

Fase Ib open label klinisch onderzoek naar continue orale één maal daagse behandeling met BIBW 2992 plus cetuximab (Erbix) bij patiënten met niet kleincellig longcarcinoom met progressie na behandeling met erlotinib (Tarceva) of gefitinib (Iressa)

Gepubliceerd: 21-12-2009 Laatste bijgewerkt: 04-05-2024

Het primaire doel van het onderzoek is de maximum tolerated dose (MTD) vast te stellen van BIBW 2992 toegediend in combinatie met cetuximab in patiënten met niet-kleincellig longcarcinoom met ontwikkelde resistentie voor erlotinib of gefitinib....

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

Samenvatting

ID

NL-OMON36313

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Continue behandeling met BIBW2992 + cetuximab in patiënten met NSCLC

Aandoening

- Luchtwegneoplasmata

Synoniemen aandoening

longkanker, niet-kleincellig longcarcinoom

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Boehringer Ingelheim

Overige ondersteuning: Boehringer Ingelheim bv

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: maximum verdraagbare dosis, specifiek, tumor respons, veiligheid & farmacokinetiek

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primair eindpunt is het optreden van dose limiting toxicity (DLT).

Secundaire uitkomstmaten

Veiligheid van BIBW 2992 toegediend in combinatie met cetuximab op geleide van de intensiteit en incidentie van bijwerkingen volgens gradatie van NCI CTCAE versie 3.0

Farmacokinetische parameters van BIBW 2992 en cetuximab in de toegediende behandelingssetting

Objectieve tumor response (Complete Response (CR) en Partial Response (PR) vastgesteld dmv RECIST v1.1

Ziekte beheersing (CR, PR en stable disease (SD) vastgesteld dmv RECIST v1.1

Progressie-vrije overleving (PFS)

Duur van disease controle

Duur van objectieve respons

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Niet-kleincellig longcarcinoom, met een geschatte 1 miljoen nieuwe gevallen en 880.000 doden per jaar in de USA, heeft het grootste aantal doden wereldwijd. De introductie van EGFR-TKIs (gefitinib en erlotinib) heeft een grote verandering gebracht in het klinisch beleid voor deze patiënten. Voor het eerst is een aanzienlijk klinisch voordeel behaald door de behandeling met een specifiek moleculair mechanisme dat de ziekteprogressie stabiliseert en aanvaardbare toxische bijwerkingen heeft.

De grootste klinische respons met EGFR-TKIs wordt gezien bij NSCLC met somatische EGFR (Exon 19 en Exon 21) sensitiserende mutaties. Het voordeel van de beschikbare EGFR-TKIs wordt op den duur beperkt door de opkomst van secundaire EGFR-resistentie mutaties. Er lijkt hierbij vooral een specifiek probleem te ontstaan bij patiënten die in eerste instantie positief reageerden op EGFR-TKIs of activerende mutaties hadden.

BIBW 2992 is een tweede generatie irreversibele orale EGFR-remmer (intra-cellulair), die effect heeft op de bekende EGFR sensitiserende mutaties en, nog belangrijker, tevens een effect op de secundaire resistentie mutatie T790M heeft. Er zijn goede resultaten geboekt in fase II onderzoeken in de 1e lijns- (chemo-naïef) en 2e lijns behandeling (na falen 1e chemotherapiekuur) met BIBW 2992.

Cetuximab, een extra-cellulaire EGFR-remmer (een monoklaal antilichaam) tegen het extracellulaire domein van deze receptor, is in Europa geregistreerd voor de behandeling van patiënten met positieve EGFR-expressie, KRAS wild type gemetastaseerd colorectaal carcinoom en patiënten met plaveiselcelcarcinoom van hoofd en hals.

Pre-klinisch onderzoek met een combinatie van de twee middelen, laat een sterkere afname van de tumor-grootte zien met complete tumor responsen dan met ieder middel apart. De combinatie geeft een significante depletie van totaal EGFR (cetuximab) en fosfor-EGFR (BIBW 2992). De middelen hebben niet-overlappende werkingsmechanismen.

De huidige beschikbare data ondersteunen dit onderzoek naar een mogelijk synergistisch effect van de combinatie van de irreversibele EGFR-TKI met cetuximab een monoklaal antilichaam op de ontwikkelde resistentie op EGFR-TKI.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van het onderzoek is de maximum tolerated dose (MTD) vast te stellen van BIBW 2992 toegediend in combinatie met cetuximab in patiënten met niet-kleincellig longcarcinoom met ontwikkelde resistentie voor erlotinib of gefitinib.

Daarnaast wordt gekeken naar de veiligheid, farmacokinetiek en tumorrespons als secundaire doelstellingen.

NB: farmacokinetiek zal niet meer plaatsvinden voor patiënten die vanaf amendement 3 in de studie worden geïnccludeerd.

Onderzoeksopzet

Fase Ib, open label, dose escalatie studie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Dose finding fase: Gestart wordt met cohort 1a: BIBW 2992 40mg/dag in combinatie met cetuximab 250 mg/m². 3 tot 6 patiënten worden in één cohort behandeld afhankelijk van het aantal Dose Limiting Toxicities (DLT's) dat wordt vastgesteld binnen één cohort. MTD expansie cohort: Per 19 oktober 2010 worden alle nieuwe patiënten behandeld op de MTD van 40 mg BIBW 2992 en 500 mg/m² cetuximab. Vanaf amendement 4 worden patiënten in twee armen behandeld: 1. Combinatie arm: combinatiebehandeling met BIBW 2992 en cetuximab volgens MTD. 2. Sequentiële arm: eerst behandeling met monotherapie BIBW 2992 40 mg/dag, gevolgd door combinatiebehandeling met BIBW 2992 en cetuximab na progressie tijdens BIBW 2992 volgens MTD. Zie voor meer details: protocol pagina 32-37 voor meer informatie en een schematisch overzicht.

Inschatting van belasting en risico

Patiënten met gevorderd NSCLC die met tenminste 1 lijn chemo zijn behandeld en een eerste klinisch effect lieten zien (stable disease gedurende tenminste 6 maanden) van een eerdere behandeling met erlotinib of gefitinib voorgaand aan ziekte progressie, vertegenwoordigen een goed gedefinieerde subgroep. De tumoren van veel van deze patiënten hebben EGFR mutaties (Exon 19 en/of Exon 21) alsook de verworven resistentie mutatie T790M. Voor deze groep patiënten is geen geregistreerde therapie beschikbaar en "best supportive care" kan beschouwd worden als de standaard behandeling.

BIBW 2992 is een krachtige, irreversibele EGFR-TKI werkzaam op de T790 EGFR mutatie, die in combinatie met cetuximab mogelijk de therapeutische

effectiviteit heeft om de verkregen resistentie teniet te doen.

De combinatie van de 2 middelen zal toxiciteit op de huid veroorzaken, naast de beschreven bijwerkingen van BIBW 2992 op gastrointestinaal gebied. De aan de huid gerelateerde bijwerkingen kunnen afnemen bij voortdurende blootstelling aan deze medicatie.

De combinatie therapie van cetuximab met erlotinib in een fase 1/2 studie in eenzelfde patiëntengroep werd goed getolereerd met een acceptabel dermatologisch bijwerkingenprofiel. Op basis van de reeds opgedane ervaring met EGFR-TKI behandeling, wordt verwacht dat de patiëntenpopulatie in deze studie de combinatie kan verdragen

Interstitiële pneumonitis is waargenomen als klasse effect bij EGFR remmers waaronder cetuximab en BIBW 2992. Patiënten die een acute start of verergering vertonen van longsymptomen als dyspnoe, hoesten en koorts, zullen onmiddellijk daarop onderzocht worden.

Als men het gebrek aan geregistreerde therapeutische behandelingen voor deze patiëntengroep in ogenschouw neemt zijn verlenging en kwaliteit van leven aanzienlijke voordelen. het verwachte voordeel van therapie van BIBW 2992 in combinatie met cetuximab weegt op tegen de verwachte risico's.

Contactpersonen

Publiek

Boehringer Ingelheim

Comeniusstraat 6
1817 MS Alkmaar
NL

Wetenschappelijk

Boehringer Ingelheim

Comeniusstraat 6
1817 MS Alkmaar
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. pathologisch of cytologisch bevestigde diagnose niet-kleincellig longcarcinoom (IIIB met pleura-vocht of IV)
 2. één (of beide) van de volgende criteria:
 - de tumor bevat een (medicatie-gevoelige) EGFR-mutatie (bijv. G719X, exon 19 deletion, L858R, L861Q). Een tumor met een exon 20 insertie of de novo T790M mutatie komt in aanmerking voor behandeling in de sequentiële arm.
 - en/of
 - objectief klinisch effect van de behandeling met een EGFR TKI gedefinieerd als ofwel:
 - a. gedocumenteerd "partial" of "complete response" (RECISTS) of
 - b. significant en langdurig (≥ 6 maanden) klinisch effect ("stable disease" RECIST) zonder röntgenologische progressie na start van behandeling met gefitinib of erlotinib; of stabiele ziekte/partiële respons/complete respons ≥ 12 weken volgens RECIST na begin van BIBW 2992
 3. systemische ziekteprogressie (RECIST v1.1) onder continue behandeling met gefitinib of erlotinib in de afgelopen 30 dagen. Patienten bij wie ziekteprogressie alleen in het centraal zenuwstelsel plaatsvindt komen niet in aanmerking voor de studie.
 4. geen tussentijdse systemische therapie tussen het stoppen van gefitinib of erlotinib en de start van de behandeling in de studie.
 5. beschikbaarheid van voldoende tumor-afgeleid materiaal, zoals vers of gearhiveerd tumor weefsel of pleuravocht van maligne pleurale effusie na progressie van de ziekte op de erlotinib/gefitinib/BIBW 2992
- zie voor de overige criteria pagina 26 van het protocol.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. eerdere behandeling met EGFR specifieke antilichamen
2. ernstige reactie op infuus met monoklaal antilichaam
3. grote chirurgische ingreep binnen 28 dagen en kleine ingreep binnen 14 dagen van de

start van behandeling in de studie

4. radiotherapie minder dan 2 weken voorafgaand aan de start van de behandeling in de studie.

6. Minder dan drie dagen sinds eerdere behandeling met gefitinib of erlotinib

7. Symptomatische hersenmetastasen

8. Andere maligniteiten gediagnosticeerd in de laatste 5 jaar tenzij met curatieve intentie behandeld. Patiënten met inactieve maligniteiten kunnen in aanmerking voor deze studie komen na overleg en overeenstemming tussen onderzoeker en sponsor.

zie verder protocol pagina 26 - 28

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 30-09-2010

Aantal proefpersonen: 40

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: Erbitux

Generieke naam: cetuximab

Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: geen

Generieke naam: afatinib

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-12-2009
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-10-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-10-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-12-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-03-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-09-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-10-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-12-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-12-2012

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO Datum:	16-01-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO Datum:	18-04-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO Datum:	02-08-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO Datum:	24-10-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO Datum:	07-11-2013
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

EudraCT

ClinicalTrials.gov

CCMO

ID

EUCTR2009-015911-42-NL

NCT01090011

NL30193.042.09