

# Gerandomiseerd fase III onderzoek met erlotinib, cisplatine en pemetrexed in vergelijking met erlotinib alleen als eerste lijnsbehandeling van gevorderde niet-kleincellige longkanker met een EGFR mutatie (NVALT-17 studie)

Gepubliceerd: 21-11-2013 Laatste bijgewerkt: 24-04-2024

Primair: Vergelijking van progressievrije overleving (PFS) tijdens behandeling met erlotinib alleen en cisplatin-pemetrexed-erlotinib bij patiënten met EGFR gemuteerde lokaal gevorderde of gemetastaseerde NSCLC stadium IIIB and IV. Secundair:...

|                             |                       |
|-----------------------------|-----------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO       |
| <b>Status</b>               | Werving gestopt       |
| <b>Type aandoening</b>      | Luchtwegneoplasmata   |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Interventie onderzoek |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON45179

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

NVALT17

### Aandoening

- Luchtwegneoplasmata

### Synoniemen aandoening

niet-kleincellige longkanker; longkanker

### Betreft onderzoek met

Mensen

## Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Stichting NVALT studies

**Overige ondersteuning:** Stichting NVALT studies

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** chemotherapie, EGFR, erlotinib, NSCLC

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

Progressievrije overleving.

### Secundaire uitkomstmaten

Bijwerkingen, respons, quality of life, responsduur, totale overleving, correlatie cMet status en totale overleving.

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

Ongeveer 20% van de patiënten met een niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC) heeft bij het stellen van de diagnose een ziekte die met curatieve bedoelingen behandeld kan worden. De overige patiënten hebben een gevorderde ziekte waarvoor alleen palliatief behandeld kan worden. Platinumhoudende chemotherapie is de hoeksteen van de behandeling van deze patiënten. Deze leidt tot een bescheiden overlevingswinst en verbetering van de kwaliteit van leven. Recent is het belang duidelijk geworden van identificatie van subgroepen patiënten met NSCLC en mutaties waar men zich op kan richten. Het gaat in het bijzonder om patiënten met een tumor met een geactiveerde epidermale groeifactor receptor (EGFR) mutatie. Zij hebben een betere prognose en hebben een overlevingswinst na chemotherapie in vergelijking met degenen zonder EGFR mutatie. Het is tegenwoordig geaccepteerd dat patiënten met een EGFR mutatie in de 1e lijn behandeld moeten worden met een EGFR tyrosine kinase inhibitor (TKI), waarbij 58-84% van de patiënten een wezenlijke respons op deze behandeling hebben. Ziekteprogressie na 9-12 maanden is echter onontkoombaar. Een vergelijking in deze groep patiënten tussen 1e lijnsbehandeling met chemotherapie of chemotherapie met erlotinib in de chemotherapievrije periodes toonde aan dat het laatste regime een hoogsignificante winst in progressievrije overleving van 10 maanden gaf. De NVALT heeft een studie uitgevoerd bij stadium IIIB-IV

patiënten die geen reactie (meer) hadden op cytotoxische behandeling. Hierin werd een behandeling met erlotinib vergeleken met pemetrexed-erlotinib. Er werd een mediane overlevingswinst van 9,1 maanden gevonden door de combinatiebehandeling bij patiënten met niet-plaveiselcelkanker. Deze resultaten zijn beter dan die van een vergelijkbare Nederlandse studie naar het effect op de totale overleving van monotherapie met pemetrexed versus pemetrexed plus carboplatin als 2e lijnsbehandeling. Dit is in lijn met andere informatie.

Alle studies naar de betekenis van de toevoeging van een TKI aan chemotherapie toonden aan dat alleen regimes met een TKI in de chemotherapievrije periodes een overlevingswinst gaven, maar dat gelijktijdige toediening van chemotherapie en TKIs dit voordeel niet brachten.

Bij niet-plaveiselcelkanker is de combinatie van pemetrexed en cisplatin in de 1e lijn een geaccepteerd superieure. De optimale 1e lijnsbehandeling voor deze patiënten, mits niet progressief na 4 kuren pemetrexed en cisplatin, is doorgaan met een onderhoudsbehandeling met pemetrexed.

Sterke cMet expressie op de membraan van tumorcellen komt voor bij maximaal 60% van de patiënten met NSCLC. Overexpressie van het MET eiwit gaat samen met een slechte prognose van vele soorten kanker, waaronder NSCLC.

Zoals hierboven is gesteld, moeten EGFR gemuteerde tumoren in de 1e lijn behandeld worden met een EGFR-TKI. Toen nu toe zijn er geen studies gepubliceerd over 1e lijnsbehandeling met pemetrexed-platinum combinaties en een TKI.

## **Doel van het onderzoek**

Primair: Vergelijking van progressievrije overleving (PFS) tijdens behandeling met erlotinib alleen en cisplatin-pemetrexed-erlotinib bij patiënten met EGFR gemuteerde lokaal gevorderde of gemetastaseerde NSCLC stadium IIIB and IV.

Secundair: Karakterisering van de bijwerkingen van beide behandelingen, tumor respons, kwaliteit van leven, duur van de respons en totale overleving en correlatie tussen de cMet status bij baseline en totale overleving.

## **Onderzoeksopzet**

Multicenter gerandomiseerd open fase III onderzoek met parallelle groepen.

Randomisatie naar:

- Controlearm: erlotinib 150 mg/dag. Continue behandeling in kuren van 3 weken.
- Experimentele Arm: 4 kuren cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup> en pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> op dag 1 plus erlotinib 150 mg/dag op dagen 2-16 van elke kuur. Na 4 kuren chemotherapie continuering van pemetrexed 500mg/m<sup>2</sup> op dag 1 plus erlotinib 150 mg/da op dagen 2-16 van elke kuur.

Behandeling tot ziekteprogressie

150 patiënten.

## **Onderzoeksproduct en/of interventie**

Behandeling met erlotinib of cisplatin-pemetrexed-erlotinib (in de chemotherapievrije periodes).

### **Inschatting van belasting en risico**

Risico: Bijwerkingen van de onderzoeksmedicatie.

Belasting:

4 x infuus met cisplatine (1 liter) + opname.

Elke 3 weken infuus met pemetrexed (100 ml) tot ziekteprogressie.

Bepaling EGFR status in gearriveerd tumorweefsel. Zo nodig wordt een nieuwe biopsie gedaan.

Extra bloedonderzoek voor biomarkers (ca. 40 ml/keer) screening, kuur 2, 4 en dan elke 3 maanden.

3 vragenlijsten kwaliteit van leven elke 12 weken.

## **Contactpersonen**

### **Publiek**

Stichting NVALT studies

Luijbenstraat 15  
's-Hertogenbosch 5211 BR  
NL

### **Wetenschappelijk**

Stichting NVALT studies

Luijbenstraat 15  
's-Hertogenbosch 5211 BR  
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)

- Histologisch/cytologische bewezen stadium III of IV NSCLC, niet van het plaveiselcel type.
- Tumorbehandeling naïef.
- Gedocumenteerde geactiveerde EGFR mutatie in exon 18, 19 of 21.
- Meetbare ziekte.
- Leeftijd 18 jaar en ouder.
- ECOG Performance Status 0 - 3.
- Levensverwachting > 12 weken.
- Adequate anticonceptie voor vrouwen die kinderen kunnen krijgen.
- Adequate anticonceptie voor mannelijke deelnemers.

### Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Gedocumenteerde hersenmetastasen. Uitzonderingen: zie protocol pagina 12.
- Bijkomende medicatie met experimentele geneesmiddelen, potente CYP3A4 remmers of stimulators, zie protocol pagina 12 voor details.
- Eerdere celdodende medicatie voor longkanker binnen 2 jaar voor de start van de studie.
- In geval van curatief behandelde longkanker: (adjuvante) chemotherapie of chemo-radiotherapie binnen 12 maanden voor de start van de studie.
- Zwangerschap of borstvoeding.

## 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: | 07-05-2014            |
| Aantal proefpersonen:   | 150                   |
| Type:                   | Werkelijke startdatum |

## In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

|                 |                                                        |
|-----------------|--------------------------------------------------------|
| Soort:          | Geneesmiddel                                           |
| Merknaam:       | Alimta                                                 |
| Generieke naam: | pemetrexed                                             |
| Registratie:    | Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering |
| Soort:          | Geneesmiddel                                           |
| Merknaam:       | cisplatin                                              |
| Generieke naam: | cisplatin                                              |
| Registratie:    | Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering |
| Soort:          | Geneesmiddel                                           |
| Merknaam:       | Tarceva                                                |
| Generieke naam: | erlotinib                                              |
| Registratie:    | Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering       |

## Ethische beoordeling

|                     |                                                         |
|---------------------|---------------------------------------------------------|
| Goedgekeurd WMO     |                                                         |
| Datum:              | 21-11-2013                                              |
| Soort:              | Eerste indiening                                        |
| Toetsingscommissie: | METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                         |
| Datum:              | 11-04-2014                                              |
| Soort:              | Eerste indiening                                        |

|                     |                                                         |
|---------------------|---------------------------------------------------------|
| Toetsingscommissie: | METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                         |
| Datum:              | 28-04-2014                                              |
| Soort:              | Amendement                                              |
| Toetsingscommissie: | METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                         |
| Datum:              | 22-08-2014                                              |
| Soort:              | Amendement                                              |
| Toetsingscommissie: | METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                         |
| Datum:              | 28-10-2014                                              |
| Soort:              | Amendement                                              |
| Toetsingscommissie: | METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                         |
| Datum:              | 02-04-2015                                              |
| Soort:              | Amendement                                              |
| Toetsingscommissie: | METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                         |
| Datum:              | 18-09-2015                                              |
| Soort:              | Amendement                                              |
| Toetsingscommissie: | METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                         |
| Datum:              | 20-10-2015                                              |
| Soort:              | Amendement                                              |
| Toetsingscommissie: | METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                         |
| Datum:              | 15-01-2016                                              |
| Soort:              | Amendement                                              |
| Toetsingscommissie: | METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                         |
| Datum:              | 29-01-2016                                              |
| Soort:              | Amendement                                              |
| Toetsingscommissie: | METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                         |
| Datum:              | 25-02-2016                                              |
| Soort:              | Amendement                                              |

|                     |                                                         |
|---------------------|---------------------------------------------------------|
| Toetsingscommissie: | METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                         |
| Datum:              | 03-02-2017                                              |
| 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        | EUCTR2013-004303-39-NL            |
| Ander register | Nederlands Trialregister, NTR4410 |
| CCMO           | NL46607.042.13                    |