

Een fase II, open-label, multicenter onderzoek bij patiënten met een niet te opereren uitgezaaid melanoom (Stadium IIc of IV) die behandeld worden met vemurafenib in combinatie met cobimetinib (GDC-0973); het meten van respons en het voorspellen van resistentie met behulp van Positron Emissie Tomografie en weefselanalyse.

Gepubliceerd: 14-10-2014 Laatste bijgewerkt: 20-04-2024

Doel is te onderzoeken of bij patiënten die behandeld worden met vemurafenib/cobimetinib (GDC-0973) vroege PET-scan met 18F-FDG of 18F-FLT na 2 weken beter is in het detecteren van respons in vergelijking met standaard evaluatie met CT na 8 weken en...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Huidneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON44689

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Vemurafenib plus Cobimetinib bij uitgezaaid melanoom; REPOSIT.

Aandoening

- Huidneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

huidkanker, melanoom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Werkgroep Immunotherapie Nederland voor Oncologie (WIN-O)

Overige ondersteuning: Roche Medical BV

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Melanoom, Positron Emissie Tomografie, Tumor eigenschappen, Vemurafenib/cobimetinib (GDC-0973)

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

- Progressieve vrije overleving (PFS)
- Correlatie tussen metabole veranderingen op de PET en tumorgrootte op diagnostische CT volgens RECIST 1.1 bij baseline, 2 en 7 weken na start van de behandeling en op het moment van progressie.
- Diagnostische nauwkeurigheid / voorspellende waarde van PET bij 2 en 7 weken voor het onderscheiden van responders en non-responders.
- Correlatie tussen diverse PET-parameters en progressie vrije overleving.

Secundaire uitkomstmaten

- Correlatie tussen SUV-waarden van 18F-FDG en 18F-FLT PET imaging van baseline en 2 weken na start van de therapie.
- Correlatie tussen SUV-waarden van 18F-FDG en 18F-FLT PET imaging op het moment van progressie.
- Correlatie tussen 18F-FDG/FLT uptake en immunohistochemische analyses in responders en non-responders.

- Correlatie tussen 18F-FDG/FLT uptake en resistentie (o.b.v. RECIST1.1 en PFS)
- Onderzoek naar de beste kwantificatie voor metabole imaging; verscheidene kwantitatieve analyses van tracer uptake in RECIST 1.1 target laesies.
- Correlatie tussen genetische analyse en resistentie.
- Correlatie tussen phosphoproteomics en resistentie.
- Overall Survival.
- Drug level monitoring van vemurafenib en cobimetinib (GDC-0973) bij 2 weken vergeleken met 18F-FDG/FLT uptake.
- Drug level monitoring van vemurafenib en cobimetinib (GDC-0973) bij 2 weken vergeleken met tumor respons (RECIST1.1) en PFS.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Molecular targeted therapie met BRAF-remmer vemurafenib is een standaardbehandeling bij patiënten met BRAFV600 gemuteerd gemetastaseerd melanoom. BRAFV600 mutatie is een mutatie aanwezig in ongeveer 50% van de melanoompatiënten. Ondanks deze verbetering in progressieve vrije overleving en overall survival vergeleken met dacabazine, is de resistentie die optreedt in vrijwel elke patiënt die behandeld wordt met vemurafenib een punt van zorg. Het optreden van resistentie wordt mogelijk uitgesteld wanneer behandeling met een BRAF-remmer wordt gecombineerd met een MEK-remmer en recente studies waarin deze combinatiebehandeling wordt onderzocht, zijn veelbelovend.

In een fase IB studie zijn de eerste resultaten betreffende de werkzaamheid van combinatiebehandeling vemurafenib en MEK-remmer cobimetinib (GDC-0973) veelbelovend met een responskans van 85%. Op dit moment worden in 3 trials combinatiebehandeling met BRAF- en MEK-remmer onderzocht, waaronder een fase III studie waarin vemurafenib vergeleken wordt met vemurafenib plus cobimetinib (GDC-0973) in patiënten met BRAFV600 mutatie positieve patiënten met vergevorderd melanoom.

De verwachting is dat in de nabije toekomst behandeling met gecombineerde BRAF/MEK-remmer standaard zorg zal zijn in deze patiëntenpopulatie.

Het is bekend dat kort na de start van een behandeling veranderingen in metabolisme eerder optreedt dan veranderingen in de grootte van een tumor. Moleculaire beeldvorming met PET visualiseert metabole activiteit in een tumor en is een sensitieve methode om veranderingen in celmetabolisme aan te tonen, zelfs kort na de start van een behandeling. 18F-FDG en 18F-FLT wordt gebruikt om glucose metabolisme respectievelijk proliferatie in beeld te brengen en te kwantificeren. In pre-klinische muis modellen met getransplanteerde tumoren, lijkt 18F-FLT beter respons of resistentie te voorspellen dan 18F-FDG. In patiënten met BRAFV600 gemuteerd gemetastaseerd melanoom is voor wat betreft PET-scanning tot dusver alleen 18F-FDG gebruikt voor respons evaluatie, waarbij een snelle afname in metabole activiteit gezien werd al twee weken na het starten van vemurafenib. Zowel de resultaten uit pre-klinische studies, als de wetenschap dat melanoom een sterk proliferatieve tumor is, suggereert dat 18F-FLT mogelijk een betere tracer is voor respons monitoring en het voorspellen van therapie resistentie dan 18F-FDG.

Door het vroegtijdig detecteren van deze metabole veranderingen, kunnen mogelijk responders van non-responders worden onderscheiden al vroeg na het starten van de behandeling. Op die manier kunnen we de kosten reduceren van onnodige dure behandeling en de risico's op (ernstige) bijwerkingen voorkomen kunnen worden in die patiëntenpopulatie die geen baat zal hebben bij deze gecombineerde BRAF/MEK-remmer behandeling. Patiënten zouden daarnaast eerder over kunnen gaan op een andere behandelstrategie, zoals Erk-remmers of PI3-kinase remmers.

In deze studie worden 90 patiënten met irresectabel stadium IIIc of stadium IV BRAFV600E of BRAFV600K gemuteerd melanoom behandeld met de combinatie vemurafenib/ cobimetinib (GDC-0973). PET-scans zullen worden vervaardigd om de waarde hiervan te onderzoeken voor response monitoring en het voorspellen van resistentie. De resultaten zullen worden gerelateerd aan moleculaire diagnostiek uit weefselanalyse om veranderingen in metabolisme en proliferatie te kunnen relateren aan de mate van target-inhibitie in tumorweefsel en om nieuwe resistentiemechanismen te ontdekken.

Doel van het onderzoek

Doel is te onderzoeken of bij patiënten die behandeld worden met vemurafenib/cobimetinib (GDC-0973) vroege PET-scan met 18F-FDG of 18F-FLT na 2 weken beter is in het detecteren van respons in vergelijking met standaard evaluatie met CT na 8 weken en of PET-imaging een voorspellende waarde heeft in het optreden van resistentie. Deze bevindingen worden gecorreleerd aan verschillende tumoreigenschappen en farmacokinetiek van vemurafenib en cobimetinib (GDC-0973). Next-generation sequencing, Immunohistochemie, genexpressie analyse en phosphoproteomics zullen worden uitgevoerd om nieuwe mechanismen van resistentie te kunnen ontdekken.

Onderzoeksopzet

Multi center open-label single arm exploratieve fase II klinisch onderzoek.

Om de veiligheid en bijwerkingen van vemurafenib/ cobimetinib(GDC-0973) te monitoren, zal regelmatig bloedonderzoek, lichamelijk onderzoek, dermatologisch onderzoek en cardiologische evaluatie plaatsvinden.

Patienten geïncludeerd in deze studie ondergaan additioneel 18F-FDG PET voorafgaande aan de behandeling, na 2 weken, in de zevende week van de behandeling en bij progressie. De PET-beelden zullen vergeleken worden met diagnostische CT om te onderzoeken of PET-imaging superieur is in het monitoren van respons en het voorspellen van resistentie. Bloedmonsters zullen verzameld worden om de farmacokinetiek te correleren aan PET-imaging en therapie respons. In 25 patienten zal aanvullend 18F-FLT PET vervaardigd worden voorafgaand aan de therapie, na 2 weken en bij progressie om te onderzoeken welke PET tracer (FDG of FLT) superieur is in het aantonen van vroege respons en het voorspellen van resistentie. In 40 patienten zullen bipten worden afgenomen voorafgaand aan en tijdens de behandeling. Histopathologische tumoreigenschappen zullen worden gecorreleerd aan functionele imaging. Next-generation sequencing, Immunohistochemie, genexpressie analyse en phosphoproteomics zullen worden uitgevoerd om nieuwe mechanismen van resistentie te kunnen ontdekken.

Inschatting van belasting en risico

De extra PET scans, bipten en bloed monsters die worden gemaakt of afgenomen voor deze studie, zullen de behandeling niet in de weg staan. Het totaal aantal procedures wat wordt uitgevoerd is relatief hoog, maar deze benadering is nodig om de klinisch relevante vraagstellingen te kunnen beantwoorden. De extra onderzoeken die worden uitgevoerd in het kader van deze studie, worden zoveel mogelijk verwoven in het toch al zo intensieve monitor programma waar patiënten deel van uitmaken in het kader van de behandeling met vemurafenib/cobimetinib (GDC-0973). Hierdoor wordt de extra tijdsinvestering voor de patiënten tot een minimum beperkt.

Gezien de ernst van de ziekte op het moment van inclusie en de korte levensverwachting zonder uitzicht op genezing, worden de extra stralingsdosis waaraan de patiënt wordt blootgesteld en de eventuele bijwerkingen als verwaarloosbaar beschouwd. Met de verkregen resultaten van deze studie zullen we beter inzicht krijgen in het moleculaire gedrag van stadium IIIc en IV melanoom. We hopen responders van non-responders te kunnen identificeren vroegtijdig na het starten van de therapie en resistentie tegen vemurafenib te kunnen voorspellen. Op deze manier kunnen we de kosten reduceren van onnodige dure behandeling en het risico op onnodige (ernstige) bijwerkingen van vemurafenib/ cobimetinib (GDC-0973) voorkomen.

Tenslotte zijn wij ervan overtuigd dat de resultaten van deze studie

fundamenteel zullen zijn voor verdere optimalisatie van behandeling op individuele basis.

Contactpersonen

Publiek

Werkgroep Immunotherapie Nederland voor Oncologie (WIN-O)

Plesmanlaan 121
Amsterdam 1066 CX
NL

Wetenschappelijk

Werkgroep Immunotherapie Nederland voor Oncologie (WIN-O)

Plesmanlaan 121
Amsterdam 1066 CX
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 histologisch bewezen irresectabel stadium IIIc of stadium IV gemetastaseerd melanoom, gedefinieerd volgens AJCC zevende editie
- Eerder behandeling met BRAF/MEK inhibitor is alleen toegestaan wanneer dit niet langer

dan 12 weken is gegeven EN er geen progressie is op een ceCT ten tijde van het stoppen van BRAF/MEK inhibitie. Eerder immunotherapie is toegestaan.

- Bewezen BRAFV600E of BRAFV600K mutatie uit tumorweefselanalyse (uit opgeslagen of nieuw verkregen tumormateriaal)
- Meetbare ziekte volgens RECIST 1.1 én toegankelijk voor biopsie
- Te bioteren lesie ligt binnen het scanbereik van PET en CT (thorax-abdomen-pelvis)
- ECOG performance status 0 of 1
- Leeftijd ≥ 18 jaar
- Levensverwachting ≥ 12 weken
- Adequate hematologische en orgaanfunctie parameters 14 dagen voorafgaand aan start studiemedicatie

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Eerder behandeling met RAF- of MEK-pathway remmers gehad langer dan 12 weken of korter dan 12 weken maar met klinisch of radiologisch progressie.
- Palliatieve radiotherapie, trauma of grote chirurgische ingreep binnen 14 dagen voor aanvang van de studiemedicatie
- Andere maligniteit < 3 jaar geleden dat mogelijk interfereert met de interpretatie van uitkomstmaten, m.u.v. geresceerd BCC of SCC van de huid, melanoma in-situ, cervixcarcinoom in-situ of mammacarcinoom in-situ.
- Retinopathie of glaucoom, nierfunctiestoornissen ($GFR < 40$ ml/min), leverfunctiestoornissen, hartfalen ($LVEF < 50\%$) of symptomatische CZS betrokkenheid
- Zwangerschap of het geven van borstvoeding
- Onwelwillendheid of onmogelijkheid zich te kunnen houden aan het studieprotocol en follow-up procedures (bijvoorbeeld ernstige claustrofobie, waardoor PET/CT scanning niet mogelijk is).

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Diagnostiek

Deelname

Nederland
Status: Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum: 01-10-2014
Aantal proefpersonen: 90
Type: Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Cotellic
Generieke naam: cobimetinib
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Zelboraf
Generieke naam: vemurafenib
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 14-10-2014
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 15-10-2014
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 20-11-2014
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 24-11-2014

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	10-02-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	11-02-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	24-05-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	27-05-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	16-06-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	03-02-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	10-02-2017
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	EUCTR2014-002480-15-NL
CCMO	NL48639.031.14