

hooggedoseerde, wekelijkse erlotinib na progressie op standaard dosering erlotinib in EGFR-gemuteerde NSCLC patiënten

Gepubliceerd: 06-09-2012 Laatste bijgewerkt: 15-05-2024

Bekijken of dit hooggedoseerde, wekelijkse schema van erlotinib effect heeft bij EGFR-gemuteerde, NSCLC patiënten die progressie hebben gekregen op eerdere TKI's in de standaarddosering.

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

Samenvatting

ID

NL-OMON36916

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

wekelijks hoog-gedoseerd erlotinib

Aandoening

- Ademhalingsorgaan- en mediastinale neoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

longkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Vrije Universiteit Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: erlotinib, NSCLC, progression, pulsatieel

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Disease control rate na 8 weken

Secundaire uitkomstmaten

progressie vrije overleving

toxiciteit

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Standaard dosering en frequentie van erlotinib is 150 mg per dag. Er zijn echter verschillende doseringsschema's onderzocht, waarbij doses tot 2000 mg wekelijks een aanvaardbare toxiciteit profiel. Dit wekelijkse, hoge-doseringsschema is beschreven in een aantal case reports als therapeutische optie voor patiënten met leptomeningeale metastasen. Eén groep analyseerde zelfs een serie van 9 patiënten. Bijwerkingen van de hogere dosis, wekelijks schema zijn vergelijkbaar met de dagelijkse, standaard doseringsschema. Een studie evalueerde erlotinib in doses van 1200 mg, 1600 mg en 2000 mg. Het doseringsschema van 1600 mg drie graad 2 toxiciteit toonde: een patiënt met graad 2 diarree, een patiënt met graad 2 vermoeidheid en een patiënt met graad 2 misselijkheid en / of braken (32). Negen patiënten meldden graad 1 toxiciteit, waarvan de meeste gemelde huiduitslag en diarree.

Aangezien er geen andere therapeutische mogelijkheden voor patiënten met leptomeningeale metastasen van EGFR-gemuteerde NSCLC zijn en de toxiciteit van de hoge dosis pulsatiele doseringsschema aanvaardbaar lijkt, hebben we een aantal patiënten van onze afdeling met dit schema behandeld. Eén patiënt die behandeld werd met dit schema trok onze aandacht in het bijzonder. Het was een vrouwelijke patiënt van 51 jaar oud met EGFR-gemuteerde NSCLC die met EGFR-TKI's werd behandeld sinds 2007 (erlotinib in combinatie met sorafenib, vervolgens enkel erlotinib en tenslotte afatinib in combinatie met cetuximab). Nadat zij progressie ontwikkelde op de behandelcombinatie van afatinib en

cetuximab, werd gestart met cisplatin en pemetrexed, waarvan zij 2 cycli kreeg. Een CT-scan toonde stabiele thoracale ziekte aan, maar zij ontwikkelde leptomeningeale metasases. Er werd besloten om haar te behandelen met erlotinib 1500 mg eenmaal per week en de cytotoxische chemotherapie te behouden. Verrassenderwijs, na 3 wekelijkse doses van de hoge dosis erlotinib bleek er een significante afname van de intrathoracale ziekte. Ook haar neurologische symptomen waren drastisch verbeterd.

Hoewel de moleculaire achtergrond van de tumor van deze patiënt niet bekend is, heeft ongeveer 50% van de patiënten met een activerende EGFR-mutatie na het ontwikkelen van secundaire progressie, de verworven T790M mutatie. Het netto resultaat van deze mutatie is een toename in affiniteit van de EGF-receptor voor ATP waardoor de signaaltransductie via deze route wordt hersteld. Omdat erlotinib een competitieve remmer van de EFG-signalering is, zou in theorie een hogere dosis van het geneesmiddel gevoeligheid voor het geneesmiddel in deze situatie kunnen herstellen.

We willen graag prospectief te evalueren of dit hoge dosis, wekelijks schema van erlotinib activiteit in EGFR-gemuteerde NSCLC patiënten die systemische progressie van de ziekte hebben ontwikkeld, vertoont. Gezien het feit de toxiciteit van deze hogere dosis van erlotinib is aanvaardbaar lijkt, denken we dat het gerechtvaardigd is om dit relatief eenvoudige doseringsschema te evalueren bij deze groep patiënten.

Doel van het onderzoek

Bekijken of dit hooggedoseerde, wekelijkse schema van erlotinib effect heeft bij EGFR-gemuteerde, NSCLC patiënten die progressie hebben gekregen op eerdere TKI's in de standaarddosering.

Onderzoeksopzet

Single-center, open-label

Onderzoeksproduct en/of interventie

Erlotinib 1500 mg wekelijks

Inschatting van belasting en risico

De eventuele risico's zullen uit de bekende bijwerkingen van dit behandelingschema bestaan.

Contactpersonen

Publiek

Vrije Universiteit Medisch Centrum

Boelelaan 1117
Amsterdam 1007MB
NL

Wetenschappelijk

Vrije Universiteit Medisch Centrum

Boelelaan 1117
Amsterdam 1007MB
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 bewezen stadium IV niet-plaveiselcel, niet-kleincellig longkanker
- Patienten met een activerende EGFR mutatie die progressie kregen op erlotinib of gefitinib monotherapie in dagelijkse dosering van 150 mg of 250 mg respectievelijk (patienten met een onbekende mutatiestatus die een respons vertoonden op deze medicamenten van tenminste 6 maanden komen ook in aanmerking)
- Tumor biopsie waardoor EGFR mutatie analyse mogelijk is
- Tenminste 1 meetbare lesie, volgens RECIST criteria
- WHO performance status 0-2
- In staat om het protocol te kunnen en willen volgen
- Niet zwanger of borstvoeding gevend gedurende de studie en het accepteren adequate anticonceptie te willen nemen

- mogelijkheid en bereidheid 'written informed consent' te geven

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- actieve infectie
- andere actieve maligniteit
- grote, recente operatie gehad in afgelopen 4 weken
- behandeling met experimentele middelen
- bekende overgevoeligheid voor erlotinib

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	19-10-2012
Aantal proefpersonen:	50
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Tarceva
Generieke naam:	erlotinib
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 06-09-2012

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 18-09-2012

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

ID: 20474

Bron: Nationaal Trial Register

Titel:

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2012-002951-40-NL
CCMO	NL41220.029.12
OMON	NL-OMON20474