

# Een enkelarmig, multicentrisch, open-label, fase 2-onderzoek naar chemotherapie met gemcitabine/cisplatine plus necitumumab (IMC-11F8) bij de eerstelijnsbehandeling van patiënten met squameuze niet-kleincellige longkanker (NKLK) stadium IV

Gepubliceerd: 20-02-2013 Laatst bijgewerkt: 25-04-2024

Het primaire doel van dit onderzoek is het bepalen van de beste objectieve responspercentages (ORR; volledige respons [CR] + partiële respons [PR]) voor gemcitabine/cisplatine plus necitumumab bij chemotherapie-naïeve patiënten met squameuze NKLK...

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

## Samenvatting

### ID

NL-OMON40000

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

I4X-MC-JFCK

### Aandoening

- Ademhalingsorgaan- en mediastinale neoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

- Luchtwegneoplasmata

**Synoniemen aandoening**

gevorderde squameuze niet-kleincellige longkanker / bepaald type longkanker

**Betreft onderzoek met**

Mensen

**Ondersteuning**

**Primaire sponsor:** Eli Lilly

**Overige ondersteuning:** Eli Lilly and Company

**Onderzoeksproduct en/of interventie**

**Trefwoord:** cisplatine, gemcitabine, Necitumumab, squameuze niet-kleincellige longkanker (NKLK)

**Uitkomstmaten****Primaire uitkomstmaten**

Het primaire doel van dit onderzoek is het bepalen van het ORR. Voor de noemer voor het ORR moet iedere ingeschreven patiënt meegeteld worden die een hoeveelheid onderzoeksgeneesmiddel ontvangt (necitumumab, gemcitabine en/of cisplatine), die een volledige radiografische beoordeling bij baseline heeft en die post-baseline ten minste 1 volledige radiografische beoordeling ondergaat. Van de patiënten die bij de noemer geteld worden, bevat de teller diegenen met een beste tumorrespons voor PR of CR.

Werkzaamheid: voor deze definities is de datum van inschrijving voor het onderzoek gelijk aan de datum van de eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel (necitumumab, gemcitabine en/of cisplatine).

\* Om de 6 weken ( $\pm$  3 dagen) wordt de tumorrespons door de onderzoeker overeenkomstig RECIST 1.1 vastgesteld, met een bevestigende beoordeling voor

patiënten met objectieve beoordeling van Partial Response (PR) of Complete Response (CR) bij het volgende geplande vaste tijdstip voor beeldvorming (d.w.z. na 6 weken  $\pm$  3 dagen).

### **Secundaire uitkomstmaten**

- \* De OS wordt gedefinieerd als de periode van inschrijving voor het onderzoek tot aan het moment van overlijden.
- \* De PFS wordt gedefinieerd als de periode van de datum van inschrijving voor het onderzoek tot aan de datum van radiografisch gedocumenteerde PD of tot aan overlijden (afhankelijk van wat het eerst plaatsvindt), ongeacht de oorzaak.
- \* De DCR wordt gedefinieerd als de beste tumorrespons voor PR, CR of SD.
- \* De CTS wordt gedefinieerd als het maximale verbeteringspercentage in het totale aantal doelwitlaesies.

Veiligheid: De veiligheid van necitumumab in combinatie met chemotherapie middels gemcitabine/cisplatine zal worden beoordeeld op basis van de gemelde SAE's, AE's, metingen van de vitale functies, de uitslagen van electrocardiogrammen en laboratoriumonderzoek. De National Cancer Institute \* Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE), versie 4.0, zal dienst doen als referentiedocument voor het kiezen van de juiste terminologie voor en het graderen van de ernst van alle AE's en andere symptomen. Deze gegevens worden verzameld als aanvulling op de woordelijke tekst waarmee het AE is omschreven. Naast het verzamelen van de woordelijke beschrijvingen van AE's, de CTCAE-term en de CTCAE-graad van ernst zal de opdrachtgever of de daartoe aangewezen partner daarnaast woordelijke beschrijvingen van bijwerkingen in kaart brengen, gebaseerd op de overeenkomstige terminologie in de MedDRA\*

(Medical Dictionary for Regulatory Activities).

Farmacokinetiek: Om de serumconcentraties van necitumumab te bepalen, wordt op de volgende tijdstippen bij de patiënten bloed afgenomen: voorafgaand aan de eerste infusie op dag 1 van cyclus 1, 2, 3, 4, 5 en 6 en dag 8 van cyclus 1, aan het eind van de infusie op dag 1 van cyclus 1, 3 en 5, bij het veiligheidsbezoek na 30 dagen en in geval van overgevoeligheidsreacties of infusiegerelateerde reacties.

Immunogeniciteit: Er wordt een analyse van de antilichamen tegen necitumumab (immunogeniciteit) uitgevoerd op basis van bloed dat op de volgende tijdstippen bij patiënten is afgenomen: voorafgaand aan de eerste infusie met necitumumab op dag 1 van cyclus 1, 2, 4 en 6, bij het veiligheidsbezoek na 30 dagen en in geval van overgevoeligheidsreacties of infusiegerelateerde reacties.

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

Necitumumab (LY3012211; IMC-11F8) is een recombinant humaan monoklonaal antilichaam (mab) van immunoglobuline G, subklasse 1, dat de bindingsplaats voor liganden van de epidermale groeifactorreceptor (EGFR) blokkeert. De EGFR behoort tot de humane EGFR-familie van tyrosinekinasen. EGFR-activatie leidt tot stimulatie van tyrosinekinase-afhankelijke signaaltransductieroutes, wat kan bijdragen aan neoplastische transformatie en tumorgroei. Inhibitie van de EGFR-route in cellen kan leiden tot verstoring van het verloop van de celcyclus en mitose en blokkeert het inhiberende effect op apoptose. EGFR-inhibitie kan ook leiden tot de afname van de angiogenese vanwege de effecten op de productie van angiogenetische factoren.

Necitumumab heeft in vivo antitumoractiviteit getoond tegen diverse humane xenografttumoren, waaronder niet-kleincellige longkanker (NKLK). Fase 1- en fase 2-onderzoeken naar het geneesmiddel necitumumab hebben informatie opgeleverd omtrent de veiligheid en verdraagbaarheid bij klinisch relevante doses, met voorlopig bewijs van klinische werkzaamheid bij diverse humane kankersoorten. Tijdens diverse gerandomiseerde onderzoeken in klinische

settings is de haalbaarheid aangetoond van het toedienen van op EGFR gerichte mab's in combinatie met een standaard, op platina gebaseerd doublet bij de eerstelijnsbehandeling van gevorderde NKLK. Er zijn twee gerandomiseerde fase 3-onderzoeken uitgevoerd met cetuximab in combinatie met vinorelbine/cisplatine (FLEX; Pirker et al. 2009) of carboplatine/taxaan (BMS-099; Lynch et al. 2010) als de chemotherapeutische achtergrond. De toevoeging van cetuximab aan beide regimes leidde in beide onderzoeken tot een statistisch significante verbetering in het beste algehele responspercentage (volledige respons [CR] + partiële respons [PR]), maar niet in de progressievrije overleving (PFS). Tijdens FLEX werd een significante verlenging van de algehele overleving (OS) met statistische significantie waargenomen. De analyse van beide onderzoeken op basis van histologische subtypes liet - vergeleken met alleen chemotherapie - voor de cetuximab-bevattende regimes een meer uitgesproken trend zien in de verbetering van de OS bij het plaveiselcelcarcinoom (hazard ratio [HR] 0,80 [FLEX], HR 0,87 [BMS-099]) dan bij het adenocarcinoom (HR 0,94 [FLEX], HR 0,89 [BMS-099]). Volgens de huidige richtlijnen van het National Comprehensive Cancer Network (NCCN) is de gecombineerde chemotherapie van gemcitabine en cisplatine een voorkeursbehandeling voor patiënten met squameuze NKLK. Dit enkelarmige fase 2-onderzoek wordt uitgevoerd ter beoordeling van het objectieve responspercentage, de OS, PFS, de disease control rate (DCR) en de verandering in tumorgrootte (CTS) die gepaard gaan met de onderzoeksbehandeling met gemcitabine/cisplatine plus necitumumab bij chemotherapie-naïeve patiënten met squameuze NKLK in stadium IV.

## **Doel van het onderzoek**

Het primaire doel van dit onderzoek is het bepalen van de beste objectieve responspercentages (ORR; volledige respons [CR] + partiële respons [PR]) voor gemcitabine/cisplatine plus necitumumab bij chemotherapie-naïeve patiënten met squameuze NKLK stadium IV.

De secundaire doelstellingen van dit onderzoek zijn:

- \* beoordelen van de OS, PFS, DCR en CTS;
- \* beoordelen van het veiligheidsprofiel van necitumumab in combinatie met chemotherapie met gemcitabine/cisplatine;
- \* karakteriseren van de farmacokinetiek van necitumumab; en
- \* vaststellen van de immunogeniciteit van necitumumab.

## **Onderzoeksopzet**

Onderzoeksopzet: Een enkelarmig, multicentrisch, open-label fase 2-onderzoek bij 60 patiënten met squameuze NKLK in stadium IV (Staging Manual [handleiding stadiëring] van de American Joint Committee on Cancer [AJCC], 7e druk) die nog niet eerder chemotherapie voor NKLK hebben ondergaan. Alle ingeschreven patiënten ontvangen een eerstelijnsbehandeling met necitumumab plus chemotherapie die bestaat uit gemcitabine en cisplatine.

Een behandelcyclus wordt gedefinieerd als een periode van 3 weken.

De onderzoeksbehandeling, bestaande uit necitumumab plus gemcitabine/cisplatine, zal maximaal 6 cycli duren (of tot aan radiografische documentatie van ziekteprogressie [PD], toxiciteit die stopzetting vereist, niet-naleving van het protocol of intrekking van de toestemming). Patiënten met als respons een stabiele ziekte (SD) of beter na het voltooien van 6 cycli met de onderzoeksbehandeling blijven necitumumab ontvangen tot aan radiografische documentatie van PD, toxiciteit die stopzetting vereist, niet-naleving van het protocol of intrekking van de toestemming. Tot aan de radiografische documentatie van PD is aanvullende antikankertherapie niet toegestaan.

Indien toxiciteit leidt tot een onderbreking van enkele of alle componenten van de onderzoeksbehandeling, mogen deze componenten voor maximaal 6 weken opgeschort worden na dag 1 van de meest recente behandelcyclus. Als een patiënt meer dan 6 weken na dag 1 van de meest recente cyclus niet behandeld kan worden met een bepaald onderzoeksmiddel, wordt dat middel permanent stopgezet. Patiënten die de onderzoeksbehandeling om een andere reden dan PD staken, blijven om de 6 weken ( $\pm$  3 dagen)- tot PD - radiografische tumorbeoordelingen ondergaan.

Alle patiënten krijgen tot aan overlijden of voltooiing van het onderzoek ongeveer om de 3 maanden een nacontrole op overleving en eventuele verdere antikankerbehandelingen. Voltooiing van het onderzoek is gedefinieerd als het moment waarop de database voor het klinische onderzoek is gesloten en de opdrachtgever heeft bepaald dat de beschikbare gegevens voldoende zijn voor hoofdanalyses.

Een radiografische beoordeling van de ziekte bij baseline wordt binnen 21 dagen voorafgaand aan de eerste dosis van de onderzoeksbehandeling uitgevoerd. Patiënten ondergaan om de 6 weken ( $\pm$  3 dagen) na de eerste dosis van de onderzoeksbehandeling, ongeacht eventuele vertragingen in de behandeling, een radiografische beoordeling (computertomografie of magnetic resonance imaging) van de ziekte-toestand totdat er radiografisch bewijs is van PD zoals omschreven door de Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST 1.1).

Informatie over bijwerkingen (AE\*s) wordt verzameld tot minimaal 30 dagen nadat besloten is om met de onderzoeksbehandeling te stoppen en totdat het voorval is opgelost of opgehelderd. Minimaal 30 dagen (+ 0-7 dagen) na het besluit tot stopzetting vindt een veiligheidsbezoek bij 30 dagen plaats. Na het veiligheidsbezoek bij 30 dagen wordt alleen nog maar informatie verzameld over nieuwe en aanhoudende ernstige bijwerkingen (SAE's) die naar men meent verband houden met de onderzoeksbehandeling.

## **Onderzoeksproduct en/of interventie**

Necitumumab DP is een steriele, conserveermiddelvrije, intraveneuze (i.v.) infusie, verstrekt in flacons van 50 ml voor eenmalig gebruik met 16 mg/ml (800 mg/50 ml) van het middel en toegediend in een dosis van 800 mg op dag 1 en 8 van iedere cyclus van 3 weken. Een behandelcyclus wordt gedefinieerd als 3 weken, met om de 6 weken ( $\pm$  3 dagen) een radiografische beoordeling van de tumorrespons. Patiënten worden volgens de hierboven beschreven onderzoeksopzet behandeld tot aan radiografische documentatie van PD

overeenkomstig RECIST 1.1, toxiciteit die stopzetting vereist, intrekking van de toestemming of totdat voldaan wordt aan andere terugtrekkingscriteria.

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

Er zijn risico's verbonden aan het gebruik van het onderzoeksgeneesmiddel necitumumab, en de geneesmiddelen Gemzar en Cisplatine. Een overzicht treft u in aanhangsel 3 van de patienteninformatie brochure. Risico's die verband houden met de onderzoeksprocedures: rontgenstraling, CT (reactie op contrastvloeistof), MRI (metalen objecten in het lichaam, claustrofobie), complicaties die verband houden met puncties voor bloedtesten. Deze worden toegelicht in aanhangsel 3 van de Patienten informatie brochure. Necitumumab (IMC-11F8), Gemzar en Cisplatine en de combinatie van de studie medicatie en onderzoeksprocedures kunnen ook andere onbekende risico's met zich meebrengen.

## **Contactpersonen**

### **Publiek**

Eli Lilly

Lilly Corporate Center N/A  
Indianapolis IN46285  
NL

### **Wetenschappelijk**

Eli Lilly

Lilly Corporate Center N/A  
Indianapolis IN46285  
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 of cytologisch bevestigde squameuze NKLK;  
Ziekte in stadium IV ten tijde van opname in het onderzoek, gebaseerd op de 7e druk van de AJCC;  
Meetbare ziekte bij opname in onderzoek, zoals gedefinieerd door RECIST 1.1;  
De patiënt heeft een performancestatus-score van 0-1 volgens de Eastern Cooperative Oncology Group, de patiënt heeft een geschatte levensverwachting van ten minste 12 weken en zal, naar het oordeel van de onderzoeker, ten minste 2 behandelingscycli kunnen afmaken.

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

Niet-squameuze NKLK;  
Eerdere antikankertherapie met monoklonale antilichamen, signaaltransductieremmers of therapieën gericht op de EGFR, de vasculaire endotheliale groeifactor (VEGF) of VEGF-receptor;  
Eerdere chemotherapie voor NKLK;  
Grote operatie of heeft in de 4 weken voorafgaand aan inschrijving voor het onderzoek een experimentele behandeling ondergaan;  
Thoraxbestraling binnen 12 weken voorafgaand aan randomisatie (met uitzondering van palliatieve bestraling van botlaesies, hetgeen is toegestaan);  
Hersenmetastasen die symptomatisch zijn of verder moeten worden behandeld met steroïden of anticonvulsiva. (Patiënten die ten minste 4 voor de start van de behandeling radiotherapie voor hersenmetastasen hebben voltooid, die nu niet-symptomatisch zijn en geen behandeling met steroïden of anticonvulsiva nodig hebben gehad in de twee weken voor de start van de behandeling, komen in aanmerking).

## 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: | 24-06-2013            |
| Aantal proefpersonen:   | 7                     |
| Type:                   | Werkelijke startdatum |

## In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

|                 |                                                        |
|-----------------|--------------------------------------------------------|
| Soort:          | Geneesmiddel                                           |
| Merknaam:       | cisplatine                                             |
| Generieke naam: | cisplatine                                             |
| Registratie:    | Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering |
| Soort:          | Geneesmiddel                                           |
| Merknaam:       | Gemzar                                                 |
| Generieke naam: | gemcitabine                                            |
| Registratie:    | Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering |
| Soort:          | Geneesmiddel                                           |
| Merknaam:       | necitumumab                                            |
| Generieke naam: | necitumumab                                            |

## Ethische beoordeling

|                     |                                                               |
|---------------------|---------------------------------------------------------------|
| Goedgekeurd WMO     |                                                               |
| Datum:              | 20-02-2013                                                    |
| Soort:              | Eerste indiening                                              |
| Toetsingscommissie: | MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein) |

|                     |                                                               |
|---------------------|---------------------------------------------------------------|
| Goedgekeurd WMO     |                                                               |
| Datum:              | 13-03-2013                                                    |
| Soort:              | Eerste indiening                                              |
| Toetsingscommissie: | MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                               |
| Datum:              | 21-10-2013                                                    |
| Soort:              | Amendement                                                    |
| Toetsingscommissie: | MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                               |
| Datum:              | 22-10-2013                                                    |
| Soort:              | Amendement                                                    |
| Toetsingscommissie: | MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                               |
| Datum:              | 14-01-2014                                                    |
| Soort:              | Amendement                                                    |
| Toetsingscommissie: | MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                               |
| Datum:              | 11-02-2014                                                    |
| Soort:              | Amendement                                                    |
| Toetsingscommissie: | MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                               |
| Datum:              | 31-07-2014                                                    |
| Soort:              | Amendement                                                    |
| Toetsingscommissie: | MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                               |
| Datum:              | 18-08-2014                                                    |
| Soort:              | Amendement                                                    |
| Toetsingscommissie: | MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein) |

## 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  | EUCTR2012-003201-96-NL |
| CCMO     | NL42363.060.12         |