

De TRAIN studie: Trametinib voor neurofibromatose type 1 gerelateerde plexiforme neurofibromen

Gepubliceerd: 17-10-2019 Laatst bijgewerkt: 04-07-2024

Primaire doelstelling: de respons op de behandeling met trametinib, gedefinieerd als een afname van het tumorvolume ten opzichte van de uitgangswaarde van $\geq 20\%$, gemeten door middel van volumetrische MRI-analyse. Secundaire doelstellingen zijn:...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Neurologische aandoeningen, congenitaal
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON49019

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

TRAIN studie: Trametinib bij plexiforme neurofibromen

Aandoening

- Neurologische aandoeningen, congenitaal
- Zenuwstelselneoplasmata benigne
- Zenuwstelselneoplasmata benigne

Synoniemen aandoening

goedaardige gezwellen, Neurofibromen

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Overige ondersteuning: Novartis, Stichting NF

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Neurofibromatose type 1, Plexiform neurofibroom, Trametinib

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Kan trametinib afname van plexiform neurofibromen veroorzaken. Respons op de behandeling wordt gedefinieerd als een afname van het tumorvolume vanaf de basislijn van $\geq 20\%$, dit wordt gemeten middels volumetrische MRI-analyse

Secundaire uitkomstmaten

Neurofibromatose type 1-patiënten met plexiforme neurofibromen hebben klinisch baat bij de behandeling met trametinib:

- Patiënt gerelateerde uitkomstmaten met betrekking tot pijn en neurologische uitval en kwaliteit van leven
- Het effect van trametinib op misvorming
- Veiligheid en tolerantie van trametinib
- De duur van de response
- De incidentie van chirurgische ingrepen

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Neurofibromatose type 1 is een van de meest voorkomende neuro-genetische ziekten. Ongeveer de helft van de patiënten met neurofibromatose type 1 heeft plexiforme neurofibromen. Naast ernstige cosmetische problemen, veroorzaken de plexiforme neurofibromen neurologische uitval, ernstige pijn en een 8-12% levenslange kans op het ontwikkelen van een maligne perifere zenuwschede-tumor. Tot nu toe is chirurgie de enige standaard behandelingsoptie voor plexiforme neurofibromen. Volledige resectie is vaak onmogelijk vanwege de uitgebreide en invasieve groei van de plexiforme neurofibromen. Daarom zijn systemische

behandelingsopties voor plexiforme neurofibromen bij neurofibromatose type 1 een on vervulde medische behoefte.
Recente gegevens suggereren dat kinderen met neurofibromatose type 1 en een niet-operabel plexiforme neurofibroom profiteerden van langdurige behandeling met een orale selectieve remmer van MAPK-kinase (MEK) 1 (selumetinib).
Behandeling met selumetinib resulteerde in een respons van 71% bij 24 kinderen. Naar aanleiding van deze waarneming stellen we nu voor om een **onderzoek uit te voeren met trametinib, een MEK1 / 2-remmer, bij volwassen neurofibromatose type 1-patiënten met symptomatische plexiforme neurofibromen.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling: de respons op de behandeling met trametinib, gedefinieerd als een afname van het tumorvolume ten opzichte van de uitgangswaarde van $\geq 20\%$, gemeten door middel van volumetrische MRI-analyse. Secundaire doelstellingen zijn: door de patiënt gerapporteerde uitkomsten van pijn en invaliditeit en kwaliteit van leven, het effect van trametinib op misvorming, veiligheid en tolerantie van trametinib, de duur van de respons en de incidentie van chirurgische ingrepen.

Onderzoeksopzet

Een niet-gerandomiseerde, open-label, fase 2-studie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trametinib 2mg per dag, oraal, continu tot progressie

Inschatting van belasting en risico

Over het algemeen zijn de bijwerkingen van trametinib mild en beheersbaar. De grootste belasting voor de patiënten zijn 4 wekelijkse bezoeken tijdens de therapie en daarna elke 3 maanden tot de progressie. Tijdens de therapie worden om de 4 weken bloedmonsters afgenomen. Een MRI, kwaliteit van leven lijsten en lichamelijk onderzoek zal worden gedaan 6 maandelijks tot progressie. Naaldbiopsen zullen worden afgenomen van het index plexiform neurofibroom vóór en 12 weken na start van de behandeling. Een naaldbiopsie is minimaal invasief en is meestal een veilige procedure.
Subcutane bloedingen door de venapuncties of de injecties van de MUGA scan
Voor de start van de therapie, na 4 weken en elke 12 weken zal een echocardiografie gemaakt worden om de ejectiefractie te meten. Soms zal om logistieke redenen een MUGA scan gemaakt worden. De gebruikte hoeveelheid radioactiviteit bij de MUGA scan is zeer gering en heeft geen schadelijke gevolgen.

Contactpersonen

Publiek

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Dr. Molewaterplein 40
Rotterdam 3015GD
NL

Wetenschappelijk

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Dr. Molewaterplein 40
Rotterdam 3015GD
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Patiënt met (mozaïek) NF1
2. Patiënten met een klinisch significant symptomatisch plexiform neurofibroom, zoals (maar niet beperkt tot) hoofd- en neklaesies die de luchtweg of grote bloedvaten kunnen comprimeren, brachiale of lumbosacrale plexuslaesies die zenuwcompressie en functieverlies kunnen veroorzaken, laesies die grote misvorming (kunnen) veroorzaken (bijvoorbeeld orbitale laesies), laesies van de ledematen die ernstige hypertrofie of verlies van functie veroorzaken en pijnlijke laesies. Dit wordt bepaald door de behandelend arts.

3. Ondertekende schriftelijke patiënten informatie
4. Leeftijd: 18 jaar of ouder
5. Karnofsky-prestatiescore van $\geq 70\%$
6. Geen standaard behandelopties = inoperabel plexiform neurofibroom. Plexiform neurofibroom dat niet chirurgisch volledig kan worden verwijderd zonder risico op aanzienlijke morbiditeit als gevolg van invasiviteit, hoge vasculariteit of omhulling van of nabijheid van vitale structuren van het plexiform neurofibroom.
7. Ten minste één meetbaar plexiform neurofibroom, gedefinieerd als een goed afgebakende laesie van ten minste 3 cm, gemeten in één dimensie.
8. In staat om orale medicatie te slikken en binnen te houden
9. Vrouwelijke proefpersonen in de vruchtbare leeftijd moeten binnen 7 dagen voorafgaand aan de behandeling een negatieve zwangerschapstest hebben en gaan akkoord om een zeer effectieve vorm van anticonceptie te gebruiken
10. Normale hematologische laboratoriumwaarden: hemoglobine (Hb) ≥ 6 mmol / l, absoluut aantal neutrofielen (ANC) $\geq 1.5 \times 10^9$ / l en bloedplaatjes $\geq 100 \times 10^9$ / l
11. Normale leverfunctie: bilirubine $< 1,5 \times$ de bovengrens van normaal (UNL), tenzij Gilbert: bilirubine $< 3 \times$ UNL en AST / ALT $< 5 \times$ UNL
12. Normale nierfunctie: creatinine $< 1,5 \times$ UNL

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Voorafgaande behandeling met MEK-remmer (s)
2. Onvermogen om MRI te ondergaan en / of contra-indicatie voor MRI-onderzoeken
3. Een maligniteit binnen 5 jaar voor inclusie, met uitzondering van een plaveiselcelcarcinoom van de huid, premaligne laesies en andere curatief behandelde maligniteiten
4. Radiotherapie binnen 6 weken voor de inclusie
5. Grote operatie binnen 4 weken voor de inclusie
6. Gebruik van een experimenteel geneesmiddel in de afgelopen 30 dagen.
7. Enzym-inducerende anticonvulsiva, anticoagulantia (inclusief bloedplaatjesaggregatieremmers) of andere niet toegestane medicatie of de noodzaak tot niet toegestane medicatie
8. Linkerventrikeldisfunctie, New York Heart Association Class II, III, or IV hartfalen, acuut coronair syndroom in de afgelopen 6 maanden, klinisch significante ongecontroleerde aritmieën en ongecontroleerde hypertensie.
9. Een voorgeschiedenis van retinale veneuze occlusie (RVO) of predisponerende factoren voor RVO, waaronder ongecontroleerd glaucoom of oculaire hypertensie, ongecontroleerde hypertensie, ongecontroleerde diabetes mellitus of een voorgeschiedenis van hyperviscositeit of hypercoagulabiliteitssyndroom
10. Risicofactoren voor gastro-intestinale perforatie, waaronder de geschiedenis van diverticulitis, metastasen in het maagdarmkanaal en gelijktijdig gebruik van medicijnen met een erkend risico op gastro-intestinale perforatie
11. Elk bewijs van ernstige of ongecontroleerde systemische ziekte, actieve

infectie, actieve bloedingdiathese of niertransplantatie, inclusief elke patiënt waarvan bekend is dat deze hepatitis B, hepatitis C of humaan immunodeficiëntievirus (HIV) heeft.

12. Refractaire misselijkheid en braken, chronische gastro-intestinale ziekten (bijvoorbeeld inflammatoire darmziekte), of significante darmresectie die adequate absorptie zou uitsluiten.

13. Elke ernstige en / of instabiele reeds bestaande medische stoornis, psychiatrische stoornis of andere aandoeningen die de veiligheid van proefpersonen kunnen verstoren

14. Bekende ernstige overgevoeligheid voor trametinib of een excipients van trametinib of voorgeschiedenis van allergische reacties die worden toegeschreven aan verbindingen met een vergelijkbare chemische of biologische samenstelling als trametinib

15. Vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	07-07-2020
Aantal proefpersonen:	30
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Mekinist
Generieke naam:	trametinib
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 17-10-2019

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 30-10-2019

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 09-06-2020

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 10-06-2020

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 18-06-2024

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 20-06-2024

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

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	EUCTR2019-001317-16-NL
CCMO	NL69517.078.19