

Een Gerandomiseerd, Fase III-, Multicentrisch, Dubbelblind, Placebogecontroleerd Onderzoek ter Evaluatie van de Doeltreffendheid en Veiligheid van Onartuzumab (MetMAb) in Combinatie met een Niet-Kleincellige Longkanker (NSCLC) met een Positieve Met-Diagnose die Standaardchemotherapie Gekregen Hebben voor Geavanceerde of Gemetastaseerde Ziekte

Gepubliceerd: 21-02-2012 Laatste bijgewerkt: 26-04-2024

Primaire doelstelling: Bepalen of de combinatie van Onartuzumab + * erlotinib superieur is (qua totale overleving) aan placebo * erlotinib na standaardchemotherapie met platina bij patiënten met niet-kleincellige longkanker (NSCLC) met een positieve*...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON39593

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

OAM4971g

Aandoening

- Ademhalingsorgaan- en mediastinale neoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

Niet-Kleincellige Longkanker, Ongeneeslijke longkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Roche Registration Ltd.

Overige ondersteuning: Farmaceutische industrie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Fase III, MetMab, Niet-kleincellige lonkanker (NSCLC) met een positieve Met-diagnose, Tarceva® (erlotinib)

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primair doeltreffendheidseindpunt: Totale overleving

De totale overleving (OS) wordt gedefinieerd als de tijd vanaf de randomisatie tot het overlijden door om het even welke oorzaak. Gegevens voor patiënten waarvan niet doorgegeven is dat ze overleden zijn op het moment van de analyse, worden gecensureerd op de laatste datum waarop bekend was dat ze nog leefden.

De afsluiting van de gegevensverzameling is voorzien voor de slotanalyse, wanneer er zich 364 sterfgevallen voorgedaan hebben.

De vergelijking van de OS tussen de behandelingen wordt gebaseerd op een gestratificeerde log-ranktest op een significantieniveau (enkelzijdig) van 0,025 voor alle ITT-patiënten. De stratificatiefactoren zijn MET-expressie (2 * vs. 3 *), eerdere behandelingslijnen (1 vs. 2), histologie (met of zonder

plaveiselcellen), en de mutatiestatus van de activering van de EGFR (ja vs. nee) en worden gebaseerd op gegevens die op eCRF*s verzameld zijn. Er worden eveneens resultaten van een niet-gestratificeerde log-ranktest gepresenteerd. Er wordt gebruik gemaakt van de Kaplan*Meier-methodologie om de gemiddelde OS voor elke behandelingsgroep te schatten, en de Kaplan*Meier-curve wordt opgebouwd om een visuele beschrijving van het verschil tussen de behandelingsgroepen te geven. De schattingen van de uitwerking van de behandeling worden uitgedrukt als risicoverhoudingen (HR*s) met gebruik van een gestratificeerd Cox-model, inclusief betrouwbaarheidsintervallen (CI*s) van 95%.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten voor doeltreffendheid

* Als het primaire eindpunt van OS statistisch significant is op een enkelzijdig significantieniveau van 2.5%, worden de secundaire eindpunten van de PFS en ORR op volgorde getest (eerst de PFS, dan de ORR), elk met een enkelzijdig significantieniveau van 2.5%.

PFS

ORR

PRO*s

* Verkennende maatstaven voor het resultaat inzake doeltreffendheid

DCR gebaseerd op tumorrespons (op grond van RECIST v1.1)

DOR (gebaseerd op RECIST v1.1)

Veranderingen in de ECG-metingen sinds de baseline, waaronder

QT-/QTc-intervallen, in cyclus 4 en zoals klinisch geïndiceerd; beoordeling van

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

EGFR remmers worden steeds meer gebruikt als therapie voor humane kankers, maar ontwikkeling in weerstand is een uitdaging. Recent, genetische versterking en over-expressie van Met zijn geïmpliceerd in versterken van weerstand tegen EGFR remmers, zowel in NSCLC cellijnen als in patienten (Engelamn et al. 2007). Met of EGFR signaaldoorgifte versterkt de activatie van de andere route. Deze data suggereren dat Met en EGFR samenwerken om de tumorgroei en overleving te versterken en daarom zijn zij een sterke rationale voor het combineren van Met en EGFR remmers in de kliniek.

De fase I studie die Onartuzumab evalueert in progressieve solide maligniteiten (Studie OAM4224g) heeft laten zien dat de medicatie tot 30 mg/kg getolereerd werd, met alleen één DLT of Graad 3 pyrexia die heeft plaatsgevonden bij 4 mg/kg (Moss et al. 2010).

De fase II gerandomiseerde trial van erlotinib ± Onartuzumab (IV 15 mg/kg, Q3W) in eerder behandelde patienten met progressief NSCLC (Studie OAM4558g) liet zien dat patienten met positieve Met-diagnose tumoren een verbetering in PFS hadden (gestratificeerd HR = 0.53; 95% vertrouwen interval [CI], 0.28, 0.99) and in OS (gestratificeerd HR = 0.37; 95% [CI], 0.19, 3.99), terwijl patienten met negatief Met-diagnose een slechte uitkomst in PFS lieten zien (gestratificeerd HR = 1.82, 95% CI, 0.99, 3.32) en in OS (gestratificeerd HR = 1.78; 95% CI, 0.79, 3.99) (Spigel et al. 2011). Het intoxicatieprofiel van de erlotinib ± Onartuzumab behandeling was gelijk aan dat voor erlotinib alleen, met de uitzondering van perifeer oedeem in patienten die een combinatiebehandeling ontvingen.

Deze resultaten suggereren dat Onartuzumab verder geëvalueerd zou moeten worden als tweede- of derdelijns behandeling in positieve Met-diagnose NSCLC.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling:

Bepalen of de combinatie van Onartuzumab + * erlotinib superieur is (qua totale overleving) aan placebo * erlotinib na standaardchemotherapie met platina bij patienten met niet-kleincellige longkanker (NSCLC) met een positieve*MET-diagnose.

Secundaire doelstellingen:

- * De doeltreffendheid qua progressievrije overleving (PFS) en objectief responspercentage (ORR) evalueren en vergelijken tussen de twee behandelingsgroepen
- * De veiligheid en verdraagbaarheid evalueren van Onartuzumab + * erlotinib versus placebo * erlotinib bij patiënten met NSCLC met een positieve MET-diagnose
- * De invloed van Onartuzumab op de metingen van de kwaliteit van leven zoals door de patiënten zelf gemeld (PRO) evalueren
- * De farmacokinetiek van Onartuzumab evalueren
- * De serumgehalten en de incidentie van antilichamen (ATA*s) tegen de behandeling met Onartuzumab evalueren en het potentiële verband tussen de immunogeniciteitsrespons en de farmacokinetiek, de veiligheid en de doeltreffendheid onderzoeken

Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerd, fase III, multicentrisch, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek ter evaluatie van de veiligheid en doeltreffendheid van Onartuzumab in combinatie met erlotinib in vergelijking met behandeling met alleen erlotinib bij patiënten met ongeneeslijke NSCLC waarvan vaststaat dat ze een positieve MET-diagnose hebben. Stalen van tumoren van patiënten die aan de geschiktheidscriteria voldoen zullen prospectief getest worden op expressie van MET-receptoren aan de hand van de *Ventana anti-Total cMET (SP44) rabbit monoclonal antibody IHC-test* en op de status van de activering van de EGFR-mutatie aan de hand van de RMS COBAS* EGFR-mutatietest. Er zullen alleen patiënten met tumoren met een positieve MET-diagnose worden ingeschreven. De in aanmerking komende patiënten worden gestratificeerd volgens hun MET-expressie (klinische score van 2 * vs. 3 *), het aantal eerdere behandelingslijnen (1 vs. 2), de histologie (met of zonder plaveiselcellen), en de mutatiestatus van de activering van de epidermale groeifactorreceptor (EGFR)* (ja vs. nee). De patiënten worden gerandomiseerd in een verhouding van 1:1 om ofwel Onartuzumab + * erlotinib of placebo * erlotinib te krijgen in een cyclus van 21 dagen. Volgens de planning zullen er ongeveer 490 patiënten worden ingeschreven. De behandeling zal doorgaan tot er ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit optreedt, tot de patiënt of de arts besluit om te stoppen of tot de patiënt overlijdt. Om de 6 weken zal de tumorrespons beoordeeld worden aan de hand van de *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.1 (RECIST v1.1).*

Het verzamelen van gegevens over de tumorrespons zal doorgaan als de patiënt met de behandeling stopt voordat ziekteprogressie optreedt. Het verzamelen van opvolgingsgegevens, waaronder die van verdere antikankertherapieën, zal voor elke patiënt doorgaan tot hij/zij overlijdt of uit het onderzoek verwijderd wordt.

Een onafhankelijke commissie voor gegevenscontrole (IDMC) zal toezicht houden op de veiligheidsgegevens. Er is één tussentijdse analyse van de werkzaamheid

en fultiliteit gepland voor wanneer ongeveer 67% van het totale aantal gevallen van totale overleving is waargenomen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

- Groep A: erlotinib en Onartuzumab - Groep B: erlotinib en placebo (een onwerkzame stof)
Op dag 1 van elke cyclus krijgt de proefpersoon Onartuzumab of een placebo (afhankelijk van de behandelingsgroep waarin u bent ingedeeld) intraveneus toegediend. Tijdens de eerste cyclus wordt de intraveneuze dosis onderzoeksgeneesmiddel gedurende ongeveer 60 minuten toegediend; de toediening van volgende doses kan worden verkort tot ongeveer 30 minuten, afhankelijk van hoe de proefpersoon de eerste dosis heeft verdragen. De dosis onderzoeksgeneesmiddel zal zijn gebaseerd op gewicht bij screening en zal tijdens het hele onderzoek hetzelfde blijven. Op dag 1 krijgt de proefpersoon voldoende erlotinibtabletten voor de hele cyclus van 21 dagen, met instructies over hoe het geneesmiddel thuis dient te worden ingenomen. De proefpersoon neemt gedurende de hele periode dat hij/zij aan het onderzoek meedoet elke dag via de mond een 150 mg-tablet met ongeveer 200 ml water in op een lege maag (1 uur vóór of 2 uur na het eten).

Inschatting van belasting en risico

Zie appendix A van het protocol voor een compleet overzicht van de studievizites en- procedures.

Samenvatting van de te ondergane procedures:

7x lichaamsfuncties
7x lichamelijk onderzoek
7x zwangerschapstest
8x urine onderzoek
6x Toediening studiemedicatie
3x ECG
9x Tumorbeoordeling: CT- / MRI-scan
9x Aanvullende bloedmonsters
9x Vragenlijsten (3) over kwaliteit van leven

Bij dit onderzoek kunnen de volgende bijwerkingen optreden:

Bijwerkingen van Onartuzumab:

De eerste ervaringen met Onartuzumab bij mensen werden geëvalueerd in een klinisch-wetenschappelijk onderzoek dat de veiligheid van toenemende Onartuzumab-doses bij patiënten testte. De meest voorkomende bijwerkingen, die bij ten minste 10% van de patiënten die Onartuzumab kregen werden gemeld, waren vermoeidheid, perifeer oedeem (zwellend), misselijkheid, lage bloedconcentratie albumine (een eiwit). De minder vaak voorkomende bijwerkingen, die bij minder dan 10% van de patiënten die Onartuzumab kregen werden gemeld, waren overgeven, verminderde eetlust, spierspasmen, buikpijn, gewichtstoename, koorts, lage bloedconcentratie natrium, hoge AST-waarde (leverfunctietest).

De resultaten van een klinisch-wetenschappelijk onderzoek naar de werking van Onartuzumabin combinatie met erlotinib bij patiënten met NSCLC lieten zien dat deze combinatie resulteerde in een hogere frequentie (meer dan 10% verschil) van oedeem in vergelijking met alleen erlotinib. De resultaten van dit onderzoek werden ook geanalyseerd met betrekking tot het expressieniveau van het Met-eiwit (d.w.z. de concentratie van het Met-eiwit die de cellen van elke patiënt produceren). Bij patiënten van wie de tumoren een hoger niveau van Met-expressie hadden (zoals bij dit onderzoek), resulteerde de toevoeging van Onartuzumab in een toename (* 10% verschil) van buikpijn en oedeem. De meest voorkomende bijwerkingen, die bij meer dan 10% van de patiënten die Onartuzumab in combinatie met erlotinib kregen werden gemeld, waren huiduitslag, infecties, diarree, misselijkheid, perifeer oedeem (zwellen), verminderde eetlust, kortademigheid, acne-achtige dermatitis, hoesten, koorts, bloedarmoede (laag aantal rode bloedcellen), insomnie (slapeloosheid), zwakte, droge huid en rugpijn.

Bijwerkingen van erlotinib

Tot de bijwerkingen die door ten minste 10% van de patiënten die erlotinib kregen zijn gemeld, behoren huiduitslag, diarree, vermoeidheid, verminderde eetlust, kortademigheid, hoesten, misselijkheid, infectie, overgeven, mondzweren, jeukende huid, droge huid, oogirritatie, droge ogen en maagpijn.

Bijwerkingen van erlotinib

Tot de bijwerkingen die door ten minste 10% van de patiënten die erlotinib kregen zijn gemeld, behoren huiduitslag, diarree, vermoeidheid, verminderde eetlust, kortademigheid, hoesten, misselijkheid, infectie, overgeven, mondzweren, jeukende huid, droge huid, oogirritatie, droge ogen en maagpijn.

Contactpersonen

Publiek

Roche Registration Ltd.

1 DNA Way MS# 241B
South San Francisco, CA 94080-4990
US

Wetenschappelijk

Roche Registration Ltd.

1 DNA Way MS# 241B

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)

- * ECOG prestatiestatus van 0-1
- * Fase IIIb/IV NSCLC
- * Tumor sample om centraal te worden getest voor Met en EGFR (tumor resultaten moeten een positieve Met-diagnose hebben).
- * Eerdere behandeling met minimaal 1 op platinum gebaseerde vorm van behandeling voor lokaal gevorderde, niet resecteerbare/inoperabele aandoening of gemetastaseerde aandoening, en niet meer dan 1 aanvullende vorm van chemotherapie

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- * Meer dan 30 dagen met een EGFR inhibitor (zoals gefitinib, erlotinib, cetuximab)
- * Long effusie, pericardiale vloeistof of ascites waarvoor om de week of vaker drainage benodigd is
- * Metastase in de hersenen of ruggenmerg compressie tenzij behandeld en stabiel
- * Een andere aandoening in de afgelopen 5 jaar met uitzondering van adequaat behandeld carcinoom in situ van de baarmoederhals, non-melanoma huidkanker, stadium 1 baarmoederkanker, of andere aandoeningen met een verwachte curatieve uitkomst.
- * Levensverwachting minder dan 12 weken
- * Abnormale granulocyten, bloedplaatjes, hemoglobine
- * Abnormaal serum AST (SGOT), ALT (SGPT), alkaline phosphatase (ALP), bilirubine, albumine, calcium, creatinine

- * Significante geschiedenis van hartziekten
- * Serieuze actieve infectie of andere serieuze medische condities
- * Veranderingen in oogontsteking
- * Klinisch significante gastro-intestinale afwijkingen
- * Niet in staat om orale medicatie te nemen, behoefte aan intraveneuze voeding, slechte absorptie, of actieve peptische maagzweerziekte
- * Symptomatische hypercalcemie dat therapie met biphosphonaten vereist
- * Patienten met ongecontroleerde diabetes mellitus, aangetoond door nuchtere serum glucose waarde > 200 mg/dl
- * Recente grote operatie

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	26-10-2012
Aantal proefpersonen:	10
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Onartuzumab / MetMAb
Generieke naam:	Onartuzumab
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Tarceva

Generieke naam: Erlotinib
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 21-02-2012
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO
Datum: 11-06-2012
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO
Datum: 07-08-2012
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO
Datum: 02-08-2013
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO
Datum: 14-08-2013
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO
Datum: 15-10-2013
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO
Datum: 24-10-2013

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO Datum:	18-12-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO Datum:	23-12-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO Datum:	22-07-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO Datum:	05-08-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO Datum:	20-01-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO Datum:	22-01-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

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	EUCTR2011-002224-40-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01456325
CCMO	NL39298.068.12