

TIGER-3: Een Fase 3-, open-label, multicenter, gerandomiseerd onderzoek van oraal Rociletinib (CO 1686) monotherapie versus single-agent cytotoxische chemotherapie bij patiënten met muterende EGFR niet kleincellige longkanker (NSCLC) na falen van ten minste 1 eerdere EGFR-gestuurde chemotherapie met tyrosinekinaseremmer (TKI) en platinum-doublet

Gepubliceerd: 26-01-2015 Laatste bijgewerkt: 14-04-2024

Primaire doelstelling • Vergelijken van de antitumorwerkzaamheid van oraal single-agent rociletinib, zoals gemeten door beoordeling door de onderzoeker van de progressievrije overleving (PFS), met die van single-agent cytotoxische chemotherapie bij...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Onderste luchtwegaandoeningen (excl. obstructie en infectie)
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON43590

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Tiger-3

Aandoening

- Onderste luchtwegaandoeningen (excl. obstructie en infectie)

Synoniemen aandoening

niet-kleincellige longkanker; longkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Clovis Oncology, Inc.

Overige ondersteuning: Clovis Oncology Inc

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: enkelvoudige chemotherapy, Niet-kleincellige longkanker, Orale CO-1686

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primair eindpunt:

- PFS volgens RECIST versie 1.1 zoals bepaald door beoordeling door de onderzoeker (investigator assessment, invPFS)

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten:

- ORR en DR volgens RECIST versie 1.1 zoals bepaald door beoordeling door de onderzoeker (investigator assessment, invPFS)
- OS
- Door de behandeling veroorzaakte bijwerkingen (adverse events, AEs), afwijkende laboratoriumwaarden en afwijkende waarden op het elektrocardiogram (ecg)
- Plasma FK parameters voor rociletinib gebaseerd op sparse sampling

Verkennde eindpunten

- DCR volgens RECIST versie 1.1 zoals bepaald door beoordeling door de onderzoeker
 - Time-to-treatment failure
 - OS, ORR, PFS, DR en DCR bij patiënten die overstappen op het krijgen van rociletinib en bij patiënten die na progressie rociletinib blijven krijgen
 - Verandering vanaf de baseline in PRO*s met gebruikmaking van de European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ C30), de EORTC Quality of Life Questionnaire Lung Cancer module (EORTC QLQ LC13) en in de EQ-5D
 - Verandering vanaf de baseline in muterende EGFR-spiegels in ctDNA verkregen uit plasma en urine
 - OS, ORR, PFS, DR en DCR op basis van plasma en urine
- ## EGFR-mutatietestresultaten
- Positieve en negatieve procentuele overeenstemming tussen bloed-, urine- en weefselresultaten voor T790M
 - Identificeren van biomarkers geassocieerd met respons op of resistentie tegen rociletinib

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Rociletinib (CO 1686) is een nieuwe, krachtige, kleine-molecule irreversibele TKI die selectief is gericht op muterende vormen van de epidermale groeifactorreceptor (EGFR) terwijl wild-type (WT) EGFR wordt gespaard. Clovis Oncology, Inc. (Clovis) ontwikkelt rociletinib als therapeutisch middel dat

oraal wordt toegediend aan patiënten met NSCLC met EGFR-mutaties. Activerende EGFR-mutaties zijn zeer belangrijke drivers van NSCLC bij 10% tot 15% van de patiënten van Europese afkomst en ongeveer 30% van de patiënten van Oost-Aziatische afkomst. Patiënten met de vaakst voorkomende EGFR-mutaties, exon 21 L858R en verwijderingen in exon 19 hebben over het algemeen een goede respons op behandeling met eerste-generatie EGFR-remmers, zoals erlotinib of gefitinib en ook met de tweede-generatie remmer afatinib. De toxiciteit die is geassocieerd met erlotinib, gefitinib en afatinib omvat huiduitslag en diarree gerelateerd aan remming van WT EGFR in respectievelijk huid en darmen. Ondanks een indrukwekkende eerste respons op de behandeling treedt progressie in het algemeen op na 9-14 maanden behandeling met erlotinib, gefitinib of afatinib. Dit wordt in ongeveer 60% van de gevallen gestuurd door een second-site EGFR-mutatie in exon 20 genaamd T790M (de *gatekeeper*-mutatie) die resistentie medieert tegen de eerste en tweede generatie EGFR-remmers. Er zijn geen goedgekeurde behandelingen die specifiek zijn gericht op T790M en de standaard van zorg blijft cytotoxische chemotherapie. Yu et al meldde dat T790M positieve (T790M+) ziekte fataal is, met een mediane totale overleving (overall survival, OS) van minder dan 2 jaar.

Niet-klinische gegevens tonen aan dat rociletinib T790M alsmede de vaak voorkomende activerende mutaties (L858R, del19) remt en een minimale remmende activiteit heeft op WT EGFR bij therapeutische doses. Verwacht wordt dat rociletinib celdood zal bevorderen in tumorcellen met de T790M-mutatie, met als gevolg sturing van objectieve tumorresponsen en het verschaffen van therapeutisch profijt bij patiënten die T790M gemedieerde resistentie hebben verkregen op eerste-generatie EGFR-remmers.

In het eerste onderzoek uitgevoerd bij mensen, CO*1686*008, bij patiënten met gevorderde niet-kleincellige longkanker (NSCLC) met EGFR-mutatie en eerdere behandeling met EGFR-remmer, werd geen maximaal getolereerde dosis (MTD) waargenomen en werden 3 dosisniveaus, 500 mg tweemaal daags (BID), 625 mg BID en 750 mg BID, geselecteerd voor verdere klinische evaluatie van de veiligheid en werkzaamheid in de uitbreidingscohorten. Rijpingsgegevens in dit onderzoek wijzen erop dat patiënten behandeld met rociletinib 500 mg BID en 625 mg BID respons ervaren die qua frequentie, diepte en duur vergelijkbaar is, met een algemeen aanvaardbaar veiligheidsprofiel voor deze patiëntenpopulatie met gevorderde kanker. Dit huidige onderzoek zal de voordelen en risico's van de rociletinib 500 mg BID-en de 625 mg BID-doses verder beschrijven.

Zoals verwacht zijn als gevolg van de selectiviteit ervan voor EGFR-mutaties, geen voorvallen typerend voor WT EGFR-remming (de combinatie van huiduitslag en chronische diarree) waargenomen met rociletinib. Bovendien hebben zwaar voorbehandelde patiënten duurzame Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST) responsen ervaren. De meeste van deze responders waren het meest recent behandeld met een EGFR TKI. Bovendien suggereren de eerste gegevens dat rociletinib klinisch profijt kan bieden aan patiënten die negatief testen met betrekking tot T790M-mutatie en het onderzoek is opgezet om specifiek de effectiviteit te onderzoeken van rociletinib in deze groep patiënten.

De doelstellingen van de huidige studie (Protocol CO 1686-020) zijn het vergelijken van de anti tumor-werkzaamheid en veiligheid van oraal single-agent

rociletinib met die van single-agent cytotoxische chemotherapie bij patiënten met EGFR gemuteerde, voortgeschreden/metastaserende NSCLC na falen van ten minste 1 eerdere EGFR-gestuurde TKI en 1 lijn platinumbevattende doublet chemotherapie. Een aanvullende doelstelling zal het bepalen van de effectiviteit van rociletinib zijn bij patiënten die negatief testen met betrekking tot de T790M-mutatie.

Rociletinib wordt ontwikkeld met een bijbehorend diagnosticum (Qiagen, Verenigd Koninkrijk), om patiënten te identificeren van wie de tumoren activerende EGFR-mutaties exprimeren alsmede de T790M-resistentiemutatie.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling

- Vergelijken van de antitumorwerkzaamheid van oraal single-agent rociletinib, zoals gemeten door beoordeling door de onderzoeker van de progressievrije overleving (PFS), met die van single-agent cytotoxische chemotherapie bij patiënten met EGFR gemuteerde, voortgeschreden/metastaserende NSCLC na falen van ten minste 1 eerdere EGFR-gestuurde TKI en ten minste 1 lijn platinumbevattende doublet chemotherapie

Secundaire doelstellingen

- Vergelijken van secundaire maten van klinische werkzaamheid (duration of response [DR], objective response rate [ORR] en OS) tussen patiënten die zijn gerandomiseerd aan rociletinib of single-agent cytotoxische chemotherapie
- Vergelijken van de veiligheid en verdraagbaarheid van rociletinib met die van single agent cytotoxische chemotherapie
- Bepalen van de farmacokinetiek (FK) van rociletinib met gebruikmaking van populatie-FK (POPFK)-methoden en verkennen van correlaties tussen FK, blootstelling, respons en/of veiligheidsbevindingen bij patiënten die zijn gerandomiseerd aan rociletinib

Verkennde doelstellingen

- Beoordelen van het klinisch profijt van voortgezette behandeling met rociletinib na ziekteprogressie bij patiënten die zijn gerandomiseerd aan de rociletinib-arm
- Beoordelen van het klinisch profijt van behandeling met rociletinib na ziekteprogressie bij patiënten die zijn gerandomiseerd aan de comparator-arm en overstappen op het krijgen van rociletinib
- Vergelijken van de kwaliteit van leven (quality of life, QoL) door middel van door de patiënt gemelde uitkomsten (patiënt-reported outcomes, PRO) tussen patiënten gerandomiseerd aan rociletinib of single-agent cytotoxische chemotherapie
- Beoordelen van de concordantie van detectie van EGFR-mutaties tussen weefsel, urine en plasma en beoordeling van door rociletinib gemedieerde veranderingen in muterende EGFR-spiegels in de loop van de tijd met gebruikmaking van circulerend tumor desoxyribonucleïnezuur (ctDNA) verkregen uit plasma; analyseren van klinische eindpunten gebaseerd op plasma en urine EGFR-mutatietestresultaten en vergelijken van resultaten bij patiënten die zijn behandeld met rociletinib en resultaten bij patiënten die zijn behandeld met

single-agent cytotoxische chemotherapie

- Verkennen van op weefsel, urine en bloed gebaseerde biomarkers die voorspellend kunnen zijn voor de respons op of eerdere resistentie tegen rociletinib en onderzoeken van mechanismen van verkregen resistentie in het weefsel, urine en bloed van patiënten die klinische progressie ervaren tijdens behandeling met rociletinib en vergelijken van resultaten bij patiënten die zijn behandeld met rociletinib en resultaten bij patiënten die zijn behandeld met single-agent cytotoxische chemotherapie

Onderzoeksopzet

Dit is een Fase 3-, gerandomiseerd, open-label, multicenter onderzoek ter beoordeling van de veiligheid en werkzaamheid van oraal rociletinib vergeleken met die van single-agent cytotoxische chemotherapie, bij patiënten met eerder behandelde NSCLC met EGFR-mutaties. In aanmerking komende patiënten zijn diegenen met NSCLC met EGFR-mutaties die eerder zijn behandeld met ten minste 1 EGFR-remmer en ten minste 1 lijn platinum bevattende chemotherapie doublet voor gevorderde/gemetastaseerde NSCLC.

Na het geven van geïnformeerde toestemming voor deelname en screening ter bevestiging van geschiktheid zullen de patiënten 1:1:1 worden gerandomiseerd aan het krijgen van rociletinib 500 mg BID, rociletinib 625 mg BID of single-agent cytotoxische chemotherapie (keuze van de onderzoeker voor pemetrexed, gemcitabine, docetaxel of paclitaxel; de keuze van chemotherapeutikum moet voorafgaand aan randomisatie worden gespecificeerd). De randomisatie zal worden gestratificeerd naar:

1. geschiedenis van hersenmetastasen versus geen geschiedenis van hersenmetastasen,
2. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) prestatiestatus 0 versus ECOG prestatiestatus 1,
3. woongebied ten tijde van randomisatie (Oost-Azië versus niet-Oost-Azië).

Bij alle patiënten wordt een tumorbipt afgenomen tijdens de screening voor centrale bepaling van de T790M-mutatiestatus; weefsel moet naar het centrale laboratorium worden verzonden voorafgaand aan randomisatie. Omschakelen van de behandeling na biptname is niet toegestaan, omdat dit invloed heeft op de T790M-mutatiestatus. Dosisverlaging van de op dat moment toegepaste behandeling is echter toegestaan.

De lengte van de behandelingscyclus is voor alle behandelingen 21 dagen. De behandeling zal worden voortgezet, met tumorbeoordeling elke 6 ± 1 weken, ongeacht regime, tot ziekteprogressie of tot aan andere terugtrekkingscriteria is voldaan (inclusief voltooiing van een single-agent chemotherapieregime). Als klinische progressie wordt gediagnosticeerd zal bevestiging van ziekteprogressie met een computed tomography (CT) scan (volgens RECIST Versie 1.1) worden vereist. Een tumorscan bij het bezoek aan het eind van de behandeling is niet vereist als bij de patiënt sprake is van radiografisch bewijs van ziekteprogressie tijdens het onderzoek of na het verstrijken van < 2 weken sinds de laatste scan tijdens het onderzoek. Bovendien kan in plaats van een CT-scan aan het eind van de behandeling een MRI (magnetic resonance

imaging) worden gebruikt als dat door de lokale instanties wordt vereist. Patiënten kunnen ervoor kiezen om te worden behandeld met rociletinib na radiografische progressie zoals aangegeven in de richtlijnen van het National Comprehensive Cancer Network (NCCN) voor de behandeling van NSCLC met EGFR TKI's als: a) de patiënt aanvullende toestemming geeft, b) de onderzoeker van mening is dat het in het beste belang van de patiënt is en c) de sponsor goedkeuring geeft. In het algemeen kunnen tot de in aanmerking komende patiënten diegenen behoren met asymptomatische systemische progressie of lokale symptomatische progressie, zoals hersenmetastasen die vatbaar zijn voor lokale behandeling, met gelijktijdige asymptomatische systemische progressie of voortgezette systemische ziektecontrole.

Patiënten die zijn gerandomiseerd aan de vergelijkende chemotherapie-arm kunnen ervoor kiezen om over te stappen op het krijgen van rociletinib na radiologische progressie. Net als bij alle patiënten geldt dat als klinische progressie wordt gediagnosticeerd, bevestiging van de ziekteprogressie met een CT/MRI-scan (volgens RECIST 1.1) zal zijn vereist naast goedkeuring door de sponsor voordat wordt overgestapt op behandeling met rociletinib. Bij patiënten die overstappen, bepaalt de onderzoeker de startdosis van rociletinib (500 mg BID of 625 mg BID).

Wanneer de in het protocol gespecificeerde behandeling wordt gestaakt en de patiënt nog geen progressie heeft ervaren, zullen de patiënten geplande tumorbeoordelingen blijven ondergaan voor het monitoren van PFS. Alle patiënten zullen ook worden gevolgd op overlevingsstatus en opvolgende NSCLC-kankerbehandeling.

De dosering kan worden uitgesteld of verminderd volgens protocolspecifieke toxiciteitscriteria.

De patiënten ondergaan seriële beoordelingen voor antitumorwerkzaamheid, geneesmiddelveiligheid en PRO's. Een klein aantal bloedmonsters wordt afgenomen voor POPFK-analyses bij alle met rociletinib behandelde patiënten. Een centraal laboratorium zal de aanwezigheid of afwezigheid van de T790M-mutatie in FFPE-tumorweefsel (formalin-fixed paraffin embedded) bevestigen. Hoewel de resultaten van de test niet vereist zijn voorafgaand aan randomisatie, moet het weefselmonster wel worden opgestuurd naar het centraal laboratorium voorafgaand aan randomisatie. Plaatselijke laboratoria zullen worden gebruikt voor hematologie en chemie. Ecg's zullen lokaal worden gemaakt en geïnterpreteerd om beslissingen voor de patiëntenzorg te kunnen nemen, maar de tracers zullen centraal worden verzameld voor onafhankelijke evaluatie. Tumorscans zullen worden verkregen door het onderzoekscentrum en lokaal worden beoordeeld. Scans zullen ook worden verzameld en opgeslagen bij een centrale leverancier en er zal kwaliteitscontrole worden uitgevoerd; centrale lezing van scans zal niet plaatsvinden tenzij daarom door de sponsor wordt verzocht. Na ziekteprogressie zullen patiënten die aanvullende toestemming geven een tumorbiopsie ondergaan voordat behandeling in de volgende lijn wordt gestart.

Bijwerkingen zullen worden verzameld vanaf het moment waarop de eerste dosis onderzoeksgeneesmiddel wordt toegediend tot en met 28 dagen na de laatste in het protocol gespecificeerde behandelingstoediening. Aan de onderzoeksprocedure gerelateerde bijwerkingen die optreden na ondertekening van het informatie- en

toestemmingsformulier (ICF) maar voorafgaand aan toediening van het onderzoeksgeneesmiddel, worden ook gedocumenteerd.

Een onafhankelijke gegevensbewakingscommissie (IDMC) zal de veiligheids- en werkzaamheidsgegevens periodiek controleren om ervoor te zorgen dat de algemene risico's en voordelen voor de aan het onderzoek deelnemende patiënten binnen acceptabele grenzen valt. Er is echter geen formele analyse van de werkzaamheid gepland. De IDMC zal ook voortdurend de verhouding controleren tussen T790M*positieve en T790M*negatieve patiënten die deelnemen aan de studie, om de deelname van voldoende T790M*positieve patiënten te garanderen. Als wordt geconstateerd dat de deelname op basis van T790M-status niet meer in evenwicht is, wordt verdere deelname mogelijk beperkt tot uitsluitend T790M*positieve patiënten.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De patiënten zullen 1:1:1 worden gerandomiseerd aan het krijgen van rociletinib 500 mg BID, rociletinib 625 mg BID of single-agent cytotoxische chemotherapie (keuze van de onderzoeker voor pemetrexed, gemcitabine, docetaxel of paclitaxel; de keuze van chemotherapeutikum moet voorafgaand aan randomisatie worden gespecificeerd). Rociletinib Dagelijks oraal rociletinib in een dosis van 500 mg BID of 625 mg BID met 8 oz (240 ml) water en bij de maaltijd of binnen 30 minuten na een maaltijd. Behandeling met rociletinib is continu en elke cyclus omvat 21 dagen. Pemetrexed 500 mg/m² pemetrexed intraveneus gegeven op dag 1 van elke cyclus van 21 dagen. Gemcitabine 1250 mg/m² gemcitabine intraveneus gegeven op dagen 1 en 8 van elke cyclus van 21 dagen. Docetaxel 75 mg/m² docetaxel (60 mg/m² bij patiënten die ergens in Oost-Azië verblijven) intraveneus gegeven op dag 1 van elke cyclus van 21 dagen, of 35 mg/m² docetaxel wekelijks intraveneus gegeven als onderdeel van een continue cyclus van 21 dagen; d.w.z. dosering vindt plaats op dagen 1, 8 en 15 van elke cyclus van 21 dagen. Paclitaxel 80 mg/m² paclitaxel wekelijks intraveneus gegeven als infusie van 1 uur, als onderdeel van een continue cyclus van 21 dagen; d.w.z. dosering vindt plaats op dagen 1, 8 en 15 van elke cyclus van 21 dagen.

Inschatting van belasting en risico

Tot nu toe hebben ongeveer 472 patiënten met niet-kleincellige longkanker minimaal één dosis rociletinib gekregen. Hieronder ziet u een lijst met veel gemelde bijwerkingen bij deze patiënten, die mogelijk zijn veroorzaakt door het gebruik van het onderzoeksgeneesmiddel. Aangezien rociletinib een experimenteel geneesmiddel is, zijn echter niet alle bijwerkingen bekend en kunnen zeldzame of tot nu toe onbekende bijwerkingen optreden. Het is belangrijk dat u de onderzoeksarts of de onderzoeksmedewerkers informeert over eventuele bijwerkingen die u ervaart, ook als u denkt dat deze niet zijn veroorzaakt door het gebruik van rociletinib.

Vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij $\geq 20\%$ van de patiënten)

- Misselijkheid

- Hyperglykemie (hoge bloedsuikerspiegel ofwel een hoog suikerniveau in het bloed): een hoge bloedsuikerspiegel kan leiden tot symptomen zoals misselijkheid, braken en vermoeidheid. Stel uw arts op de hoogte als u een van deze symptomen ervaart, omdat dat erop kan wijzen dat uw bloedsuikerspiegel verhoogt. U wordt mogelijk gevraagd een ander medicijn in te nemen om de bloedsuikerspiegel te verlagen.

- Vermoeidheid
- Diarree
- Veranderingen in uw ECG (hartfilmpje - volgen van uw hartritme). Bij sommige patiënten waren de golven in het ECG-filmpje langer, wat ook wel een verhoging in QT wordt genoemd. In ernstige gevallen kan dit leiden tot hartritmestoornissen en heel zelden de dood tot gevolg hebben. Tijdens het onderzoek wordt uw ECG nauwkeurig bijgehouden.

Soms voorkomende bijwerkingen (komen voor bij 5-19% van de patiënten)

- Verminderde eetlust
- Spierspasmen
- Braken
- Gewichtsverlies
- Spier- of gewrichtspijn
- Duizeligheid
- Veranderingen in bloedtests die meten hoe goed uw nieren en lever werken
- Lage bloedcel telling (rode bloedcellen, witte bloedcellen en bloedplaatjes)
- Een lage telling van rode bloedcellen kan zorgen dat u zich vermoeid of duizelig voelt
- Een lage telling van witte bloedcellen zorgt voor een hoger infectierisico
- Een lage plaatjestelling heeft invloed op het stollingsvermogen van uw bloed en kan tot bloedingen leiden

Zelden voorkomende bijwerkingen (komen voor bij <5% van de patiënten)

- Verstopping
- Hoofdpijn
- Uitslag (rash)
- Verandering in smaakzin
- Slapeloosheid
- Longontsteking (pneumonitis). Patiënten die Rociletinib gebruikten en longontsteking kregen, zijn hiervan hersteld. Het kan echter ernstige gevolgen hebben en kan heel soms de dood tot gevolg hebben
- Pancreatitis (ontsteking van de alvleesklier, heeft bij één patiënt geleid tot de dood)
- Staar (vertroebelen van de ooglens).

Contactpersonen

Publiek

Clovis Oncology, Inc.

5500 Flatiron Parkway Suite 100
Boulder 80301 CO
US

Wetenschappelijk

Clovis Oncology, Inc.

5500 Flatiron Parkway Suite 100
Boulder 80301 CO
US

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)

Alle patiënten moeten voldoen aan alle volgende inclusiecriteria:

1. Histologisch of cytologisch bevestigde metastatische of niet-reseceerbare lokaal voortgeschreden NSCLC met radiologische progressie bij de meest recent ontvangen behandeling
2. Gedocumenteerd bewijs van een tumor met 1 of meer EGFR-activerende mutaties exclusief exon 20 insertie
3. Ziekteprogressie bevestigd door radiologische beoordeling tijdens het krijgen van behandeling met single-agent EGFR-TKI (bijv. erlotinib, gefitinib, afatinib of dacomitinib) of EGFR-TKI in combinatie met een andere, gerichte behandeling (bijv. bevacizumab, immunotherapie). De uitwasperiode voor het single agent EGFR-TKI en de combinatie met een gerichte therapie is minimaal 3 dagen of 5 halfwaardetijden, afhankelijk van welk van

beide het meest van toepassing is, voorafgaand aan het begin van de behandeling.

4. Meerdere lijnen van voorafgaande behandeling zijn toegestaan en er is geen gespecificeerde volgorde van behandeling maar in de loop van hun behandelingsgeschiedenis moeten de patiënten gedocumenteerde ziekteprogressie hebben na:

- * minimaal 1 lijn van een eerdere behandeling met een single-agent EGFR TKI (bijv. erlotinib, gefitinib, afatinib of dacomitinib) of EGFR-TKI in combinatie met een andere, gerichte behandeling (bijv. bevacizumab, immunotherapie)

- o Als EGFR-TKI een component is van de meest recente behandelingslijn, is de uitwasperiode voor de EGFR-TKI minimaal 3 dagen voorafgaand aan de behandeling met het onderzoeksgeneesmiddel

EN

- * Een platinumbevattende doublet chemotherapie (met progressie tijdens de behandeling of met voltooiing van minimaal 4 cycli zonder progressie met opvolgende progressie na een behandelingsvrije tussenperiode of na een onderhoudsbehandeling).

- o Als cytotoxische chemotherapie een component is van de meest recente behandelingslijn, moet de behandeling met chemotherapie minimaal 14 dagen voorafgaand aan de start van de onderzoeksbehandeling zijn voltooid. Wanneer een EGFR TKI wordt gegeven in combinatie met platinumbevattende doublet chemotherapie, kan de behandeling met de EGFR TKI worden voortgezet tot minimaal 3 dagen voorafgaand aan de start van de behandeling.

5. Een biopsie hebben ondergaan of primair of metastatisch tumorweefsel binnen 60 dagen na de start van de behandeling en weefsel beschikbaar hebben verstuurd naar het centraal laboratorium voorafgaand aan randomisatie.

6. Meetbare ziekte volgens RECIST versie 1.1

7. Levensverwachting van ten minste 3 maanden

8. ECOG-prestatiestatus van 0 tot 1

9. Leeftijd ≥ 18 jaar (in bepaalde gebieden kan de minimale leeftijdseis hoger zijn, bijv. leeftijd ≥ 20 jaar in Japan en Taiwan, leeftijd ≥ 21 jaar in Singapore)

10. De patiënten moeten zijn hersteld tot graad ≤ 1 volgens de National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) van eventuele significante chemotherapiegerelateerde toxiciteiten

11. Adequate hematologische en biologische functie, bevestigd door de volgende lokale laboratoriumwaarden:

Beenmergfunctie

- a. Absolute neutrofielentelling (ANC) $\geq 1,5 \times 10^9/l$

- b. Bloedplaatjes $> 100,0 \times 10^9/l$

- c. Hemoglobine ≥ 9 g/dl (of 5,6 mmol/l)

Leverfunctie

- d. Aspartaataminotransferase (AST) en alanine-aminotransferase (ALT) $\leq 3 \times$ bovengrens van normaal (ULN); indien levermetastasen, $\leq 5 \times$ ULN

- e. Bilirubine $\leq 2 \times$ ULN

- * Patiënten met gedocumenteerd syndroom van Gilbert en geconjugeerd bilirubine binnen het normale bereik kunnen in het onderzoek worden toegestaan. In dit geval zal worden gedocumenteerd dat de patiënt in aanmerking kwam op basis van de geconjugeerd bilirubinespiegels

Nierfunctie

- f. Creatinineklaring ≥ 45 ml/min

Elektrolyten

g. Kalium en magnesium binnen het normale bereik. De patiënten mogen supplementen krijgen om aan deze eis te voldoen.

Glucose

h. Nuchtere serum glucose ≤ 160 mg/dL (8,9 mmol/L)

i. Glycosyleerde hemoglobine (HgbA1C) $< 8\%$

12. Schriftelijke toestemming op een door de Institutional Review Board (IRB)/Medisch-Ethische Toetsingscommissie (METC) goedgekeurd ICF voorafgaand aan een onderzoeksspecifieke evaluatie

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Een of meer van de volgende criteria sluiten patiënten uit van onderzoeksdeelname:

1. Een andere maligniteit die is geassocieerd met een hoog mortaliteitsrisico binnen de komende 5 jaar en waarvoor de patiënten momenteel wellicht (maar niet noodzakelijkerwijs) behandeling krijgen

* Patiënten met een voorgeschiedenis van maligniteit die volledig is behandeld, zonder momenteel bewijs van die kanker, mogen in het onderzoek worden ingeschreven mits alle chemotherapie > 6 maanden eerder werd voltooid en/of beenmergtransplantatie > 2 jaar eerder heeft plaatsgevonden

2. Bekende reeds bestaande interstitiële longziekte

3. Tumor small cell transformation volgens lokale beoordeling, ongeacht aanwezigheid van T790M-positieve component

4. Patiënten met leptomeningeale carcinomatose worden uitgesloten. Andere metastasen van het centrale zenuwstelsel (CZS) zijn alleen toegestaan indien behandeld, asymptomatisch en stabiel (geen steroïden vereist gedurende minimaal 2 weken voorafgaand aan randomisatie en de patiënt is neurologisch stabiel, d.w.z. heeft geen hersenmetastasen). Als een patiënt de afgelopen 8 weken is behandeld voor een hersenmetastase, moet een follow-upscan zijn uitgevoerd om te bevestigen dat de behandelde metastase onder controle blijft zonder bewijs van nieuwe laesies.

5. Patiënten die momenteel worden behandeld met medicatie die het QT-interval zou kunnen verlengen en bij wie die behandeling niet kan worden gestaakt en evenmin kan worden overgestapt op andere medicatie (waarvan bekend is dat deze geen effect heeft op het QT-interval) voorafgaand aan de in het protocol gespecificeerde behandeling (zie <http://crediblemeds.org/> voor een lijst van QT-verlengende geneesmiddelen)

6. Voorafgaande behandeling met rociletinib of andere geneesmiddelen die zijn gericht op T790M-positieve EGFR-mutaties met sparing van WT EGFR waaronder onder meer osimertinib, HM61713 en TAS-121

7. Eventuele contra-indicaties voor de behandeling met pemetrexed, paclitaxel, gemcitabine of docetaxel tenzij een contra-indicatie met betrekking tot een van deze geneesmiddelen geen invloed heeft op het gebruik van een of meer van de andere als comparator voor rociletinib

8. Een van de volgende cardiale afwijkingen of voorgeschiedenis daarvan:

a. Klinisch significant abnormaal 12-afleidingen ecg, QT-interval gecorrigeerd met

- gebruikmaking van de methode van Fridericia (QTcf) > 450 msec
- b. QT-interval niet kunnen meten op het ecg
- c. Persoonlijke of familievoorgeschiedenis van lang QT-syndroom
- d. Implanteerbare pacemaker of implanteerbare cardioverter-defibrillator
- e. Bradycardie in rust < 55 slagen/min
9. Niet-onderzoekgerelateerde chirurgische procedures ≤ 7 dagen voorafgaand aan randomisatie. In alle gevallen moet de patiënt voldoende zijn hersteld en stabiel zijn voorafgaand aan toediening van de behandeling.
10. Vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven
11. Weigering om adequate anticonceptie te gebruiken voor vruchtbare patiënten (vrouwen en mannen) tijdens de behandeling en gedurende 6 maanden na de laatste dosis onderzoeksbehandeling (rociletinib en chemotherapie ongeacht het gebruikte enkele cytotoxische middel)
12. Aanwezigheid van een ernstige of instabiele gelijktijdige systemische aandoening die incompatibel is met het klinisch onderzoek, bijv. drugsgebruik, ongecontroleerde tussenkomende ziekte waaronder:
- niet onder controle zijnde diabetes,
 - actieve infectie
 - arteriële trombose
 - symptomatische pulmonale embolie
13. Een andere reden waarom de onderzoeker van mening is dat de patiënt niet aan het onderzoek zou moeten deelnemen
14. Behandeling met levende entstof, gestart minder dan 4 weken voorafgaand aan randomisatie

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 04-05-2015
Aantal proefpersonen: 27
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Docetaxel
Generieke naam:	Docetaxel
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Gemcitabine
Generieke naam:	Gemcitabine
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	n/a
Generieke naam:	Rociletinib
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Paclitaxel
Generieke naam:	Paclitaxel
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Pemetrexed
Generieke naam:	Pemetrexed
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-01-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-06-2015
Soort:	Eerste indiening

Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-07-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-09-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-11-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-12-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-01-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-04-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-11-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-03-2017
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	EUCTR2014-003437-26-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02322281
CCMO	NL52061.042.15