

Een dubbelblind, placebogecontroleerd, gerandomiseerd, multicenter, fase III studie ter beoordeling van de effectiviteit en veiligheid van pertuzumab in combinatie met trastuzumab en chemotherapie bij patiënten met een HER2-positieve gemetastaseerde kanker van de gastro-oesofageale overgang en maagkanker

Gepubliceerd: 03-01-2013 Laatste bijgewerkt: 24-04-2024

Pertuzumab is het onderzoeksproduct dat bestudeerd wordt voor de behandeling van HER2-positieve maagkanker en kanker van de maag-slokdarmovergang. Deze studie heeft als primaire doel de vergelijking van de algemene overleving van patiënten behandeld...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON39981

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

JACOB

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

adenocarcinoom in de maag en de maag-slokdarmovergang, maagkanker

Aandoening

gemetastaseerde adenocarcinomen van de maag en de maagslokdarmovergang

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Hoffmann-La Roche

Overige ondersteuning: F. Hoffmann - La Roche

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: HER2-positieve gemetastaseerde gastro-oesofageale en maagkanker, pertuzumab, trastuzumab

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire doel van de studie is het vergelijken van de algemene overleving in patiënten behandeld met pertuzumab in toevoeging bij trastuzumab (Herceptin®) plus cisplatine en capecitabine (of 5-FU) versus patiënten die behandeld worden met placebo als toevoeging het standaard regime.

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire onderzoeksdoelen voor deze studie zijn als volgt:

- * Het vergelijken van door de onderzoeker-vastgestelde PFS (progression free survival), ORR (objective response rate), de duur van de objectieve respons (DoR) en het klinische voordeel (CBR) tussen de twee behandelarmen
- * Het vergelijken van het veiligheidsprofiel tussen de twee armen
- * Het onderzoeken van de farmacokinetiek van pertuzumab
- * Het vergelijken van de patient-gerapporteerde uitslagen van de

gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven, maagkanker en behandelinggerelateerde symptomen als gemeten door de European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) QLQ-C30 en de GC module, de QLQ-STO22, voor patienten in beide behandelarmen.

Tevens zijn er een aantal *exploratory objectives zijn voor deze studie, zie protocol pagina 34.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Deze studie is opgezet om te onderzoeken of de toevoeging van pertuzumab aan de standaardbehandeling, de overall survival zal verbeteren en of het een acceptabel veiligheidsprofiel heeft in patienten met HER2-positieve gemetastaseerde adenocarcinomen van de maag of van de gastro-oesofageale overgang of beiden.

Pertuzumab blokkeert de HER2receptoren van de tumor, waardoor de signaaltransductie van de tumorcel stopt en zo de tumorgroei wordt geremd. Hoewel zowel trastuzumab als pertuzumab aan de HER2-receptor binden, hebben beide middelen een alternatief werkingsmechanisme. Eerdere studies bij HER2-positieve borstkanker hebben aangetoond dat beide middelen een complementair effect hebben.

Het veiligheidsprofiel en dit verhoogde antitumor effect door het toevoegen van pertuzumab aan de behandelregimes, bestaande uit trastuzumab en cytotoxische chemotherapie is bevestigd in eerdere fase studies van o.a. HER2positieve borstkanker.

Doel van het onderzoek

Pertuzumab is het onderzoeksproduct dat bestudeerd wordt voor de behandeling van HER2-positieve maagkanker en kanker van de maag-slokdarmovergang. Deze studie heeft als primaire doel de vergelijking van de algemene overleving van patienten behandeld met pertuzumab in toevoeging bij trastuzumab (Herceptin®) plus cisplatine en capecitabine (of 5-FU) versus patienten die behandeld worden

met placebo als toevoeging bij de standaard therapie

Onderzoeksopzet

Dit is een dubbelblinde, placebogecontroleerde, gerandomiseerde, multicenter, internationale, vergelijkende fase III studie ontworpen om de effectiviteit en veiligheid van pertuzumab in combinatie met TFP combinatie therapie als eerste-lijns behandeling in patiënten met HER2-positieve gemetastaseerde adenocarcinomen van de maag of van de gastro-oesofageale overgang of beiden te onderzoeken.

Geschikte patiënten worden in een 1:1 ratio gerandomiseerd om vervolgens of de onderzoeksbehandeling met pertuzumab of placebo te ontvangen, welke bestaan uit:

Arm A: Pertuzumab 840-mg IV, elke 3 weken (Q3W)

OR

Arm B: Placebo IV Q3W

Alle geschikte en gerandomiseerde patiënten (ongeacht of ze in arm A of arm B zijn gerandomiseerd) zullen daarnaast ook behandeld worden met:

* Trastuzumab 8 mg/kg initiële dosis (Dag 1) gevolgd door opvolgende doseringen van 6 mg/kg, IV toegediend Q3W

PLUS

* Cisplatin 80 mg/m² IV (alleen Dag 1) Q3W

PLUS

* Capecitabine 1000 mg/m² 2x daags oraal genomen (2000 mg/m²/24 uur) voor een totaal van 28 doseringen (avond van dag tot ochtend van dag 15) Q3W

Of

5-fluorouracil (5-FU) 800 mg/m²/24 hours given intravenously by continuous infusion for 120 hours (Days 1*5) Q3W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Geschikte patiënten zullen behandeld worden volgens het schedule of assessment (table 1-1, pagina 120-121 of the protocol).

Inschatting van belasting en risico

BIJWERKINGEN WAARVAN BEKEND IS DAT ZE SAMENHANGEN MET PERTUZUMAB EN TRASTUZUMAB:

Vaak voorkomende bijwerkingen (kunnen optreden bij 10 of meer op de 100 patiënten [$>10\%$])

* Diarree

* Neutropenie (afname van witte bloedcellen, die nodig zijn om infecties te bestrijden)

* Slijmvliesontsteking (ontsteking van het mondslijmvlies, spijsverteringsstelsel of voortplantingskanaal)

- * Verminderde eetlust
- * Braken
- * Abnormale smaakwaarneming
- * Bloedarmoede (een tekort aan rode bloedcellen)
- * Aandoeningen van de nagels
- * Asthenie (lichamelijke zwakte en gebrek aan kracht)
- * Huiduitslag
- * Veranderd gevoel in vingers en voeten (neuropathie)
- * Pijn in de spieren of gewrichten
- * Infusiereactie met symptomen zoals misselijkheid, koorts, diarree, koude rillingen, vermoeidheid (snel moe worden) en hoofdpijn
- * Verkoudheid of borstkasinfecties
- * Duizeligheid
- * Droge en/of jeukende huid (pruritus)

Minder vaak voorkomende bijwerkingen (kunnen optreden bij 1 tot 9 op de 100 patiënten [1% tot <10%])

- * Infecties op de plaats waar de nagel en huid samenkomen of aan de basis van een vinger- of teennagel (paronychia)
- * Allergie/overgevoelighedsreactie
- * Ophoping van een overmaat aan vloeistof tussen de twee pleura-lagen die de longen omgeven, wat kortademigheid kan veroorzaken
- * Inadequaate pompen van het hart; mogelijke symptomen zijn onder meer kortademigheid, snel moe worden, opgezwollen enkels of voeten en aanhoudend hoesten

Zeldzame maar ernstige bijwerkingen (kunnen optreden bij <1 op de 100 patiënten)

- * Hartfalen
- * Ernstige allergische reactie (anafylaxie)

De onderzoeksprocedures en behandelingen kunnen risico's met zich meebrengen en ongemak veroorzaken. Er bestaat kans op lichte pijn of een blauwplek wanneer er bloed wordt afgenomen.

Tijdens het ondergaan van een CT-/ PETscan wordt de patient blootgesteld aan een laag stralingsniveau. De kleurstof die bij sommige CT-scans gebruikt wordt kan ernstige allergische reacties veroorzaken die levensbedreigend kunnen zijn als ze niet worden behandeld.

Er kunnen ook bijwerkingen ontstaan die nu nog onbekend zijn. Ook de andere (standaard) reeds geregistreerde chemo-therapeutische middelen (Capecitabine, Cisplatine, 5-FU) die bij dit onderzoek worden gebruikt kunnen bijwerkingen geven.

Contactpersonen

Publiek

Hoffmann-La Roche

Beneluxlaan 2a
Woerden 3446 GR
NL

Wetenschappelijk

Hoffmann-La Roche

Beneluxlaan 2a
Woerden 3446 GR
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)

1. Histologisch bevestigd (door het inschrijvingscentrum) gemetastaseerde adenocarcinoom van de maag of de gastro-oesofageale overgang.
 2. HER2-positieve tumor, gedefinieerd als IHC3+ of IHC2+, laatstgenoemde in combinatie met ISH+, zoals bepaald door het de sponsor aangewezen centraal laboratorium op het materiaal van een primaire or gemetastaseerde tumor.
- Noot: ISH positiviteit is gedefinieerd als een verhouding van * 2.0 van het aantal van HER2 gen kopieën ten opzichte van het aantal van signalen voor chromosoom 17 centromeer (CEP17).

Voor IHC scoring zijn de cutoffs zoals goedgekeurd door de Food and Drug Administration (FDA) in de context van ToGa toepasbaar. Beschikbaarheid van formaline-gefixeerde paraffine ingebed (FFPE) representatief tumorweefsel voor centrale bevestiging van HER2 is verplicht. (zie sectie 4.5.1.1. voor verdere details)

3. Meetbare of evalueerbare niet-meetbare ziekte zoals bepaald door de onderzoeker, volgens RECIST v1.1; zie Appendix 3.

4. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) PS 0 of 1

5. Levensverwachting * 3 maanden

Algemene Inclusie Criteria

6. Leeftijd * 18 jaar

7. Mogelijkheid om te voldoen aan de eisen van het protocol, zoals beoordeeld door de onderzoeker

8. Getekend Informed Consent document

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Kanker gerelateerde Exclusie Criteria;1. Eerdere systemische cytotoxische chemotherapie voor gevorderde (gemetastaseerde) ziekte ;2. Geschiedenis van blootstelling aan de volgende cumulatieve doseringen van anthracyclines:

a. Epirubicine >720 mg/m²

b. Doxorubicine of liposomale doxorubicine >360 mg/m²

c. Mitoxantrone >120 mg/m² of idarubicine >90 mg/m²

d. Anders (e.g., liposomaal doxorubicine of een ander anthracycline groter dan de equivalent van 360 mg/m² van doxorubicine)

e. als meer dan een anthracycline is gebruikt, dan mag de cumulatieve dosis het equivalent van 360 mg/m² of doxorubicine niet overschrijden.;3. Bewijs van progressieve ziekte gedocumenteerd binnen 6 maanden na de afronding van een eerder gegeven neoadjuvante of adjuvante cytotoxische chemotherapie, of beiden, of radiotherapie voor maag- of gastro-oesofageale overgang adenocarcinoom.;4. Een eerdere behandeling met enig HER2-gerichte therapie, op elk moment, voor elke duur. ;5. Een eerdere blootstelling aan een onderzoeksbehandeling binnen 30 dagen voor de eerste dosis van studiebehandeling. ;6.

Radiotherapie binnen 30dagen voor de eerste dosis van studiemedicatie (binnen twee weken voor indien gegeven als palliatieve therapie voor botmetastasen, als hersteld van alle toxiciteiten) ;7. Geschiedenis of bewijs van hersenmetastasen. ;8. Klinisch significante, actieve gastro-intestinale bloeding (Graad * 2 volgens de NCI CTCAE v4.03);9. Residuale toxiciteit resulterend van eerdere therapieën (bijv. hematologische, cardiovasculaire, of neurologische toxiciteit Graad * 2). Alopecia is toegestaan. ;10. Andere maligniteiten (naast GC) opgetreden binnen vijf jaar voor deelname aan de studie, uitgezonderd carcinoma in situ van de cervix of plaveisel of basaalcelcarcinoom van de huid, welke eerder met een curatieve intentie is behandeld.;Klinisch Laboratorium Exclusie Criteria (moet binnen 7 dagen voor de eerste studie dosering bevestigd zijn);11. Absoluut neutrofiel aantal (ANC) > 1.5 × 10⁹/L;12. Bloedplaatjes >75 × 10⁹/L;13. Hemoglobine > 9.0 g/dL;14. Creatinine CL> 60 mL/min/1.73 m² (Cockcroft-Gault Formule, zie Appendix 6);15. Serum bilirubine (totaal) >1.5 × upper limit of normal (ULN) van de lab normaal waarden; in het geval van bekende ziekte van Gilberts is

een totaal bilirubine tot $2 \times \text{ULN}$ toegestaan.;16. AST, ALT, en alkalisch fosfatase (ALP) parameters;;a) In patiënten zonder lever en botmetastasen
i. AST or ALT $>1.5 \times \text{ULN}$, en ALP $> 2.5 \times \text{ULN}$
ii. AST or ALT $>2.5 \times \text{ULN}$;b) In patiënten met levermetastasen, zonder botmetastasen
i. AST or ALT $>5 \times \text{ULN}$, en ALP $> 2.5 \times \text{ULN}$;c) In patiënten met levermetastasen en botmetastasen
i. AST or ALT $>5 \times \text{ULN}$, en ALP $> 10 \times \text{ULN}$;d) In patiënten met botmetastasen zonder levermetastasen
i. AST or ALT $> 1.5 \times \text{ULN}$, en ALP $>10 \times \text{ULN}$;17. Serum albumine $>25 \text{ g/L}$;18. Een positieve serum zwangerschapstest bij een vruchtbare vrouwelijke patiënt;Algemene Exclusie Criteria;19. Gedocumenteerde geschiedenis van congestief hartfalen (CHF) of een ander New York Heart Association (NYHA) criterium (zie Appendix 5);20. Angina pectoris die behandeling behoeft;21. Myocard infarct binnen de afgelopen 6 maanden voor de eerste dosis van studiebehandeling. ;22. Klinisch significante hartklepziekte of ongecontroleerde hoog risico hartritmestoornissen (d.w.z. atriale tachycardie met een hartritme van $>100/\text{min}$ bij rust), significant ventriculaire aritmie (ventriculaire tachycardie) of een atrioventriculair block van een hogere graad. (tweede graads AV-block Type 2 [Mobitz 2] of een derde graads AV-block);23. Geschiedenis of bewijs van een slecht gecontroleerde arteriële hypertensie (systolische bloeddruk $>180 \text{ mmHg}$ of een diastolische bloeddruk $>100 \text{ mmHg}$);24. Basis LVEF waarde $>55\%$, als beoordeeld middels een echocardiogram [ECHO], multigated acquisition (MUGA) scan, of een cardiac magnetic resonance imaging (MRI) scan;25. Dyspnoe bij rust ten gevolge van complicaties van gevorderde metastasen of een andere ziekte of de benodigdheid van een ondersteunende zuurstoftherapie. ;26. Elke significante ongecontroleerde tussentijds optredende systemische ziekte (bijv. een actieve infectie, een slecht ongecontroleerde diabetes mellitus);27. Een recente grote operatie binnen 30 dagen voor de eerste dosis studiemedicatie, tenzij er totaal herstel is. ;28. Bekende HIV infectie, hepatitis B virus infectie of een hepatitis C infectie die een actieve behandeling vraagt. ;29. Voortdurende chronische behandeling met of een hoge dosering van corticosteroiden. Inhalatiecorticosteroiden en kortdurend klinische geïndiceerd gebruik van orale steroïden zijn toegestaan. ;30. Bekende dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) deficiëntie;31. Bekende overgevoeligheid voor een component van de studiebehandeling;32. Huidig gebruik van antivirale drugs sorivudine en de chemisch gerelateerde analogen, zoals brivudine. ;33. Lacterende vrouwelijke patiënten;34. Elke patiënt die niet in staat is of onwillig is om adequate anticonceptie tijdens de studiebehandeling toe te passen en deze minimaal voor 6 maanden na de laatste dosis van pertuzumab of trastuzumab voort te zetten, uitgezonderd patiënten met een gedocumenteerde chirurgische sterilisatie of postmenopauzaal zijn.

Onderzoeksoepzet

Opzet

Fase onderzoek: 3
Type: Interventie onderzoek

Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	05-03-2014
Aantal proefpersonen:	3
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Cisplatine
Generieke naam:	cisplatine
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Herceptin
Generieke naam:	trastuzumab
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Perjeta
Generieke naam:	pertuzumab
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Xeloda
Generieke naam:	capecitabine
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-01-2013

Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-05-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-05-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-06-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-12-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-02-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-05-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-09-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-11-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-11-2016

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-12-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-01-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-02-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-02-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-04-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-04-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-10-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-10-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-12-2017

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-04-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-12-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-12-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-03-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-03-2019
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	ID
EudraCT	EUCTR2012-003554-83-NL
Ander register	Het onderzoek is onder het EudraCT nummer terug te vinden op www.rochetrials.com , zodra de studie is goedgekeurd.
CCMO	NL42759.018.12