

Onderzoek ter vergelijking van dacarbazine en GSK2118436 bij het gevorderde of gemetastaseerde melanoom met BRAF mutatie (BRF113683)

Gepubliceerd: 17-12-2010 Laatst bijgewerkt: 04-05-2024

Primair: superioriteit van GSK2118436 in vergelijking met DTIC m.b.t. progressievrije overleving voor proefpersonen met een BRAF gemuteerd gemetastaseerd melanoom. Secundair: overall survival, beste overall response, responsduur, huidlesies die geen...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON44057

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

BRF113683

Aandoening

- Huidneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

melanoom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: GlaxoSmithKline

Overige ondersteuning: GlaxoSmithKline BV

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: BRAF mutatie, gemetastaseerd, GSK2118436, melanoom

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Progressievrije overleving.

Secundaire uitkomstmaten

Overall survival, beste overall response, responsduur, huidlesies die geen betrekking hebben op het melanoom, tweede maligniteit, verder validatie van een BRAF mutatie assay, kwaliteit van leven, veiligheid, verdraagbaarheid, PK, translationeel onderzoek.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Het melanoom van de huid is de meest agressieve vorm van huidkanker. De huidige standaardbehandeling is dacarbazine (DTIC), dat niet erg effectief is met een mediane progressievrije overleving van ca. 2 maanden en een totale overleving van ca. 7 maanden. De behoefte aan nieuwe behandelmethoden is dan ook evident. Het RAS/RAF/MEK/ERK systeem is een kritisch proliferatie pad voor vele menselijke kankersoorten. Dit systeem kan worden geactiveerd door veranderingen in bepaalde eiwitten, met inbegrip van BRAF. BRAF mutaties zijn in bepaalde kankersoorten veelvuldig aangetroffen, o.a. in 50-60% van de melanomen. Het veelvuldig voorkomen van de activerende mutatie en het specifieke pad waar deze heen leidt, maakt de BRAF mutatie tot een aantrekkelijk doelwit voor geneesmiddelen. GSK2118436 blijkt in tumorcellijnen pERK te onderdrukken en heeft een antiproliferatieve werking tegen meerdere BRAF gemuteerde cellijnen. Het onderdrukt biomarkers en geeft tumorregressie in BRAF gemuteerde xenograftmodellen. Bij proefpersonen met BRAF gemuteerde melanomen kregen 9 van de 15 een geobjectiverde tumorrespons (volgens de RESIST criteria) bij de

eerste evaluatie na 8-9 weken bij doseringen van 150 mg tweemaal daags en hoger.

Doel van het onderzoek

Primair: superioriteit van GSK2118436 in vergelijking met DTIC m.b.t. progressievrije overleving voor proefpersonen met een BRAF gemuteerd gemestastaseerd melanoom.

Secundair: overall survival, beste overall response, responsduur, huidlesies die geen betrekking hebben op het melanoom, tweede maligniteit, verder validatie van een BRAF mutatie assay, kwaliteit van leven, veiligheid, verdraagbaarheid, PK, translationeel onderzoek.

Onderzoeksopzet

Open, gerandomiseerd fase III onderzoek. Vergelijking tussen i.v. DTIC en oraal GSK2118436. Proefpersonen worden eerst voor de BRAF mutatie V600 E gescreend. Alleen BRAF V600 mutatie positieve patiënten worden tot het onderzoek toegelaten. Randomisatie (1:3) naar i.v. DTIC 1000mg/m² elke 3 weken of oraal GSK2118436 150 mg tweemaal per dag.

Behandeling tot ziekteprogressie of ernstige toxiciteit.

Patiënten in de DTIC arm kunnen na ziekteprogressie met GSK2118436 behandeld worden. Follow-up voor respons, progressie, overleving en behandeling.

Ca. 200 patiënten.

IDMC.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Behandeling met DTIC of GSK2118436.

Inschatting van belasting en risico

Risico: bijwerkingen van de studiemedicatie.

Belasting: De meeste tests/procedures zouden ook tijdens reguliere behandeling gedaan worden. Geen extra bezoeken.

Extra tests/procedures: ca. 10 ml bloed extra per keer (extra safety tests, PK, biomarkers), echocardiogram elke 6 weken, ECG elke 3-6 weken, kwaliteit van leven vragenlijst 5x in 1e 15 weken, 1x bij einde studie.

Optionele substudies: farmacogenetisch onderzoek (10 ml bloed), biomarkers (tumorweefsel (extra biopsie)) na stoppen van studiemedicatie, biopsie in geval van huidlesie die geen verband houdt met het melanoom.

Contactpersonen

Publiek

GlaxoSmithKline

Huis ter Heideweg 62
LZ Zeist 3705 LZ
NL

Wetenschappelijk

GlaxoSmithKline

Huis ter Heideweg 62
LZ Zeist 3705 LZ
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)

- * Patiënten met een histologisch bewezen gevorderd of gemetastaseerd melanoom
- * Therapie-naïef (m.u.v. IL-2).
- * BRAF V600 mutatie positief.
- * Meetbare ziekte.
- * 18 jaar en ouder.
- * ECOG Performance Status 0-1.
- * Vrouwen in vruchtbare leeftijd: dubbele barriere anticonceptiemethode.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- * Eerdere behandeling voor gemetastaseerd melanoom, inclusief BRAF en MEK remmer.
- * Bekend met oculair of primair mucosaal melanoom.
- * Antikanker behandeling op moment van inclusie.
- * Grote chirurgische ingreep, radiotherapie of immuuntherapie in de laatste 4 weken.
- * Aanwijzingen voor een actieve ziekte op CNS gebied.
- * Zwangerschap of borstvoeding.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	09-05-2011
Aantal proefpersonen:	17
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	DTIC
Generieke naam:	dacarbazine
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel

Merknaam: GSK2118436
Generieke naam: GSK2118436

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-12-2010
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-03-2011
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-05-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-07-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-09-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-10-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-03-2012

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	29-03-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	02-04-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	14-06-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	27-06-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	07-08-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	07-06-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	14-04-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-04-2014
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:	12-08-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-02-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-03-2016
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
Ander register	clinicaltrials.gov. Registratienummer NCT01227889.
EudraCT	EUCTR2009-015298-11-NL
CCMO	NL34853.031.10