

COMBI-AD: Fase III gerandomiseerd dubbelblind onderzoek met dabrafenib (GSK2118436) in COMBINatie met trametinib (GSK1120212) in vergelijking met twee placebo*s bij de ADjuvante behandeling na chirurgische verwijdering van hoogrisico melanomen met de BRAF V600 mutatie (BRF115532)

Gepubliceerd: 19-12-2012 Laatste bijgewerkt: 26-04-2024

Primair: effectiviteit van de combinatie in vergelijking met placebo m.b.t. relapsvrije overleving bij patiënten met een volledig verwijderd BRAF V600E/K hoogrisico, stadium III melanoom van de huid. Secundair: totale overleving, distant metastasis...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON56172

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CDRB436F2301/BRF115532 COMBI-AD

Aandoening

- Huidneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

melanoom

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Novartis

Overige ondersteuning: GlaxoSmithKline BV

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: adjuvant, dabrafenib, melanoom, trametinib

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Relapsvrije overleving.

Secundaire uitkomstmaten

Totale overleving, distant metastasis-free survival, freedom from relapse,
veiligheid, verdraagbaarheid.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Het melanoom van de huid is de meest agressieve vorm van huidkanker, waarvan de incidentie toeneemt. Voor een lokaal melanoom is resectie de standaardbehandeling. Voor vroege stadia (I en II) is dit vaak curatief, met een 10 jaars overleving van 90% voor stadium I. In geval van betrokkenheid van lymfklieren ≥ 1 mm is het risico op recidief groot. Ongeveer de helft van deze patiënten overlijdt na resectie van de primaire tumor op enig moment tengevolge van uitzaaiingen. Ondanks wezenlijke vorderingen bij de behandeling van het gemetastaseerde melanoom, zijn de vorderingen voor adjuvante behandeling gering. De behandeling met hoge doses interferon is de enige goedgekeurde behandeloptie, maar wordt niet breed erkend als standaardbehandeling vanwege discutabele overlevingswinst en forse toxiciteit. In vele gevallen wordt een afwachtend beleid gevoerd. Er is dus voor deze groep behoefte aan een effectieve adjuvante therapie.

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. Hoewel nog niet gesteund door onderzoeksdata, is het aannemelijk dat de combinatie van dabrafenib en trametinib in de adjuvante setting eenzelfde respons op het BRAF mutante systeem zal hebben als in de verder gevorderde stadia. BRAF mutaties zijn aanwezig in de primaire laesie en in corresponderende metastasen. Preklinische gegevens ondersteunen de inzet van de combinatie in de adjuvante setting.

Deze fase III studie is opgezet om de effectiviteit (relapsvrije overleving) te beoordelen van de combinatie dabrafenib en trametinib in vergelijking met placebo bij patiënten met een volledig verwijderd BRAF V600E/K hoogrisico, stadium III melanoom van de huid.

Doel van het onderzoek

Primair: effectiviteit van de combinatie in vergelijking met placebo m.b.t. relapsvrije overleving bij patiënten met een volledig verwijderd BRAF V600E/K hoogrisico, stadium III melanoom van de huid.

Secundair: totale overleving, distant metastasis-free survival, freedom from relapse, veiligheid, verdraagbaarheid.

Onderzoeksopzet

Dubbelblind, gerandomiseerd fase III onderzoek. Vergelijking (1:1) tussen dabrafenib (150 mg 2 maal daags) plus trametinib (2 mg eenmaal daags) en placebo (placebo's voor dabrafenib en trametinib). Proefpersonen worden eerst voor de BRAF mutatie V600 E/K gescreend. Alleen BRAF V600 mutatie positieve patiënten worden tot het onderzoek toegelaten.

Behandeling gedurende 12 maanden of tot progressie of the onaanvaardbare toxiciteit (wat zich het eerste voordoet). Follow-up tot progressie en daarna voor overleving.

Voorziene studieduur (incl. survival follow-up) ca. 5 jaar.

Ca. 850 patiënten.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Behandeling met dabrafenib plus trametinib of placebo.

Inschatting van belasting en risico

Risico: Bijwerkingen van studiemedicatie.

Belasting: Bezoeken maandelijks in 1e, elke 3 maanden in 2e jaar en elke 6 maanden daarna tot progressie. Na progressie follow-up voor overleving (zn. telefonisch).

Testen e.d. tot progressie:

Lichamelijk onderzoek elk bezoek (3x incl. inwendig onderzoek), oogonderzoek 5x.

Bloedonderzoek 13x (ca. 15 ml/keer plus 5x 15 ml extra voor biomarkeronderzoek).

CT/MRI scan 1e jaar 5x, 2e jaar elke 3 maanden, daarna elke 6 maanden.

ECG 6x.

Echocardiogram 6x.

Tumorbiopsie bij recidief.

Vragenlijst kwaliteit van leven 1e jaar 5x, daarna elk bezoek/contact (ook tijdens follow-up voor overleven).

Alleen vrouwen: uitstrijkje 3x, zwangerschapstest 5x.

Optionele substudies:

- farmacogenetisch (6 ml bloed).
- biopsie in geval van huislaesies of nieuwe tumor.

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)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- Patiënten met een histologisch bewezen volledig verwijderd BRAF V600E/K hoogrisico, stadium III melanoom van de huid.
- Chirurgische overdracht *ziektevrij* maximaal 12 weken voor randomisatie.
- 18 jaar en ouder.
- ECOG Performance Status 0-1.
- Vrouwen in vruchtbare leeftijd: adequate anticonceptiemethode.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Bekend met melanoom van mucosa of oog of aanwezigheid van niet-operabele in-transit metastasen.
- Teken van metastasen op afstand.
- Eerdere antikankerbehandeling incl. radiotherapie voor melanoom. Eerdere chirurgie voor melanoom is toegestaan.
- Andere maligniteit in de anamnese, inclusief melanoom of gelijktijdige maligniteit. Zie protocol pagina 33 voor details en uitzonderingen.
- Cardiovasculair risico (zie protocol pagina 33 voor details).
- Anamnestiche of huidige aanwijzingen/ risico voor occlusie van de retinale vene of centrale sereuze retinopathie (zie protocol pagina 34 voor details).
- In het verleden interstitiële longziekte of pneumonitis
- Zwangerschap of borstvoeding.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	06-11-2013
Aantal proefpersonen:	40
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	dabrafenib
Generieke naam:	dabrafenib
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	trametinib
Generieke naam:	trametinib
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-12-2012
Soort:	Eerste indiening

Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-05-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-06-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-06-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-07-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-08-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-10-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-11-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-02-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-02-2014
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-06-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-07-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-11-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-02-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-03-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-05-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-06-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-06-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-01-2016
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-04-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-08-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-08-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-01-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-01-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-03-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-12-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-01-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-04-2018
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-06-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-11-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-01-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-03-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-04-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-11-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-02-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-10-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-11-2020
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-08-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-11-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-01-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-09-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-02-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-03-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-03-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-04-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

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 n.n.b.
EudraCT	EUCTR2012-001266-15-NL
CCMO	NL41778.042.12