

Fase II onderzoek met de BRAF-remmer dabrafenib alleen en samen met de MEK-remmer trametinib bij proefpersonen met gemetastaseerde niet-kleincellige longkanker met de BRAF V600E mutatie (BRF113928)

Gepubliceerd: 10-01-2013 Laatste bijgewerkt: 25-04-2024

Primair: overall response rate. Secundair: progressievrije overleving, responsduur, totale overleving, veiligheid en verdraagbaarheid, farmacokinetiek (PK).

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Luchtwegneoplasmata
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON47910

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CDRB436E2201/ BRF113928

Aandoening

- Luchtwegneoplasmata

Synoniemen aandoening

niet-kleincellige longkanker; longkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Novartis

Overige ondersteuning: Novartis Pharma BV

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: BRAF, Dabrafenib, NSCLC, Trametinib

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Overall response rate.

Secundaire uitkomstmaten

Progressievrije overleving, responsduur, totale overleving, veiligheid en verdraagbaarheid, PK.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Voor patiënten met een gevorderd niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC) blijft conventionele cytotoxische therapie de standaard. Dit biedt echter maar een bescheiden overlevingswinst. Daarom zijn innovatieve behandelingen voor deze dodelijke ziekte gewenst. Eén benadering is de identificatie van specifieke genetische veranderingen bij de individuele patiënt, gevolgd door behandeling met een middel dat gericht is tegen deze genetische veranderingen. Een van de specifieke genetische veranderingen is de BRAF mutatie, die bij ongeveer 2% van de longcarcinomen aanwezig is. BRAF is een serine/threonine kinase dat onderdeel uitmaakt van het RAS/RAF/MEK/ERK systeem en een belangrijke rol speelt bij de regulering van groei, proliferatie en differentiatie van cellen. Mutaties in het BRAF gen zijn meestal V600E mutaties en worden het meest aangetroffen bij het melanoom. De meeste kankercellen met een V600E BRAF mutatie zijn voor hun groei en overleving sterk afhankelijk van de activiteit van dit oncogen. Deze cellen zijn bijzonder gevoelig voor selectieve BRAF en MEK remmers, waarbij het weefsel waar ze uit voortkomen niet van belang is. In dit onderzoek worden de effecten van monotherapie met dabrafenib (GSK2118436) bestudeerd bij patiënten met een stadium IV of gemetastaseerd recidief NSCLC behandeld, wier tumor de BRAF V600E mutatie heeft en bij wie progressie of een recidief is opgetreden na een of meer vormen van

chemotherapie.

In protocolamendement 8 wordt een extra arm geïntroduceerd: dabrafenib plus trametinib, terwijl aan de proefpersonen die progressief worden op behandeling met alleen dabrafenib de gelegenheid gegeven wordt op door te gaan met dabrafenib in combinatie met trametinib.

In protocolamendement 9 wordt opnieuw een extra arm geïntroduceerd. Nu bij 1e lijns patiënten. Zij krijgen de combinatietherapie. Het gaat om 25-40 extra patiënten.

Doel van het onderzoek

Primair: overall response rate.

Secundair: progressievrije overleving, responsduur, totale overleving, veiligheid en verdraagbaarheid, farmacokinetiek (PK).

Onderzoeksopzet

Open, niet vergelijkend fase II onderzoek. Behandeling met dabrafenib 150 mg tweemaal per dag met of zonder trametinib 2 mg tweemaal per dag tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit. De proefpersonen die combinatietherapie krijgen, zijn de laatste 40 in te sluiten proefpersonen. Proefpersonen die progressief worden op behandeling met alleen dabrafenib de gelegenheid gegeven wordt op door te gaan met dabrafenib in combinatie met trametinib.

Proefpersonen in het primaire cohort hebben een recidief of progressie op een of meer platinumbevattende chemotherapieën voor inclusie in de studie (dabrafenib is dus minimaal de 2e lijnsbehandeling). In het expansiecohort worden proefpersonen toegelaten die eerder behandeld zijn, maar ook naïeve patiënten, waar dabrafenib de 1e lijnsbehandeling is in de gemetastaseerde setting.

Interim-analyse nadat 20 patiënten zijn gestopt voordat respons kan worden beoordeeld of tijdens behandeling minimaal 2 scans hebben gehad.

Het onderzoek wordt afgesloten als minstens 70% van de deelnemers overleden is of als er 5 jaar voorbij zijn sinds de laatste deelnemers met de studie is gestart. Mogelijkheid om bij het einde van de studie deel te nemen aan een vervolgonderzoek.

Ca. 140 patiënten.

Cohort A: Monotherapie (dabrafenib 150 mg 2 dd) ca.60 minimaal 2de lijns proefpersonen met BRAF V600E NSCLC (centraal bevestigd).

Cohort B: Combinatietherapie (dabrafenib 150 mg 2 dd en trametinib 2 mg 1 dd); ca.40 minimaal 2de lijns proefpersonen met BRAF V600E NSCLC subjects (centraal bevestigd).

Cohort C: Combinatietherapie (dabrafenib 150 mg 2 dd en trametinib 2 mg 1 dd);

25-40 1e lijns proefpersonen met BRAF V600E NSCLC (centraal bevestigd).

Onderzoeksproduct en/of interventie

Behandeling met dabrafenib.plus of min trametinib.

Inschatting van belasting en risico

Risico: Bijwerkingen van studiemedicatie.

Belasting: Bezoeken screening, start, week 3, 6, 9 en daarna elke 3 weken. Na progressie: follow-up voor overleving (eventueel telefonisch).

Testen e.d. tot progressie:

Lichamelijk onderzoek elk bezoek (2x incl. inwendig onderzoek), regelmatig inspectie van de huid. Oogonderzoek 2x en bij symptomen vaker.

Bloedonderzoek elk bezoek, 10-15 ml.

CT/MRI scan borst en buik (op indicatie uitgebreider) elke 6 weken t/m week 36, daarna elke 12 weken (niet meer dan bij reguliere behandeling).

Zwangerschapstest bij screening.

Tumorbiopsie (van eerdere ingreep, z.n. vers weefsel) voor bepaling BRAF mutatie bij screening.

ECG 3x in eerste 6 weken, daarna elke 9 weken.

Echocardiogram 2x in eerste 6 weken, daarna elke 9 weken.

Optionele substudies:

- farmacogenetisch (1x, 6 ml bloed).
- tumorbiopsie bij screening, na 6 weken en bij progressie.
- huidbiopsie in geval van huidlaesies.
- biopsie in geval van nieuwe tumor.

De meeste onderzoeken komen qua aard en frequentie overeen met de standaardbehandeling. Extra zijn de echocardiografie, het huidonderzoek en de optionele onderzoeken.

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)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- * Histologisch of cytologisch bewezen NSCLC stadium IV. Proefpersonen in Cohort C mogen geen eerdere antikanker behandeling hebben gehad voor gemetastaseerde ziekte.
- * Gedocumenteerde ziekteprogressie (primair studiecohort).
- * Meetbare ziekte.
- * 18 jaar en ouder.
- * Levensverwachting minimaal 3 maanden
- * ECOG Performance Status 0-2.
- * Aangetoonde V600E BRAF mutatie in de longtumor.
- * Vrouwen in vruchtbare leeftijd: adequate anticonceptiemethode.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- * Eerdere behandeling met BRAF of MEK remmer.
- * Antikanker behandeling, incl. chemotherapie, bestraling, immunotherapie, biological of ingrijpende chirurgie in de 14 dagen voor de start van de

onderzoeksbehandeling.

* Actieve GI ziekte of andere aandoening die wezenlijk interfereert met absorptie van geneesmiddelen.

* Hersenmetastasen (uitzonderingen zie protocol pagina 30)

* Cardiovasculair risico (zie protocol pagina 30 voor details).

* Zwangerschap of borstvoeding.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	16-05-2013
Aantal proefpersonen:	20
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Mekinist
Generieke naam:	Trametinib
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Tafinlar
Generieke naam:	Dabrafenib
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 10-01-2013

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 21-02-2013

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 27-02-2013

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 13-05-2013

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 21-05-2013

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 25-11-2013

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 15-01-2014

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum:	27-06-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-07-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-08-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-09-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-01-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-02-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-01-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-01-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United

(Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 26-04-2016

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 24-05-2016

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 05-10-2016

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 06-10-2016

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 14-03-2017

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 21-03-2017

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 07-09-2017

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 21-09-2017

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO Datum:	26-04-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO Datum:	30-05-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO Datum:	16-07-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO Datum:	24-07-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO Datum:	06-11-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO Datum:	09-01-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO Datum:	30-01-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-11-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-12-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-02-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-02-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-10-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-10-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

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	BRF113928, www.gsk-clinicalstudyregister.com
EudraCT	EUCTR2011-001161-41-NL
CCMO	NL43103.060.12