

Fase 2 studie waarin pembrolizumab wordt vergeleken met pembrolizumab gecombineerd met intermitterend tweeledige MAPK pathway remming bij BRAF-mutatatiepositieve melanoompatienten (IMPemBRa)

Gepubliceerd: 28-09-2015 Laatste bijgewerkt: 07-02-2025

Om de immuun activerende capaciteiten van intermitterent dabrafenib+trametinib tijdens behandeling met pembrolizumab te bepalen, vergeleken met pembrolizumab alleen. Om toxiciteit en haalbaarheid van intermitterent dabrafenib+trametinib tijdens...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON47102

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

MAPK pathway remming bij melanoompatienten behandeld met pembro (IMPemBra)

Aandoening

- Huidneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

huidkanker, melanoom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Nederlands Kanker Instituut

Overige ondersteuning: Merck Sharp & Dohme (MSD), MSD

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Dabrafenib, Melanoom, Pembrolizumab, Trametinib

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Veiligheid en haalbaarheid van de behandeling gemeten via SUSARs en naleving van de tijdslijnen van het studieprotocol (week 0 tot week 18).

Veranderingen in percentage van tumorinfiltrerende CD8+ cellen en in percentage van PD-1+ CD8+ cellen in perifeer bloed in het tijdsinterval vooraf aan behandeling tot week 18, intrapatient en interpatient, pembrolizumab mono (cohort 1) versus pembrolizumab met intermitterende dabrafenib/trametinib (cohorts 2-4).

Secundaire uitkomstmaten

Reponse rate op week 6, week 12, week 18 en best overall respons volgens RECIST 1.1.

Progressievrije overleving vanaf registratie tot progressie volgens RECIST 1.1.

Aantal en type late bijwerkingen (vanaf week 18 en tot 2 jaar na start behandeling)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Medicatie gericht op de PD-1/PD11 checkpoint pathway, zoals pembrolizumab, is

op dit moment een van de meest veelbelovende immunotherapeutische behandelingen bij gevorderd stadium melanoom, met een response rate van 34% en langdurige responsen. In tegenstelling tot immunotherapien die een tot nog toe lagere response rate hebben, maar een lange termijn voordeel, kunnen gerichte behandelingen (braf/mek-remmers) een hogere response rate induceren, maar slecht voor korte duur, zelf als zij gecombineerd worden. Deze contrasterende reponsen hebben geleid tot het idee om immuun- en gerichte therapie te combineren. De eerste pogingen om deze (vemurafenib of dabrafenib+trametinib met ipilimumab) te combineren hebben echter tot nog toe gefaald. De combinatie van braf+mek remmers met PDI1 blokkade lijken echter haalbaar te zijn en induceren mogelijk een verlengde controle.

In lijn met deze observaties hebben wij een patient gezien die behandeld werd met pembrolizumab binnen de MK3475-006 studie, die na 4 kuren pembro is geswitched naar de combinatie dabrafenib+trametinib. Zij kreeg sterke immuunactivatie, te zien aan de ernstige koorts (41 C) en immuungerelateerde meningitis (met snel herstel na steroidtoediening). Interessant was dat deze patient, die snelle progressie had van omentale cake, ascites en pleurale effusion na 4 kuren pembrolizumab, bleef maandenlang nagenoeg CR na het beëindigen van de behandelingen. De klinische response in deze patient werd al gezien 1 week na start dabrafenib, wanneer er vanuit gegaan werd dat pembrolizumab nog steeds actief was, en nog steeds op voldoende niveau in het lichaam aanwezig was.

Daarom stellen wij dat gecombineerd BRAF+MEK remmer een synergetische werking heeft met pembrolizumab. In lijn met deze klinische observatie vonden wij in een muismodel met humaan melanoom, dat korte termijn BRAF+MEK remming de hoogste intratumorale CD8/reg ratios induceert, vergeleken met verschillende andere targeted therapy combinaties.

Samengevat, preklinische data, en onze klinische observatie, indiceren dat intermitterend korte termijn BRAF+MEK remming een synergetische werking kan hebben met pembrolizumab.

Doel van het onderzoek

Om de immuun activerende capaciteiten van intermitterend dabrafenib+trametinib tijdens behandeling met pembrolizumab te bepalen, vergeleken met pembrolizumab alleen.

Om toxiciteit en haalbaarheid van intermitterend dabrafenib+trametinib tijdens behandeling met pembrolizumab te bepalen, aan de hand van SUSARs en het behalen van de tijdslijnen van de behandeling.

Response rate op week 6, week 12, week 18 en best overall respons volgens RECIST 1.1.

Progressievrije overleving vanaf registratie tot progressie volgens RECIST 1.1.

Aantal en type late bijwerkingen (vanaf week 18 en tot 2 jaar na start behandeling)

Onderzoeksopzet

Dit is een randomiserende fase 2 studie waarin 24 patiënten behandeld worden met de combinatie dabrafenib+trametinib met pembrolizumab. Daarnaast worden ter vergelijking 8 patiënten behandeld met alleen pembrolizumab.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Irresectabel stadium III en IV BRAFV600E / K mutatiepositieve melanoompatiënten, naïef voor CTLA4/PD-1 / PD-L1 blokkade, zullen worden behandeld met pembrolizumab 200mg eenmaal per 3 weken. Binnen 6 weken na starten behandeling worden de patiënten gerandomiseerd tussen pembrolizumab monotherapie met 2x intermitterende en 1 maal continuerend dabrafenib + trametinib en pembrolizumab monotherapie, en wordt pembrolizumab voortgezet tot 2 jaar bij een klinisch voordeel in week 18. Elke groep bestaat uit 8 patiënten. Laboratorium testen (incl. PBMC, serum collectie) zullen worden uitgevoerd tijdens de screening, bij aanvang, op de aangegeven tijdstippen tot week 18, en daarna elke drie maanden. Tumorbiopsies / materiaal preservaties nodig zijn bij aanvang, in week 6, week 8 en in week 12. CT-scans bij baseline, week 6, week 12, week 18 nodig zal zijn, en vervolgens om de 3 maanden tot 2 jaar. Daarnaast worden PBMC, serumafnamen en tumorbiopsieën uitgevoerd op het tijdstip van progressie.

Inschatting van belasting en risico

Pembrolizumab monotherapie en de combinatie van dabrafenib en trametinib zijn beide getest veilige en effectieve behandelopties bij melanoompatiënten. Echter, de toevoeging van gerichte therapie voor immunotherapie leiden tot verhoogde immuunbijwerkingen, zoals te zien in de combinatie van vemurafenib plus ipilimumab. In tegenstelling tot deze gegevens, zo lijkt het, dat de voortdurende toepassing van dabrafenib, trametinib, en anti-PD-L1 (MEDI4736) ook veilig is en induceert een verhoogde tumor T-cel infiltratie. Dit heeft geleid tot deze studie om gerichte therapie (dabrafenib + trametinib) korte tussenpozen met immunotherapie (pembrolizumab) te combineren. Zowel dabrafenib + trametinib en pembrolizumab, lijken minder ernstige bijwerkingen te induceren vergeleken met enkele BRAF remming of CTLA-4 blokkade, terwijl de respons waarschijnlijk hoger is. Dit sluit niet uit dat de combinatie van pembrolizumab plus dabrafenib en trametinib op korte termijn hoge toxiciteit induceert, omdat is aangetoond dat een langere toepassing van BRAF remmers leidt downregulatie van de oorspronkelijk geïnduceerde T cel infiltratie vanaf 4 weken BRAF remmer behandeling.

Sterker nog, in de patiënt hierboven beschreven, werden immuungerelateerde bijwerkingen waargenomen, hoewel in dat geval dabrafenib + trametinib langer dan 4 weken werd gegeven. De studie werd daarom ontworpen om zorgvuldig te evalueren in een korte termijn toevoeging van dabrafenib + trametinib aan pembrolizumab.

Een andere extra last voor de patiënten die deelnamen aan dit onderzoek in beide groepen zijn extra tumorbiopsieën die zullen worden genomen van makkelijk toegankelijke laesies (lymfeklieren of subcutane laesies, dat is een inclusiecriterium).

Contactpersonen

Publiek

Nederlands Kanker Instituut

Plesmanlaan 121
Amsterdam 1066CX
NL

Wetenschappelijk

Nederlands Kanker Instituut

Plesmanlaan 121
Amsterdam 1066CX
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)

- volwassenen van ten minste 18 jaar oud
- World Health Organization (WHO) PS 0-2
- Histologisch/cytologisch bevestigd irresectabel stadium III of stadium IV BRAF V600E of K positief uitgezaaid melanoom
- Meetbare ziekte volgens RECIST 1,1
- Ten minste één bereikbare laesie (subcutaan, lymfeklieren) die herhaaldelijk kan worden gebiopteerd

- patiënt bereid om drievoudig tumorbiopsieën te ondergaan tijdens de screening, in week 6, week 8 (cohorts 2-4 alleen) in week 12, at week 18 en bij progressieve ziekte
- Geen eerdere immunotherapie gericht op CTLA4, PD-1 of PD-L1
- Geen eerdere BRAF en / of MEK targeting therapie
- Geen immunosuppressiva
- Screenings laboratoriumwaarden moeten voldaan aan de volgende criteria:
 $WBC \geq 2.0 \times 10^9 / L$, neutrofielen $\geq 1.0 \times 10^9 / L$, bloedplaatjes $\geq 100 \times 10^9 / L$,
Hemoglobine $\geq 5,0 \text{ mmol} / L$
Creatinine $\leq 2 \times \text{ULN}$
AST, ALT $\leq 2,5 \times \text{ULN}$ ($\leq 5 \times \text{ULN}$ voor patiënten met leveruitzaaiingen)
Bilirubine $\leq 2 \times \text{ULN}$
- Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten een negatieve urine of serum zwangerschapstest hebben binnen 72 uur voorafgaand aan de eerste dosis van de studiemedicatie.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Is momenteel deelnemende aan of heeft deelgenomen aan een studie van een experimenteel middel of binnen 4 weken na de eerste dosis van de behandeling.
- Aanwezigheid van symptomatische hersenen- of leptomeningeale metastasen; patiënten met asymptomatische hersenmetastasen ontdekt tijdens screening voor deze studie mogen deelnemen aan deze studie
- Eerdere PD-1 / PD-L1 targeting immunotherapie
- een actieve of voormalige autoimmuunziekte die systemische behandeling vereist gedurende de laatste 3 maanden. Patiënten met vitiligo of astma / atopie zijn een uitzondering op deze regel. Patiënten die intermitterend luchtwegverwijders of lokale steroïde injecties nodig hebben worden niet uit de studie uitgesloten. Proefpersonen met stabiele hypothyreoïdie op hormoonvervangende medicatie of het syndroom van Sjögren zullen niet worden uitgesloten.
- Heeft binnen 4 weken voorafgaand aan de studie een monoklonaal antilichaam gehad en/of is niet hersteld (dwz $\leq$ graad 1 of baseline) van bijwerkingen als gevolg van medicatie dat meer dan 4 weken eerder toegediend was.
- Heeft eerder chemotherapie gehad, of doelgerichte therapie of radiotherapie binnen 2 weken voorafgaand aan de studie of is niet hersteld (dwz $\leq$ graad 1 of baseline) van bijwerkingen als gevolg van een eerder toegediend middel.
- Patiënten met $\leq$ graad 2 neuropathie zijn een uitzondering op dit criterium en kunnen in aanmerking komen voor de studie.
- Als patiënten geopereerd worden, moeten ze voldoende van de toxiciteit en / of complicaties van de ingreep hersteld zijn.
- Bewijs van longaandoeningen of actieve, niet-infectieuze pneumonitis.
- Bekende voorgeschiedenis van Human Immunodeficiency Virus;
- Actieve infectie waarvoor therapie, positieve test op Hepatitis B oppervlakte-antigeen of hepatitis C-ribonucleïnezuur (RNA);
- Heeft actieve tuberculose
- Heeft een levend vaccin ontvangen binnen 30 dagen voorafgaand aan de eerste dosis van

de proefbehandeling.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	24-06-2016
Aantal proefpersonen:	32
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

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

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-09-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-12-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-12-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-02-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-04-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-06-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-06-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-05-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-06-2018

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-01-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-02-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-09-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-11-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-12-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-07-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec

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	EUCTR2015-003120-31-NL
CCMO	NL54421.031.15