

HDAC remmer vorinostat in resistente, BRAF V600 gemuteerd, gemetastaseerd melanoom

Gepubliceerd: 13-04-2016 Laatst bijgewerkt: 17-04-2024

Het primaire doel is om een significante anti-tumor activiteit aan te tonen van kortdurende behandeling met vorinostat in patienten met resistente gemetastaseerde BRAF V 600 gemuteerde melanomen en secundaire doelen zijn om veiligheid,...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON47107

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Vorinostat in gemetastaseerd BRAF V600 melanoom

Aandoening

- Huidneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

huidkanker, melanoom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W,ERC grant en in aanvraag Oncode

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: BRAF resistentie, BRAF V600 melanoom, Vorinostat

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire doel is om een significante anti-tumor activiteit van tenminste 30% aan te tonen van kortdurende behandeling met vorinostat voor en na behandeling met BRAF/MEK-remmers van gemetastaseerde BRAF V600 gemuteerde melanomen, die resistentie hebben ontwikkeld tegen BRAF-remmers of een combinatie van BRAF- en MEK-remmers.

Secundaire uitkomstmaten

1. veiligheid van vorinostat in deze patientpopulatie
2. progressie vrije overleving van vorinostat behandeling
3. farmacokinetiek van vorinostat
4. farmacodynamiek van vorinostat, vooral fosforylerings mate van geselecteerde MAPK-proteinen, zoals MEK en ERK en om levels van acetylering van histon 3 te kwantificeren
5. genetische determinanten van respons en resistentie tegen vorinostat.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Acitiverende mutaties in het BRAF-gen zijn aanwezig in ongeveer 50% van de melanomen.

Het klinische voordeel van behandeling van melanomen met BRAF-remmers of een combinatie van BRAF- en MEK-remmers is gelimiteerd door ontwikkeling van resistentie tegen deze behandeling in 6-8 maanden voor behandeling met BRAF-remmers en 9-14 maanden voor behandeling met BRAF- en MEK-remmers. Deze

resistentie is vaak geassocieerd met secundaire mutaties in de MAPK pathway, leidend tot reactivatie van de pathway. In preklinische onderzoeken is gezien dat vorinostat (HDAC-remmer) deze mutaties kan laten verdwijnen en de tumoren opnieuw gevoelig kan maken voor BRAF- en MEK-remmers. Daarom wordt in dit onderzoek het anti-tumor effect onderzocht van kortdurende behandeling met vorinostat voor en na behandeling met BRAF- en MEK-remmers.

Vorinostat is geregistreerd door de FDA voor cutane T-cel lymfomen bij progressieve, persisterende of terugkerende ziekte na behandeling met 2 lijnen systeemtherapie. Het is een histone deacetylase remmer die specifiek bindt aan het katalytische deel van HDAC 1,2,3 en 6. Vorinostat zorgt voor accumulatie van geacetylerde histonen en dit leidt in vitro tot apoptose en cel cyclus onderbreking. Het mechanisme achter het anti-neoplastische effect van vorinostat is nog niet geheel opgehelderd.

De geregisteerde dosis is 400 mg 1 x per dag, bestaande uit 4 capsules van 100 mg. In deze studie zullen patiënten continu behandeld worden met 360 mg vorinostat 1 x per dag met nieuw ontworpen capsules van 90 mg per dag.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel is om een significante anti-tumor activiteit aan te tonen van kortdurende behandeling met vorinostat in patiënten met resistente gemetastaseerde BRAF V 600 gemuteerde melanomen en secundaire doelen zijn om veiligheid, farmacokinetiek en farmacodynamiek van vorinostat te onderzoeken.

Onderzoeksopzet

Dit is een niet-gerandomiseerd, open-label, klinische farmacologische proof of principal study om de veiligheid en anti-tumor activiteit van vorinostat te testen in patiënten met gemetastaseerde resistente BRAF V600 gemuteerde melanomen. In totaal zullen 22 evalueerbare patiënten geïncludeerd worden, die behandeld worden met vorinostat 360 mg 1 maal per dag. De behandeling is continu en zo nodig wordt bij onacceptabele bijwerkingen een dosis-reductie met stappen van 90 mg toegepast.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Continue behandeling met vorinostat 1 x per dag 360 mg gedurende 2 weken.

Inschatting van belasting en risico

- bloed afnames voor onderzoek naar farmacokinetiek, farmacodynamiek en farmacogenetica.
- tumor biopsen voor start, gedurende en aan het eind van de behandeling voor analyse van biomarkers, genetika en immuuninfiltratie
- de patiënt wordt gevraagd een dagboek bij te houden om hun ontbijt te

noteren.

Contactpersonen

Publiek

Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

Plesmanlaan 121
Amsterdam 1066 CX
NL

Wetenschappelijk

Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

Plesmanlaan 121
Amsterdam 1066 CX
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)

1. histologisch bewezen gemetastaseerd melanoom met BRAF V600 mutatie
2. progressie van ziekte onder behandeling met BRAF-remmer, zoals vemurafenib of dabrafenib, of een combinatie van BRAF-remmer en MEK-remmer zoals vemurafenib met cobimetinib of dabrafenib met trametinib

3. eerder gedocumenteerde respons (partieel of compleet) van minstens 4 weken op behandeling met BRAF-remmer en/of BRAF+MEK-remmer
4. start met vorinostat binnen 1 week na staken van BRAF-remmer en/of BRAF+MEK-remmer. BRAF-remmer en/of BRAF+MEK-remmer kunnen gecontinueerd worden tot 7 dagen voor start met de behandeling met vorinostat.
5. Ten minste 1 progressieve target lesie volgens RECIST 1.1
6. leeftijd vanaf 18 jaar
7. in staat en gemotiveerd tot het geven van toestemming (informed consent)
8. WHO performance status van 0,1 of 2
9. behandeling met coumarine-derivaten is toegestaan. Indien mogelijk switch naar laag moleculair gewichts heparine. Indien switch gecontraïndiceerd is dan is het verstandig minimaal 1 x per week INR te controleren
10. In staat en gemotiveerd om bloedafnames te ondergaan voor farmacokinetiek en farmacodynamiek analyses
11. levensverwachting van 3 maanden om adequate follow up van toxiciteit en anti-tumor activiteit mogelijk te maken.
12. meetbare ziekte volgens RECIST 1.1.
13. minimaal acceptabele laboratorium uitslagen:
 - a. ANC van $1.5 \times 10^9 /L$
 - b. trombocyten van $100 \times 10^9 /L$
 - c. leverfunctie met serum bilirubine van $1.5 \times ULN$, ALAT en ASAT $2.5 \times ULN$ of in het geval van levermetastasen ALAT en ASAT tot $5 \times ULN$
 - d. nierfunctie gedefinieerd als serum creatinine van $1.5 \times ULN$ of creatinine klaring van 50 ml/min volgens Cockcroft Gault formule of MDRD
14. negatieve zwangerschapstest (urine/serum) voor vrouwelijke patiënten in vruchtbare periode
15. in staat en gemotiveerd om verse histologische tumorbipten te ondergaan bij start, gedurende en aan het eind van de behandeling met vorinostat.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. behandeling met onderzoeksmedicatie in 28 dagen voor eerste dosis van de studiebehandeling of 21 dagen voor standaard chemotherapie of immunotherapie.
2. patiënten die eerder behandeld zijn met vorinostat of ander HDACi
3. leptomeningeale metastasen
4. symptomatische hersenmetastasen. Patiënten met eerder behandeld of onbehandelde metastasen, welke asymptomatisch zijn zonder corticosteroïden mogen geïnccludeerd worden. hersenmetastasen moeten stabiel zijn bewezen met beeldvorming. Behandeling met enzym inducerende anti-epileptica of corticosteroïden is verboden
5. vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven
6. onbetrouwbare anticonceptie methoden. Geïnccludeerde mannen en vrouwen moeten gedurende de gehele studie betrouwbare anticonceptie gebruiken.
7. radiotherapie binnen 4 weken voor start van de studiebehandeling, behalve 1x 8 grey voor pijn palliatie.

8. ongecontroleerde infectieuze ziekte of HIV1 of HIV2
9. in voorgeschiedenis hepatitis B of C
10. recent myocard infarct (< 6 maanden) of instabiele angina

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Diagnostiek

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 06-07-2016

Aantal proefpersonen: 26

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: .

Generieke naam: vorinostat

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 13-04-2016

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO

Datum: 27-05-2016

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-06-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-08-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-08-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-04-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-04-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-01-2020
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	EUCTR2015-005840-33-NL
CCMO	NL56358.031.16

Resultaten

Einddatum onderzoek:	08-11-2023
Totaal aantal deelnemers:	33