

Een gerandomiseerd, dubbelblind, placobogecontroleerd fase-3-onderzoek naar ARQ 197 plus erlotinib versus placebo plus erlotinib bij eerder behandelde patiënten met lokaal gevorderd of gemetastaseerd, niet-squameus, niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC)

Gepubliceerd: 24-02-2011 Laatste bijgewerkt: 27-04-2024

Het primaire doel van dit onderzoek is het evalueren van de totale overleving ('overall survival'; OS) in de groep patiënten met 'intentie tot behandelen' ('intent-to-treat'; ITT), zoals in dit protocol is gedefinieerd....

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Ademhalingsorgaan- en mediastinale neoplasmata maligne en niet-gespecificeerd
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON36396

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ARQ197-A-U302 (008-052)

Aandoening

- Ademhalingsorgaan- en mediastinale neoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

Longkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Daiichi Pharmaceutical

Overige ondersteuning: Daichi Sankyo

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Erlotinib, Longkanker

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt voor de werkzaamheid van dit onderzoek is de OS in de ITT-populatie.

Secundaire uitkomstmaten

Belangrijke secundaire eindpunten voor de werkzaamheid zijn:

- * OS bij patiënten met NSCLC en wildtype (WT) EGFR
- * Progressievrije overleving (PFS) in de ITT-populatie

Belangrijke veiligheidseindpunten zijn:

- * Ongewenste voorvallen
- * Laboratoriumuitslagen van veiligheidsparameters en vitale functies

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

ARQ 197 is een sterke en selectieve c-MET-remmer, waarvan de veiligheid en voorlopige werkzaamheid in fase 1 van het klinisch onderzoek is aangetoond. Een model bestaande uit een xenotransplantaat van NCI-H441 humane longtumorcellen

heeft aanwijzingen opgeleverd dat ARQ 197 in combinatie met een EGFR-remmer een groter effect heeft dan elk van beide middelen afzonderlijk. Daarnaast zijn in een aantal klinische fase-1-onderzoeken en in een gerandomiseerd, dubbelblind fase-2-onderzoek de veiligheid en de voorlopige werkzaamheid van ARQ 197 als monotherapie en in combinatie met andere middelen aangetoond.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van dit onderzoek is het evalueren van de totale overleving ('overall survival'; OS) in de groep patiënten met 'intentie tot behandelen' ('intent-to-treat'; ITT), zoals in dit protocol is gedefinieerd.

De belangrijkste secundaire doelen zijn het evalueren van de OS in de subgroep met wildtype epidermale-groefactorreceptor (EGFR); en de progressievrije overleving ('progression-free survival'; PFS) in de ITT-groep, en het nader karakteriseren van de veiligheid van ARQ 197 in combinatie met erlotinib. Aanvullende verkennende doelen zijn door de patiënt gerapporteerde uitkomsten ('patient-reported outcomes'; PRO's), farmacokinetiek, farmacodynamiek en farmacogenomics van de populatie en analyses van werkzaamheidsmaten in subgroepen patiënten die vooraf in het statische-analyseplan (SAP) zijn gedefinieerd.

Onderzoeksopzet

Gerandomiseerd, gestratificeerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek naar ARQ 197 plus erlotinib versus placebo plus erlotinib.

De patiënten krijgen 1 van deze 2 behandelingen:
ARQ 197 bij de maaltijd oraal (PO) ingenomen als tweemaal daags 3 tabletten van 120 mg (d.w.z. eenmaal 's ochtends en eenmaal 's avonds),
plus erlotinib eenmaal daags 150 mg PO ingenomen ten minste 1 uur vóór of ten minste 2 uur na de inname van voedsel; of
placebo bij de maaltijd PO ingenomen als tweemaal daags 3 tabletten (d.w.z. eenmaal 's ochtends en eenmaal 's avonds),
plus erlotinib 150 mg eenmaal daags PO ingenomen ten minste 1 uur vóór of ten minste 2 uur na de inname van voedsel.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Onderzoeksduur: De verwachte totale duur van het onderzoek vanaf het eerste bezoek van de eerste patiënt tot en met het laatste contact met de laatste patiënt is ongeveer 30 maanden.

Inschatting van belasting en risico

We kunnen niet garanderen dat dit onderzoek rechtstreeks medisch voordeel voor

de patient heeft. Er is echter een kans dat de patient persoonlijk baat heeft bij deelname aan de behandeling met ARQ 197, en dat dit de progressie van de ziekte kan vertragen of stoppen. Met de informatie die we verzamelen kunnen we hopelijk de behandeling voor andere personen met niet-kleincellig longkanker verbeteren

De meest voorkomende bijwerkingen bij mensen die werden behandeld met ARQ 197 waren de volgende:

Frequent (10-30%)

- * Misselijkheid en overgeven
- * Diarree, waarbij om uitdroging te voorkomen medicatie en toediening van intraveneuze vloeistoffen noodzakelijk kunnen zijn (verlies van lichaamsvocht)
- * Obstipatie
- * Vermoeidheid
- * Bradycardie - langzamere hartslag: wat kan leiden tot een licht gevoel in het hoofd of flauwvallen; uit de gegevens is gebleken dat sommige mensen die ARQ 197 ontvingen een daling van hun hartslag in rust doormaakten, wat zich in de loop van de behandeling met het onderzoeksgeneesmiddel stabiliseerde
- * Duizeligheid
- * Buikpijn
- * Anorexia (verlies van eetlust wat tot ernstig gewichtsverlies kan leiden)
- * Huiduitslag
- * Droge huid

Contactpersonen

Publiek

Daiichi Pharmaceutical

Chiltern Place, Chalfont Park
Gerrards Cross, Buckinghamshire SL9 0BG
GB

Wetenschappelijk

Daiichi Pharmaceutical

Chiltern Place, Chalfont Park
Gerrards Cross, Buckinghamshire SL9 0BG
GB

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. Mannen en vrouwen van ten minste 18 jaar.
2. Er moet sprake zijn van histologisch of cytologisch bevestigd, chirurgisch niet-resectabel, lokaal gevorderd of gemetastaseerd (stadium IIIB/IV) niet-squameus NSCLC.
3. Meetbare ziekte en gedocumenteerde ziekteprogressie na de laatste voorafgaande behandeling volgens RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors), versie 1.1.
4. De patiënt moet eerder al met 1 of 2 verschillende systemische antikankertherapieën voor gevorderde of gemetastaseerde kanker zijn behandeld, waarvan 1 behandeling moest bestaan uit een op platina gebaseerde doublet-behandeling. Patiënten die slechts adjuvante behandeling hebben ontvangen, komen uitsluitend in aanmerking als < 6 maanden na voltooiing van de adjuvante behandeling ziekteprogressie is opgetreden. Eerdere onderhoudsbehandeling is toegestaan en wordt als dezelfde behandelingsmethode beschouwd indien deze na aanvang van een behandelregime zonder onderbreking is gecontinueerd.
5. ECOG-score (Eastern Cooperative Oncology Group performance status) 0 of 1.
6. Eventuele toxische effecten van eerdere behandelingen (waaronder radiotherapie) moeten volgens de NCI CTCAE versie 4.0 zijn verminderd tot graad * 1 (met uitzondering van alopecia). De patiënten moeten van belangrijke aan de operatie gerelateerde complicaties zijn hersteld.
7. De patiënten moeten een goede beenmerg-, lever- en nierfunctie hebben, gedefinieerd als:
 - * ALAT, ASAT en alkalische fosfatase * 2,5 x bovengrens van normaal (ULN) bij patiënten zonder levermetastasen en * 5,0 x ULN bij patiënten met levermetastasen.
 - * Totale bilirubine * 1,5 x ULN (voor patiënten met het syndroom van Gilbert is * 4 x ULN voor het totale bilirubine en * 1,5 x ULN voor het directe bilirubine acceptabel).
 - * ANC * $1,5 \times 10^9/l$.
 - * Aantal trombocyten * $100 \times 10^9/l$.
 - * Hemoglobine * 9,0 g/dl (transfusie en/of ondersteuning met groeifactor zijn toegestaan).

* Serumcreatinine * 1,5 × ULN of creatinineklaring * 60 ml/min.

8. Er moeten gearchiveerde pathologiemonsters (10 ongekleurde, ongebakken, ongeladen, in paraffine ingebedde coupes) of weefselblokjes beschikbaar zijn die geschikt zijn voor analyse van KRAS, EGFR en c-MET. (De EGFR- en KRAS-status moeten vóór de randomisatie middels een centrale beoordeling worden bevestigd.)

9. Vrouwen die zwanger zouden kunnen worden en mannen die een kind zouden kunnen verwekken moeten ter voorkoming van zwangerschap instemmen met het gebruik van een dubbele-barrièremethode of orale anticonceptie of moeten zich tijdens het onderzoek en gedurende 90 dagen na de laatste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel van seksuele gemeenschap onthouden.

10. Bij een vrouw die zwanger zou kunnen worden moet een zwangerschapstest (met serum of urine) die binnen 72 uur voor de start van de onderzoeksbehandeling is gedaan een negatieve uitslag hebben gegeven.

11. De patiënten moeten een door een onafhankelijke ethische commissie (IEC) of institutionele beoordelingscommissie (IRB) goedgekeurd formulier voor toestemming na informatie (indien van toepassing mét HIPAA-autorisatie) hebben getekend en gedateerd, voordat er een onderzoeksspecifieke procedure of test mag worden uitgevoerd. De patiënten moeten volledig zijn geïnformeerd over hun ziekte en het experimentele karakter van het onderzoeksprotocol (met inbegrip van de te verwachten risico's en mogelijke bijwerkingen).

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Eerdere behandeling met een EGFR-remmer en/of ARQ 197 (of een andere bekende c-MET-remmer).

2. De patiënt heeft binnen 4 weken voor de randomisatie een systemische anti-tumorbehandeling voor NSCLC gekregen.

3. De patiënt heeft binnen 2 weken voor randomisatie palliatieve radiotherapie ondergaan of heeft binnen 4 weken voor randomisatie in opzet curatieve radiotherapie voor targetlaesies gekregen. (Laesies die binnen 4 weken voor randomisatie met radiotherapie zijn behandeld mogen niet als targetlaesies worden gebruikt.)

4. Grote chirurgische ingreep binnen 4 weken voor randomisatie.

5. Hartziekte in de voorgeschiedenis:

congestief hartfalen gedefinieerd als klasse II tot IV volgens de indeling van de New York Heart Association; actief coronairlijden; eerder gediagnosticeerd met symptomatische bradycardie (patiënten met asymptomatische bradycardie en een hartslag van meer dan 50 slagen per minuut mogen worden geïnccludeerd) of een andere hartritmestoornis gedefinieerd als * graad 2 volgens de NCI CTCAE versie 4.0, of niet-gereguleerde hypertensie; myocardinfarct dat binnen 6 maanden vóór opname in het onderzoek is opgetreden (een myocardinfarct dat > 6 maanden vóór opname in het onderzoek is opgetreden, is toegestaan).

6. Klinisch instabiele metastasen in het centrale zenuwstelsel (om in het onderzoek te mogen worden opgenomen, moet door middel van een MRI of een CT-scan (computertomografie) binnen 4 weken voor de randomisatie zijn bevestigd dat de ziekte van de patiënt stabiel is, en moeten CZS-metastasen goed onder controle zijn met steroïden, anti-epileptica of andere

geneesmiddelen die de symptomen verminderen).

7. Patiënten die tijdens het onderzoek of binnen 12 weken na voltooiing van het onderzoek een kind borstvoeding moeten geven.

8. Een relevante gastro-intestinale aandoening die naar de mening van de onderzoeker een negatieve invloed zou kunnen hebben op de absorptie van ARQ 197 en/of erlotinib (bijv. de ziekte van Crohn, resectie van dunne of dikke darm, malabsorptiesyndroom).

9. Patiënten die niet bereid of in staat zijn om de volledige doses van ARQ 197 of erlotinib in te nemen.

10. Elke bekende contra-indicatie, met inbegrip van overgevoeligheid, voor behandeling met ARQ 197 of erlotinib.

11. Een voorgeschiedenis met een maligne aandoening anders dan NSCLC binnen 5 jaar voor de randomisatie, met uitzondering van adequaat behandeld intra-epitheliaal carcinoom van de cervix uteri; prostaatacarcinoom met een waarde voor het prostaatspecifieke antigeen van $< 0,2$ ng/ml; of een basaal- of plaveiselcelcarcinoom van de huid.

12. Bekende infectie met humaan immunodeficiëntievirus (hiv), hepatitis B-virus (HBV) of hepatitis C-virus (HCV).

13. Elke andere relevante of comorbide aandoening die naar de mening van de onderzoeker een negatieve invloed zou kunnen hebben op de deelname of coöperatie aan het onderzoek.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	01-05-2011
Aantal proefpersonen:	50
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	ARQ197
Generieke naam:	NA

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-02-2011
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-08-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-02-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-03-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

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

EudraCT

ClinicalTrials.gov

CCMO

ID

EUCTR2010-022365-10-NL

NCT01244191

NL35273.018.11