

EEN GERANDOMISEERD, OPEN-LABEL FASE 2-ONDERZOEK NAAR ENCORAFENIB EN CETUXIMAB PLUS PEMBROLIZUMAB VERSUS ENKEL PEMBROLIZUMAB BIJ DEELNEMERS MET NIET EERDER BEHANDELDE MSI-U/DMMR GEMETASTASEERDE COLORECTALE KANKER MET BRAF V600E-MUTATIE

Gepubliceerd: 04-04-2022 Laatste bijgewerkt: 25-09-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-512119-34-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Het vergelijken van de werkzaamheid van encorafenib en cetuximab plus pembrolizumab (tripletgroep [groep A]) vs. pembrolizumab (...)

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON56187

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

SEAMARK

Aandoening

- Overige aandoening
- Metastasen

Synoniemen aandoening

colorectale kanker en darmkanker

Aandoening

Gemetastaseerd colorectale kanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Pfizer

Overige ondersteuning: Industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Cetuximab, Colorectale kanker, Encorafenib, Pembrolizumab

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

Progressievrije overleving volgens de onderzoeker, gedefinieerd als de tijd vanaf de randomisatie tot ziekteprogressie, volgens beoordeling van de onderzoeker op basis van RECIST v1.1, of tot overlijden door welke oorzaak dan ook, welke daarvan zich als eerst voordoet.

Secundaire uitkomstmaten

Incidentie en ernst van bijwerkingen geclassificeerd volgens de NCI CTCAE v4.03 en veranderingen in klinische laboratoriumtestparameters, vitale functies en ecg's.

Incidentie van dosisonderbrekingen, dosisaanpassingen en permanente stopzettingen in verband met bijwerkingen.

OS, gedefinieerd als de tijd vanaf randomisatie tot de datum van overlijden door welke oorzaak dan ook.

Objectieve respons, gedefinieerd als bevestigde volledige respons of bevestigde gedeeltelijke respons op basis van beoordeling door de onderzoeker volgens RECIST v1.1, vanaf de datum van randomisatie tot de datum van eerste documentatie van progressieve ziekte (PD), overlijden of start van nieuwe antikankertherapie.

Duur van de respons, gedefinieerd als de tijd vanaf de eerste respons tot PD op basis van de beoordeling door de onderzoeker volgens RECIST v1.1 of overlijden door welke oorzaak dan ook, afhankelijk van wat zich het eerst voordoet.

BRAF- en MSI-status zoals bepaald door retrospectieve centrale testen van tumorweefsel bij de baseline.

EORTC QLQ-C30: verandering ten opzichte van de baseline in de algemene gezondheidsstatus/QoL, functionele en symptoomschalen en afzonderlijke items.

- EQ-5D-5L: verandering t.o.v. de baseline in indexscore en VAS,
- PGIS-score: verandering ten opzichte van de baseline in de score
- PGIC-score

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Ongeveer 20-25% van de gemetastaseerd colorectale kanker (mCRC)-tumoren met BRAF V600E-mutatie zijn ook MSI-H/dMMR (Venderbosch et al, 2014; André et al, 2020). De gecombineerde aanwezigheid van een BRAF-mutatie en MSI-H/dMMR wordt geassocieerd met een slechtere prognose die naar vermoeden voornamelijk wordt gedreven door de BRAF-mutatie (Venderbosch et al, 2014). Het regime met encorafenib + cetuximab werd goedgekeurd in de VS en EU bij patiënten met eerder behandelde mCRC met BRAF V600E-mutatie op basis van de gegevens uit het fase 3-onderzoek BEACON waarin patiënten die werden behandeld met encorafenib + cetuximab statistisch significante verbeteringen hadden getoond in vergelijking met standaard chemotherapie (Kopetz et al, 2019). De PD-1-remmer pembrolizumab is goedgekeurd voor de behandeling van patiënten met niet eerder behandelde mCRC die MSI-H/dMMR was op basis van de resultaten van het fase 3-onderzoek KEYNOTE-177 (NCT02563002) waarin patiënten werden gerandomiseerd naar pembrolizumab als monotherapie of standaard eerstelijns mCRC-chemotherapie.

De rationale voor het combineren van encorafenib en cetuximab met pembrolizumab ligt in de hypothese dat tumorprogressie bij deze patiënten wordt gestuurd door zowel genomische instabiliteit, weerspiegeld door een MSI-H/dMMR-status, wat gevoeligheid voor controlepuntremming medieert, evenals MAPK-signalering, wat wordt gestuurd door mutatie in BRAF, wat op zijn beurt functioneert als dominante aandrijver voor oncogeen- en EGFR-signalering. Het combineren van pembrolizumab met encorafenib en cetuximab wordt dus verondersteld een grotere antitumoractiviteit aan te tonen bij patiënten met mCRC die zowel MSI-H/dMMR als BRAF-gemuteerd is dan pembrolizumab of alleen encorafenib+cetuximab.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-512119-34-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Het vergelijken van de werkzaamheid van encorafenib en cetuximab plus pembrolizumab (tripletgroep [groep A]) vs. pembrolizumab (controlegroep [groep B]).

Het beoordelen van de algehele veiligheid en verdraagbaarheid van groep A vs. groep B.

Het beoordelen van de werkzaamheid van groep A vs. groep B.

Het bevestigen van de BRAF- en MSI-status in tumorweefsel.

Het beoordelen van het effect op PRO's van groep A vs. groep B.

Het begrijpen van het verband tussen de onderzochte therapeutische interventie(s) en de biologie van de ziekte van de deelnemer.

Het begrijpen van de chirurgische conversiesnelheid van groep A vs. groep B.

Onderzoeksopzet

Dit is een open-label, gerandomiseerd fase 2-onderzoek in naar encorafenib en cetuximab plus pembrolizumab (tripletgroep [groep A]) versus pembrolizumab alleen (controlegroep [groep B]) als eerstelijns behandeling bij deelnemers met gemetastaseerde darmkanker (mCRC) die positief testen op MSI-H/dMMR en BRAF V600E-mutatie.

Ongeveer 104 deelnemers in ongeveer 90 onderzoekscentra in ongeveer 16 landen worden 1:1 gerandomiseerd naar encorafenib en cetuximab plus pembrolizumab (groep A) of pembrolizumab (groep B) (ongeveer 52 deelnemers per groep). Deelnemers krijgen maximaal 18 toedieningen (ongeveer 2 jaar) pembrolizumab; Arm A-behandelingsgroep kan echter na deze periode encorafenib en cetuximab blijven toegediend krijgen onder bepaling van onderzoeksarts. Elk behandelingscyclus duurt 42 dagen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Deelnemers krijgen ofwel encorafenib (300 mg eenmaal daags oraal) + cetuximab (500 mg/m² Q2W IV) eenmaal om de 2 weken + pembrolizumab (400 mg Q6W IV) eenmaal om de 6 weken of pembrolizumab (400 mg Q6W IV). De onderzoeksbehandeling wordt toegediend tot ziekteprogressie volgens RECIST v1.1 gegevens of tot aan één van de andere in het protocol gedefinieerde criteria voor stopzetting van de onderzoeksbehandeling is voldaan. In bepaalde omstandigheden kan voortzetting van de behandeling na ziekteprogressie worden toegestaan. In beide behandelingsgroepen zal de duur van de behandeling met pembrolizumab niet langer zijn dan 18 toedieningen (ongeveer 24 maanden).

Inschatting van belasting en risico

Lichamelijk onderzoek waaronder een meting van lengte, gewicht, bloeddruk, ademhalingsfrequentie, hartslag, temperatuur, oogonderzoek en een huidonderzoek.

Beoordeling van performancestatus.

Bloedstalen voor routinetesten, tumormarkers, schildklierfunctie, te testen op hepatitis en hiv (indien nodig), en biomarkertesten. Bloedvolume cyclus 1 = ongeveer 55ml en toekomstige cycli = ongeveer 25ml (uitsluitend biomarkerstalen).

Zwangerschapstest voor vrouwen.

ECG metingen.

CT, PET-CT of MRI-scan van borstkas, buik, en bekken en indien nodig een MRI-scan van de hersenen.

Mogelijk een nieuwe tumorstaal te geven als geen archiefbiopsie beschikbaar of onvoldoende tijdens prescreening.

Vragenlijsten over kwaliteit van leven op een elektronische tablet (EORTC QLQ-C30, EQ-5D-5L, PGIS, PGIC).

Invullen van encorafenib dosisdagboek (alleen groep A).

Geneesmiddelen risico (meest voorkomend)

Encorafenib:

- Verstopping
- Verminderde eetlust
- Diarree
- Slaapproblemen
- Droge huid
- Vermoeid gevoel
- Koorts
- Haaruitval
- Hoofdpijn
- Jeuk
- Spierpijn of gewrichtspijn
- Misselijkheid
- Pijn, zoals pijn in armen, benen en rug
- Roodheid, zwelling, gevoelloosheid en afschilfering van de huid op handpalmen en voetzolen (hand-voethuidreactie)
- Huiduitslag waaronder roodheid, jeuk, netelroos en gezwollen plekken op de huid
- Rode huid
- Steelwratjes, nieuwe moedervlekken op de huid of veranderingen aan bestaande moedervlekken
- Kleine, ruwe bultjes op de huid
- Verdikking van het buitenste deel van de huid
- Tintelingen, gevoelloosheid of abnormale gevoeligheid voor pijn of aanraking en zenuwpijn
- Braken
- Zwakte

Cetuximab:

- Huidreacties, voornamelijk acne-achtige huiduitslag (ontstoken haarzakjes, acne en uitslag) en/of minder vaak als jeukende, droge huid, afschilfering van de huid, overmatige haargroei of nagelaandoeningen, wat zich uit in pijn, gevoeligheid en scheuren van vinger- en teennagels
- Tijdens de infusie met cetuximab of kort erna kan je lichte tot matige infusiegerelateerde reacties krijgen, zoals koorts en rillingen, duizeligheid, ademnood
- Ontsteking van de darmwand, mond en neus (in sommige gevallen ernstig), wat bij sommige patiënten kan leiden tot neusbloedingen
- Daling van de concentratie magnesium in het bloed
- Toename van bloedspiegels van bepaalde leverenzymen

Pembrolizumab:

- jeukende huid
- losse of waterige stoelgang
- hoesten

Contactpersonen

Publiek

Pfizer

Rivium Westlaan 142
Capelle a/d IJssel 2909LD
NL

Wetenschappelijk

Pfizer

Rivium Westlaan 142
Capelle a/d IJssel 2909LD
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (16-17 jaar)

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Histologisch of cytologisch bevestigd gemetastaseerd stadium IV colorectaal adenocarcinoom

Beschikbaarheid van voldoende tumorweefsel

Lokaal bevestigde dMMR- of MSI-H-ziekte in tumorweefsel of bloed

Lokaal bevestigde BRAF V600E-mutatie in tumorweefsel of bloed

Aanwezigheid van meetbare ziekte per RECIST v1.1

Geen eerdere systemische regimes voor gemetastaseerde kanker

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Colorectaal adenocarcinoom waarvan RAS-mutant of RAS-mutatiestatus niet bekend is.

Actieve CZS-metastasen en/of carcinomateuze meningitis; leptomeningeale ziekte.

Immunodeficiëntie of actieve auto-immuunziekte die systemische behandeling vereiste in de afgelopen 2 jaar.

Aanwezigheid van acute of chronische pancreatitis.

Geschiedenis van chronische inflammatoire darmziekte waarvoor medische interventie nodig was ≤ 12 maanden voorafgaand aan randomisatie.

Verminderde GI-functie of ziekte die de absorptie van oraal onderzoeksgeneesmiddel significant kan veranderen

Klinisch significante cardiovasculaire aandoeningen (bijv. trombo-embolische of CVA-voorvallen ≤ 12 weken eerder).

Huidige niet-infectieuze pneumonitis of voorgeschiedenis van niet-infectieuze pneumonitis waarvoor steroïden nodig zijn.

Bewijs van actieve en ongecontroleerde bacteriële of virale infectie.

Eerdere behandeling met BRAF-remmer of een EGFR-remmer of een immuuncheckpointremmer

Ontvangst van immuunversterkende of onderdrukkende behandelingen ≤ 14 dagen voorafgaand aan randomisatie.

Deelnemers met een voorgeschiedenis van Kaposi-sarcoom en/of multicentrische ziekte van Castleman.

Ontvangst van een levend of levend verzwakt vaccin binnen 30 dagen voorafgaand aan de eerste dosis van de onderzoeksinterventie.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving nog niet gestart

(Verwachte) startdatum: 15-08-2022

Aantal proefpersonen: 8

Type: Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: Bravtovi

Generieke naam: Encorafenib

Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: Erbitux

Generieke naam: Cetuximab

Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: Keytruda

Generieke naam: Pembrolizumab

Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 04-04-2022

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Brabant (Tilburg)

Goedgekeurd WMO

Datum: 08-06-2022

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Brabant (Tilburg)

Goedgekeurd WMO

Datum: 18-07-2022

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-07-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-08-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-09-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-01-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-01-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-07-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-08-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-09-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-09-2023

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-02-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-03-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)

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
CTIS	CTIS2024-512119-34-00
EudraCT	EUCTR2021-003715-26-NL
ClinicalTrials.gov	NCT05217446
CCMO	NL80567.028.22