

Fase III gerandomiseerd open onderzoek naar de combinatie van de BRAF-remmer dabrafenib en de MEK-remmer trametinib in vergelijking met de BRAF-remmer vemurafenib bij patiënten met een niet operabel (stadium IIIc) of uitgezaaid (stadium IV) melanoom van de huid met de BRAF V600E/K mutatie (MEK116513)

Gepubliceerd: 29-05-2012 Laatste bijgewerkt: 26-04-2024

Primair: superioriteit van de combinatie in vergelijking met vemurafenib m.b.t. totale overleving voor proefpersonen met een BRAF V600E/K gemuteerd gemetastaseerd melanoom van de huid. Secundair: progressievrije survival, overall response rate,...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON46883

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

MEK116513

Aandoening

- Huidneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

melanoom van de huid

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Novartis

Overige ondersteuning: Novartis Pharma BV

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: dabrafenib, melanoom, trametinib, vemurafenib

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Totale overleving.

Secundaire uitkomstmaten

Progressievrije overleving, overall response rate, responsduur, veiligheid, verdraagbaarheid.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Het melanoom van de huid is de meest agressieve vorm van huidkanker. De 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.

Recent zijn ipilimumab, een monoklonaal antilichaam dat het cytotoxische T-lymfocyt antigeen blokkeert en de BRAF-remmer vemurafenib geregistreerd voor behandeling van het niet operabele of gemetastaseerde melanoom. Van beide is een significante overlevingswinst aangetoond. De inzet van ipilimumab wordt beperkt door ernstige toxiciteit en een gebrek aan een gevalideerde biomarker voor patiëntselectie. De werkzaamheid van vemurafenib wordt beperkt door het ontstaan van resistentie.

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 (via MEK1 en 2). BRAF mutaties zijn in bepaalde kankersoorten veelvuldig aangetroffen, o.a. in tot 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. Dabrafenib (GSK2118436) is een krachtige en selectieve remmer van de BRAF kinase activiteit. Trametinib (GSK1120212) is een krachtige, zeer selectieve remmer van MEK1-2 activatie en kinase activiteit. Omdat BRAF en MEK in hetzelfde systeem zitten en MEK een substraat is van geactiveerd BRAF, zou remming van beide eiwitten tegelijk, nog meer dan elk individueel, kunnen leiden tot een effectievere remming van het systeem. In diermodellen lijkt de combinatie meer effectiviteit en minder neiging tot proliferatieve huidlesies te geven dan behandeling met een BRAF-remmer alleen. Bij proefpersonen met BRAF gemuteerde melanomen lijkt de combinatie een beter effect te hebben en een acceptabel toxiciteitsprofiel. Dit is aanleiding om de effecten van de combinatie te vergelijken met die van vemurafenib.

Doel van het onderzoek

Primair: superioriteit van de combinatie in vergelijking met vemurafenib m.b.t. totale overleving voor proefpersonen met een BRAF V600E/K gemuteerd gemetastaseerd melanoom van de huid.

Secundair: progressievrije survival, overall response rate, responsduur, veiligheid, verdraagbaarheid.

Onderzoeksopzet

Open, gerandomiseerd fase III onderzoek. Vergelijking tussen dabrafenib (150 mg 2 maal daags) plus trametinib (2 mg eenmaal daags) en vemurafenib 960 mg 2 maal daags. Proefpersonen worden eerst voor de BRAF mutatie V600 E/K gescreend.

Alleen BRAF V600 mutatie positieve patiënten worden tot het onderzoek toegelaten.

Behandeling tot ziekteprogressie of ernstige toxiciteit. Follow-up voor overleving.

Ca. 700 patiënten.

IDMC.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Behandeling met dabrafenib plus trametinib of vemurafenib.

Inschatting van belasting en risico

Risico: Bijwerkingen van studiemedicatie.

Belasting: Meeste tests/procedures zouden ook bij reguliere behandeling uitgevoerd zijn. Nauwelijks extra bezoeken (elke 4, later 8-12 weken).

Extra tests/procedures: ca. 10-20 ml bloed extra per bezoek (extra safety tests, biomarkers), echocardiogram week 4 en elke 12 weken (plus screening) en

ECG week 2, 4, 8 en elke 12 weken daarna (plus screening), oogonderzoek screening plus week 4, quality of life vragenlijst eerste jaar week 1 en elke 8 weken, daarna elke 12 weken.

Optionele substudies:

- farmacogenetisch (10 ml bloed)
- biopsie in geval van huidlesies
- overgebleven (of nieuw af te nemen) weefsel voor toekomstig biomarkeronderzoek in verband met verdere ontwikkeling van de onderzoeksmedicatie en/of melanoom)
- biopsie bij progressie.

Contactpersonen

Publiek

Novartis

Raapopseweg 1
Arnhem 6824 DP
NL

Wetenschappelijk

Novartis

Raapopseweg 1
Arnhem 6824 DP
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
- BRAF V600 E/K mutatie positief.
- Meetbare ziekte.
- 18 jaar en ouder.
- ECOG Performance Status 0-1.
- Vrouwen in vruchtbare leeftijd: adequate anticonceptiemethode.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Eerdere behandeling voor gemetastaseerd melanoom, inclusief BRAF en MEK remmer.
- Eerdere systemische behandeling voor melanoom stadium IIIc of IV.
- Hersenmetastasen (uitzondering zie protocol pagina 29).
- Cardiovasculair risico (zie protocol pagina 30 voor details).
- Anamnestiche of huidige aanwijzingen/ risico voor occlusie van de retinale vene of centrale sereuze retinopathie.
- Zwangerschap of borstvoeding.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	07-09-2012

Aantal proefpersonen: 30
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Mekinist
Generieke naam: trametinib
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Tafenlar
Generieke naam: dabrafenib
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: 29-05-2012
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 02-08-2012
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 02-11-2012
Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 12-12-2012
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 28-12-2012
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 08-01-2013
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 22-03-2013
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 10-04-2013
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 07-06-2013
Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 02-08-2013
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 02-09-2013
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 18-10-2013
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 29-10-2013
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 30-10-2013
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 24-01-2014
Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 10-02-2014
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 19-02-2014
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 22-05-2014
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 29-07-2014
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 19-09-2014
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 08-10-2014
Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 17-06-2015
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 11-08-2015
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 09-12-2015
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 27-01-2016
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 09-02-2016
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 19-07-2016
Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 31-08-2016
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 13-03-2017
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 27-03-2017
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 26-09-2017
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 09-10-2017
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 10-10-2017
Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 17-10-2017
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 07-03-2018
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 04-06-2018
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 31-07-2018
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 16-08-2018
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 23-10-2018
Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 24-10-2018
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 09-01-2019
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 31-01-2019
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 14-03-2019
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

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 n.n.b.
EudraCT	EUCTR2011-006088-23-NL
CCMO	NL40606.058.12