

Een fase Ib/II multicenter, gerandomiseerd, open-label onderzoek ter vergelijking van tepotinib (MSC2156119J) in combinatie met gefitinib versus chemotherapie als tweedelijsbehandeling van deelnemers met MET-positieve, lokaal gevorderde of uitgezaaide niet-kleincellige longkanker (NSCLC) met EGFR-mutatie en die resistent zijn geworden voor eerdere behandeling met EGFR-tyrosine-kinaseremmer (EGFR-TKI)

Gepubliceerd: 20-12-2016 Laatste bijgewerkt: 16-04-2024

Om te bepalen of de werkzaamheid in termen van progressievrije overleving (PFS, progression free survival) van tweedelijs tepotinib in combinatie met gefitinib beter is dan pemetrexed+cisplatine/carboplatine bij deelnemers met T790M-negatieve, MET...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON46330

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

EMR200095-006 Tepotinib met Gefitinib in deelnemers met NSCLC (INSIGHT)

Aandoening

- Ademhalingsorgaan- en mediastinale neoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

Niet-kleincellige longkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Merck

Overige ondersteuning: Pharmaceutical Industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: lokaal gevorderde of uitgezaaide Niet-kleincellige longkanker

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

Progressie vrije overleving (PFS) tijd:

Beoordeling door onderzoeker of radioloog van het onderzoekscentrum

Secundaire uitkomstmaten

2. Fase 2 (enkele arm cohort): Progressie vrije overleving (PFS) tijd:

Beoordeling door onderzoeker en onafhankelijk

3. Algemene overleving (OS) Tijd

4. Percentage van deelnemers met een objectieve reactie volgens Reactie

Evaluatie Criteria in Vaste Tumoren versie 1.1 (RECIST v 1.1) criteria

5. Percentage van deelnemers met ziekte onder controle volgens RECIST versie

1.1 criteria

7. percentage van deelnemers met complicaties die optreden tijdens de behandeling (TEAE's, treatment-emergent adverse events),
- behandelingsgerelateerde TEAE's, ernstige bijwerkingen (SAE's, serious adverse events), behandelingsgerelateerde SAE's, TEAE's met toxiciteitsgraad * 3, behandelingsgerelateerde TEAE's * 3 en TEAE's die permanent staken van de behandeling tot gevolg hebben;
19. Percentage van overlijden met redenen binnen 30 (± 3) dagen na de laatste dosis onderzoeksmiddel;
20. percentage van deelnemers met abnormale veiligheidslaboratoriumtests beoordeeld door NCI-CTCAE (versie 4.0);
- 21 vitale functies, veranderingen in 12-afleidingen elektrocardiogram (ECG), lichamelijk onderzoek, waaronder verandering in lichaamsgewicht en ECOG PS.
22. Gezondheid gerelateerde kwaliteit van leven (HRQoL)
23. Tijd-tot-Symptomen Progressie (TTSP) gemeten met Long kanker symptomen schaal (LCSS).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Tepotinib (MSC2156119J) is een krachtige, zeer selectieve c-Met-remmer met een gunstig farmacokinetisch (PK)-profiel voor mensen die één dosis per dag krijgen. Het remt groei en bevordert regressie van voor hepatocytgroeifactor (HGF)-afhankelijke en HGF-onafhankelijke gevoelige tumormodellen, en wordt momenteel in verscheidene onderzoeken onderzocht. Raadpleeg de huidige onderzoekersbrochure (IB, Investigator's Brochure) voor meer informatie over de niet-klinische en klinische programma's en advies voor de onderzoeker.

Doel van het onderzoek

3 - Een fase Ib/II multicenter, gerandomiseerd, open-label onderzoek ter vergelijking ... 23-06-2025

Om te bepalen of de werkzaamheid in termen van progressievrije overleving (PFS, progression free survival) van tweedelijs tepotinib in combinatie met gefitinib beter is dan pemetrexed+cisplatine/carboplatine bij deelnemers met T790M-negatieve, MET+ lokaal gevorderde of uitgezaaide NSCLC met een epidermale groeifactorreceptormutatie (EGFR-mutatie) en die resistent zijn geworden voor eerstelijs EGFR-TKI-therapie met gefitinib, erlotinib, icotinib of afatinib.

Onderzoeksopzet

Het gerandomiseerde deel is een multicenter, open-label deel met actieve controle ter evaluatie van de werkzaamheid en veiligheid van tepotinib+gefitinib vergeleken met die van pemetrexed+cisplatine/carboplatine bij T790M-negatieve, MET+ deelnemers.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Tepotinib wordt eenmaal daags oraal toegediend in de aanbevolen fase 2-dosis (RP2D, (recommended phase 2 dose) in combinatie met gefitinib

Inschatting van belasting en risico

De risico-batenverhouding is zorgvuldig overwogen bij de planning van het onderzoek. Op basis van de op dit moment beschikbare niet-klinische en klinische gegevens is de uitvoering van het onderzoek te rechtvaardigen met de dosis/doses en het doseringsregime/de doseringsregimes van het onderzoeksmiddel (IMP, investigational medicinal product), zoals gespecificeerd in het protocol van het klinisch onderzoek.

In de lopende en voltooide onderzoeken laat tepotinib een gunstig veiligheidsprofiel zien. Voor

monotherapie is een RP2D van 500 mg eenmaal daags vastgesteld. Deze RP2D wordt gedefinieerd als een biologisch actieve dosis, gebaseerd op PK/PD-modellen en ondersteund door gegevens over doelremming van gepaarde tumorbipten, in plaats van als een door veiligheid gedefinieerde MTD (minimum tolerated dose). Omdat de RP2D van tepotinib toegediend met een EGFR-TKI als combinatietherapie echter niet is vastgesteld, begint een veiligheidsaanloopfase met dosisescalatie vanaf 300 mg, zodat een extra veiligheidsstap mogelijk is voordat deelnemers aan de volledige RP2D worden blootgesteld.

Contactpersonen

Publiek

Merck

Frankfurter Strasse 250
Darmstadt 64293
DE

Wetenschappelijk

Merck

Frankfurter Strasse 250
Darmstadt 64293
DE

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)

- a) lokaal gevorderde of uitgezaaide NSCLC anders dan voornamelijk squameuze histologie (bevestigd door histologie of cytologie);
- b) Activerende mutatie van de EGFR-receptor (gedocumenteerd, of zoals bepaald door het centraal laboratorium);
- c) Verworven resistentie voor eerstelijnsbehandeling met EGFR-TKI waaronder gefitinib, erlotinib, icotinib of afatinib;
- d) EGFR T790M-status (zoals bepaald door het centraal laboratorium, met behulp van een gevalideerde PCR-test);
 - T790M-negatieve status voor het gerandomiseerde deel
 - T790M-positieve status voor de cohort met één behandelgroep (alleen onderzoekslocaties in continentaal China)
- e) Beschikbaarheid van vers of gearchiveerd tumorweefsel is verplicht (behalve monsters verkregen middels fijne naald aspiratie en cytologiemonsters) verkregen tussen documentatie van verworven resistentie tegen behandeling met EGFR-TKI, waaronder gefitinib, erlotinib, icotinib of afatinib, en insluiting;

- f) Status MET+, zoals vastgesteld door het centraal laboratorium, d.w.z. c-Met-overexpressie zoals bepaald door IHC (d.w.z. IHC 2+ of IHC 3+) en/of c-Met-amplificatie en/of gestegen aantal kopieën van c-Met-gen (GCN), beide vastgesteld door ISH;
- g) ECOG PS van 0 of 1;

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Kankergerelateerd

1. Symptomatische metastase van hersenen en/of CZS, niet gecontroleerd met middelen tegen epilepsie (anti-epileptica) die steroïden vereisen, tenzij behandeld en stabiel zonder steroïden gedurende minimaal 10 dagen binnen 4 weken vóór de eerste dosis onderzoeksbehandeling.
2. Enige onopgeloste toxiciteit die hoger ligt dan de Common Terminology Criteria for Adverse Events van het National Cancer Institute (NCI CTCAE) (Versie 4.0), graad 2 van eerdere antikankertherapie.
3. Geschatte levensverwachting < 3 maanden.
4. Behoeftte aan transfusie binnen 14 dagen vóór de eerste dosis onderzoeksbehandeling.
5. Eerdere chemotherapie, biologische therapie, bestralingstherapie of andere experimentele antikankertherapie (geen palliatieve radiotherapie in concentratiegebieden) binnen 21 dagen vóór de eerste dosis onderzoeksbehandeling.;1. Eerdere systemische antikankerbehandeling met bijv. chemotherapie of andere middelen, met uitzondering van gefitinib, erlotinib, icotinib en afatinib voor gevorderde NSCLC (één chemokuur als [neo-]adjuvante behandeling of één bestralingskuur voor ziekte in fase IIIa is toegestaan).
2. Eerdere behandeling met andere middelen die zich richten op het HGF/c-Met-pad.;Laboratoriumwaarden en orgaanfuncties.
 1. Onvoldoende hematologische functie: hemoglobine < 8,5 g/dl, neutrofielen < 1,5x 10⁹/l, bloedplaatjes < 100x 10⁹/l.
 2. Onvoldoende leverfunctie: totale bilirubine > 1,5x de bovengrens van normaal (ULN), aspartaataminotransferase (AST)/alanine-aminotransferase (ALT) > 3x ULN.
Voor deelnemers met levermetastases: totale bilirubine > 1,5x ULNAST/ALT > 5x ULN.
3. Bekende eerder bestaande interstitiële longaandoening.
4. Onvoldoende nierfunctie:
6. Nierstoornissen met als bewijs serumcreatinine 1,5x ULN, of creatinineklaring (CrCl) < 60 ml/min, berekend met de Cockcroft-Gault-formule (de onderzoeker kan om 24-uurs-CrCl vragen ter bevestiging als de berekende CrCl < 60 ml/min bedraagt. In dergelijke gevallen dienen deelnemers met 24-uurs-CrCl < 60 ml/min te worden uitgesloten.
5. Deelnemers met een doorlopende medische voorgeschiedenis van acute pancreatitis en/of chronische pancreatitis, met concomitante verhoogde lipase en/of amylase, klinische symptomen en/of beeldvormend onderzoek dat indicatief is voor de diagnose (alleen voor deelnemers op het vasteland van China).;Algemeen
 1. Belemmerde hartfunctie.
Linkerventrikel ejectiefractie (LVEF) < 45%, gedefinieerd door echocardiografie (een screeningsonderzoek LVEF zonder voorgeschiedenis van congestief hartfalen [CHF] is niet nodig).

Ernstige aritmie.

Instabiele angina pectoris.

CHF New York Heart Association (NYHA) III en IV (bijlage E).

Myocardinfarct in de laatste 12 maanden voorafgaand aan de aanmelding voor het onderzoek.

Tekenen van pericardiale effusie.

2. Hypertensie, niet te controleren met standaardbehandelingen (niet gestabiliseerd op <150/90 mmHg).

3. Contra-indicatie voor het toedienen van gefitinib.

4. Medische voorgeschiedenis van leverfibrose/cirrose.

5. Voorgeschiedenis in heden of verleden van neoplasma anders dan NSCLC, behalve voor curatief behandelde non-melanoom huidkanker, carcinoom in situ van de baarmoederhals of andere kanker die curatief is behandeld zonder bewijs van ziekte gedurende ten minste 5 jaar.

6. Medische voorgeschiedenis van problemen met slikken, malabsorptie of andere chronische gastro-intestinale ziekte of aandoeningen die het opnemen en/of absorptie van het geteste product kunnen hinderen.

7. Grote operatie binnen 28 dagen voorafgaand aan Dag 1 van de onderzoeksbehandeling.

8. Bekend positief voor humaan immunodeficiëntievirus.

9. Drugsmisbruik, actieve infectie of andere acute of chronische medische of psychiatrische aandoening of abnormaliteiten in het laboratoriumonderzoek die, ter beoordeling aan de onderzoekers, het risico voor deelname aan het onderzoek verhogen.

10. Vrouwelijke deelnemers die zwanger zijn of borstvoeding geven of mannen en vrouwen die kinderen kunnen krijgen/verwekken en die niet bereid of in staat zijn een zeer effectieve anticonceptiemethode toe te passen om zwangerschap te voorkomen tot het einde van het onderzoek. Een zeer effectieve anticonceptiemethode is gedefinieerd als een methode die, alleen of in combinatie, resulteert in een zeer klein faalpercentage (dus minder dan 1% per jaar) bij consistent en juist gebruik. Deze

vereiste begint 2 weken vóór het ontvangen van de eerste onderzoeksbehandeling en eindigt 3 maanden na het ontvangen van de laatste behandeling.

11. Bekende overgevoeligheid voor een van de bestanddelen van de onderzoeksbehandeling.

12. Rechtsonbekwaamheid of beperkte rechtsbekwaamheid.

13. Enige andere reden waardoor de deelnemer, naar mening van de hoofdonderzoeker, moet worden uitgesloten van deelname aan het onderzoek.

14. Deelname aan een ander interventioneel klinisch onderzoek (behalve deelnemers die alleen betrokken zijn geweest bij andere onderzoeken waarbij het onderzochte product gefitinib, erlotinib, icotinib of afatinib was) binnen de 30 dagen voorafgaand aan randomisatie/eerste dosis.; Enige contra-indicatie voor het toedienen van pemetrexed in combinatie met cisplatine of pemetrexed in combinatie met carboplatine

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Zal niet starten
Aantal proefpersonen:	2
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Carboplatin
Generieke naam:	Carboplatin
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:	gefitinib
Generieke naam:	IRESSA
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	pemetrexed
Generieke naam:	ALIMTA
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Tepotinib

Generieke naam: MSC2156119J

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 20-12-2016

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 19-04-2017

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

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	EUCTR2016-001604-28-NL
CCMO	NL57708.056.16