

De NEMO studie (NRAS melanoom en MEK inhibitor): een gerandomiseerd fase 3, open label, multicentrum, 2-armig onderzoek ter vergelijking van de effectiviteit van MEK162 versus Dacarbazine in patiënten met gevorderde niet operabel of gemetastaseerd NRAS mutatie positief melanoom

Gepubliceerd: 12-03-2013 Laatste bijgewerkt: 24-04-2024

Vaststellen of de behandeling met MEK162 de Progressie vrije overleving verlengt in vergelijking met dacarbazine in patiënten met gevorderde, inoperabel of gemetastaseerd NRAS mutatie positief melanoom die onbehandeld zijn of progressief zijn...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON47339

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

NEMO: NRAS melanoom en MEK inhibitor

Aandoening

- Huidneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

melanoom

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Array Biopharma
Overige ondersteuning: Array BioPharma Inc

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: DTIC, MEK remmer, Melanoom, NRAS

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Progressie vrije overleving, gemeten vanaf het moment van randomisatie tot de datum van de eerste gedocumenteerde ziekte progressie of overlijden, ongeacht de oorzaak. PFS wordt vastgesteld dmv centrale bepaling volgens RECIST 1.1 en overlevingsdata

Secundaire uitkomstmaten

Overleving (OS), berekend van de datum van randomisatie tot en met de datum van overlijden, ongeacht de oorzaak.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Cutaan melanoom is de meest agressieve vorm van huidkanker. Hoewel het slechts 4% van alle huidkankers uitmaakt, veroorzaakt het 80% van alle huidkankerdoden. De mediane leeftijd op diagnose is 57 jaar en 75% is jonger dan 70 jaar.

Dacarbazine wordt gezien als de standaard behandeling voor de meeste patiënten met niet resectabele gevorderde of gemetastaseerd melanoom. De response rate is echter slechts 7-15%, de gemiddelde respons duur is 6 maanden en er is geen verlenging in overleving.

Recentelijk heeft ipilimumab FDA approval gekregen voor de behandeling van niet resectabele gevorderde of gemetastaseerd melanoom, en door de EMA als 2e lijn therapie.

Er zijn geen targeted therapieën geregistreerd specifiek gericht op patiënt met NRAS gemuteerd melanoom (15-20% van alle melanomen). NRAS activerende mutaties leiden tot een gewijzigde downstream signaling, resulterend in een maligne transformatie en tumor progressie.

Tot op heden is MEK162 de enige MEK remmer waarvan antitumor activiteit prospectief is vastgesteld in patiënten met NRAS gemuteerde gevorderde cutaan melanoom.

Doel van het onderzoek

Vaststellen of de behandeling met MEK162 de Progressie vrije overleving verlengt in vergelijking met dacarbazine in patienten met gevorderde, inoperabel of gemetastaseerd NRAS mutatie positief melanoom die onbehandeld zijn of progressief zijn geworden tijdens af na een eerste lijn immunotherapie.

Vergelijken van Overall Survival tussen de beide behandelarmen (dus tussen MEK162 en DTIC

Onderzoeksopzet

Een twee armige, prospectieve open label multicentrum, phase 3 studie
Totaal 393 patienten zullen deelnemen, gerandomiseerd 2:1 (MEK162: DTIC) na stratificatie volgens AJCC criteria, ECOG performance status en wel of geen voorbehandeling).

Onderzoeksproduct en/of interventie

MEK162 tabletten van 15mg, Oraal toegediend, dagelijks, continue Startdosis: 45mg / tweemaal daags of DTIC, 1000mg/m² 1 maal elke 3 weken

Inschatting van belasting en risico

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

- * Huidirritatie (acne achtig eczeem of roodheid van de huid die kan jeuken)
- * Diarree
- * Hoofdpijn
- * Buikpijn
- * Misselijkheid (met en zonder braken)
- * Oogafwijkingen die zich kunnen openbaren door het vertroebelen van het zicht of zwelling in en rondom de ogen
- * Verhoogd creatine kinase (indicatie voor spierafbraak)

- * Zuurbranden of indigestie (dyspepsie)
- * Zwelling van slijmvlies (zweren in mond en keel)
- * Vochtophoping (zwelling of opgeblazenheid van lichaamsdelen)
- * Verlies van eetlust
- * Spierpijn

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

Toxiciteiten bij het gebruik van Dacarbazine.

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 of vrouwen van 18 jaar en ouder
- 2 Histologisch, bevestigde diagnose van lokaal gevorderde niet resectabel of gemetastaseerd cutaan melanoom of onbekende primaire melanoom (uveaal en mucosaal melanoom uitgezonderd) AJCC stadium IIIC of IV
- 3 Aanwezigheid van NRAS Q61 mutatie in tumorweefsel, vastgesteld door het centrale laboratorium, voor randomisatie
- 4 Onbehandelde patiënten of patiënte die progressief zijn geworden tijdens of na behandeling met (ongedefinieerd aantal) immunotherapie lijnen voor gemetastaseerd melanoom
- 5 ten minste 1 radiologisch of fotografisch vastgestelde meetbare laesie
- 6 ECOG performance score van 0-1
- 7 Adequate beenmergfunctie en orgaanfunctie en lab waarden:
 - ANC * $1.5 \times 10^9/L$
 - * Hemoglobine * 9 g/dL
 - * Platelets * $100 \times 10^9/L$
 - * AST en/of ALT * $2.5 \times ULN$; indien levermetastasen * $5 \times ULN$
 - * Totaal bilirubine * $2 \times ULN$
 - * Creatinine * 1.5 mg/dL
- 8 Adequate hartfunctie:
 - LVEF * 50% (MUGA)
 - QTc interval * 480 ms
- 9 Negatieve serum * HCG test 72 uur voor de eerste dosering

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- 1 Aanwezigheid van CNS laesies. Tenzij de patiënt is behandeld met radiotherapie of chirurgie en de patiënt is langer dan 3 maanden vrij van progressie in het CNS. Patiënten moeten langer dan 3 weken gestopt zijn met corticosteroïd behandeling,.
- 2 Uveaal of mucosaal melanoom
- 3 Geschiedenis van leptomeningeale metastasen
- 4 Geschiedenis of aanwezige centrale serous retinopathy (CSR) of retinal vein occlusion (RVO) of aanwezige risicofactoren voor CSR of RVO
- 5 Aanwezigheid van allogene beenmergtransplantatie of orgaantransplantatie.

6 Geschiedenis van Gilbert Syndroom

7 Eerdere of huidige andere maligniteiten, behalve

o Adequaat behandelde basaal cell carcinoom of plaveiselcelcarcinoom

o In situ carcinoma van de cervix, curatief behandeld en geen aanwijzingen voor terugkeer ten minste 3 jaar voor start van de studie

o Een primaire maligniteit welke volledig is gereseceerd en in volledige remissie is de afgelopen 5 jaar

8 Voorgaande therapie met een MEK remmer

9 Patienten met een washout periode van <12 weken na de laatste ipilimumab dosering of andere immunotherapy.

10 Verminderde cardiovasculaire functie of klinisch significante cardiovasculaire ziekte

11 Ongecontroleerde arteriële hypertensie, ondanks medicatie

12 HIV positief, actieve hepatitis B en/of C infectie

13 Patiënten met neuromusculaire afwijkingen die geassocieerd zijn met verhoogde CK waarde

14 Verminderde gastro-intestinale functie of gastro-intestinale ziekte

15 Zwangere of vrouwen die borstvoeding geven

16 Vruchtbare vrouwen, tenzij ze zeer effectieve anticonceptiemiddelen gebruiken tijdens en tot 8 weken na de behandeling

17 Seksueel actieve mannen tenzij ze een condoom gebruiken tijdens het vrijen gedurende de behandeling en tot 8 weken daarna.

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 gestopt
(Verwachte) startdatum:	29-03-2019
Aantal proefpersonen:	15

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: DTIC
Generieke naam: Dacarbazine
Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: MEK162
Generieke naam: binimetinib

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 12-03-2013
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 21-05-2013
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 11-07-2013
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 23-07-2013
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 23-08-2013
Soort: Amendement

Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-10-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-11-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-12-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-05-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-05-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-09-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-11-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	17-11-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-12-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-12-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-06-2016
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:	21-10-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-10-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-05-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van

Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 31-05-2017

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 21-11-2017

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 14-12-2017

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 28-05-2018

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 14-06-2018

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 04-03-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 15-03-2019

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	EUCTR2012-003593-51-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01763164
CCMO	NL42858.031.13

Resultaten

Datum resultaten gemeld: 27-03-2020

Datum eerste publicatie onderzoek

29-01-2020