen gemeld. Bij patiënten behandeld met RO5185426 zijn vermoedens van tweede primaire melanomen (mogelijk bijkomend kankergezwel) 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 hoofd en hals en CT-scans van de borstkas 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).

Het is niet bekend of vemurafenib gepaard kan gaan met andere vormen van plaveiselcelcarcinoom, zoals plaveiselcelcarcinoom van het hoofd-halsgebied, de longen, de anus, of gynaecologische kanker (plaveiselcelcarcinoom van de vulva of baarmoederhals) voor vrouwen. Tijdens dit onderzoek worden patiënten onderzocht door een dermatoloog om te controleren op vroege tekenen van plaveiselcelcarcinoom en andere kankergezwellen

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 RO5185426 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 3446GR
NL

Wetenschappelijk

Roche Nederland B.V.

Beneluxlaan 2a
Woerden 3446GR
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)

Adolescenten (16-17 jaar)

Volwassenen (18-64 jaar)

65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Mannen of vrouwen van 18 jaar of ouder
2. Patiënten met histologisch bevestigde gemetastaseerd melanoom (Stage IV, AJCC) met een gedocumenteerde BRAF V600 mutatie welke door de cobas® BRAF V600 Mutatie Test bevestigd is voor toediening van R05185426
3. Patiënten met of meetbare of niet-meetbare ziekte (RECIST Version 1.1)
4. Patiënten moeten progressief zijn geweest tijdens of na tenminste één systemische behandeling voor gemetastaseerd melanoom.
5. ECOG status 0-2
6. Patiënten moeten hersteld zijn van alle bijwerkingen van hun meest recente systemische of lokale behandeling voor gemetastaseerd melanoom.
7. Adequate hematologische-, nier- en lever functie zoals gedefinieerd door de volgende laboratoriumwaarden bepaald binnen 7 dagen voor eerste toediening van R05185426:
 - * ANC * $1.5 \times 10^9/L$
 - * Trombocyten $100 \times 10^9/L$
 - * Hemoglobine 9 g/dL
 - * Serum creatinine * 1.5 keer ULN of CrCl > 50 mL/hr volgens Cockcroft*Gault formule
 - * AST en ALT * 2.5 keer ULN (*5 keer ULN indien tumor als oorzaak wordt beschouwd)
 - * Serum Bilirubine * 1.5 keer ULN
 - * Alkaline Fosfatase * 2.5 keer ULN (*5 keer ULN indien tumor als oorzaak wordt beschouwd)
8. Negatieve serum zwangerschapstest binnen 7 dagen voor start dosering bij premenopausale vrouwen. Vrouwen die niet vruchtbaar zijn mogen geincludeerd worden indien zij gesteriliseerd zijn of * 1 jaar postmenopausaal.
9. Vruchtbare mannen en vrouwen dienen een betrouwbare anticonceptie methode te gebruiken tijdens behandeling en tot tenminste 6 maanden na voltooiing van de behandeling zoals aangegeven door hun arts.

10. Absentie van enige psychologische, familiale, sociologische of geografische conditie welke compliance met het protocol en follow-up schema kan belemmeren; deze condities dienen voor inclusie met de patient besproken te worden.
11. Getekend informed consent moet verkregen zijn voor enige studiegerelateerde procedure (inclusief tumor testen voor V600 BRAF mutatie).

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Patiënten met symptomatische CNS laesies aangetoond door de onderzoeker, gebruik van steroïden en anti-epileptica voor behandeling van hersen metastases voorafgaand aan inname RO5185426. Patiënten met asymptomatische laesies die bestraald zijn of waarbij de tumor chirurgisch verwijderd is en radiografische stabiele zijn, zijn geschikt voor deelname. Patiënten waarbij toevallig hersen metastasen geconstateerd zijn en welke niet-symptomatisch zijn kunnen ook deelnemen aan de studie.
 2. Patienten met een maligniteit (anders dan melanoma) binnen de laatste twee jaar moeten niet deelnemen, behalve patienten met behandelde en gecontroleerde basaal of SCC van de huid of carcinoom in-situ van de cervix. PSA elevatie in afwezigheid van radiografisch bewijs van gemetastaseerde prostaat kanker is toegestaan.
 3. Gelijktijdig gebruik van andere anti-kanker therapie anders dan gebruikt worden in deze studie.
 4. zwangere of lacterende vrouwen
 5. refractaire misselijkheid en braken, slechte absorptie, externe biliaire shunt of significante darm resectie welke absorptie bemoeilijkt. Patiënten moeten tabletten kunnen slikken.
 6. één van het volgende binnen 6 maanden voor medicatie toediening: myocardiaal infarct, ernstige angina, symptomatische congestieve hartinsufficiëntie, beroerte of TIA, pulmonair embolie, ongecontroleerde hoge bloeddruk.
 7. In het verleden of huidig aanwezige klinisch significante ventriculaire of atriele dysrhythmias *
- Graad 2 (NCI CTCAE Version 4.0)
8. Gecorrigeerde QT (QTc) interval * 450 msec bij baseline
 9. Ongecontroleerde ziekte zoals infectie welke met IV antibiotica wordt behandeld.
 10. Andere ernstige, acute of chronische medische of psychiatrische aandoening of abnormale labwaarden welke het risico met studiedeelname of medicatie toediening vergroot, of de interpretatie van de studieresultaten bemoeilijkt, en de patient volgens de studiearts niet geschikt maakt voor deelname aan de studie.
 11. Het niet bereid zijn om effectieve anticonceptie te gebruiken.
 12. Het niet kunnen volgen van andere vereisten van het protocol.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 23-03-2011

Aantal proefpersonen: 280

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: Zelboraf

Generieke naam: vemurafenib

Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 31-01-2011

Soort: Eerste indiening

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 10-03-2011

Soort: Eerste indiening

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 31-05-2011

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:	16-01-2012
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:	26-04-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-07-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-10-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-11-2012
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:	15-10-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-11-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-03-2014
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:	02-04-2014
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:	28-08-2014
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:	30-10-2014
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:	02-03-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-03-2016
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	ID
EudraCT	EUCTR2010-023526-21-NL
CCMO	NL35202.031.11