

Fase III gerandomiseerd dubbelblind onderzoek naar de combinatie van de BRAF-remmer dabrafenib en de MEK-remmer trametinib in vergelijking met dabrafenib en placebo als 1e lijnsbehandeling van patiënten met een niet operabel (stadium IIIC) of uitgezaaid (stadium IV) melanoom van de huid met de BRAF V600E/K mutatie (MEK115306)

Gepubliceerd: 13-04-2012 Laatste bijgewerkt: 01-05-2024

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

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

Samenvatting

ID

NL-OMON47344

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

MEK115306

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: BRAF, dabrafenib, melanoom, trametinib

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

Progressievrije overleving.

Secundaire uitkomstmaten

Overall survival, overall response rate, responsduur, veiligheid, verdraagbaarheid, PK.

Toelichting onderzoek**Achtergrond van het onderzoek**

Het melanoom van de huid is de meest agressieve vorm van huidkanker. De huidige 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. De behoefte aan nieuwe behandelmethoden is dan ook evident. 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 tot nader onderzoek in een fase III studie.

Doel van het onderzoek

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

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

Onderzoeksopzet

Dubbelblind, gerandomiseerd fase III onderzoek. Vergelijking tussen dabrafenib (150 mg 2 maal daags) plus trametinib (2 mg eenmaal daags) en dabrafenib 150 mg 2 maal daags plus placebo. 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.

Bij stoppen van dabrafenib uit veiligheidsoverwegingen: mogelijkheid om door te gaan met trametinib/placebo.

Ca. 340 patiënten.

IDMC.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Behandeling met dabrafenib plus trametinib of dabrafenib plus een placebo.

Inschatting van belasting en risico

Risico: Bijwerkingen van studiemedicatie.

Belasting: Meeste tests/procedures zouden ook bij reguliere behandeling uitgevoerd zijn. Bezoeken elke 4 weken. In follow-up elke 3 maanden telefonisch contact.

Extra tests/procedures: ca. 10-20 ml bloed extra per bezoek (extra safety tests, PK, biomarkers), echocardiogram en ECG elke 12 weken, oogonderzoek bij screening en na 4 weken, MRI hersenen bij screening, quality of life vragenlijst eerste jaar elke 8 weken, daarna elke 12 weken.

Optionele substudies:

- farmacogenetisch (10 ml bloed)
- biopsie in geval van huidlesies
- biopsie na gebruik van onderzoeksmedicatie.

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 26).
- * Cardiovasculair risico (zie protocol pagina 26 voor details).
- * Anamnestiche of huidge aanwijzingen/ risico voor occlusive van de retinal vene of centrale sereuze retinopathie.
- * Zwangerschap of borstvoeding.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	16-07-2012
Aantal proefpersonen:	15
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:	Tafinlar
Generieke naam:	dabrafenib
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-04-2012
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-06-2012
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-07-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-08-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-11-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van

Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 08-01-2013

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 21-02-2013

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 13-03-2013

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 22-03-2013

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 13-06-2013

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 13-08-2013

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 29-08-2013

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 18-10-2013

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	18-12-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	24-02-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	25-11-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	03-12-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	16-02-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	17-06-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	22-06-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-01-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-03-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-07-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-08-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-10-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-10-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-12-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-12-2016
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-09-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-09-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-10-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-04-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-04-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-05-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-06-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	

Datum: 31-07-2018
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 09-08-2018
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
Ander register	clinicaltrials.gov; registratienummer NCT01584648
EudraCT	EUCTR2011□006087□49-NL
CCMO	NL40285.031.12