

EEN FASE III, DUBBELBLIND, PLACEBOGECONTROLEERD ONDERZOEK NAAR VEMURAFENIB VERSUS VEMURAFENIB PLUS GDC-0973 BIJ NIET EERDER BEHANDELDE PATIËNTEN MET BRAFV600MUTATIE EN NIET-RESECEERRBAAR LOKAAL GEVORDERD OF GEMETASTASEERD MELANOOM

Gepubliceerd: 13-12-2012 Laatst bijgewerkt: 25-04-2024

Doelstellingen voor doeltreffendheidDe primaire doelstelling voor doeltreffendheid voor onderzoek GO28141 is als volgt:* Het evalueren van de doeltreffendheid van vemurafenib in combinatie met GDC-0973, in vergelijking met vemurafenib en placebo,...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON44115

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

coBrim GO28141

Aandoening

- Huidneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

1 - EEN FASE III, DUBBELBLIND, PLACEBOGECONTROLEERD ONDERZOEK NAAR VEMURAFENIB VERSU ...
24-05-2025

Huidkanker

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Hoffmann-La Roche

Overige ondersteuning: F. Hoffman-La Roche Ltd

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: cobimetinib (GDC-0973), Fase 3, Melanoma, Vemurafenib (Zelboraf)

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire uitkomstmaat voor dit onderzoek is als volgt:

*PFS, gedefinieerd als de tijd van randomisatie tot het eerste optreden van ziekteprogressie, vastgesteld door de onderzoeker met toepassing van de RECIST v1.1, of overlijden door om het even welke oorzaak, afhankelijk van wat zich het eerst voordoet.

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire uitkomstmaten zijn als volgt:

- * Algehele overleving, gedefinieerd als de tijd vanaf de randomisatie tot overlijden door om het even welke oorzaak
- * Het objectieve responspercentage voor patiënten met een meetbare aandoening bij de baseline, gedefinieerd als volledige of gedeeltelijke respons zoals beoordeeld door de onderzoeker aan de hand van RECIST v1.1
- * Duur van de objectieve respons voor patiënten met een meetbare aandoening bij de baseline, gedefinieerd als de tijd vanaf het eerste optreden van een gedocumenteerde objectieve respons tot het moment van ziekteprogressie, zoals

bepaald door bestudering door de onderzoeker van de tumorbeoordelingen aan de hand van RECIST v1.1, of overlijden door elke oorzaak gedurende de study (within 30 dagen na ontvangst laatste dosis studie medicatie)

* Progression-free survival (PFS)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Metastaserende melanomen behoren tot de dodelijkste kankersoorten, met een vijfjaarsoverleving van 15% en een gemiddelde algemene overleving van ongeveer acht maanden.

De enige medicinale producten die wereldwijd zijn goedgekeurd voor de behandeling van inoperabele of metastaserende melanomen zijn dacarbazine en ipilimumab, welke beide intraveneuze toediening vereisen.

Vemurafenib is een stof (in tabletvorm) voor selectieve remming van de oncogene BRAF-kinase. Oncogene mutaties in de BRAF-kinase, vooral V600E, worden gezien bij ongeveer 8% van alle vaste tumoren, waaronder 50% van de metastaserende melanomen. De ontdekking van de oncogene BRAF-mutaties benadrukt de centrale rol van deze kinase in de signaalketens die de celwoekering reguleren. Het best beschreven substraat van BRAF is het MEK-kinase.

Oncogene mutaties in het BRAF veroorzaken een constitutieve activatie van de BRAF-kinase, waardoor de transductie via het MEK en het ERK verderop in de signaalketen ontregeld raakt, als gevolg waarvan overmatige celwoekering en overleving optreedt.

Het doel van het klinische onderzoek naar de combinatie van vemurafenib met GDC-0973 (MEK-remmer, in tabletvorm) is om tegelijkertijd zowel de oncogene BRAF-kinase (vemurafenib) als het MEK (GDC-0973) te remmen bij patiënten met voorheen onbehandelde, BRAFV600E mutatie-positieve, lokaal uitgebreide en inoperabele of metastaserende melanomen.

Het toevoegen van een MEK-remmer aan vemurafenib heft de resistentie tegen vemurafenib op. Deze bevindingen, samen met het preklinische bewijs dat een gecombineerde remming van BRAF en MEK het ontstaan van resistentie voorkomen, ondersteunt de klinische evaluatie van de strategie van combinatiebehandelingen van MEK-remming met BRAF-remmers (BRAFi) om het ontstaan van resistentie tegen te gaan.

Doel van het onderzoek

Doelstellingen voor doeltreffendheid

De primaire doelstelling voor doeltreffendheid voor onderzoek GO28141 is als

3 - EEN FASE III, DUBBELBLIND, PLACEBOGECONTROLEERD ONDERZOEK NAAR VEMURAFENIB VERSU ...

24-05-2025

volgt:

- * Het evalueren van de doeltreffendheid van vemurafenib in combinatie met GDC-0973, in vergelijking met vemurafenib en placebo, bij niet eerder behandelde patiënten met BRAFV600 mutatie en niet-reseceerbaar lokaal gevorderd of gemetastaseerd melanoom, gemeten aan de hand van de progressievrije overleving (progression-free survival, PFS), volgens het oordeel van de onderzoeker in het onderzoekscentrum.

De secundaire doelstellingen voor doeltreffendheid van onderzoek GO28141 zijn als volgt:

- * Het evalueren van de doeltreffendheid van vemurafenib in combinatie met GDC-0973, in vergelijking met vemurafenib en placebo, bij niet eerder behandelde patiënten met BRAFV600 mutatie en niet-reseceerbaar lokaal gevorderd of gemetastaseerd melanoom, gemeten aan de hand van de algehele overleving (overall survival, OS), objectieve responsrate (objective response rate, ORR) en duur van de respons (duration of response, DOR).

Doelstellingen voor veiligheid

De doelstelling voor de veiligheid van onderzoek GO28141 is als volgt:

- * Het karakteriseren van het toxiciteitsprofiel bij patiënten die vemurafenib en GDC-0973 krijgen versus vemurafenib en placebo.

Farmacokinetische doelstellingen

De farmacokinetische (PK) doelstelling van onderzoek GO28141 is als volgt:

- * Het karakteriseren van de farmacokinetiek van GDC-0973 en vemurafenib en het vergelijken van de farmacokinetiek van vemurafenib wanneer het toegediend wordt met GDC-0973 enerzijds, met de farmacokinetiek van vemurafenib wanneer het toegediend wordt met placebo, anderzijds.

- * Het uitvoeren van een verkennende analyse van respons op de blootstelling, inclusief de analyse van de volgens concentratie gecorrigeerde QT-interval (QTc).

Doelstellingen van door de patiënt gemelde resultaten

De doelstelling voor het door de patiënt gemeld resultaat (patient-reported outcome, PRO) van onderzoek GO28141 is als volgt:

- * Het evalueren van de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven bij patiënten die vemurafenib en GDC-0973 krijgen versus vemurafenib en placebo, gemeten aan de hand van de vragenlijst over de kwaliteit van leven van de Europese Organisatie voor Onderzoek en Kanker (European Organization for Research and Cancer, EORTC) Quality of Life Questionnaire (QLQ-C30) en de vragenlijst EuroQol 5 op 5 dimensies (EQ-5D).

Verkennde doelstellingen

De sponsor zal biomarkerstalen verzamelen in alle klinische onderzoeksprotocols. Het doel van de biomarkerprofilering is de ontwikkeling van behandelingen mogelijk te maken die specifiek gericht zijn op een optimaal voordeel voor de patiënt (geïndividualiseerde gezondheidszorg). De stalen kunnen worden gebruikt voor elk van de volgende:

- * Het verkennen van de intrinsieke en verworven resistentiemechanismen tegen MEK en BRAF-inhibitie in tumorstalen verkregen bij de baseline, tijdens de behandeling en bij ziekteprogressie.

- * Het bestuderen van het verband tussen de biomarkers en de doeltreffendheid
4 - EEN FASE III, DUBBELBLIND, PLACEBOGECONTROLEERD ONDERZOEK NAAR VEMURAFENIB VERSU ...

en/of bijwerkingen (AE*s) geassocieerd met de geneesmiddelen

* Het verbeteren van de kennis en het begrip van de ziektebiologie

Onderzoeksopzet

GO28141 is een multicentrisch, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd, fase III klinisch onderzoek naar de veiligheid en doeltreffendheid van vemurafenib in combinatie met GDC-0973 enerzijds, met vemurafenib alleen anderzijds.

Onderzoeksproduct en/of interventie

> Groep A (controlegroep): vemurafenib 960 mg via de mond (PO) tweemaal daags (BID) op dag 1 > 28 en placebo PO eenmaal daags (QD) op dag 1 > 21 van iedere 28 dagen durende behandelingscyclus > Groep B (experimentele groep): vemurafenib 960 mg PO BID op dag 1 > 28 en GDC-0973 60 mg PO QD op dag 1 > 21 van iedere 28 dagen durende behandelingscyclus

Inschatting van belasting en risico

Afgaande op de werkzaamheids- en veiligheidsgegevens van het enkelvoudige agens vemurafenib en GDC-0973, zoals die momenteel bekend zijn, en het gunstige profiel met betrekking tot de bijwerkingen van de combinatie, zoals gezien in het fase Ib onderzoek, de mogelijke voordelen van een combinatiebehandeling en de uitgebreidheid van de voorgestelde veiligheidsmonitoring, overtreft het mogelijke voordeel voor patiënten met inoperabele lokaal uitgebreide of metastaserende melanomen die deelnemen aan het onderzoek naar GO28141 de mogelijke risico's.

Contactpersonen

Publiek

Hoffmann-La Roche

Grenzacherstrasse 124
Basel CH-4070
CH

Wetenschappelijk

Hoffmann-La Roche

Grenzacherstrasse 124
Basel CH-4070
CH

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. Patiënten met histologisch bevestigd melanoom, hetzij niet-reseceerbaar gemetastaseerd melanoom van stadium IIIc of stadium IV, volgens de definitie van het American Joint Committee on Cancer 7th edition. Niet-reseceerbaarheid van IIIc moet bevestigd zijn door een oncologisch chirurg.
2. De patiënten mogen voorheen niet behandeld zijn voor lokaal gevorderde niet-reseceerbare of gemetastaseerde ziekte (d.w.z. GEEN eerdere systemische behandeling tegen kanker in een gevorderd stadium; stadium IIIc en IV). Eerdere adjuvante immuuntherapie (inclusief ipilimumab) is toegestaan.
3. Documentatie van positieve status voor BRAFV600mutatie in melanoom tumorweefsel (gearchiveerd of vers afgenomen tumorstaal) met gebruik van de cobas 4800 BRAF V600 mutatie test.
4. Mannelijke en vrouwelijke patiënten van * 18 jaar
5. Levensverwachting van * 12 weken.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Voorgeschiedenis van eerdere RAF of MEK signaalpad-remmende behandeling.
2. Palliatieve radiotherapie binnen 14 dagen vóór de eerste dosis onderzoeksbehandeling.
3. Grote operatie of traumatisch letsel binnen 14 dagen vóór de eerste dosis onderzoeksbehandeling.

6 - EEN FASE III, DUBBELBLIND, PLACEBOGECONTROLEERD ONDERZOEK NAAR VEMURAFENIB VERSU ...

24-05-2025

4. Actieve maligne tumor buiten melanoom die de interpretatie van de doeltreffendheidsmetingen mogelijk zou kunnen verstoren. Patiënten met een eerdere maligne tumor in de afgelopen 3 jaar zijn uitgesloten uitgezonderd patiënten met operatief verwijderd basaalcelcarcinoom (BCC) of plaveiselcelcarcinoom (SCC) van de huid, melanoom in-situ, carcinoom in-situ van de baarmoederhals en carcinoom in-situ van de borst.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	12-09-2013
Aantal proefpersonen:	35
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	cobimetinib (GDC-0973)
Generieke naam:	cobimetinib (GDC-0973)
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Zelboraf
Generieke naam:	VEMURAFENIB
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 13-12-2012

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 17-06-2013

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 23-08-2013

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 17-10-2013

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 31-10-2013

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 27-02-2014

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 24-03-2014

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 12-06-2014
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO
Datum: 07-07-2014
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO
Datum: 24-10-2014
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO
Datum: 22-12-2014
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO
Datum: 01-04-2015
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO
Datum: 02-04-2015
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO
Datum: 26-05-2015
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO
Datum: 16-10-2015
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit

Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 02-03-2016

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 30-03-2016

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 29-03-2017

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

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	EUCTR2012-003008-11-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01689519
CCMO	NL42321.068.12