

Gepubliceerd: 01-08-2012 Laatste bijgewerkt: 26-04-2024

Vergelijken van de progressievrije overleving (PFS) van voorheen onbehandelde proefpersonen met N-Ras gemuteerd, lokaal gevorderd of metastatisch maligne cutaan melanoom,, die ofwel met pimasetib ofwel met dacarbazine behandeld worden.Werkzaamheid...

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

Samenvatting

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

EMR 200066-007

Aandoening

- Metastasen

Synoniemen aandoening

Huidkanker, kwaadaardig

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor : Merck Serono S.A. Geneva

Overige ondersteuning : Farmaceutische industrie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord : Dacarbazine, Maligne cutaan melanoom, N-Ras gemuteerd,

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Progressievrije overleving (PFS), gedefinieerd als de tijd vanaf de randomisatie tot de eerste documentatie van een objectieve ziekteprogressie (volgens RECIST v. 1.1) te bepalen door de onderzoeker, of tot overlijden, afhankelijk van welke situatie het eerst optreedt. Overlijden wordt uitsluitend als een incident gezien indien gemeld binnen 12 weken na de laatste beoordeling van de tumor zonder progressie.

Secundaire uitkomstmaten

Werkzaamheid

Alle werkzaamheidseindpunten volgens de criteria van RECIST v. 1.1 worden gebaseerd op de beoordeling van de onderzoeker.

- Objectieve respons wordt gedefinieerd als een volledige of partiële tumorrespons volgens de criteria van RECIST v. 1.1.
- Ziekte onder controle wordt gedefinieerd als volledige respons, partiële respons of stabiele ziekte gedurende >3 maanden, volgens de criteria van RECIST v. 1.1.
- Percentage PFS zes 6 maanden na de randomisatie, gebaseerd op objectieve ziekteprogressie (volgens RECIST v. 1.1), zoals hierboven gedefinieerd voor PFS.
- Totale overleving (OS) wordt gedefinieerd als de tijd vanaf de randomisatie tot overlijden als gevolg van alle oorzaken.

- Percentage OS 12 maanden na randomisatie.
- Verandering in de door proefpersonen gerapporteerde QoL (beoordeling met FACT-Melanoma) vanaf baseline tot de laatste beoordeling voorafgaand aan objectieve ziekteprogressie (volgens RECIST v. 1.1).

Veiligheid

- Bijwerkingen die tijdens de behandeling optreden, ernstige bijwerkingen, sterfgevallen.
- Toxiciteiten graad 3 of 4 volgens de NCI-CTCAE v. 4.0 gedurende de onderzoeksperiode, die beschouwd worden als gerelateerd aan de onderzoeksmedicatie.
- Klinisch significante veranderingen in veiligheidsgerelateerde laboratoriumwaarden volgens de NCI-CTC v. 4.0 en abnormale lichaamsfuncties.

Farmacokinetiek

- Schattingen van PK-parameters van pimasertib in plasma.

Farmacogenetica en biomarkers

- Genproducten en genetische veranderingen in tumorbiopten.
- Voorspellende markers in plasma.
- Potentiële genetische variaties in gDNA verkregen uit PBMC, in samenhang met verschillen in het PK-profiel (bv. DMET-genen) van pimasertib.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

In humane maligniteiten komen geactiveerde RAS mutaties frequent voor, deze mutaties worden in 30% van de kankers geïdentificeerd. RAS activatie verloopt via de Raf/MEK/ERK pathway en reguleert de transcriptie van genen die essentieel zijn voor proliferatie en differentiatie. Tevens kan activatie van deze Raf/MEK/ERK pathway resulteren in maligniteit van de kanker (kwaadaardigheid). Het selectief farmacaceutisch remmen van MEK heeft geresulteerd in de remming van proliferatie van melanoma cellen met Raf mutaties. MEKs zijn daarom potentiële targets voor de ontwikkeling van nieuwe medicatie in de behandeling van N-Ras gemuteerde maligne (kwaadaardige) cutane melanoma's. Pimasertib wordt ontwikkeld voor de behandeling van kanker. De veiligheid en tolerantie, farmacokinetiek, farmacodynamiek en anti-tumor activiteit van dit middel wordt onderzocht in patiënten met gevorderde maligniteiten. Data van pre-klinisch onderzoek heeft aangetoond dat Pimasertib actief is tegen N-Ras gemuteerde cellijnen en daarom een potentieel nieuwe medicatie om Raf/ MEK/ERK pathway te remmen en daarmee gunstig effect kan hebben op N-Ras gemuteerde maligne cutane melanoma.

Doel van het onderzoek

Vergelijken van de progressievrije overleving (PFS) van voorheen onbehandelde proefpersonen met N-Ras gemuteerd, lokaal gevorderd of metastatisch maligne cutaan melanoom,, die ofwel met pimasertib ofwel met dacarbazine behandeld worden.

Werkzaamheid

- Vergelijken van de objectieve respons van proefpersonen die ofwel met pimasertib ofwel met dacarbazine worden behandeld.
- Vergelijken van de mate waarin de ziekte onder controle gebracht wordt bij proefpersonen die ofwel met pimasertib ofwel met dacarbazine behandeld worden.
- Beoordelen van de totale overleving (OS) van proefpersonen die ofwel met pimasertib ofwel met dacarbazine behandeld worden.
- Vergelijken van de kwaliteit van leven (QoL) (volgens FACT-Melanoma) van proefpersonen die ofwel met pimasertib ofwel met dacarbazine behandeld worden.

Veiligheid

- Vergelijken van het veiligheidsprofiel van proefpersonen die met pimasertib of dacarbazine behandeld worden.

Farmacokinetiek

- Beoordelen van de farmacokinetiek (PK) van pimasertib bij proefpersonen met melanoom en ter evaluatie van de relaties tussen zowel blootstelling en respons als tussen blootstelling en bijwerkingen (AE*s).

Farmacogenetica en biomarkers

- Om de relatie te beschrijven tussen de eigenschappen van de basale tumor (bv.

genotype, genproducten), de circulerende markers en de anti-tumoractiviteit van pimasertib.

- Om genen te ontdekken die belangrijk zijn voor enzymen die pimasertib metaboliseren en voor transportstoffen (DMET) van pimasertib, en om potentiële genetische variaties te identificeren die verantwoordelijk zouden kunnen zijn voor verschillen in het PK-profiel.

Onderzoeksopzet

Dit is zal een fase-II-, multicenter, gerandomiseerd, gecontroleerd open-label onderzoek naar pimasertib versus dacarbazine (2 vs. 1) zijn. Het doel van het onderzoek is de activiteit van pimasertib te bevestigen bij voorheen onbehandelde proefpersonen met lokaal gevorderd of metastatisch N-Ras gemuteerd maligne cutaan melanoom en deze te kwantificeren versus dacarbazine. Secundaire doelstellingen van het onderzoek zijn gericht op het verkrijgen van meer inzicht in de werkzaamheid, veiligheid, farmacogenetica (PGx) en de relatie met de blootstelling aan pimasertib. Proefpersonen in de dacarbazine arm worden pimasertib behandeling voorgesteld (omschakelen):

Voor elke individuele proefpersoon houdt hHet onderzoek houdt voor de individuele proefpersoon in:

- een periode van maximaal 35 dagen voor screening en evaluatie bij baseline;
- een periode voor onderzoeksbehandeling met achtereenvolgende behandelcycli van elk 21 dagen;
- periode na de behandeling: 30 ± 3 dagen na de inname van de laatste dosis.
- Follow-up gGegevens over de overleving worden elke 6 maanden verzameld tot aan het einde van het onderzoek.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Pimasertib in monotherapie met een constante dosis van 60 mg per os, tweemaal per dag. Dacarbazine 1000 mg per vierkante meter lichaamsoppervlakte intraveneus (IV) elke 3 weken (standaard care medicatie). De behandeling bestaat uit herhaalde cycli van 21 dagen. De behandeling wordt voortgezet totdat ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit optreedt, de geïnformeerde toestemming wordt ingetrokken of de dood intreedt.

Inschatting van belasting en risico

Zie de Flowchart van Protocol versie 1.0 (15Jun12) op pagina 65 t/m 75:

Samenvatting van de te ondergane procedures:

ECG
Bloedafname
Urineonderzoek
Vragenlijsten
Oogonderzoek

Frequente bijwerkingen van Pimasertib zijn: misselijkheid, overgeven, diarree, zweren in mond of slokdarm, huidveranderingen (droge huid, uitslag, acne), abnormaal of verslechting van zicht. Minder frequent: tijdelijk verlies van zicht.

Contactpersonen

Publiek

Merck Serono S.A. Geneva

Rue de Rhone 14
Geneva 1204
CH

Wetenschappelijk

Merck Serono S.A. Geneva

Rue de Rhone 14
Geneva 1204
CH

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)

Voor inclusie in het onderzoek moet aan alle volgende inclusiecriteria worden voldaan:

1. Patiënten met meetbaar, histologisch of cytologisch bevestigd, niet-resectabele lokaal gevorderd of metastatisch cutaan melanoom (M1a-c) met N-Ras-mutatie. Als de N-Ras-mutatiestatus bij screening niet bekend is, dient deze voorafgaand aan inclusie prospectief te worden vastgesteld. Als de N-Ras-mutatiestatus voorafgaand aan screening reeds bekend is, dient deze na inclusie door de sponsor retrospectief te worden bevestigd.
2. Tumorlaesies die geschikt zijn voor biopsie of tumorweefsel dat als gearchiveerde monsters beschikbaar is.
3. Leeftijd ≥ 18 jaar.
4. Patiënt heeft het informatie- en toestemmingsformulier gelezen en begrijpt dit en is bereid en in staat om geïnformeerde toestemming te geven. Patiënt begrijpt de onderzoeksvoorschriften volledig en is bereid om mee te werken aan alle onderzoeksbezoeken en -beoordelingen.
5. Vrouwen die een kind kunnen krijgen dienen bij het screeningsbezoek een negatieve zwangerschapstest in bloed te hebben. Voor dit onderzoek worden vrouwen die een kind kunnen krijgen gedefinieerd als: *Alle vrouwelijke patiënten die de puberteit hebben doorgemaakt, tenzij ze ten minste 2 jaar post-menopauzaal zijn of chirurgisch zijn gesteriliseerd.*
6. Vrouwelijke proefpersonen die een kind kunnen krijgen en mannelijke proefpersonen met vrouwelijke partners die een kind kunnen krijgen, dienen bereid te zijn om zwangerschap te voorkomen door gedurende 2 weken voorafgaand aan en tijdens de onderzoeksbehandeling en gedurende vier weken na de laatste dosis onderzoeksmedicatie een adequate anticonceptiemethode te gebruiken. Effectieve anticonceptie wordt gedefinieerd als een anticonceptiemethode met een faalpercentage van minder dan 1% per jaar. Adequate anticonceptie voor vrouwelijke proefpersonen en vrouwelijke partners van mannelijke proefpersonen wordt als volgt gedefinieerd: twee barrièremethodes of één barrièremethode in combinatie met een spiraaltje of orale anticonceptie.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Patiënten komen niet in aanmerking voor dit onderzoek als ze aan een of meer van de volgende exclusiecriteria voldoen:

1. Patiënt is eerder systemisch behandeld voor lokaal gevorderd of metastatisch cutaan melanoom (met uitzondering van adjuvante behandeling).
2. Patiënt heeft niet-meetbare laesies of ziekte die niet evalueerbaar is via RECIST v. 1.1

3. Patiënt heeft een functionele status volgens de Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG PS) van >1 .
4. Patiënt heeft beenmerginsufficiëntie zoals aangetoond via hemoglobine $<10,0$ g/dl, neutrofielentelling $<1,5 \times 10^9/l$, bloedplaatjestelling $<100 \times 10^9/l$.
5. Patiënt heeft nierinsufficiëntie zoals aangetoond via berekende creatinineklaring <60 ml/min (volgens de cockcroft-gaultformule).
6. Patiënt heeft leverfunctieafwijking zoals aangetoond via totaal bilirubine $>1,5 \times \text{ULN}$, of AST/ALT $>2,5 \times \text{ULN}$, voor patiënten met leverbetrokkenheid AST/ALT $>5 \times \text{ULN}$.
7. Patiënt heeft belangrijke hartgeleidingsafwijkingen, waaronder QTc-verlenging van >480 ms en/of een pacemaker of klinisch relevante verminderde cardiovasculaire functie (NYHA Class III/IV).
8. Patiënt heeft hypertensie die niet onder controle is met medicatie.
9. Patiënt heeft een degeneratieve netvliesandoening (erfelijke netvliesdegeneratie of leeftijdsgerelateerde maculadegeneratie), een voorgeschiedenis van uveïtis of een voorgeschiedenis van netvliesaderocclusie (RVO) of een oogaandoening die wordt beschouwd als een risicofactor voor RVO (bijv. ongecontroleerd glaucoom of ongecontroleerde oculaire hypertensie).
10. Patiënt heeft bekende actieve CZS-metastases, tenzij deze eerder met radiotherapie zijn behandeld, op CT-scan gedurende ten minste 3 maanden stabiel zijn zonder aanwijzingen van cerebraal oedeem en geen gebruik van corticosteroïden of anticonvulsiva nodig is.
11. Voorgeschiedenis van slikproblemen, malabsorptie of andere chronische gastro-intestinale ziekte, of aandoeningen die de compliantie en/of absorptie van het geteste product kunnen belemmeren.
12. Van de patiënt is bekend dat deze hiv-positief is of actieve hepatitis C of B heeft.
13. Patiënt heeft binnen 28 dagen voorafgaand aan dag 1 van de behandeling met onderzoeksgeneesmiddel een chirurgische ingreep ondergaan.
14. Patiënt heeft uitgebreide radiotherapie bij meer dan 30% van de beenmergreserves ondergaan, of beenmerg-/stamceltransplantatie binnen 5 jaar voorafgaand aan dag 1 van de behandeling met onderzoeksgeneesmiddel.
15. Patiënt heeft een voorgeschiedenis van een andere belangrijke medische aandoening zoals een zware maag- of dunne darmoperatie, recente drainage van aanzienlijke hoeveelheden ascites of pleura-effusie of heeft een psychiatrische aandoening die het welzijn van de patiënt kan schaden of volledige deelname aan het onderzoek kan beletten.
16. Patiënt heeft een bekende overgevoeligheid voor dacarbazine.
17. Patiënt is een zwangere of borstvoeding gevende vrouw.
18. Patiënt heeft binnen de afgelopen 28 dagen deelgenomen aan een ander klinisch onderzoek.
19. Patiënt heeft een CPK niveau bij uitgang NCI CTCAE Graad ≥ 2 (i.e. $>2.5 \text{ ULN}$), en/of heeft een voorgeschiedenis van myositis of rhabdomyolyse.
20. Is geschikt voor behandeling met een goedgekeurd B-raf remmer of anti-humaan CTLA-4 (CD152) monoklonaal antilichaam (zoals ipilimumab).

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 gestopt
(Verwachte) startdatum :	25-04-2013
Aantal proefpersonen :	10
Type :	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort :	Geneesmiddel
Merknaam :	Dacarbazine
Generieke naam :	Dacarbazine
Registratie :	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort :	Geneesmiddel
Merknaam :	Pimasertib
Generieke naam :	Pimasertib

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum :	01-08-2012
Soort :	Eerste indiening
Toetsingscommissie :	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum :	12-11-2012
Soort :	Amendement

Toetsingscommissie :	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum :	20-02-2013
Soort :	Eerste indiening
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 :	17-10-2013
Soort :	Amendement
Toetsingscommissie :	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum :	26-11-2013
Soort :	Amendement
Toetsingscommissie :	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum :	18-08-2014
Soort :	Amendement
Toetsingscommissie :	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum :	19-09-2014
Soort :	Amendement
Toetsingscommissie :	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum :	24-10-2014
Soort :	Amendement
Toetsingscommissie :	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum :	30-10-2014
Soort :	Amendement
Toetsingscommissie :	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum :	12-03-2015
Soort :	Amendement

Toetsingscommissie :	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum :	26-03-2015
Soort :	Amendement
Toetsingscommissie :	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum :	02-07-2015
Soort :	Amendement
Toetsingscommissie :	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum :	13-07-2015
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
EudraCT	EUCTR2012-002669-37-NL
CCMO	NL41319.042.12