

Een fase II, open-label onderzoek naar de werking en veiligheid van oraal MEK162 bij volwassenen met een gemetastaseerd of niet operabel lokaal gevorderd maligne huidmelanoom, met een BRAFV600 of NRAS genmutatie

Gepubliceerd: 01-02-2011 Laatste bijgewerkt: 27-04-2024

Vaststellen hoe veilig en effectief MEK162 is bij mensen met een specifieke vorm van huidmelanoom, met mutaties in het BRAF of NRAS gen. BRAFV600 is een specifieke verandering in het BRAF gen. Andere doelen zijn te begrijpen wat MEK162 met het...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON47322

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Fase II studie met MEK162 bij huidmelanoom met BRAFV600 of NRAS genmutatie

Aandoening

- Huidneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

kwaadaardig huidkanker, maligne melanoom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Array Biopharma

Overige ondersteuning: Array BioPharma Inc.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: BRAFV600 gen, huidmelanoom, MEK162, NRAS gen

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Objectieve response van MEK162 bij mensen met een specifieke vorm van huidmelanoom (met mutaties in het BRAFV600 of NRAS gen).

Secundaire uitkomstmaten

1. Progressievrije overleving en overlevingsduur.
2. Veiligheid en verdraagbaarheid van MEK162: type, intensiteit en ernst van de bijwerkingen (Adverse Events en Serious Adverse Events) volgens CTCAE criteria versie 4.0.
3. Invloed van MEK162 op de MEK/MAPK route (PD veranderingen in moleculen ERK, DUSP6, MEK) en celdeling en -overleving in tumormateriaal vóór en na inname van MEK162.
4. Bepalen van de baseline status van PTEN en p53 in tumormateriaal en hun invloed op klinische resultaten.
5. Farmacokinetiek van MEK162 en de metaboliet AR00426032 (plasma concentratie)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Melanoom is een zeer invasieve vorm van huidkanker. De incidentie in de wereld

neemt snel toe. Het verloop van de ziekte is afhankelijk van de uitgebreidheid van de ziekte op het moment van de diagnose. Er is een goede overleving voor patiënten met stadium 1 van de ziekte (ongeveer 90% na 5 jaar). Daarentegen is de kans op overleving bij patiënten met metastases (stadium IV) zeer slecht (tussen 6,7% en 18% na 5 jaar) met een mediane overleving van 6 tot 9 maanden. Dit lijkt te komen doordat gemetastaseerde melanoom ongevoelig zijn voor chemobehandeling. Door recente inzichten in de genetische basis van melanoom is er een ontwikkeling op gang gekomen van nieuwe doelgerichte therapieën. Meer recent nog is ontdekt dat in veel menselijke tumoren, en in het bijzonder bij melanoom, er een activering is van een somatische mutatie in het BRAF en NRAS gen. Somatische mutaties in BRAF en NRAS worden vastgesteld in ongeveer tweederde van de melanomen. BRAF en NRAS zijn onderdelen van de Ras/Raf/MEK/ERK *pathway*. Dit pathway speelt een belangrijke rol in de sturing van essentiële celfunctie zoals groei, proliferatie en celoverleving. Deze kennis suggereert dat inhibitie van het Ras/Raf/MEK/ERK *pathway* een gunstig therapeutisch effect zou kunnen bij patiënten met melanoom. In het bijzonder de veel voorkomende BRAF (V600) mutatie in patiënten met melanoom heeft geleid tot de ontwikkeling van medicijnen die zich richten op deze mutatie. MEK162 is een nieuw, oraal actief middel met actieve inhibitie van de kinase van de BRAF en NRAS mutatie en daarnaast heeft het medicijn ook anti-angiogene activiteit doordat het VEGF receptor 2 inhibeert. Voor patiënten met huidkanker bij wie de ziekte resistent is geworden voor de beschikbare therapieën en waarvoor geen alternatief bestaat zou MEK162 wellicht een mogelijkheid zijn. De verwachting is dat door de selectieve werking van MEK162 op het BRAF en NRAS gen er minder therapie gerelateerde toxiciteit ontstaat.

Doel van het onderzoek

Vaststellen hoe veilig en effectief MEK162 is bij mensen met een specifieke vorm van huidmelanoom, met mutaties in het BRAF of NRAS gen. BRAFV600 is een specifieke verandering in het BRAF gen. Andere doelen zijn te begrijpen wat MEK162 met het lichaam doet, vast te stellen wat het lichaam met MEK162 doet en welk effect MEK162 heeft op de tumor.

Onderzoeksopzet

Dit is een multi-center open-label, fase II studie. Patiënten zullen eerst onderzocht worden op de aanwezigheid van het BRAFV600E en NRAS gen. Afhankelijk daarvan worden ze ingedeeld in één van de volgende 2 behandelarmen:

Arm 1: BRAFV600 (n=28) MEK162 45 mg BID

Arm 2: NRAS (n= 96) MEK162 45mg BID

Arm 3: BRAFV600 (n=28) MEK162 60mg BID

Onderzoeksproduct en/of interventie

MEK162 tabletten van 15mg Oraal toegediend, dagelijks, continue Startdosis: 45mg / tweemaal daags of 60mg, afhankelijk van de arm

Inschatting van belasting en risico

De belangrijkste (mogelijke) bijwerkingen / afwijkingen die tot nu toe zijn waargenomen bij MEK162:

De meest waarschijnlijke bijwerkingen (meer dan 20% van de patiënten) zijn:

- Huiduitslag, acne of huidirritatie waaronder roodheid, bulten, droogheid of jeuk
- Voichtophoping (zwellings of opgeblazenheid van bepaalde lichaamsdelen). Dit kan voorkomen in uw gehele lichaam of in specifieke gebieden zoals uw buik, armen, benen, handen, voeten, gezicht of ogen.
- Vermoeidheid of gebrek aan energie

Minder waarschijnlijke bijwerkingen (10% tot 20% van de patiënten):

- Vertroebeld of beperkt zicht
- Koorts
- Hoge bloeddruk
- Verhoogde labresultaten waarbij wordt gekeken hoe goed de lever werkt
- Spierspasmen, spierpijn of ontstekingen
- Maagpijn

Overige risico's:

- pijn, bloedingen, lokale bloeduitstortingen of thrombose als gevolg van bloedafnames.
- blootstelling aan straling (CT-scan, röntgenstraling, MUGA-scan of TTE). De blootstelling aan straling zal niet hoger zijn dan de maximale waarden die in NL zijn vastgesteld.
- allergische reactie op het gebruikte contrastmiddel bij een CT-scan

Contactpersonen

Publiek

Array Biopharma

Cambridge park drive 100
Cambridge MA 02140
US

Wetenschappelijk

Array Biopharma

Cambridge park drive 100
Cambridge MA 02140
US

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. Mannen en vrouwen ≥ 18 jaar
2. Gedocumenteerde diagnose van lokaal gevorderd of gemetastaseerd huidmelanoom AJCC Stadium IIIB of IV, niet operabel
3. Gedocumenteerde aanwezigheid van BRAFV600 of NRAS genmutatie in tumor weefsel
4. Patienten moeten voldoende tumorweefsel kunnen leveren (nieuw en gearchiveerd) om bevestiging van BRAF of NRAS mutatie aan te tonen en aanvullende onderzoeken te kunnen doen.
5. Bewijs van meetbare ziekte volgens RECIST.
6. WHO performance status of 0-2
7. Laboratorium waarden:
 - absolute neutrofielen $\geq 1.5 \times 10^9/L$
 - hemoglobine (Hgb) $\geq 10 \text{ g/dL}$
 - trombocyten $\geq 75 \times 10^9/L$
 - AST and/or ALT $\leq 2.5 \times \text{ULN}$ (=bovenste waarde van normaal); patients with liver metastases $\leq 5 \times \text{ULN}$
 - bilirubine $\leq 2 \times \text{ULN}$
 - berekende of gemeten creatinine klaring $\geq 60 \text{ mL/min/1.73m}^2$
8. LVEF $\geq 50\%$ gemeten via MUGA scan of TTE

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Gediagnosticeerde retinopathie (CSR), retinale veneuze occusie (RVO) of risicofactoren hiervoor.
2. Symptomatische hersenmetastasen.
3. Eerdere behandeling met een MEK-remmer
4. Verminderde hartfunctie of een significante cardiovasculaire aandoening, waaronder ook:
 - acuut coronair syndroom (waaronder myocard Infarct, instabiel angina pectoris, CABG, coronair vaatlijden of stenting) <6 maanden voor screening
 - Symptomatisch chronisch hartfalen met klinisch significante ventriculaire arritmieën en/of hartritmestoornissen
 - Ongecontroleerde hypertensie, gedefinieerd als BP > 140/100 mmHg
5. Bekend met HIV, actieve hepatitis B en/of hepatitis C infectie
6. Andere ernstige of niet gecontroleerde ziekten (bijvoorbeeld infectie's/ontstekingen, darmobstructie's, ernstige slikproblemen, sociale/ psychologische problemen etc).
7. Gebruik van de volgende anti-kanker behandeling met de volgende tijdslijnen:
 - cyclische chemotherapie met een duur die korter is geweest dan de gebruikelijke lengte voor die behandeling (bijvoorbeeld 6 weken voor nitrosourea en mitomycine-C) voor start behandeling.
 - biologische therapie (met antilichamen) <= 4 weken voor start studie
 - gerichte therapie <= 5 t1/2 van het middel of <= 4 weken voor start studie als halfwaardetijd onbekend is.
 - experimentele chemotherapie, endocriene therapie of immunotherapie binnen een tijdsduur die korter is dan de cyclusduur bedoeld voor die behandeling of <= 4 weken (welke het kortste duurt) voor start studie
 - radiotherapie <= 4 weken voor start studie behalve indien de radiotherapie <= 10% van de beenmergreserve heeft aangetast, dan mag de patient geïncludeerd worden ongeacht de einddatum van de radiotherapie.
8. Grote operatie's <= 4 weken voor start studie of nog herstellende van een grote operatie.
9. Vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven.
10. Vrouwen mogen niet zwanger worden. Betrouwbare anti-conceptie moet gebruikt worden gedurende de studie en tot 3 maanden na de studie.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek: 2

Type: Interventie onderzoek

Blindering:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	30-03-2011
Aantal proefpersonen:	31
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-02-2011
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-03-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-03-2011
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-10-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-10-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-12-2011

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-05-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-09-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-12-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-02-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-03-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-05-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-05-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-06-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-06-2013

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-08-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-08-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-09-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-10-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-12-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-02-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-02-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-05-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-05-2016

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-10-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-10-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-01-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-02-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-07-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-07-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-11-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-12-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-05-2018

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-06-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-09-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-10-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-03-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-03-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-05-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-04-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-04-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-06-2020

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-01-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-02-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-02-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-02-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-07-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-08-2022
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	EUCTR2010-023412-13-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01320085
CCMO	NL35299.031.11