

Resultaten klinisch onderzoek - Publiekssamenvatting

Een klinisch onderzoek waarbij vemurafenib plus cobimetinib wordt vergeleken met alleen vemurafenib bij mensen met gevorderd melanoom met een *BRAF*^{V600}-mutatie*

*De volledige titel van het onderzoek staat aan het eind van de samenvatting.

Over deze samenvatting.

Deze samenvatting van het klinische fase 3-onderzoek met de naam coBRIM (NCT01689519) is opgesteld om onderzoeksdeelnemers en het algemene publiek informatie te geven over waarom het onderzoek is gedaan. Ook worden hierin de belangrijkste resultaten beschreven.

Deze samenvatting is gebaseerd op de informatie die op het moment van schrijven (juni 2021) bekend was. Er kan inmiddels meer informatie bekend zijn.

We willen benadrukken dat we met één onderzoek nooit alles te weten kunnen komen over de risico's en voordelen van een medicijn. Daarvoor zijn veel onderzoeken nodig. De resultaten uit dit onderzoek kunnen anders zijn dan die uit andere onderzoeken naar hetzelfde medicijn. Dat betekent dat u geen beslissingen moet nemen op basis van deze ene samenvatting. Overleg altijd met uw arts voordat u beslissingen neemt over uw behandeling.

Inhoud van de samenvatting

1. Algemene informatie over dit onderzoek
2. Wie deden er mee aan dit onderzoek?
3. Wat gebeurde er tijdens het onderzoek?
4. Wat waren de resultaten van het onderzoek?
5. Wat waren de bijwerkingen?
6. Hoe heeft dit onderzoek de wetenschap geholpen?
7. Zijn er plannen voor meer onderzoeken?
8. Waar kan ik meer informatie vinden?

Hartelijk dank aan de mensen die aan dit onderzoek hebben meegedaan.

De mensen die aan dit onderzoek meededen, hebben de onderzoekers geholpen om antwoorden te vinden op belangrijke vragen over melanoom, een vorm van huidkanker. Daarnaast kwamen de onderzoekers meer te weten over het onderzochte medicijn.

F. Hoffmann-La Roche Ltd, de sponsor van dit onderzoek, wil de deelnemers aan het onderzoek graag bedanken voor hun hulp. Neem contact op met uw arts als u vragen heeft over de behandelingsmogelijkheden in uw land.

Belangrijke informatie over dit onderzoek

- In dit onderzoek werd beoordeeld welke effecten de combinatie van vemurafenib met cobimetinib had bij mensen met niet eerder behandeld, gevorderd melanoom met een *BRAF*-mutatie en hoe veilig deze combinatie was.
- In het onderzoek kreeg iedereen het medicijn *vemurafenib* en daarnaast ofwel een placebo, ofwel een ander medicijn met de naam *cobimetinib*. Welke behandeling elke persoon kreeg, werd door toeval bepaald.
- Aan het onderzoek deden 495 mensen uit 19 landen mee.
- De belangrijkste uitkomst was dat het bij mensen met gevorderd melanoom met een *BRAF*-mutatie die vemurafenib in combinatie met cobimetinib kregen, langer duurde voordat de kanker erger werd dan bij de mensen die vemurafenib met placebo kregen.
- Mensen die de combinatiebehandeling kregen, leefden langer dan degenen die vemurafenib met placebo kregen.
- Bijna iedereen in het onderzoek (99%) kreeg ten minste één bijwerking van de onderzoeksmedicijnen.

1. Algemene informatie over dit onderzoek

Waarom werd dit onderzoek gedaan?

Melanoom is een vorm van huidkanker. Er zijn verschillende soorten melanoom, maar meer dan de helft van de gevallen van melanoom lijkt te worden veroorzaakt door mutaties (veranderingen) in het *BRAF*-gen. De V600-mutatie komt daarbij vaak voor. Door deze mutatie wordt het eiwit BRAF overactief en ontstaat er overmatige celgroei. Als de artsen weten wat de kenmerken van de kanker zijn, kan dat helpen om de behandelingen te kiezen die waarschijnlijk het beste werken tegen die kanker.

Als we in deze samenvatting spreken over 'mensen met melanoom met een *BRAF*-mutatie' bedoelen we daarmee mensen die melanoom hebben met V600-mutaties in het *BRAF*-gen.

Mensen met melanoom met een *BRAF*-mutatie krijgen medicijnen die de activiteit van BRAF moeten verminderen om de kanker te proberen te behandelen. Het effect van deze behandelingen houdt alleen niet altijd langdurig aan. Als alternatief worden er nieuwe therapieën met een combinatie van twee of meer medicijnen ontwikkeld voor mensen met deze vorm van kanker.

Aan het onderzoek deden mensen mee met gevorderd melanoom met een *BRAF*-mutatie die nog niet eerder waren behandeld voor melanoom.

Wat waren de onderzoeksmedicijnen?

Vemurafenib is een medicijn voor de behandeling van gevorderd melanoom met een *BRAF*-mutatie. *Vemurafenib* remt het overactieve *BRAF*-eiwit, waardoor de tumor kleiner kan worden en mensen met gevorderd melanoom langer in leven kunnen blijven.

In dit onderzoek werd *vemurafenib* onderzocht in combinatie met *cobimetinib*. *Cobimetinib* is een medicijn dat een ander eiwit, MEK genaamd, remt. Dit eiwit speelt een rol bij tumorgroei. De onderzoekers denken dat de tumor nog kleiner kan worden gemaakt door de *BRAF*- en *MEK*-eiwitten tegelijkertijd aan te pakken.

Wat wilden de onderzoekers uitzoeken?

Het doel van het onderzoek was om te beoordelen of *vemurafenib* plus *cobimetinib* zou moeten worden aangeboden als behandeling voor mensen die geen andere behandelingen hebben gekregen voor gevorderd melanoom met een *BRAF*-mutatie. De onderzoekers vergeleken deze combinatie met een behandeling met *vemurafenib* plus placebo (dat is een pil waar geen medicijn in zit). Zo konden ze kijken of de toevoeging van *cobimetinib* ertoe leidde dat de kanker langzamer verergerde of het leven van de persoon nog verder verlengde dan met alleen *vemurafenib* (zie ook paragraaf 4: "[Wat waren de resultaten van het onderzoek?](#)").

In het onderzoek werd gekeken naar de progressievrije overlevingstijd. Dit is de tijd vanaf het begin van de onderzoeksbehandeling tot het moment waarop de kanker begint te verergeren (d.w.z. verder groeit of uitzaait) of tot de persoon onverdraagbare bijwerkingen krijgt of zich uit het onderzoek terugtrekt.

De tijd tussen het moment waarop een persoon begint met de onderzoeksbehandeling tot aan overlijden wordt de algehele overlevingstijd genoemd.

Ook wilden de onderzoekers meer te weten komen over de veiligheid van de onderzoeksmedicijnen. Hiervoor keken ze hoeveel mensen er bijwerkingen kregen tijdens het onderzoek, welke bijwerkingen ze kregen en hoeveel van deze bijwerkingen ernstig waren (zie paragraaf 5: "[Wat waren de bijwerkingen?](#)").

Wat voor soort onderzoek was dit?

Dit onderzoek was een 'fase 3'-onderzoek. Dat houdt in dat de combinatie van *vemurafenib* met *cobimetinib* vóór dit onderzoek al was getest bij een kleiner aantal mensen met gevorderd melanoom.

In dit onderzoek kreeg een groter aantal mensen met gevorderd melanoom de medicijnen. Dit was om te onderzoeken of *vemurafenib* plus *cobimetinib* zou moeten worden aangeboden als behandeling voor mensen die nog geen andere behandelingen voor gevorderd melanoom hebben gekregen.

Het onderzoek werd 'gerandomiseerd'. Dat betekent dat er willekeurig (zoals door het opgooien van een munt) werd besloten welke medicijnen elke persoon zou krijgen.

Het onderzoek was 'placebogecontroleerd' en 'dubbelblind'. Dat houdt in dat sommige mensen een pil zonder medicijn (een placebo) kregen en andere een pil met *cobimetinib*. De mensen in het onderzoek wisten niet of ze *vemurafenib* plus placebo kregen of *vemurafenib* plus *cobimetinib*. Zo konden de onderzoekers beoordelen of de effecten echt het gevolg waren van de medicijnen, zonder dat deze werden beïnvloed door de verwachtingen van de deelnemers.

2. Wie deden er mee aan het onderzoek?

Het onderzoek begon in januari 2013 en was afgelopen in juli 2019. In deze samenvatting vindt u de uitkomst van de analyse van de vijf jaar van het onderzoek en ook de resultaten tot het eind van het onderzoek.

Mensen konden aan het onderzoek meedoen als ze aan alle inclusiecriteria voldeden, waaronder:

- 18 jaar of ouder
- Diagnose van gevorderd melanoom met een *BRAF*-mutatie (stadium 3C of 4) dat niet door middel van een operatie kan worden verwijderd
- Nog niet eerder behandeld voor gevorderd melanoom
- Volledig lichamelijk actief of beperkt in staat om zware lichamelijke activiteiten uit te voeren (ECOG PS 0-1)
- Geen actieve of onbehandelde kanker hebben die is uitgezaaid van de oorspronkelijke tumor naar het centrale zenuwstelsel (metastasen naar het CZS)

De mensen in het onderzoek waren gemiddeld 55 jaar oud, en 60% van de deelnemers waren mannen. Deze aantallen waren vergelijkbaar in beide groepen (vemurafenib + placebo en vemurafenib + cobimetinib).

Het onderzoek werd gedaan in 156 onderzoekscentra in 19 landen. De deelnemende landen zijn weergegeven op de onderstaande kaart.



Australië
Oostenrijk
België
Canada
Tsjechië
Frankrijk

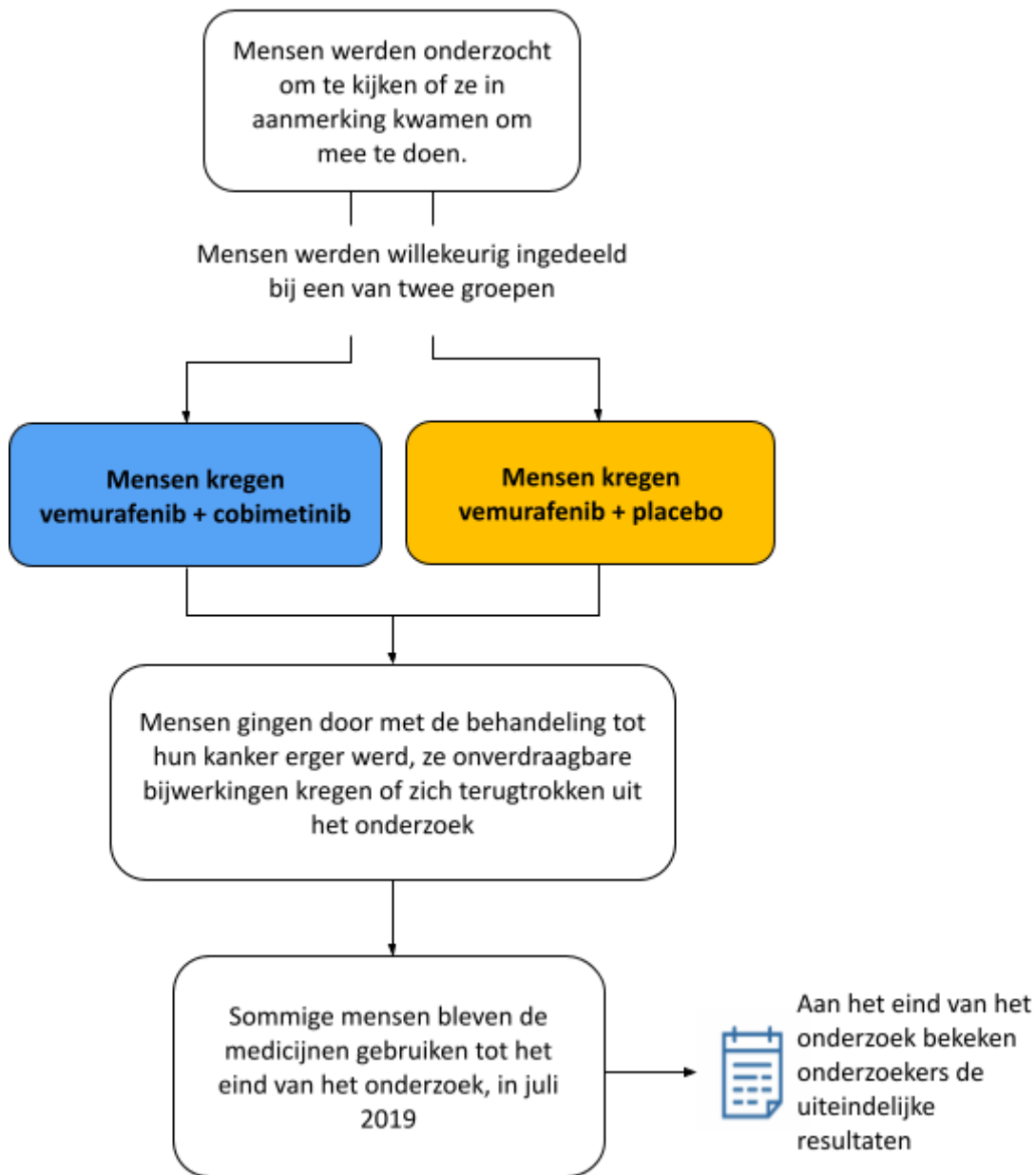
Duitsland
Hongarije
Italië
Israël
Nederland
Nieuw-Zeeland

Noorwegen
Rusland
Spanje
Zwitserland
Zweden
Verenigd Koninkrijk
Verenigde Staten van Amerika

3. Wat gebeurde er tijdens het onderzoek?

De mensen in het onderzoek werden willekeurig ingedeeld bij een van de volgende twee behandelgroepen:

- **Vemurafenib + cobimetinib** – 960 mg vemurafenib, tweemaal per dag via de mond ingenomen. 60 mg cobimetinib, eenmaal per dag via de mond ingenomen; dit medicijn werd steeds 21 dagen wel ingenomen en dan 7 dagen niet. 247 mensen kregen deze behandeling.
- **Vemurafenib + placebo** – 960 mg vemurafenib, tweemaal per dag via de mond ingenomen. Placebo, eenmaal per dag via de mond ingenomen. De placebo werd steeds 21 dagen wel ingenomen en dan 7 dagen niet. 248 mensen kregen deze behandeling.



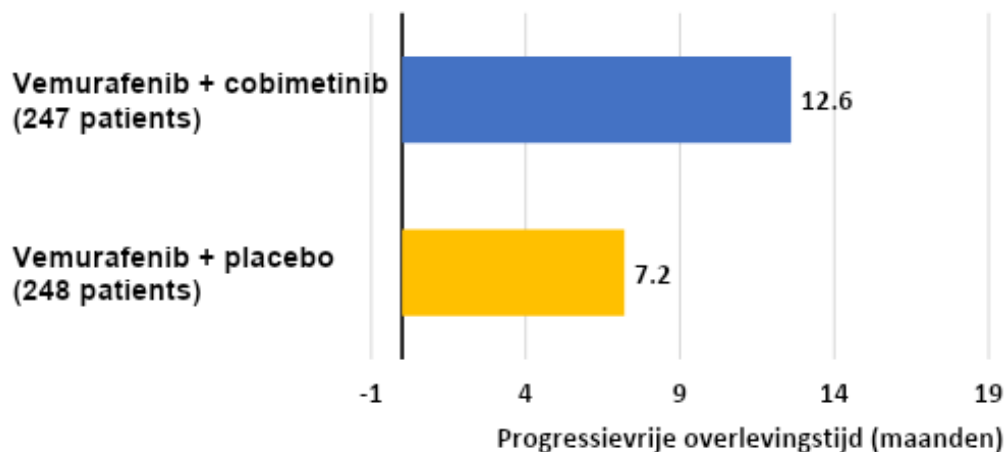
4. Wat waren de resultaten van het onderzoek?

Hoe lang duurde het voordat de kanker erger werd?

De onderzoekers keken naar de progressievrije overlevingstijd in de twee behandelgroepen (zie ook paragraaf 1: "[Wat wilden de onderzoekers uitzoeken?](#)"). Dit werd beoordeeld door artsen en ook door een groep deskundigen die een medisch-ethische toetsingscommissie wordt genoemd.

Bij de mensen die vemurafenib en cobimetinib kregen, duurde het gemiddeld 12,6 maanden voordat hun kanker erger werd. Bij de mensen die vemurafenib en placebo kregen, duurde het gemiddeld 7,2 maanden voordat hun kanker erger werd.

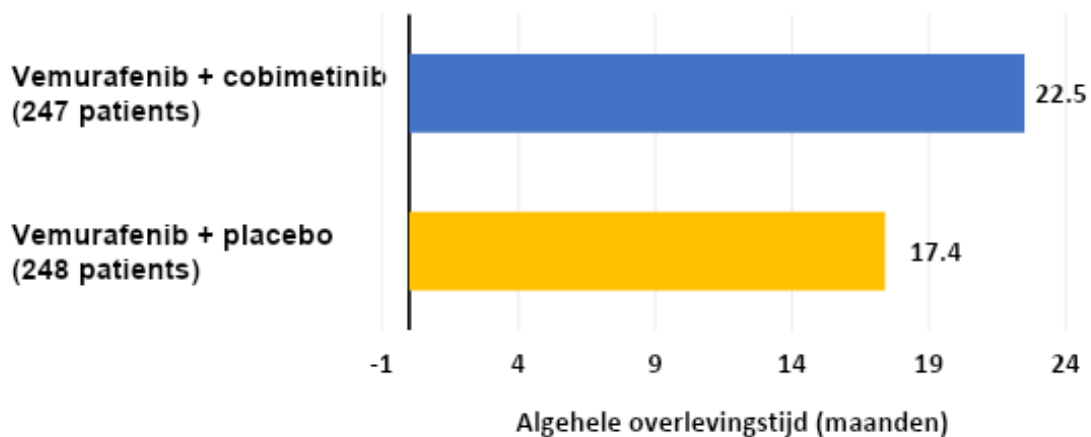
Hoelang duurde het in de twee behandelgroepen voordat de kanker erger werd?



Hoelang bleven de mensen in de twee verschillende behandelgroepen in leven?

De onderzoekers keken naar de algehele overlevingstijd in de twee behandelgroepen (zie ook paragraaf 1: "[Wat wilden de onderzoekers uitzoeken?](#)").

De helft van de mensen die vemurafenib plus cobimetinib kregen, was na 22,5 maand nog in leven. Van de mensen die vemurafenib plus placebo kregen, was de helft na 17,4 maanden nog in leven.



Hoelang bleven de mensen in de twee behandelgroepen in leven?

5. Wat waren de bijwerkingen?

Bijwerkingen zijn ongewenste medische problemen die tijdens een onderzoek optreden en die al dan niet het gevolg zijn van de medicijnen die in het onderzoek worden getest.

Matige bijwerkingen zijn bijwerkingen die niet levensbedreigend zijn, maar waarvoor een persoon wel verdere behandeling nodig heeft. Ernstige bijwerkingen zijn bijwerkingen die kunnen leiden tot overlijden of waarvoor een (langere) ziekenhuisopname nodig is. Het aantal en de ernst van bijwerkingen kan soms worden verminderd door de dosis van het medicijn te verlagen of door de persoon nieuwe behandelingen te geven.

Tijdens het onderzoek werd de veiligheid van vemurafenib plus cobimetinib vergeleken met die van vemurafenib plus placebo (zie ook paragraaf 1: "[Wat wilden de onderzoekers uitzoeken?](#)"). Hiervoor hielden de onderzoekers bij hoeveel en wat voor bijwerkingen de deelnemers hadden.

Bijna alle mensen in de twee behandelgroepen kregen ten minste één bijwerking. De meest voorkomende bijwerkingen waren onder andere uitslag, diarree, misselijkheid en pijn in gewrichten.³

	Diarree	Misselijkheid	Uitslag
Vemurafenib + cobimetinib (248 mensen)	61%	44%	42%
	Pijn in gewrichten	Uitslag	Vermoeidheid
Vemurafenib + placebo (245 mensen)	42%	39%	34%

Ernstige bijwerkingen

Een bijwerking wordt 'ernstig' genoemd als deze levensbedreigend is, blijvende problemen veroorzaakt of er zorg in het ziekenhuis nodig is.

Tijdens dit onderzoek kregen 42 van elke 100 mensen (42%) die vemurafenib plus cobimetinib gebruikten ten minste één ernstige bijwerking, vergeleken met 29% van de mensen die vemurafenib plus placebo innam.

Eén persoon in de groep met vemurafenib plus cobimetinib en één persoon in de groep met vemurafenib plus placebo overleden als gevolg van bijwerkingen die het gevolg zouden kunnen zijn van één van de onderzoeksmedicijnen.

Tijdens het onderzoek besloten sommige mensen om te stoppen met de medicijnen vanwege de bijwerkingen:

- 67 van de 248 mensen (27%) in de groep met vemurafenib + cobimetinib
- 30 van de 245 mensen (12%) in de groep met vemurafenib + placebo

6. Hoe heeft dit onderzoek de wetenschap geholpen?

De informatie die hier wordt gemeld, werd verzameld in één onderzoek waaraan 495 mensen met gevorderd melanoom met een *BRAF*-mutatie meededen. Dankzij deze resultaten weten onderzoekers nu meer over wat er gebeurt als vemurafenib en cobimetinib worden gecombineerd voor de behandeling van melanoom als gevolg van mutaties in het *BRAF*-gen.

De resultaten in deze samenvatting gaan alleen over mensen met gevorderd melanoom met een *BRAF*-mutatie die nog niet eerder voor hun ziekte zijn behandeld.

De combinatie van vemurafenib en cobimetinib bleek beter te werken dan alleen vemurafenib bij mensen met gevorderd melanoom met een *BRAF*-mutatie. Bij mensen die vemurafenib plus cobimetinib kregen, duurde het langer voordat hun kanker erger werd dan bij mensen die vemurafenib plus placebo kregen.

De bijwerkingen die mensen kregen in het onderzoek, waren vergelijkbaar met de bijwerkingen die werden gezien in eerdere onderzoeken met dezelfde behandelingen.

Na één onderzoek weten we nooit alles over de risico's en voordelen van een medicijn. Om alles te weten te komen wat we moeten weten, zijn er veel onderzoeken met veel mensen nodig. De resultaten uit dit onderzoek kunnen anders zijn dan die uit andere onderzoeken naar hetzelfde medicijn.

- Dat betekent dat u geen beslissingen moet nemen op basis van deze ene samenvatting. Overleg altijd met uw arts voordat u beslissingen neemt over uw behandeling.

7. Zijn er plannen voor meer onderzoeken?

Er zijn andere onderzoeken gaande naar de effecten en veiligheid van vemurafenib in combinatie met cobimetinib als behandeling tegen kanker.

8. Waar kan ik meer informatie vinden?

U vindt meer informatie over dit onderzoek op de volgende websites:

- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01689519>
- <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-003008-11/results>
- <https://forpatients.roche.com/en/trials/cancer/skin-cancer/a-study-comparing-vemurafenib-versus-vemurafenib-plus-c-99807.html>

Bij wie kan ik terecht als ik vragen heb over dit onderzoek?

Als u na het lezen van deze samenvatting nog vragen heeft:

- Ga naar het [ForPatients platform](https://forpatients.roche.com) en vul het contactformulier in (forpatients.roche.com).

Als u heeft meegedaan aan dit onderzoek en vragen heeft over de resultaten:

- Stel deze aan uw onderzoeksarts of medewerkers van het onderzoeksziekenhuis of de onderzoekskliniek.

Als u vragen heeft over uw eigen behandeling:

- Stel deze aan de arts die uw behandeling heeft voorgeschreven.

Wie heeft dit onderzoek georganiseerd en betaald?

Dit onderzoek werd georganiseerd en betaald door F. Hoffmann-La Roche Ltd., waarvan het hoofdkantoor is gevestigd in Bazel, Zwitserland.

Volledige titel van het onderzoek en andere informatie voor identificatie

De volledige titel van dit onderzoek is: een dubbelblind, placebogecontroleerd fase 3-onderzoek naar vemurafenib versus vemurafenib plus GDC-0973 bij niet eerder behandelde, *BRAF*⁶⁰⁰-mutatiepositieve patiënten met niet-reseceerbaar lokaal gevorderd of gemetastaseerd melanoom.

Het onderzoek wordt GO28141 of 'coBRIM' genoemd.

- Het identificatienummer van ClinicalTrials.gov voor dit onderzoek is: NCT01689519
- Het EudraCT-nummer van dit onderzoek is: 2012-003008-11

Referenties

1. Ascierto et al Clinical Cancer Research 2021 (ePub voorafgaand aan gedrukte versie)

2. Clinicaltrials.gov (NCT01689519)