

Adjuvante encorafenib en binimetinib versus placebo in volledig gereseceerd BRAF V600E/K-gemuteerd stadium IIB/C melanoom: een gerandomiseerd driedubbelblind fase III-onderzoek in samenwerking met de EORTC Melanoma Group.

Gepubliceerd: 27-12-2021 Laatste bijgewerkt: 07-09-2024

Om de veiligheid en verdraagbaarheid te karakteriseren.1. Om de beschikbare RFS-gegevens per behandelarm te beschrijven.2. Om de beschikbare DMFS-gegevens per behandelarm te beschrijven.3. Het beschrijven van de gerapporteerde...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON52293

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

W00090GE303 / EORTC-2139-MG (COLUMBUS-AD)

Aandoening

- Huidneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

huidkanker, Melanoom

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Pierre Fabre

Overige ondersteuning: the pharmaceutical industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Adjuvante, Binimetinib, Encorafenib, Fase III

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- De ernst van bijwerkingen en SAE's tijdens het onderzoek beoordeeld volgens NCI CTCAE versie 5.0
- Veranderingen ten opzichte van de uitgangswaarde en de slechtste waarde tijdens het onderzoek voor klinische veiligheidslaboratoriumbeoordelingen, lichamelijke onderzoeken, vitale functies, ECG's, ECHO, dermatologische onderzoeken, oogheelkundige onderzoeken en ECOG-prestatiestatus
- Gevallen van dosisonderbrekingen, dosisaanpassingen en stopzetting vanwege bijwerkingen en gevallen van bijwerkingen die aanvullende therapie vereisen

Secundaire uitkomstmaten

1. Recidievrije overleving (RFS) RFS wordt gedefinieerd als de tijd tussen de datum van randomisatie en de datum van
 - 1) eerste recidief (lokaal, regionaal of metastase op afstand),
 - 2) nieuw melanoom waarvan bekend is dat het zweren heeft, dik is (Breslow-dikte > 1 mm) of een andere behandeling dan een operatie vereist, of 3) overlijden (ongeacht de oorzaak), afhankelijk van wat zich het eerst voordoet (d.w.z. de datum van het vroegste recidief zweren of dik zijn of een andere

behandeling vereisen dan een operatie (nieuw melanoom, en overlijden minus de datum van randomisatie plus één dag). Voor deelnemers die in leven blijven en van wie de ziekte niet is teruggekeerd, wordt RFS gecensureerd op de datum van de laatste adequate ziektebeoordeling. RFS zal gebaseerd zijn op de ziektebeoordeling en de datum van overlijden verstrekt door de plaatselijke onderzoeker. Een metastase op afstand van een huidmelanoom zal in de RFS-analyse altijd als een gebeurtenis worden behandeld, ongeacht de aanwezigheid van een nieuw melanoom.

2. Metastasenvrije overleving op afstand (DMFS) DMFS wordt gedefinieerd als de tijd tussen de datum van randomisatie en de datum van de eerste metastasen op afstand of de datum van overlijden (ongeacht de oorzaak), afhankelijk van wat zich het eerst voordoet (d.w.z. de datum van metastasen op afstand voor deelnemers met metastasen op afstand of de datum van overlijden voor zonder metastasen op afstand minus de datum van randomisatie plus één dag). Voor deelnemers die in leven blijven en vrij zijn van metastasen op afstand, wordt DMFS gecensureerd op de datum van de laatste adequate ziektebeoordeling. DMFS zal gebaseerd zijn op de ziektebeoordeling en de overlijdensdatum verstrekt door de lokale onderzoeker. Een metastase op afstand van een huidmelanoom zal in de DMFS-analyse altijd als een gebeurtenis worden behandeld, ongeacht de aanwezigheid van een nieuw melanoom.

3.

- De verandering in de GKvL ten opzichte van de uitgangssituatie in de loop van de tijd en tot het gemiddelde van de scores tijdens de behandeling
- De verandering in de GKvL ten opzichte van de uitgangswaarde voor bezoeken na

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Melanoom is een van de meest agressieve vormen van huidkanker. Uit epidemiologische gegevens blijkt de in de loop der tijd toenemende incidentie van melanoom in zowel de Verenigde Staten (VS) als Europa, met name in West-Europa.

Voor patiënten met melanoom stadium II wordt de huidige standaardbehandeling gevormd door brede lokale excisie (wide local excision, WLE) en schildwachtklier (SN)-stadiëring. Daarna krijgen ze geen verdere behandeling maar gaan ze door naar surveillancevervolg; dit omvat lichamelijke onderzoeken en in sommige landen periodieke beeldvorming in de eerste jaren voor stadium IIB/C, alhoewel de richtlijnen ten aanzien van type en frequentie van beeldvorming zeer heterogeen zijn. Bij gebrek aan overtuigende resultaten is tot op heden echter geen aanbeveling gedaan voor de behandeling van patiënten met hoogrisicomelanoom stadium II.

Na de succesvolle voltooiing van onderzoeken naar adjuvante behandeling van stadium III-ziekte en de goedkeuringen van pembrolizumab, nivolumab en dabrafenib plus trametinib voor de stadium III-patiëntenpopulatie door de regelgevende instanties, is de focus nu verschoven richting patiënten met hoogrisicoziekte stadium II.

Doel van het onderzoek

Om de veiligheid en verdraagbaarheid te karakteriseren.

1. Om de beschikbare RFS-gegevens per behandelarm te beschrijven.
2. Om de beschikbare DMFS-gegevens per behandelarm te beschrijven.
3. Het beschrijven van de gerapporteerde gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven (GKvL) door behandelingsarm.

Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerd, driedubbelblind, placebogecontroleerd internationaal multicenter klinisch fase III-onderzoek naar superioriteit van de combinatie van encorafenib en binimetinib versus placebo bij deelnemers met een geresceerd pT3b 4bN0 BRAF V600E/K-melanoom.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten worden in een verhouding van 1:1 gerandomiseerd naar behandeling met encorafenib en binimetinib of placebo. De behandeling bestaat uit ofwel gedurende 52 weken een combinatie van 450 mg encorafenib (6 capsules van 75 mg) eenmaal daags via de mond ingenomen en 45 mg binimetinib (3 tabletten van 15 mg) tweemaal daags via de mond ingenomen, ofwel gedurende 52 weken placebo's die daarmee overeenstemmen.

Inschatting van belasting en risico

Deelname aan dit driedubbelblind klinisch fase III-onderzoek bezorgt de deelnemers een belasting die hoger is dan bij de vandaag de dag wereldwijd aan deze deelnemers aangeboden routinematige standaardzorgbenadering, die momenteel bestaat uit eenvoudige sequentiële vervolgsurveillance. De frequentie van deze surveillance in termen van aantal bezoeken/intervallen en of er wel of geen beeldvorming wordt aangeboden (en zo ja, de frequentie van deze surveillancebeeldvorming) verschilt enorm van land tot land, en van richtlijn tot richtlijn. Derhalve zou deelname aan dit onderzoek de belasting voor deelnemers kunnen verhogen in termen van aantal bezoeken en beeldvormingen vergeleken met de lokale/nationale richtlijnen voor melanoom stadium II. Bovendien moeten de deelnemers ook meer bloed laten afnemen dan in een actief surveillanceprotocol. Uiteraard worden de grootste belasting en het grootste risico voor deelnemers gevormd door de kans op het ontwikkelen van bijwerkingen (AE's) als gevolg van de behandeling met encorafenib en binimetinib in dit onderzoek. Het is echter bekend van BRAF/MEK-inhibitetherapie bij gevorderd/gemetastaseerd melanoom, en ook van onderzoeken naar adjuvante therapie met BRAF- of BRAF/MEK-inhibitie dat, hoewel de frequentie van bijwerkingen (inclusief bijwerkingen van klasse 3/4) relatief hoog is, deze gewoonlijk snel verdwijnen als de behandeling gedurende korte tijd wordt gestopt. Het percentage voor stopzetting van de behandeling waarbij vermoed werd dat dit gerelateerd was aan bijwerkingen tijdens de combinatiebehandeling bedroeg slechts 6%. Hoewel men dit percentage niet simpelweg kan extrapoleren naar de adjuvans-situatie, waarin minder prikkels bestaan om bijwerkingen te blijven dulden en met de behandeling door te gaan, verwachten we een lager percentage stopzettingen van de behandeling bij deze specifieke combinatie van BRAF/MEK-remmers vanwege een beter veiligheidsprofiel vergeleken met andere combinaties zoals dabrafenib & trametinib (in het COMBI-AD-onderzoek stopte 26% van de deelnemers met de behandeling vanwege bijwerkingen). Een mogelijk voordeel voor deelnemers is de kans dat bij de deelnemers die encorafenib en binimetinib krijgen, de adjuvante therapie zou kunnen resulteren in een verbetering van de recidievrije overleving (RFS), maar ook de verre-metastasevrije overleving (DMFS) en de totale overleving (OS). Gezien het ontbreken van andere behandelingsmogelijkheden en het hoge risico van recidief voor deze deelnemers met een pT3b-pT4bN0M0-melanoom, zijn wij van mening dat de aanvullende belasting die in termen van extra beoordelingen (bloed, scans, bezoeken) en mogelijke bijwerkingen wordt gevraagd van deelnemers die aan dit

onderzoek deelnemen, gerechtvaardigd wordt door de mogelijke voordelen van hun deelname zoals hierboven uiteengezet.

Contactpersonen

Publiek

Pierre Fabre

Les Cauquillous 00 00
Lavaur 81500
FR

Wetenschappelijk

Pierre Fabre

Les Cauquillous 00 00
Lavaur 81500
FR

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)

Moleculaire pre-screening

1. Voorafgaand aan enigerlei onderzoeksgelateerde activiteit dient schriftelijk geïnformeerde toestemming te worden gegeven in overeenstemming met

ICH/GCP en nationale/lokale voorschriften;

2. Man of vrouw ≥ 18 jaar oud;

3. Chirurgisch geresceerd, met tumorvrije marges, en histologisch/pathologisch bevestigde nieuwe diagnose van huidmelanoom stadium II (pT3bpT4bN0) conform de American Joint Committee on Cancer (AJCC), 8e editie;

4. Schildwachtklier (SN) gestadieerd als kliernegatief (pN0);

5. Schildwachtklier (SN)-biopsie binnen 14 weken na initiële diagnose van melanoom;

6. Beschikbaar tumormonster voor centrale bepaling van de BRAFV600E/K-mutatie.

Blok van in formaline gefixeerd, in paraffine ingebed (FFPE) tumorweefsel of ten minste 10 glaasjes, idealiter tot 20 glaasjes.

Screening

1. Voorafgaand aan enigerlei onderzoeksgerelateerde activiteit dient schriftelijk geïnformeerde toestemming te worden gegeven in overeenstemming met ICH/GCP en nationale/lokale voorschriften;

2. Aanwezigheid van BRAF V600E/K-mutatie in tumorweefsel zoals bepaald door een lokale test op enig moment voorafgaand aan de screening (indien routinematig uitgevoerd in de klinische praktijk) en/of het centrale laboratorium

i. Als de deelnemer wordt gescreend op basis van het resultaat van de lokale test, moet de BRAF

V600E/K-mutatiestatus worden bevestigd door het centrale laboratorium voorafgaand aan de randomisatie.

3. Deelnemer nog steeds vrij van ziekte zoals aangetoond door de vereiste baseline beeldvormings- en lichamelijke/dermatologische beoordelingen uitgevoerd binnen respectievelijk 6 weken en 2 weken voorafgaand aan de randomisatie (dag 1);

4. Randomisatie binnen 12 weken na volledige chirurgische resectie, inclusief biopsie van de schildwachtklier (SLNB);

5. Hersteld van definitieve chirurgie (bv. volledige wondgenezing, geen wondinfecties die niet onder controle zijn en geen verblijfsdrains);

6. ECOG-prestatiestatus van 0 of 1;

7. Adequate hematologische functie:

i. Absoluut neutrofielenaantal (absolute neutrophil count: ANC) $\geq 1,5 \times 1000000000/l$

ii. Bloedplaatjes $\geq 100 \times 1000000000/l$

iii. Hemoglobine $\geq 9,0$ g/dl

8. Adequate nierfunctie:

Serumcreatinine $\leq 1,5 \times$ ULN; of een berekende creatinineklaring van ≥ 50 ml/min volgens de Cockcroft-Gault-formule;

9. Voldoende elektrolyten, gedefinieerd als serumspiegels voor kalium en magnesium die binnen het normale bereik van de instelling liggen;

10. Adequate leverfunctie:

i. Totaal serumbilirubine $\leq 1,5 \times$ ULN en < 2 mg/dl

ii. Alanine-aminotransferase (ALT) en/of aspartaataminotransferase (AST) $\leq 2,5 \times$ ULN

11. Adequate hartfunctie:

- i. Linkerventrikel-ejectiefractie (LVEF) $\geq 50\%$, bepaald door middel van een MUGA (multigated acquisition)-scan of echocardiogram
- ii. Gemiddelde waarde van drie bepalingen van het QT-interval gecorrigeerd voor de hartfrequentie middels de Fridericia-formule (QTcF) ≤ 480 msec en geen voorgeschiedenis van QT-syndroom

12. Adequate bloedstollingsfunctie, gedefinieerd als INR $\leq 1,5 \times$ ULN, tenzij de patiënt met antistollingsmiddelen wordt behandeld, mits PT of aPTT zich binnen het therapeutisch bereik bevindt;

13. Negatieve serum β -HCG-test (uitsluitend vrouwelijke patiënten in de vruchtbare leeftijd) uitgevoerd binnen 3 dagen vóór dag 1;

14. Deelnemers die kinderen kunnen krijgen c.q. verwekken, dienen doeltreffende anticonceptie maatregelen te treffen (zie bijlage 4, sectie 10.4.2):

Vrouwelijke deelnemers zijn ten minste 1 jaar postmenopauzaal, zijn ten minste 6 weken geleden operatief gesteriliseerd, of moeten instemmen met het nemen van passende voorzorgsmaatregelen om zwangerschap te voorkomen. Mannelijke deelnemers moeten instemmen met het nemen van passende voorzorgsmaatregelen om te voorkomen dat zij een kind verwekken.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Moleculaire pre-screening

- 1. Onbekende ulceratiestatus;
- 2. Uveamelanoom en mucosaal melanoom;
- 3. Klinisch manifeste metastasen (N+/M1);
- 4. Microsatellieten, satellieten en/of in-transit-metastasen;
- 5. Lokale recidieven (littekens).

Screening

- 1. Vrouwen die borstvoeding geven;
- 2. Zwangerschap;
- 3. Voorgeschiedenis of huidige aanwijzingen voor retinale veneuze occlusie (RVO) of huidige risicofactoren voor RVO.
- 4. Voorgeschiedenis van trombo-embolische of cerebrovasculaire voorvallen ≤ 12 weken voorafgaand aan randomisatie;
 - i. Opmerking 1: Trombo-embolische of cerebrovasculaire voorvallen omvatten beroerte, transiënte ischemische aanvallen (tia's), cerebrovasculaire accidenten, hemodynamisch significante diepveneuze trombose, longembolieën, een aorta-aneurysma waarvoor een hersteloperatie nodig was of recente perifere arteriële trombose;
 - ii. Opmerking 2: Deelnemers met trombo-embolische voorvallen gerelateerd aan verblijfskatheters of andere procedures kunnen worden ingeschreven;
- 5. Eerdere of gelijktijdige aanwezigheid van een maligniteit in de voorgaande 3 jaar, uitgezonderd niet-melanome huidkanker en elke vorm van kanker in situ;

6. Elke aandoening met een levensverwachting van minder dan 5 jaar;
7. Deelnemers met een eerdere kanker geassocieerd met RAS-mutatie;
8. Eerdere behandeling voor melanoom na volledige chirurgische resectie (elke eerdere systemische antikankertherapie; eerdere radiotherapie);
9. Overgevoeligheid voor de onderzoeksmiddelen of voor een van de hulpstoffen;
10. Deelnemers met een ernstige lactose-intolerantie;
11. Verminderde cardiovasculaire functie of klinisch significante cardiovasculaire ziekten, met inbegrip van een of meer van de volgende aandoeningen:
 - i. Voorgeschiedenis van acuut myocardinfarct, acute coronaire syndromen (met inbegrip van instabiele angina pectoris, aortocoronaire bypasschirurgie (CABG), coronaire angioplastiek of stentplaatsing) ≤ 6 maanden voorafgaand aan randomisatie;
 - ii. Congestief hartfalen dat behandeling vereist (New York Heart Association (NYHA)-klasse ≥ 2);
 - iii. Ongecontroleerde hypertensie, gedefinieerd als een aanhoudende systolische bloeddruk ≥ 150 mmHg of diastolische bloeddruk ≥ 100 mmHg ondanks optimale therapie;
 - iv. Aanwezigheid van klinisch significante hartritmestoornissen, met inbegrip van ongecontroleerde atriumfibrillatie of ongecontroleerde paroxysmale supraventriculaire tachycardie (stabiel gecontroleerd atriumfibrilleren of paroxysmale supraventriculaire tachycardie wordt geaccepteerd);
12. Neuromusculaire aandoeningen die geassocieerd worden met CK $> \text{ULN}$;
13. Niet-infectieuze pneumonitis en interstitiële longziekte;
14. Positieve RT-PCR-test voor SARs-CoV-2 of een variant van SARs-CoV2 bij screening, of een nog te bevestigen vermoeden van infectie met SARs-CoV2 of een variant van SARsCoV2;
15. Deelnemers met een actieve bacteriële, schimmel- of virusinfectie, waaronder, maar niet beperkt tot: HBV, HCV en bekende hiv- of aids-gerelateerde ziekte, of een infectie die systemische therapeutische behandeling vereist in de 2 weken voorafgaand aan randomisatie.

Opmerking: Deelnemers die profylactische antibiotica krijgen, vormen een uitzondering en kunnen deelnemen.

Opmerking: Deelnemers met een positieve HBsAg (d.w.z. ofwel acute ofwel chronische actieve hepatitis) worden uitgesloten. Degenen met een positieve anti-HBcAb maar met een negatieve HBsAg en een anti-HBsAb-profiel komen mogelijk in aanmerking voor deelname na beoordeling en goedkeuring door de opdrachtgever of diens afgevaardigde.

Opmerking: Deelnemers met positieve HCV-antilichamen maar ondetecteerbare HCV-viruslast komen mogelijk in aanmerking voor deelname na beoordeling en goedkeuring door de opdrachtgever of diens afgevaardigde.

Opmerking: Deelnemers met bevestigde stabiele hiv-ziekte komen mogelijk in aanmerking voor deelname als ze een viruslast < 50 kopieën/ml en een CD4-telling > 200 cellen/mm³ hebben en stabiel zijn op antiretrovirale therapie gedurende ten minste 6 maanden, mits ze voldoen aan alle andere geschiktheidscriteria van het onderzoek. Testen op hiv is niet verplicht gesteld voor toelating tot het onderzoek, maar dit testen dient wel te worden

uitgevoerd in centra waar dit lokaal verplicht is gesteld volgens de lokale klinische praktijk.

16. Deelnemers die niet in staat zijn tabletten en capsules in te nemen en te verteren. Dit kan worden veroorzaakt door een verminderde gastro-intestinale functie of een gastro-intestinale aandoening, zoals bijvoorbeeld: ulceratieve aandoeningen, malabsorptiesyndroom, dunne darmresectie, ileus, enz. Of een aandoening die ongecontroleerde misselijkheid, braken of diarree veroorzaakt;

17. Aanwezigheid van psychologische, familiale, sociologische of geografische omstandigheden die naar het oordeel van de onderzoekers de nakoming van het onderzoeksprotocol of het vervolgschema mogelijk in de weg staan; dergelijke omstandigheden moeten samen met de patiënt worden beoordeeld vóór inschrijving in het onderzoek;

18. De deelnemer is een familielid van de onderzoeker of een samenwerkingspartner, collega of werknemer die assisteert bij de uitvoering van het onderzoek (secretaris, verpleegkundige, laborant) of bevindt zich anderszins in een positie die waarschijnlijk een verstrengeling van belangen inhoudt; de deelnemer komt uitsluitend in aanmerking voor deelname als de geïnformeerde toestemming is verkregen door een ter zake gekwalificeerde persoon die volledig onafhankelijk van deze relatie is;

19. Deelname aan een klinisch onderzoek waarbij sprake is van toediening van een experimenteel product binnen 4 weken of (indien langer) vijf maal de halfwaardetijd van het experimenteel product vóór de eerste dosis onderzoeksmiddel;

20. Deelnemers die krachtens een bestuursrechtelijke beslissing of rechterlijke uitspraak van hun vrijheid zijn benomen of onder curatele staan

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland
Status: Werving gestopt
(Verwachte) startdatum: 29-11-2022
Aantal proefpersonen: 31
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Braftovi
Generieke naam: Encorafenib
Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Mektovi
Generieke naam: Binimetinib
Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 27-12-2021
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC NedMec
Goedgekeurd WMO
Datum: 04-05-2022
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC NedMec
Goedgekeurd WMO
Datum: 08-10-2022
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC NedMec
Goedgekeurd WMO
Datum: 25-10-2022
Soort: Amendement

Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-03-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-03-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-08-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-10-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-02-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-04-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-08-2024
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	EUCTR2021-004310-19-NL
ClinicalTrials.gov	NCT05270044
CCMO	NL77403.031.21

Resultaten

Einddatum onderzoek: 30-05-2024

Samenvatting resultaten

Trial ended prematurely